

課題番号 36

加齢による皮膚特異的 T 細胞の蓄積と 慢性炎症性皮膚疾患の解析

〔1〕組織

代表者：石川 怜

(名古屋市立大学・大学院薬学研究科・衛生化学)

対応者：小笠原 康悦

(東北大学 加齢医学研究所)

分担者(協力者)：肥田 重明

(名古屋市立大学・大学院薬学研究科・衛生化学)

向井中 玲菜

(名古屋市立大学・大学院薬学研究科・衛生化学)

研究費：物件費 13 万円

〔2〕研究経過

超高齢化が進むわが国では、新興・再興感染症と併せて慢性疾患が健康維持や公衆衛生上の大きな課題となっており、加齢という観点から免疫応答を理解し、予防や治療へ応用することが重要である。病原微生物や常在細菌由来分子などの刺激によって産生される I 型インターフェロン (IFN) は、生体恒常性維持に重要である反面、様々な自己免疫疾患との関連も多数報告されている。

申請者らの研究グループはこれまでに、この I 型 IFN の産生に対する転写抑制活性を持つ「IFN 制御因子-2 (IRF-2)」に着目し、IRF-2 遺伝子欠損 (IRF-2^{-/-}) マウスを用いた解析を行ってきた。IRF-2^{-/-}マウスは、10 週齢で脱毛、20 週齢で潰瘍ができるなど、加齢に伴い自発的に慢性的な炎症性皮膚炎を発症する。しかしながら、この炎症が「なぜ皮膚特異的に起こるのか」、また「どのような標的細胞認識機構が働いているのか」といった分子機構は未解明であった。

そこで本共同研究では、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、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ことを目的とし研究を遂行した。

以下、研究活動状況の概要を記す。本研究は、名古屋市立大学・大学院薬学研究科・衛生化学分野において、マウス実験を行い、検体を採取した。

T 細胞の評価については加齢医学研究所・小笠原康悦教授の研究室と連携しながら、共同研究を進めた。

皮膚炎を誘発する T 細胞の TCR を同定するため、小笠原教授が有する特許技術「遺伝子特異的非バイアス増幅法」を活用し、次世代シーケンサーによる網羅的な塩基配列決定と頻度解析を行った。代表者は、これまでに小笠原康悦博士と共同研究を行ってきた実績があり、これまでに加齢研への訪問、研究の打ち合わせ、サンプルの送付と解析と準備を進めてきた経緯がある。本共同研究もこれまでの連携を生かして研究を進めた。その他、本共同研究の打ち合わせは、研究電子メールや Zoom 会議により行った。

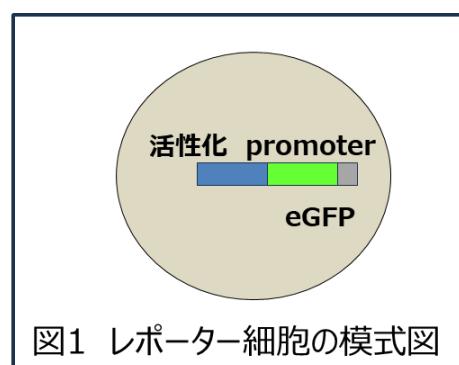


図1 レポーター細胞の模式図

〔3〕成果

(3-1) 研究成果

本年度は、まず、マウス免疫組織から抽出した RNA を用い、小笠原教授が有する「遺伝子特異的非バイアス増幅法」により TCR の塩基配列を次世代シーケンサーで網羅的に解析した。

また、申請者らがこれまでに樹立した「NFAT 依存的に GFP 等を発現するレポーター細胞」を活用した(図1)。この細胞評価系を用いて、常在細菌由来分子などを含む皮膚特異的抗原の同定に向けた探索系の構築を進めた。

(3-2) 波及効果と発展性など

本研究の進展により、加齢に伴う記憶 T 細胞の蓄積メカニズムや特異的 TCR の標的抗原が明らかになれば、超高齢社会における急性・慢性皮膚疾患の新たな発症機構の解明、予防法・治療法の開発、および QOL の向上に大きく貢献できる。

〔4〕成果資料

学会発表および論文投稿の成果報告を準備中である。