

平成 30 年 6 月 9 日現在

機関番号：14301

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2015～2017

課題番号：15K15151

研究課題名(和文) 健康人コホートを基礎としたヒト老化関連T細胞の同定と機能解析

研究課題名(英文) Analysis of human senescence-related T cells using cohort study

研究代表者

濱崎 洋子 (Hamazaki, Yoko)

京都大学・iPS細胞研究所・教授

研究者番号：10362477

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円

研究成果の概要(和文)：京大ながはまコホートに属する200人の抹消血の免疫細胞のデータを取得し、現在さまざまな臨床パラメーターとの相関を検証している。また、T細胞老化を加速させるマウスモデルを用いて、加齢に伴い増加するT細胞サブセットとして、CXCR3陽性ナイーブ型CD8 T細胞を新たに同定した。また、同等の細胞がヒトにも存在することを確認した。

研究成果の概要(英文)：We obtained flow-cytometry data on immune cells from more than 200 healthy individuals in a cohort of people in Nagahama city, and are analyzing a possible correlation between immune cell phenotypes and laboratory values. In addition, we succeeded in identifying new age-related T cell subset (CXCR3+ naive phenotype CD8 T cells) using thymectomy mouse model and confirmed the existence of CD8 T cells with similar phenotypic and functional properties in human.

研究分野：免疫学

キーワード：T細胞 細胞老化 免疫老化 コホート研究

## 1. 研究開始当初の背景

高齢化の進行に伴う加齢関連疾患の増加は大きな社会的問題となっている。加齢関連病態において、獲得免疫応答性低下と炎症性素因や自己免疫リスクの増大によって特徴付けられる免疫老化は重要な基盤的要因となっており、その対応は重要な医学的課題である。しかしながら、その実態メカニズムは必ずしもよく理解されていない。また、免疫老化の進行には、大きな個体差が存在すると考えられるが、その実態や原因は分かっていない。

## 2. 研究の目的

本研究では、健常人コホートを利用して、ヒト老化関連T細胞の同定と、その産生がどのような遺伝的要因や臨床検査値、生活習慣などと相関するものかを解析する。これにより、ヒト個体間の免疫状態の多様性形成と免疫老化のメカニズムの一端を理解することを目的とする。

## 3. 研究の方法

これまでマウスで同定してきた加齢で増加するT細胞サブセットの割合について、健常人コホートに属する約200人のデータを取得し、同時に取得されている臨床検査値、生活習慣などのデータとの相関を検証する。

## 4. 研究成果

京大長浜コホートに属する200人の抹消血のフローサイトメトリデータを取得し、現在さまざまな臨床パラメーターとの相関を検証している。またこの研究過程で、胸腺特異的プロテアソームの遺伝的多型を有するヒト末梢血を解析し、少なくともヘテロ接合体では大きな免疫学的異常を認めないことを報告した。

また、T細胞老化を加速させるマウスモデルを用いて、加齢に伴い増加するT細胞サブセットとして、CXCR3陽性ナイーブ型CD8 T細胞を新たに同定した。また、同等の細胞がヒトにも存在することを確認した。

## 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計13件)

1. Suzuki H, Nagatake T, Nasu A, Lan H, Ikegami K, Setou M, Hamazaki Y, Kiyono H, Yagi K, Kondoh M, Kunisawa J. Impaired airway mucociliary function reduces antigen-specific IgA immune response to immunization with a claudin-4-targeting nasal vaccine in mice.

Sci Rep. 2018 Feb 13;8(1):2904.  
doi: 10.1038/s41598-018-21120-7.

2. Sugie T, Suzuki E, Yamauchi A, Yamagami K, Masuda N, Gondo N, Sumi E, Ikeda T, Tada H, Uozumi R, Kanao S, Tanaka Y, Hamazaki Y, Minato N, Toi M. Combined effects of neoadjuvant letrozole and zoledronic acid on  $\gamma\delta$ T cells in postmenopausal women with early-stage breast cancer. Breast. 2018 Jan 5;38:114-119.  
doi: 10.1016/j.breast.2017.12.017.

3. Ito T, Hamazaki Y<sup>†</sup>, Takaori-Kondo A, Minato N. Bone Marrow Endothelial Cells Induce Immature and Mature B Cell Egress in Response to Erythropoietin. Cell Struct Funct. 2017 Dec 12;42(2):149-157.  
Correspondence  
doi: 10.1247/csf.17018.

4. Sato K, Kato A, Sekai M, Hamazaki Y, Minato N. Physiologic Thymic Involution Underlies Age-Dependent Accumulation of Senescence-Associated CD4<sup>+</sup> T Cells. J Immunol. 2017 Jul 1;199(1):138-148.  
doi: 10.4049/jimmunol.1602005.

5. Ohigashi, I, Ohte, Y, Setoh, K, Nakase, H, Maekawa, A, Kiyonari, H, Hamazaki Y, Sekai, M, Sudo, T, Tabara, Y, Sawai, H, Omae, Y, Yuliwulandari, R, Tanaka, Y, Mizokami, M, Inoue, H, Kasahara, M, Minato, N, Tokunaga, K, Tanaka, K, Matsuda, F, Murata, S, and Takahama, Y. A human PSMB11 variant affects molecular processing of thymoproteasome and thymic production of CD8<sup>+</sup> T cells. JCI Insight. 2017 May 18;2(10). pii: 93664.  
doi: 10.1172/jci.insight.93664.

6. Ito K, Nakajima A, Fukushima Y, Suzuki K, Sakamoto K, Hamazaki Y, Ogasawara K, Minato N, Hattori M. The potential role of Osteopontin in the maintenance of commensal bacteria homeostasis in the intestine. PLoS One. 2017 Mar 15;12(3):e0173629.  
doi: 10.1371/journal.pone.0173629.

7. Shirakawa K, Yan X, Shinmura K, Endo J, Kataoka M, Katsumata Y, Yamamoto T, Anzai A, Isobe S, Yoshida N, Itoh H, Manabe I, Sekai M, Hamazaki Y, Fukuda K, Minato N, and Sano M. Obesity accelerates T-cell senescence in visceral adipose tissue. J Clin Invest. 2016 Dec 1;126(12):4626-4639.  
doi: 10.1172/JCI88606.

8. Sato Y, Mii A, Hamazaki Y, Fujita H, Nakata H, Masuda K, Nishiyama S, Shibuya S, Haga H, Ogawa O, Shimizu A, Narumiya S, Kaisho T, Arita M, Yanagisawa M, Miyasaka M, Sharma K, Minato N, Kawamoto H, and Yanagita M. Heterogeneous fibroblasts underlie age-dependent tertiary lymphoid tissues in the kidney  
JCI. Insight. 2016 Jul 21;1(11):e87680.  
doi: [10.1172/jci.insight.87680](https://doi.org/10.1172/jci.insight.87680)

9. Hamazaki Y, Sekai M, Minato N. Medullary thymic epithelial stem cells: role in thymic epithelial cell maintenance and thymic involution  
Immunol Rev. 2016 May;271(1):38-55. (Invited review)  
Correspondence  
doi: [10.1111/imr.12412](https://doi.org/10.1111/imr.12412).

10. Baik S, Sekai M, Hamazaki Y, Jenkinson WE, Anderson G. Relb acts downstream of medullary thymic epithelial stem cells and is essential for the emergence of RANK<sup>+</sup> medullary epithelial progenitors.  
Eur J Immunol. 2016 Apr;46(4):857-62.  
doi: [10.1002/eji.201546253](https://doi.org/10.1002/eji.201546253).

11. Hamazaki Y. Adult thymic epithelial cell (TEC) progenitors and TEC stem cells – Models and mechanisms for the development and maintenance of thymic epithelial cells  
Eur J Immunol. 2015 Nov;45(11):2985-93.  
Correspondence  
doi: [10.1002/eji.201545844](https://doi.org/10.1002/eji.201545844). Epub 2015 Sep 30. Review. (Invited review)

12. Ohgashi I, Zuklys S, Sakata M, Mayer CE, Hamazaki Y, Minato N, Hollander GA, Takahama Y. Adult thymic medullary epithelium is maintained and regenerated by lineage-restricted cells rather than bipotent progenitors  
Cell Rep. 2015 Nov 17;13(7):1432-43.  
doi: [10.1016/j.celrep.2015.10.012](https://doi.org/10.1016/j.celrep.2015.10.012).

13. Tahir S, Fukushima Y, Sakamoto K, Sato K, Fujita H, Inoue J, Uede T, Hamazaki Y, Hattori M, Minato N. A CD153+CD4+ T Follicular Cell Population with Cell-Senescence Features Plays a Crucial Role in Lupus Pathogenesis via Osteopontin Production.  
J Immunol. 2015 Jun 15;194(12):5725-35.  
doi: [10.4049/jimmunol.1500319](https://doi.org/10.4049/jimmunol.1500319).

〔学会発表〕(計 26 件)

招待講演 (18 件)

1. 濱崎洋子  
千里ライフサイエンスセミナーM1「老化メカニズムと疾患制御」  
胸腺退縮と免疫老化  
千里ライフサイエンスセンタービル 山村雄一記念ライフホール(大阪)  
2018.5.30

2. 濱崎洋子  
第18回日本抗加齢医学会総会 シンポジウム 免疫老化の最前線  
胸腺退縮とT細胞老化  
大阪国際会議場  
2018.5.25

3. 濱崎洋子  
岡山県立岡山大安寺中等教育学校 関西キャリア研修  
大安寺高校から京都大学 iPS 細胞研究所 (CiRA)まで - 人間万事塞翁が馬 -  
京都大学医学部 第二臨床講堂(京都)  
2018.3.14

4. Yoko Hamazaki  
第13回 国立長寿医療研究センター 国際シンポジウム「老化研究の最前線」~炎症、免疫そして認知機能の集積回路~  
Thymic involution and immunosenescence  
あいち健康プラザ プラザホール(愛知)  
2018.2.3

5. 濱崎洋子  
和歌山県高等学校生徒科学研究発表会 招待講演  
自己と非自己を見分ける免疫の仕組み ~免疫学とiPS細胞医療とのかかわり~  
御坊市民文化会館(和歌山)  
2017.12.21

6. 濱崎洋子  
第38回日本基礎老化学会シンポジウム 老化の多様性と加齢性疾患のメカニズム  
胸腺退縮と免疫老化  
京大芝蘭会館 稲盛ホール(京都)  
2017.10.14

7. Yoko Hamazaki  
Leibniz-AMED Workshop on Immune Regulation of Diseases and Aging  
Thymic involution in peripheral T cell homeostasis and immunosenescence  
Ettal, Hotel Ludwig der Bayer and Kloster Ettal, Germany  
2017.9. 8-11

8. 濱崎洋子  
第1回 免疫ステルス公開シンポジウム

免疫寛容とステルス性  
京都大学医学部 (京都)  
2017.8.18

9. 濱崎洋子  
千里ライフサイエンス 第10回 高校生  
セミナー「研究者と語ろう」  
免疫細胞の暴走と疾患  
千里ライフサイエンスセンター 山村雄一  
記念ホール (大阪)  
2017.7.27

10. Yoko Hamazaki  
The RIKEN IMS-JSI International Symposium  
on Immunology 2017 “Decoding Immune  
Complexity from Cell to System”  
Innate immune cell recruitment and activation by  
Hassall’s corpuscles in the thymic medulla:  
Implications of “sterile inflammation” on T-cell  
development  
Tokyo International Exchange Center 国際交流  
会議場 (東京)  
2017.6.22-23

11. 濱崎洋子  
花王科学賞 受賞講演  
中枢性自己寛容を保證する胸腺髄質上皮細胞  
の発生と機能に関する研究  
花王株式会社すみだ事業所 (東京)  
2017.6.16

12. 濱崎洋子  
第36回日本胸腺研究会 ミニシンポジウム  
ハッサル小体が関与する胸腺内好中球  
活性化とその意義  
京都大学医学部・芝蘭会館 (京都)  
2017.2.4

13. 濱崎洋子  
脳心血管抗加齢研究会2016 シンポジウム  
「免疫老化から迫る脳心血管疾患の発症  
機序」 胸腺退縮に伴うT細胞の加齢変化と  
その意義  
秋葉原UDX (東京)  
2016.12.18

14. Yoko Hamazaki  
Swiss-Kyoto Joint Symposium “Understanding  
the Cellular and Molecular Mechanisms of the  
Robustness and Plasticity of Life”  
Medullary thymic epithelial stem cells maintain a  
functional thymus to ensure lifelong central T  
cell tolerance  
京都大学医学部・芝蘭会館 (京都)  
2016.6.13

15. Yoko Hamazaki  
The Fifth Bizan Immunology Symposium at  
University of Tokushima (BISUT5) “Immune  
System Development, Deviation, and

Regulation”  
Medullary thymic epithelial stem cells ensuring  
lifelong T-cell tolerance  
徳島大学日亜メディカルホール (徳島)  
2016.3.3

16. Yoko Hamazaki  
Environment controlling normal and diseased  
hematopoietic and immune systems  
(Sponsored by MEXT Research Project on  
Analysis and Synthesis of Multidimensional  
Immune Organ Network and RIKEN IMS)  
Medullary Thymic Epithelial Stem Cells  
Ensuring Lifelong Central T cell Tolerance  
理化学研究所 免疫・アレルギー科学総合研  
究センター (RCAI) (横浜)  
2016.3.2

17. Yoko Hamazaki  
CiRA セミナー Identification of Medullary  
Thymic Epithelial Stem Cells and Their Potential  
for Controlling Autoimmunity  
京都大学 iPS 細胞研究所 (CiRA) (京都)  
2015.9.25

18. 濱崎 洋子  
CREATE 2015 (Cardio-Renal Interaction and  
Translational Research Enhancement)  
胸腺における中枢性自己寛容の成立と胸腺  
退縮に伴うT細胞の加齢変化  
ロイヤルパークホテル (東京)  
2015.7.31

学会口頭・ポスター発表 (8件)

1. Bone marrow endothelial cells induce  
immature and mature cell egress in response to  
erythropoietin

Takeshi Ito, Nagahiro Minato, Yoko Hamazaki  
第70回 日本細胞生物学会 第51回日本発  
生生物学会 合同大会  
タワーホール船堀 (東京) (ポスター発表)  
2018.6.8

2. Neutrophil recruitment and activation by  
Hassall’s corpuscles: Implications of “sterile  
inflammation” in the thymic medulla

Jianwei Wang, Miho Sekai, Nagahiro Minato,  
and Yoko Hamazaki

7<sup>th</sup> international Workshop of Kyoto T cell  
conference

京都大学医学部 芝蘭会館 (京都) (口頭発  
表)

2017.3.14-17

3. Bone marrow endothelial cells cross-present blood-borne antigens to CD8+ T cells.

Takeshi Ito, Yoko Hamazaki, and Nagahiro Minato

7<sup>th</sup> international Workshop of Kyoto T cell conference

京都大学医学部 芝蘭会館 (京都) (ポスター発表)

2017.3.14-17

4. Reduced thymic output and subsequent homeostatic proliferation induce phenotypic changes and enhance proinflammatory traits in naïve CD8 T cells

Aiko Kato, Yoko Hamazaki, Nagahiro Minato

7<sup>th</sup> international Workshop of Kyoto T cell conference

京都大学医学部 芝蘭会館 (京都) (口頭発表)

2017.3.14-17

5. Thymopoiesis regulates clonogenic activity of thymic epithelial cells

Miho Sekai, Yoko Hamazaki, Nagahiro Minato

7<sup>th</sup> international Workshop of Kyoto T cell conference

京都大学医学部 芝蘭会館 (京都) (ポスター発表)

2017.3.14-17

6. 新たなT細胞産生の低下に伴う末梢T細胞の恒常性増殖は、ナイーブ CD8 T 細胞の質的変化を誘導し炎症応答を促進する

加藤愛子、濱崎洋子、湊 長博

Kyoto T cell conference 第 26 回学術集会

延暦寺会館 (京都) (口頭発表)

2016.5.20-21

7. T 細胞の中樞性自己寛容を生涯にわたり保証する髄質胸腺上皮幹細胞の同定

瀬海美穂、湊長博、濱崎洋子

第67回 日本細胞生物学会大会

タワーホール船堀(東京) (口頭発表)

2015.6.30-7.2

8. Identification and analysis of medullary thymic epithelial cells constituting Hassall's bodies in the murine thymus

マウス胸腺ハッサル小体を形成する胸腺髄質上皮細胞の同定とその機能解析

Jianwei Wang、瀬海美穂、伊藤健、松井毅、湊長博、濱崎洋子

Kyoto T cell conference 第 25 回学術集会

京都大学医学部 芝蘭会館 (京都)

2015/5/15-16

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

出願年月日:

国内外の別:

取得状況 (計 0 件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

取得年月日:

国内外の別:

〔その他〕

ホームページ等

[https://www.cira.kyoto-u.ac.jp/j/research/hamazaki\\_summary.html](https://www.cira.kyoto-u.ac.jp/j/research/hamazaki_summary.html)

6. 研究組織

(1)研究代表者

濱崎 洋子 (HAMAZAKI, Yoko)

京都大学・iPS 細胞研究所・教授

研究者番号: 10362477

(2)研究分担者

松田 文彦 (Matsuda, Fumihiko)

京都大学・医学研究科・教授

研究者番号: 50212220

(3)連携研究者

(4)研究協力者