

課題番号 54

加齢による慢性炎症性疾患発症と常在細菌由来分子の解析

[1] 組織

代表者：向井中 玲菜
(名古屋市立大学薬学研究科)

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)
石川 怜 (名古屋市立大学)

研究費：物件費 8 万 5 千円、旅費 1 万 5 千円

[2] 研究経過

超高齢化が進んでいるわが国では、新興感染症や再興感染症などと併せて、慢性疾患が公衆衛生上の問題になることが危惧されている。加齢という観点からも免疫応答を理解し、感染症や慢性疾患の予防・治療への応用が重要であると考えられる。これまで加齢に伴う免疫制御変化の分子機構についてはほとんど明らかになっていない。そのため、自発性慢性炎症のモデル動物の病態解析や新規治療法の開発は、近年ますますその重要性を増している。本共同研究では、免疫応答で重要な役割を果たす T 細胞と皮膚組織や所属リンパ節に存在する免疫細胞に着目して、加齢に伴う炎症性疾患への影響とその分子機構を明らかにする。

申請者らは、これまでに感染防御に関与する転写因子やシグナル伝達の遺伝子変異マウスを用いて、感染症や慢性疾患における免疫制御機構について解析を行ってきた。IFN 制御因子 (IFN regulatory factor, IRF)・2 遺伝子欠損マウス (*Ir2*^{-/-}) では、約 10 週齢から脱毛、20 週齢で潰瘍ができるなど、加齢に伴い皮膚炎を発症し、慢性炎症の病態を呈する。申請者らのグループは、これまでに、このモデルマウスを用いてサイトカインの観点から皮膚炎症の研究を進めてきた。しかしながら、この IFN 制御因子は、全身で発現しているにもかかわらず、皮膚特異性の炎症を発症する。このことから皮膚特異的な T 細胞による抗原認識が重要であることが予想されるが、詳細な分子機構は明らかになっていない。IFN 誘導遺伝子の発現制御に重要な IRF・2 が生体の様々な恒常性維持に重要な役割

を果たしていることに注目し、I 型 IFN システムの破綻が T 細胞依存的な炎症性皮膚を発症させることを明らかにした。

また、皮膚常在細菌叢のバランスが破綻することでアトピー性皮膚炎など慢性炎症の悪化につながると考えられている。皮膚常在細菌の 1 つであるブドウ球菌が産生する分子が、T 細胞やマスト細胞に作用する可能性が免疫応答に影響を与える可能性がある。これらの常在細菌由来分子による病態への影響も考慮するため、細菌由来分子と免疫細胞の相互作用について検討した。現在、皮膚炎発症の詳細な免疫分子機序を明らかにするために、慢性炎症に関連する種々の免疫細胞とそれらに発現する受容体および転写因子の関与について、遺伝子改変マウスを作成し、皮膚炎症の発症と進行について解析する計画を立てた。

さらに *Ir2*^{-/-} マウスの皮膚炎発症には、CD8⁺ T 細胞が重要な役割を果たすことをすでに報告している。そこで T 細胞に着目して、共同研究先である貴学東北大学加齢医学研究所 (小笠原康悦教授) と協力して、さらに詳細な T 細胞の受容体の解析を進めることにした。

以下、研究活動状況の概要を示す。

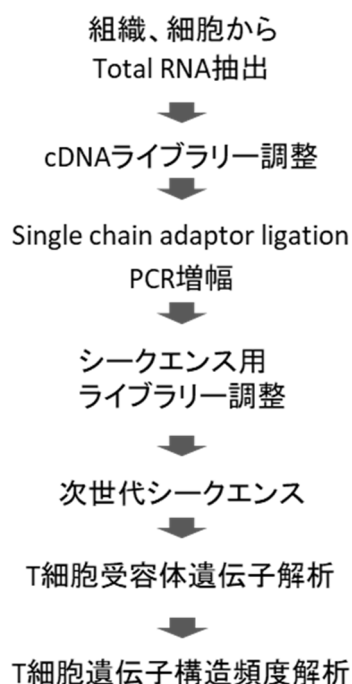


図1 T細胞受容体解析の流れ

本年度は、受け入れ研究者である小笠原教授と e-mail や電話、web ミーティングを活用して、1 か月に 1 度程度の頻度で研究打ち合わせを行った。

[3] 成果

(3-1) 研究成果

皮膚常在細菌由来分子による免疫応答への影響

皮膚常在細菌の 1 つである黄色ブドウ球菌由来分子が、T 細胞やマスト細胞に発現する CD43 に結合して免疫応答に影響を与えることを明らかにした。これらの常在細菌由来分子による病態への影響も考慮する必要があることが示唆された。

現在、卵白アルブミン特異的な T 細胞受容体トランスジェニックや遺伝子改変マウスを用いて、ヘルパー T 細胞のバランスについて、*in vitro* で検討を行っている。

皮膚炎関連 T 細胞受容体 (TCR) の同定

皮膚炎で特定の TCR を発現している T 細胞から、この T 細胞受容体遺伝子の α 、 β 鎖候補遺伝子をクローニングし、この T 細胞受容体レポーター細胞の樹立を行う予定である。皮膚炎症誘導 T 細胞は、自己抗原を認識する可能性と常在細菌由来分子を認識している可能性がある。皮膚常在細菌である表皮ブドウ球菌や黄色ブドウ球菌由来の分泌タンパク質を T 細胞が認識している可能性もあることから、リコンビナントタンパク質の作成も並行して行い、抗原の同定も試みる。

(3-2) 波及効果と発展性など

本共同研究は、学外研究者との相互交流によって活性化することができた。また、本研究で開発したレポーター細胞を用いて、応募者らが開発予定の新規医薬品に対し、評価する研究を進めている。このシーズをもとに大型研究費として AMED へ共同で応募を行った。

[4] 成果資料

1. Kawano S, Noda C, Itoh S, Urabe A, Fujii C, Ogawa I, Suzuki R, Hida S.; Staphylococcal superantigen-like protein 3 triggers murine mast cell adhesion by binding to CD43 and augments mast cell activation.

Genes Cells, 29, 397-341, 2024

2. Morikawa A, Togawa K, Mukainaka R, Kitano T, Itoh S, Taki S, Hida S.; Establishment of a Reporter System to Monitor FcR γ -Dependent Activation of NFAT.

BPB Reports 7, 110-115, 2024