



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

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： 21H05044 研究者番号：90182815
研究期間： 令和3年度～令和7年度 研究経費（期間全体の直接経費）：145,600千円
キーワード： 免疫制御、T細胞、神経炎症、ミクログリア、アストロサイト

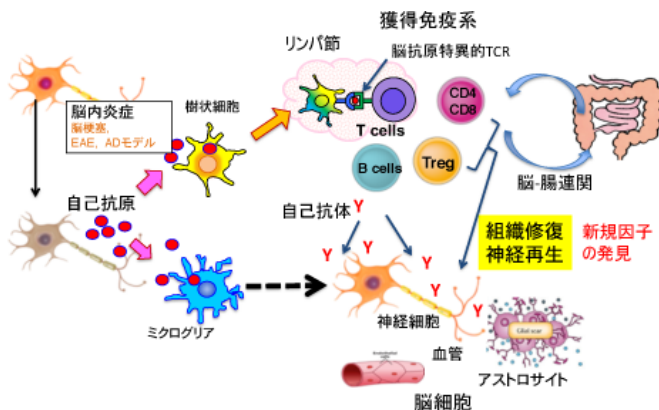
【研究の背景・目的】

これまで脳内ではミクログリアが免疫細胞として解析されてきたものの、獲得免疫を担うT細胞、B細胞などのリンパ球はようやくその重要性が認識されつつある。免疫系細胞が神経系細胞を巻き込んで引き起こす「脳内炎症反応」は短期的には神経細胞にとって悪影響があるものの、炎症収束後の脳機能修復とその維持に不可欠と考えられる。しかし、脳内リンパ球の分子細胞レベルでの意義の解明は極めて遅れている。

研究代表者のグループでは、マウス脳梗塞モデルを用いて脳損傷後の炎症や免疫細胞が発症初期では梗塞や神経症状の増悪化に、さらに慢性期においては神経修復に関与することを明らかにして来た。本研究では脳梗塞のような脳損傷のみならずアルツハイマー病などの神経変性疾患のような脳内炎症が関与する神経傷害とその修復過程での獲得免疫系の意義を明らかにする。

【研究の方法】

これまで明らかになっていなかった免疫-神経細胞



- ① 脳内炎症に関わる免疫細胞(特にリンパ球)の新しい機能、意義の解明。
- ② 脳内自己抗原、脳自己抗体、脳自己反応性T細胞の意義の解明
- ③ 神経修復に関わる免疫細胞由来の新しい因子の同定。
- ④ 様々な脳内炎症モデルを通じて共通の免疫応答の原理を解明。

間相互作用による神経修復とその破綻を分子レベルで解明する。このために脳梗塞モデルやアルツハイマーモデルを用いて細胞間相互作用を1細胞RNAシーケンス(scRNAseq)によって経時的、空間的に理解する。さらに免疫-神経間細胞相互作用に関わる新規の分子や細胞を同定することで、分子レベルでの情報に立脚

した新しい神経免疫分野の確立をめざす。さらに分子レベルでの解析を進めるためには試験管内での細胞間相互作用のアッセイ系が必要である。そのために免疫細胞を含むグリア細胞や神経細胞との2次元および3次元共培養系を開発し免疫細胞と脳細胞の相互作用に重要な因子を同定する。

【期待される成果と意義】

本研究によって急性、慢性にかかわらず共通する脳内炎症の獲得免疫系細胞の分化や活性化に関する共通原理が発見できる可能性がある。これによって免疫による脳機能、神経修復の分子機構の理解が進み、脳内炎症による神経障害の回復や健康寿命の促進につながることを期待される。

例えば脳内リンパ球が脳梗塞のような急性の脳損傷だけでなく神経変性疾患や精神疾患にも関与することが明らかになれば、脳内リンパ球を選択的に誘導することで自閉症などの脳内炎症がかかわる可能性が指摘されている精神疾患を治療する抗体を開発できる可能性もある。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- ・ Ito M, Komai K, Mise-Omata S, Iizuka-Koga M, Noguchi Y, Kondo T, Sakai R, Matsuo K, Nakayama T, Yoshie O, Nakatsukasa H, Chikuma S, Shichita T, Yoshimura A. 2019. Brain regulatory T cells suppress astrogliosis and potentiate neurological recovery. *Nature* 565: 246-50
- ・ Shichita T, Ito M, Morita R, Komai K, Noguchi Y, Ooboshi H, Koshida R, Takahashi S, Kodama T, Yoshimura A. 2017. MAFB prevents excess inflammation after ischemic stroke by accelerating clearance of damage signals through MSR1. *Nature Med* 23: 723-32
- ・ Ito M, Shichita T, Okada M, Komine R, Noguchi Y, Yoshimura A, Morita R. Bruton's tyrosine kinase is essential for NLRP3 inflammasome activation and contributes to ischaemic brain injury. *Nature Commun* 2015; 6: 7360.

【ホームページ等】

http://kompas.hosp.keio.ac.jp/contents/medical_info/science/201903_02.html
<http://new2.immunoreg.jp>