

I型インターフェロンによるT細胞減少と加齢との関連

[1] 組織

代表者：佐藤 浩二郎
(自治医科大学内科学講座)
対応者：小笠原 康悦
(東北大学加齢医学研究所)
分担者：
肥田 重明 (名古屋市立大学薬学研究科)

研究費：物件費 20 万円

[2] 研究経過

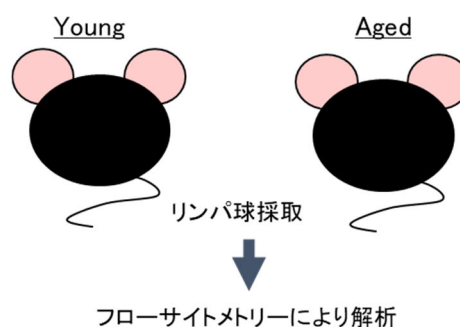
免疫系は、胸腺で教育を受けた T 細胞が、自己、非自己の選択を行い、感染症などの病原体から身体を守っている。加齢に伴って胸腺が萎縮することが知られ、自己、非自己の選択のゆるみが生じることが報告されている。また、加齢に伴い、ウイルス感染の重症化や自己免疫疾患の発症など、免疫系の異常がみられるがその原因はよくわかっていない。ウイルス感染などの際に産生される I 型インターフェロン(IFN)は、末梢血中のリンパ球を減少させる。これは単なるリンパ球の translocation によるものだけでは説明がつかない。実際、ウイルス感染を mimic する Poly I-C の腹腔内投与により、骨髓血の有核細胞数は著減し、胸腺も著明に萎縮するが、この現象の意義は明らかになっていない。本研究は、IFN によって萎縮する胸腺の分子機構を追究し、加齢に伴って起こる胸腺萎縮との関係を明らかにすることを目的として研究を行った。

以下、研究活動状況の概要を示す。

本年度は、新型コロナウイルスの蔓延により、東北大学への来学による共同研究打ち合わせはできなかった。そのため、e-mail や電話、web ミーティングを活用して3か月に1度程度の頻度で研究打ち合わせを行った。また、新型コロナウイルスによる研究自粛期間もあったことから、研究の進捗状況は当初計画どおりにはなっていない。

加齢医学研究所で提供している加齢マウスの供与を受け、脾臓、胸腺のリンパ球の解析を進めた。本年度は、加齢マウスと若年マウスでの、T細胞の割合、表面抗原の解析を進めた。

1): 無刺激のT細胞の変化



2): IFN誘導剤によるT細胞の変化

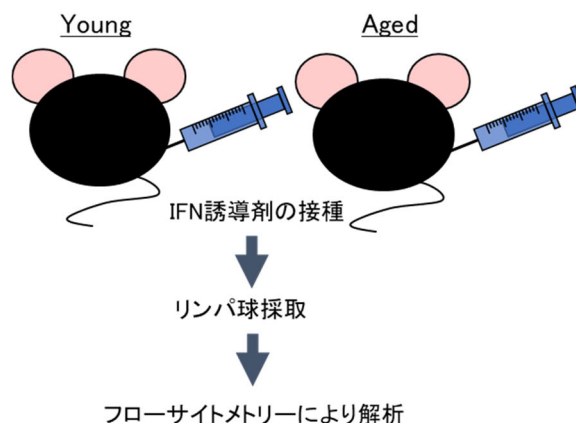


図1: 実験概要

[3] 成果

(3-1) 研究成果

本年度は、加齢医学研究所から提供を受けた加齢マウス、および若年マウスを用いて、脾臓による T 細胞のリンパ球の割合をフローサイトメトリーにて解析した。若年マウスとして3か月齢、加齢マウスとして24か月齢の C57BL/6 マウスを用いて検討した。本研究により、以下に示す研究成果を得た。

まず第1に、ヘルパー T 細胞とされる CD4 陽性 T 細胞のリンパ球に対する割合を調べたところ、若年マウスでは、23.6%存在するのに対し、加齢マウスでは、12.7%であり約半分に減少していた。

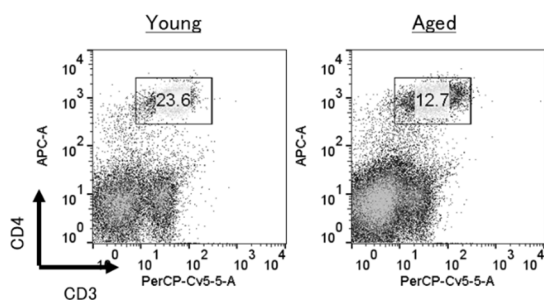


図2 CD4陽性T細胞のリンパ球に対する割合

第2に、キラーT細胞とされるCD8陽性T細胞のリンパ球に対する割合を調べたところ、若年マウスでは13.4%であるのに対し、加齢マウスでは、8.7%であった。CD8陽性T細胞の割合の減少は、CD4陽性T細胞のものよりも減少の割合は小さかったが、CD4、CD8のどちらのT細胞でも、加齢マウスでは減少していることが明らかになった。

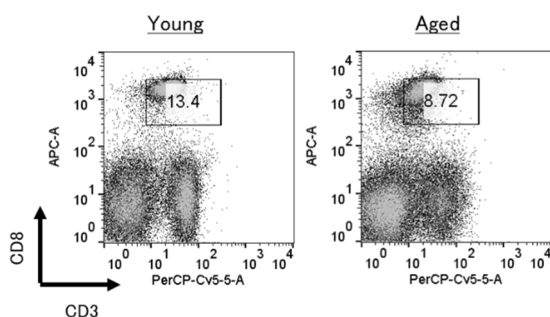


図3 CD8陽性T細胞のリンパ球に対する割合

第3に、活性化T細胞や、メモリー型T細胞に発現するCD44分子、ならびに、活性化T細胞や疲弊化したT細胞で発現が認められるPD-1分子について、その発現を検討した。

まず、CD4陽性T細胞における、CD44、PD-1の発現を調べた。若年マウスにおいて、CD44陽性、PD-1陰性細胞は16%であった。CD44陽性、PD-1陽性細胞は、0.7%であった。それに対し加齢マウスにおいては、CD44陽性、PD-1陰性細胞は49.6%であり、CD44陽性、PD-1陽性細胞は、9.2%であった。このように、加齢マウスにおいては、CD44陽性細胞、PD-1陽性細胞の割合が顕著に増加していることが明らかになった。

さらに、CD8陽性T細胞における、CD44、PD-1の発現を調べた。若年マウスにおいて、CD44陽性、PD-1陰性細胞は14.7%であった。CD44陽性、PD-1陽性細胞は、0.1%であった。それに対し加齢マウスにおいては、CD44陽性、PD-1陰性細胞は60.3%、CD44陽性、PD-1陽性細胞は、0.6%であった。CD4陽性T細胞においても、CD8陽性T細胞においても、加齢

マウスにおいては、CD44陽性細胞、PD-1陽性細胞の割合が顕著に増加していることが半明した。

CD44陽性PD-1陰性細胞は、活性化した後の細胞であり、メモリー細胞が含まれると考えられる。若年マウスに比べ、加齢マウスでこの細胞集団の割合が増加していることから、加齢により、メモリー細胞が増加したものと考えられる。また、CD44陽性PD-1陽性細胞は、抗原に出会ったことがあるT細胞の集団と考えられる。この細胞集団も加齢マウスで増加していることが明らかになった。このように、加齢マウスでは、いろいろな環境因子により免疫反応が蓄積されて、メモリー型細胞の割合が増えているものと考えられた。

(3-2) 波及効果と発展性など

本共同研究により、学外研究者との交流が飛躍的に活性化した。現時点で、公的研究費の共同申請には至っていないが、本共同研究での交流を通じ、今後、大型研究費への申請に結び付けていきたいと考えている。また、本共同研究で明らかになった加齢マウスによるT細胞の細胞集団の変化の成果は、萌芽的研究の発見に結びつく結果と考えられた。今回はIFNによるT細胞集団の変化については調べることができなかったが、今後、IFNによる影響を調べることで、さらなる発展があるものと期待される。

[4] 成果資料 成果発表なし。