

## 【基盤研究(S)】

生物系 (医歯薬学)



### 研究課題名 炎症の終息と組織修復に関与する免疫細胞システムの 解明

慶應義塾大学・医学部・教授 よしむら あきひこ  
吉村 昭彦

研究課題番号: 17H06175 研究者番号: 90182815

研究分野: 基礎医学、免疫学

キーワード: 炎症、免疫シグナル伝達、サイトカイン、免疫寛容・自己免疫

#### 【研究の背景・目的】

当グループではマウス実験的脳虚血(脳梗塞)モデルを用いて発症後7日以内の自然免疫応答による炎症の拡大スキームを明らかにしてきた(図1)。すなわち発症1日以内の急性期に浸潤マクロファージが死細胞由来のペルオキシレドキシニンなどのDAMPs(danger associate molecular patterns)の刺激を受けてIL-23やIL-1 $\beta$ などの炎症性サイトカインを放出することで梗塞巣の拡大と神経症状の悪化に寄与すること、さらに発症後2~3日に $\gamma\delta$ T細胞が浸潤し、 $\gamma\delta$ T細胞からのIL-17が病態の悪化を促進する。一方で炎症を終結させるメカニズムの解明にも取り組み、DAMPsを処理する新規の受容体としてスカベンジャー受容体群をクローニングし、炎症の終息に関わるマクロファージを同定した。さらにそれ以降の慢性期には脳内にT細胞が大量に集積することを見出した。本研究では修復性マクロファージおよび脳浸潤型T細胞の脳内炎症の終息と組織修復への意義の解明とこのサブセットを規定する因子の同定をめざす。

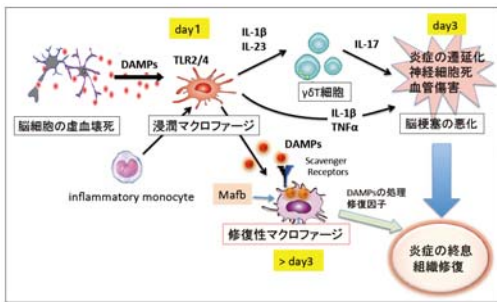


図1: 脳梗塞後の自然免疫応答における炎症と抗炎症スキーム

#### 【研究の方法】

(1)脳梗塞部位に存在する修復性マクロファージ誘導因子の同定

脳内にはマクロファージに *Igfl* や *Msr1* の発現を誘導する活性があると考えられる。そこで①脳抽出液から精製を進めて本因子の実態を明らかにする。また②本因子で処理したマクロファージが修復性かどうか全遺伝子発現をアレイやRNA-seqで実際の脳内マクロファージと比較する。③修復性マクロファージの分化を規定する転写因子を検索する。

(2)脳梗塞慢性期のT細胞の増幅と浸潤のメカニズムの解明

脳梗塞マウスの脳内に浸潤したCD4陽性T細胞の多くはTh1と制御性T細胞(Treg)であった。それぞれの細胞の意義を明らかにするために、IFN $\gamma$ 欠損マウスやTreg除去マウスを用いて脳梗塞後のアストロサイトの活性化、グリア瘢痕形成、およ

び神経症状の改善を検討する。また浸潤T細胞のケモカイン-ケモカイン受容体およびT細胞受容体を解析し、T細胞の脳内への浸潤および増幅のメカニズムを明らかにする。

(3)T細胞とミクログリア、アストロサイトの関係の解明

試験管内でのT細胞、ミクログリア、アストロサイトの共培養系を確立しT細胞が脳内細胞を制御する分子機構を解明する。

(4)他の組織傷害におけるT細胞の意義の解明

本研究で明らかにされたT細胞の組織損傷における修復メカニズムが心筋梗塞モデルやアルツハイマーモデル等の他の慢性炎症系にもあてはまるか検討する。

#### 【期待される成果と意義】

これまで炎症は組織障害との関連で語られることが多かったが、実際には炎症は組織修復にも重要で、特に慢性期では獲得免疫系を含めたダイナミックな平衡状態にあることが明らかにされつつある。本研究の進展により『障害を受けた細胞の除去』からさらに『組織修復』へと至る炎症過程が理解され、さらにこれらに関与する新しい細胞や液性因子が同定されることで、脳梗塞をはじめとする慢性期の組織傷害の新たな治療法の開発が期待できる。

#### 【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

Shichita T, Yoshimura A et al. Peroxiredoxin family proteins are key initiators of post-ischemic inflammation in the brain *Nature Medicine* 2012 Jun;18(6):911-917.

Shichita T, Ito M, Yoshimura A, et al. MAFB prevents excess inflammation after ischemic stroke by accelerating clearance of damage signals through MSR1. *Nat Med*. 2017 Jun;23(6):723-732

#### 【研究期間と研究経費】

平成29年度-33年度 158,300千円

#### 【ホームページ等】

<http://new2.immunoreg.jp>