

T 細胞の老化が加齢関連疾患に及ぼす影響とその分子機序

今西貴之

北里大学 医学部

【研究の背景】

加齢に伴い、エフェクターメモリーCD4T 細胞(TEM)、細胞傷害性 CD4T 細胞、疲弊 CD4T 細胞、活性化制御性 T 細胞(aTreg)、GZMK 陽性 CD8T 細胞の老化関連 T 細胞サブセットの割合が増加することが報告されているが、どの T 細胞集団が加齢関連疾患の発症に重要であるかは明らかになっていない¹⁾。Receptor-interacting kinase 1(RIPK1)は細胞死と炎症を制御する分子で、その欠損患者は重篤な免疫不全に陥るとともに、炎症性疾患を発症することが報告されている。我々は T 細胞特異的に RIPK1 を欠損させた(RIPK1-tKO)マウスの T 細胞が若齢期から老化の表現型を示し、様々な加齢関連疾患を発症し、早期に死亡することを明らかにした。そのメカニズムとして RIPK1 を欠損した T 細胞では caspase-8(Casp8)が恒常的に活性化する結果、mTORC1、Akt、ERK の基底活性が増強し、T 細胞の老化が促進することを明らかにした²⁾。一方、Casp8 は、アポトーシスを誘導するとともに RIPK1/RIPK3 を介したネクロプトーシスを阻害する分子スイッチとして機能することが知られ、ヒトの Casp8 欠損患者では様々な炎症性疾患や免疫不全を遅発性に発症することが報告されている³⁾。そこで、T 細胞特異的な Casp8 欠損(Casp8-tKO)マウスを作製したところ、CD4T 細胞が老化の表現型を示し、生後 12 ヶ月頃から肺の組織傷害や後肢の運動障害、眼球の混濁、体重減少などの加齢関連疾患を発症した。Casp8 欠損 T 細胞では RIPK1/RIPK3 依存的な細胞死(ネクロプトーシス)が亢進することにより、T 細胞の増殖障害が起きることが報告されている⁴⁾。また、Z 型(左巻き)の核酸を認識する ZBP1 は RHIM ドメインを介して RIPK3 の RHIM ドメインに結合し、ネクロプトーシスを誘導することが知られている。そこで T 細胞特異的な Casp8/ZBP1 二重欠損マウスを作製したところ、Casp8-tKO マウスで認められる CD4T 細胞の老化の表現型が回復した。

【目 的】

Casp8-tKO マウスを用いて、T 細胞老化の分化誘導と加齢関連疾患発症の分子機構を解明することにより、加齢関連疾患の予防と治療の標的分子の同定を目指す。

【方 法】

Casp8-tKO マウス由来の CD4T 細胞の老化関連 T 細胞サブセットの割合を RNA-seq 解析及びフローサイトメトリーにより調べる。Casp8/ZBP1 二重欠損マウス及び Casp8/RIPK1 二重欠損マウスを用いて、老化関連 T 細胞サブセットの誘導及び加齢関連疾患における ZBP1 と RIPK1 の役割を明らかにする。

【結 果】

Casp8-tKO マウス由来の CD4T 細胞では、対照 CD4T 細胞と比較して、グランザイム B(Gzmb)やグランザイム K(Gzmk)、パーフォリン、Nkg7、Eomes などの細胞傷害性関連遺伝子の発現が特異的に上昇することが明らかになった。一方、オステオポンチン(Spp1)などの疲弊性 CD4T 細胞関連遺伝子の発現は減少することが認められた。そのため、これらの老化関連 T 細胞サブセットの割合をフローサイトメトリーで調べたところ、Casp8-tKO マウスにおいて細胞傷害性 CD4T 細胞(CD4CTL)

の割合が著明に増加していることが明らかになった。一方、疲弊性 CD4T 細胞の割合は減少し、エフェクターメモリーCD4T 細胞の割合は対照マウスと同程度であった。さらに、Casp8-tKO マウスで認められた細胞傷害性 CD4T 細胞の割合の増加は、ZBP1 あるいは RIPK1 を欠損させることにより、著明に低下することが明らかになった。また、Casp8-tKO マウスで認められた肺の組織傷害や肺における CD4CTL の増加も ZBP1 あるいは RIPK1 を欠損することにより、回復することが認められた。

【考 察】

これらの結果から、Casp8 は ZBP1-RIPK1 経路による CD4CTL の分化を抑制することにより、T 細胞の恒常性を維持していることが明らかになった。Casp8 を欠損すると ZBP1-RIPK1 経路依存的に CTL 関連遺伝子の発現が誘導することにより、老化関連 CD4CTL の分化が促進し、これらの老化関連 CD4CTL が肺の組織を傷害し、炎症を誘導することが示唆された。

【臨床的意義・臨床への貢献度】

加齢に伴い、増加する老化関連 CD4T 細胞のサブセットの種類には、個人差が大きく認められるため、各老化関連 CD4T 細胞の分化の分子機構が解明できれば、老化関連 CD4T 細胞の各サブセットに対応した治療方法の開発につながる可能性があり、加齢関連疾患のオーダーメイド医療の実現に発展する可能性が見込まれる。本研究により、老化関連 CD4CTL の分化に ZBP1-RIPK1 経路が重要であることが明らかになったため、人間の健康を対象とした新たな治療や予防法の開発につながる可能性が示唆された。

【参考・引用文献】

1. Elyahu *et al.*, *Sci Adv*, 2019
2. Imanishi *et al.*, *Sci Adv*, 2023
3. Julie *et al.*, *J Clin Immunol*, 2015
4. Ch' en *et al.*, *J Exp Med*, 2011