

## 中枢神経系炎症における制御性 T 細胞による組織修復機構の解明

伊藤美菜子

九州大学 生体防御医学研究所 アレルギー防御学分野

### 【研究の背景】

多発性硬化症や抗 NMDA 受容体抗体脳炎などの自己免疫疾患はもちろんのこと、パーキンソン病やアルツハイマー病などの神経変性疾患、さらには自閉症や統合失調症のような精神疾患においても慢性炎症の関連が示唆されている。神経炎症においてはこれまでは自然免疫細胞が主な研究対象であったが、我々の脳梗塞モデルや他の神経変性疾患の研究から広く脳内炎症慢性期には獲得免疫が発動し、脳内細胞を制御している可能性が示唆される。

### 【目 的】

本研究では脳内炎症における組織の適応・修復課程への制御性 T 細胞の意義およびメカニズムを解明することを目的とした。

### 【方 法】

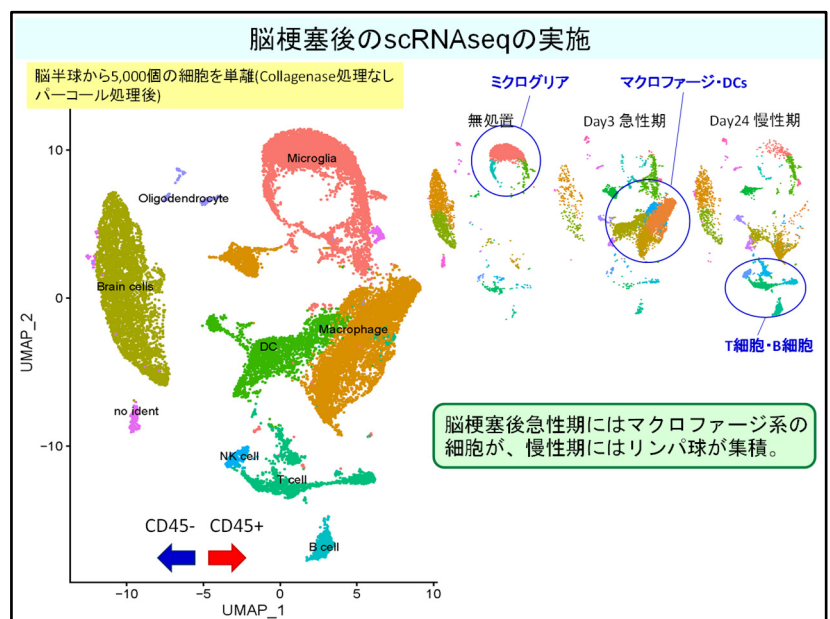
一般的なマウス中大脳動脈閉塞モデルを用いて、脳梗塞後の脳内の細胞ポピュレーションを明らかにするために、脳梗塞後の急性期・慢性期の脳半球からパーコルグラジエントとセルソーターにより 5 千個ずつの細胞を単離し、1 細胞 RNAseq を実施した。さらに、CD4T 細胞の 1 細胞 TCRseq を実施した。

### 【結 果】

右図のように、ミクログリアや、マクロファージ、樹状細胞、T 細胞、B 細胞と、CD45<sup>-</sup>の脳細胞に分かれた。

5000 細胞のうち、無処置ではミクログリアや脳細胞が多く、急性期ではマクロファージや樹状細胞などの自然免疫細胞が大半を占めるようになった。慢性期で炎症性のマクロファージが居なくなり、T 細胞と B 細胞などの獲得免疫細胞が増えた。

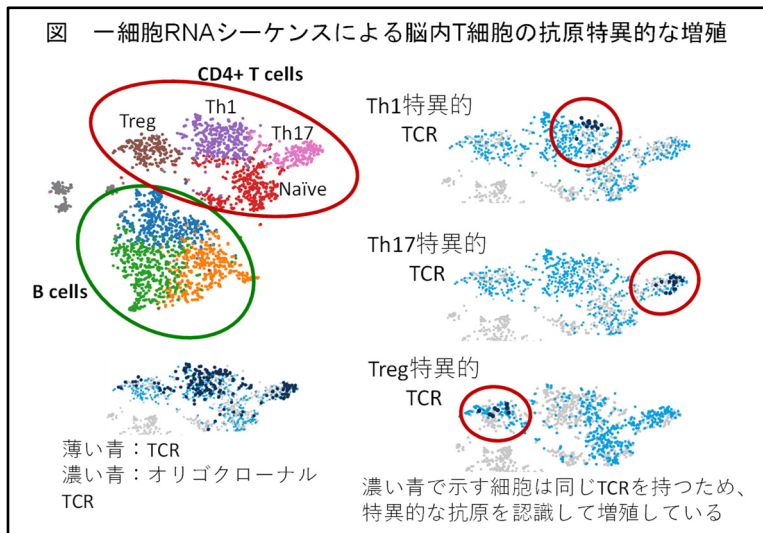
また、ミクログリアのサブクラスター解析を行うと、無処置では定常状態の細胞集団だが、急性期で活性化して炎症性の遺伝子などを産生する細胞に変化し、細胞増殖マーカーである Ki67 を発現する細胞集団も現れた。慢性期には細胞増殖もせず、定常状態に近づくことが分



かった。

マクロファージや樹状細胞の phenotype について詳細に解析すると、Sham マウスでは全くいないマクロファージや樹状細胞が急性期に大量に浸潤してくる。これらは慢性期にはほとんどいなくなり、一部がフェノタイプを変えて存在し続けることが分かった。

慢性期になると、 $\gamma$   $\delta$  T 細胞、CD4CD8NKT 細胞、NK 細胞、B 細胞と、様々なリンパ球浸潤が認められ、その中でも CD4 陽性 T 細胞に着目して TCR 解析を行った。右図に示すように、CD4T 細胞は Treg、Th1、Th17、Naïve 様 T cell に分かれ、ナイーブ様 T cell 以外はオリゴクローナルに増殖して、Th1 特異的 TCR、Th17 特異的 TCR、Treg 特異的 TCR を持つため、特異的な抗原を認識して増殖していることが示唆された。



### 【考 察】

脳梗塞慢性期にも残存しているマクロファージや樹状細胞は組織修復に関与している可能性が考えられる。

また、T 細胞の TCR に関しては、脳内 Th1、Th17、Treg はそれぞれ TCR が異なり、抗原が異なるとすれば、抗原によって Treg のみを誘導がすることが可能かもしれない。

### 【臨床的意義・臨床への貢献度】

組織修復能をもつマクロファージや樹状細胞のマーカー探索によって、修復を促す治療法が開発できる可能性がある。Treg を誘導する自己抗原の同定により脳特異的 Treg 誘導するメカニズムの解明することで予防的治療法を探索していきたい。