

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）（基盤研究（S））中間評価

課題番号	21H05044	研究期間	令和3(2021)年度 ～令和7(2025)年度
研究課題名	獲得免疫による脳内炎症の制御および修復機構の解明	研究代表者 (所属・職) (令和5年3月現在)	吉村 昭彦 (慶應義塾大学・医学部(信濃町)・教授)

【令和5(2023)年度 中間評価結果】

評価	評価基準	
	A+	想定を超える研究の進展があり、期待以上の成果が見込まれる
○	A	順調に研究が進展しており、期待どおりの成果が見込まれる
	A-	一部に遅れ等が認められるため、今後努力が必要であるが、概ね順調に研究が進展しており、一定の成果が見込まれる
	B	研究が遅れており、今後一層の努力が必要である
	C	研究が遅れ、研究成果が見込まれないため、研究経費の減額又は研究の中止が適当である
(研究の概要)		
<p>本研究は、脳内炎症における脳内免疫細胞と獲得免疫の関係に着目し、その普遍的原理を明らかにするとともに、脳梗塞、自己免疫性脳炎、変性疾患等の多様な神経疾患における免疫細胞の認識抗原を同定し、細胞間相互作用を解析することにより、それらの修復機構を解明しようとするものである。具体的には、(1)細胞間相互作用を一細胞 RNA シークエンスによって可視化する、(2)神経-免疫間細胞相互作用に関わる TCR、抗体、抗原や新規分子や新機能細胞を同定する、(3)免疫細胞を含むグリア細胞や神経細胞との2次元及び3次元共培養系(脳オルガノイド)を開発する、など分子レベルでの理解を目標にしている。</p>		
(意見等)		
<p>これまでの2年間において、scRNAseq 解析により脳梗塞慢性期に T 細胞の各サブセットがオリゴクローナルに増幅すること、脳内抗原反応性 TCR を単離しレトロトランスジェニックマウスを作製しその影響を解析中であること、老齢マウスでオリゴクローナルに増幅する脳内 BCR を単離し作製した抗体が神経細胞やグリア細胞と反応すること、脳梗塞耐性因子としてオキシトシンを同定したこと、アルツハイマー病(AD)モデルの症状増悪に CD8 陽性 T 細胞が関与すること、AD モデルにおいて腸炎を誘導すると好中球が脳に浸潤しアミロイド beta タンパク質の蓄積が増加することなどの成果を上げ、一部は論文発表を行っている。また、脳 Treg の試験管内誘導については部分的に成功している。特に、免疫細胞を標的としてアルツハイマー病の治療の可能性が示された点は画期的であり、高く評価できる。さらに、共同研究により、抗 PD-1 抗体により老化細胞が効率的に除去され老化が抑制されることを論文発表し学界に大きなインパクトを与えており、今後、脳・免疫・腸関連と老化の統合的理解に発展することも期待される。以上のことから、本研究課題の研究が順調に進んでいると判断され、重要な学術的概念を確立することが期待できる。</p>		