

課題番号 31

自己免疫応答の加齢変動の解析

[1] 組織

代表者：宮寺 浩子

(筑波大学医学医療系)

対応者：小笠原 康悦

(東北大学加齢医学研究所)

研究費：物件費 15 万円

[2] 研究経過

自己免疫疾患は免疫系が自己の細胞を異物と認識して攻撃することで引き起こされるが、根本的な機序は不明である。発症時期は個体間で著しく異なり、若年発症する個体、加齢後に発症する個体が認められる。免疫系は自己と非自己の区別を基本とし、セントラルトレランスにより自己の組織に対して寛容状態になっている。セントラルトレランスを担う胸腺は加齢とともに萎縮することから、自己と非自己の区別の曖昧さは、若年個体、加齢個体とは異なる可能性がある。すなわち、若年発症個体、加齢後に発症する個体では、自己免疫疾患発症に至る機序や発症後の免疫細胞の動態・機能が異なることが想定される。しかし、自己・非自己認識能と加齢との関係については、十分な知見は蓄積されていない。

本研究で対象とする non-obese diabetic (NOD) マウスは、1 型糖尿病の自然発症モデルとして知られている。1 型糖尿病は、インスリンなど膵自己ペプチドを提示する主要組織適合性抗原 (major histocompatibility complex クラス II (MHC II)) を認識する T 細胞が膵臓に浸潤し、膵島のインスリン産生細胞 (β 細胞) を破壊することで発症に至る (図)。

NOD マウスは雌の 8 割以上の個体が 40 週齢以下で 1 型糖尿病を自然発症するが、5%ほどの個体は高齢(40 週齢以上)、または超高齢 (80 週齢以上) で発症に至る。全般的には若年発症の場合は病態の進行が速く (血糖値の急激な上昇が認められることから、膵島に対する自己免疫応答が急速に進行していることが推測される)、高齢・超高齢で発症する場合は進行がゆるやかである (血糖値が正常値を超えるが、その後、さらなる血糖値の上昇が認められない状態が長期間、維持される)。このことから高齢個体では、膵島への自己免疫応答の開始後、その進行が停止または抑制され

ていると推測される。NOD マウスは遺伝背景が均一であり、同じ生活環境下にあるにも関わらず、このような自己免疫発症時期の個体差や、加齢に伴う免疫応答の変動が生じることから、獲得免疫系と加齢との関係を研究する上で最適な疾患モデルであるといえる。

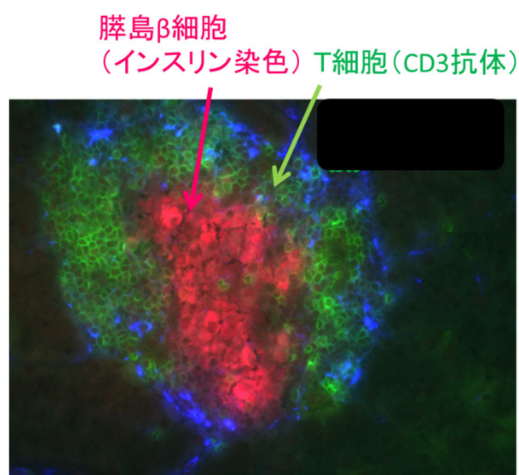


図 マウス膵島への T 細胞の浸潤

1 型糖尿病発症後の NOD マウス膵臓のインスリン染色、T 細胞染色像を示す。

本研究は、若年・高齢発症個体間の免疫反応の違いを明らかにすることを目的として行い、膵臓浸潤 T 細胞の受容体 (TCR) 配列解析を加齢研究所生体防御学分野との協力により実施した。令和 3 年度は、新型コロナウイルスの蔓延により東北大学における共同研究打ち合わせはできなかった。そのため、打ち合わせはメールにて行い、データ解析は対応者 (東北大学・加齢医学研究所・小笠原康悦) が管理するサーバ上で行った。

[3] 成果

(3-1) 研究成果

NOD マウスは、ヒトと同様、MHC II 遺伝子と関連して 1 型糖尿病を自然発症する。前述のように、NOD マウス (雌) の 8 割以上の個体は 1 型糖尿病を若年発症するが、少数の個体は 40~90 週齢で発症し、ごく少数の個体は生涯 (100 週齢以上)、1 型糖尿病を発症しない。発症時期の個体差が生じる要因の一つとして、加齢による獲得免疫系の変化と、それに伴う各免疫細胞の機能変化、例えば、MHC II が提示する自

己抗原を認識する T 細胞の機能性の違いが生じていることなどが想定される。これらについて手がかりを得るため、本研究では自己免疫疾患と TCR 多様性との関係および、加齢による TCR レパトアの変動を明らかにすることを目的として、NOD マウスの TCR 配列解析を行った。具体的には、NOD マウスの 1 型糖尿病発症個体・非発症個体での脾臓および膵臓浸潤 CD4 陽性 T 細胞の TCR 配列の解析を行い、膵臓浸潤 CD4 陽性 T 細胞では脾臓と比べて T 細胞レパトアの多様性が低く、特定の複数の配列が集積していることを見出した。このことから、1 型糖尿病を発症した NOD マウスの膵臓では、少種類の T 細胞がクローナルに増殖していることが推測された。また、各 T 細胞の TCR α 、TCR β 鎖ペアの配列と組み合わせを明らかにするため、TCR レパトア解析を実施した各個体について、膵臓浸潤 T 細胞を採材、凍結保存した。さらに、若年発症、高齢発症個体の TCR 配列解析を行った。これらの結果については現在、データ解析中である。

(3-2) 波及効果と発展性など

加齢により獲得免疫応答が変化することは知られているが、その機序は完全に解明されていない。本研究では、自己抗原および、発症に至る過程の解明が比較的進んでいる 1 型糖尿病モデルマウスを用いることにより、若年発症・高齢発症における自己免疫反応に関わる免疫細胞の量的・質的な違いを見出すことが出来る可能性がある。一連の研究により、ヒトにおける自己免疫疾患、ワクチン応答、がん免疫、アレルギー等の加齢による変化を明らかにする上で有用な知見が得られると期待される。

NOD マウスは、自己免疫疾患の研究に広く用いられているが、その免疫トレランスについてはよくわかっていない。TCR レパートリー解析は、歴史的に行われてきた解析ではあるが、網羅的な解析は、次世代シーケンサーが登場してから発展した解析方法である。NOD マウスを用いて、網羅的 TCR レパートリー解析を行うことにより、これまで知られていなかった病原性 T 細胞受容体の特定や、制御性 T 細胞受容体の特定ができる可能性がある。さらに、本研究で用いるマウスモデルでは加齢後に発症した場合は病態の進行が緩やかであるため、その機序を明らかにすることで、若年発症個体における病態進行を制御する方法について、知見を得られる可能性がある。このように、個体の老化に伴う免疫変動を自己免疫疾患発症メカニズムの分子機序という観点から捉えることで、免疫系の加齢変化についての有用な知見が得られると期待される。

[4] 成果資料
該当なし (投稿準備中)