

脳梗塞慢性期の T 細胞の意義の解明

伊藤美菜子

慶應義塾大学 微生物学・免疫学教室

【研究の背景】

脳卒中は本邦における主な死因、寝たきりの原因のひとつである。現在、脳梗塞の治療法は発症直後の血栓溶解薬などに限られており、発症直後しか適用できないのが問題である。脳梗塞後数日間に炎症が起こることにより、脳浮腫や梗塞領域の拡大、症状の悪化が起こることが明らかとなってきた。脳梗塞急性期や亜急性期の自然免疫応答に関する研究は進んでいるにもかかわらず、慢性期の獲得免疫応答は明らかとなっていない。

【目 的】

本研究では、脳梗塞慢性期の獲得免疫応答における T 細胞の役割について明らかにすることを目的としている。

【方 法】

マウス中大脳動脈閉塞モデルを用いて、60 分の一過性の脳虚血を作り、その後、脳組織の免疫染色や脳組織から細胞を取り出して Flow cytometry を用いて解析した。脳梗塞後の脳組織から制御性 T 細胞をセルソーターを用いて単離し、マイクロアレイ解析を行った。

【結 果】

脳梗塞後 7 日目から 21 日にかけて梗塞巣における T 細胞の増加が認められ、IFN- γ 陽性の Th1 細胞と Foxp3 陽性の制御性 T 細胞 (Treg) が大半を占めた。脳梗塞慢性期に Treg を除去したマウスでは、アストロサイトのグリオーシス (瘢痕化) が亢進し、神経傷害性アストロサイトへと変化していた。脳内 Treg は CCR6、CCR8、IL-33 受容体 (ST2) を高発現しており、CCL20、CCL1 依存的に脳内に浸潤し、IL-33 と IL-2 依存的に増殖した。脳内 Treg の産生する Amphiregulin (Areg) がアストログリオーシスを制御し、神経症状の回復に寄与した。また、最近、組織特異的な Treg について明らかとなっているが、脳 Treg は脂肪や筋肉や大腸などに局在する Treg とは異なる特徴をもっていた。

【考 察】

脳梗塞慢性期の神経症状の回復には脳特異的な制御性 T 細胞が重要な役割を果たしていることがわかった。今後は、脳梗塞後の制御性 T 細胞が脳抗原を認識しているのかを調べ、脳抗原特異的な制御性 T 細胞を誘導することによって、脳梗塞悪化の予防を目指していきたい。

【臨床的意義・臨床への貢献度】

脳梗塞慢性期の脳内における免疫応答と組織修復機構を明らかにすることによって、新しい中枢神経系疾患の治療・予防法の確立につながる。