

加齢に伴う獲得免疫系応答の多様性と量的変動の解析

[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)

分担者：なし

研究費：物件費 20 万円，旅費 0 円

[2] 研究経過

獲得免疫応答は若年期と高齢期では質的・量的に異なることが知られている。このことは様々な免疫疾患（慢性 B 型肝炎、食物アレルギー、花粉症、ワクチン副反応など）の発症率・病態が若年・高齢个体間で異なることから推測される。本研究では自己免疫疾患をモデルとして、免疫系の加齢による質的・量的変動を明らかにすることを目的とする。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である。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。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、約 5-10% 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。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、膵臓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。一方、高齢・超高齢で発症する場合は、血糖値が正常値を超えた後、さらなる血糖値の上昇が認められない状態が長期間、維持される場合が多いことから、高齢个体では膵臓への自己免疫応答の開始後、その進行が停止または抑制する何等かの機序が働い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。

本研究では若年・高齢発症个体間の自己免疫反応の

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。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合わせは実施できなかったため、打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。図に本研究の概要を示す。

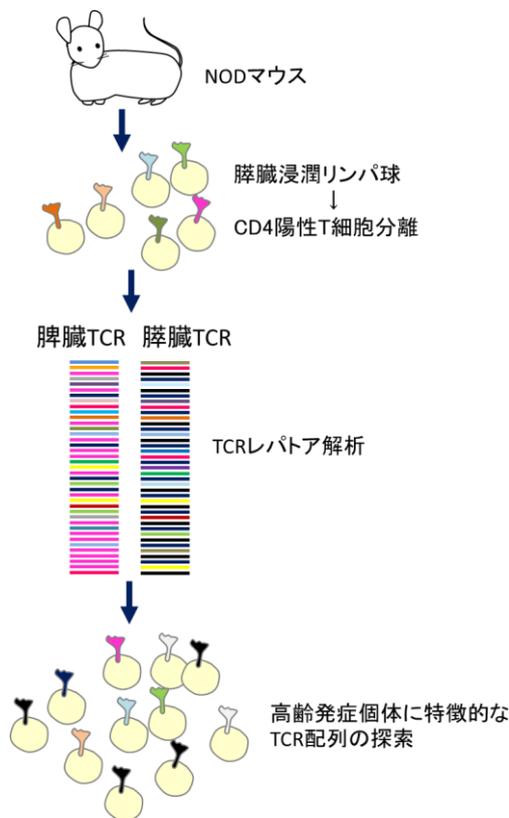


図 膵浸潤 T 細胞の TCRレパトア解析

[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。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や、サイトカインおよびその受容体の発現亢進・抑制が関与していると推測される。これらについての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。これまでに、約 20 個体について膵臓浸潤 CD4 陽性 T 細胞の TCR 配列解析を実施した。この中には 60-79 週齢、80-122 週齢での発症個体も含まれる。

また、膵臓浸潤 T 細胞が認識する抗原ペプチドおよび、若年・高齢発症個体間で自己抗原の違いの有無を明らかにするために、抗原ペプチド推定に用いる実験系を構築するとともに、若年・高齢発症マウスに特徴的な抗原の同定および、抗原特異的 T 細胞を同定・単離するための実験系の予備検討を行った。

(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の量的・質的な違いを見出すことが出来る可能性がある。これらの知見から、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の機序は完全に解明されていない。近年、インスリンペプチドの融合型を認識する TCR 配列の同定、結晶構造が複数、報告された (Wang *et al.* (2019) *Sci Immunol*; Erausquin, *et al.* (2022) *Front. Immunol.* 2022)。本研究で解析対象とする変異系統において、これらの TCR 配列の有無や、病態進行への関わりを明らかにする必要がある。また、網羅的 TCR レパトア解析により、これまで知られていなかった病原性 T 細胞受容体や、制御性 T 細胞受容体を特定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。

本研究の成果は学会、論文とも発表していないため、現時点では学外・海外研究者との交流には至っていないが、成果公表後は海外での研究発表や共同研究などに発展する可能性がある。

[4] 成果資料

該当なし (投稿準備中)