

令和 6 年度 共同研究報告書

研究区分		一般共同研究		
研究課題名		ヒト末梢血解析プラットフォームを用いたストレス依存性疾患の マーカー候補の同定と解析		
新規・継続の別		新規		
研究代表者	所属	東京大学 医学部附属病院 アレルギー・ リウマチ内科	40 歳 以下○	35 歳 以下○
	職名・氏名	教授・藤尾 圭志		
研究分担者 (適宜行を追加し て下さい)	所属			
	職名・氏名			
	所属			
	職名・氏名			
受け入れ教員	職名・氏名	研究所長 教授・村上 正晃		
概要 (100～150 字程度)		SLE および MS 患者の末梢血を解析し、ストレス依存的に誘導される免疫細胞分画やバイオマーカー候補を同定した。村上教授が構築するストレス依存性疾患モデルと連携し、病態修飾分子の検証を進め、B 細胞補助機能を持つ加齢関連 T 細胞（ThA 細胞）の役割を報告した。		
研究目的 (300 字程度)		自己免疫疾患、とくに全身性エリテマトーデス（SLE）および多発性硬化症（MS）の病態には、ストレスが深く関与すると考えられている。本研究では、我々が構築した患者末梢血の網羅的解析プラットフォームを用いて、ストレス暴露の可能性が高い SLE および MS 患者の検体を中心に、ストレス依存的に誘導される免疫細胞分画およびその関連分子群を同定することを目的とした。さらに、村上教授のグループが開発したストレス依存性中枢神経疾患モデルを活用し、同定された候補分子の疾患修飾作用を <i>in vivo</i> で検証することで、バイオマーカーや治療標的としての妥当性を評価する。この研究成果の一端として、村上教授を大会長とする JCS2024 において、B 細胞応答を促進する加齢関連 T 細胞（ThA 細胞）について報告した。		
研究内容・成果 (1000 字程度・Web 会議の回数 も記載)		本研究では、SLE や MS といった自己免疫疾患の病態形成におけるストレスの影響を明らかにするため、我々が独自に構築した患者末梢血網羅解析プラットフォーム（Cell 2021, 2022）を活用し、ストレス暴露の可能性のある患者検体の詳細な解析を行った。免疫細胞分画解析、トータルセック、シングルセル RNA シーケンシング、および数理解析を通じて、ストレス依存的に特異的な遺伝子発現パターンを示す免疫細胞群を複数同定した。		

	特に、加齢とともに増加する CD4⁺T 細胞集団である加齢関連ヘルパーT 細胞 (ThA 細胞) は、細胞傷害性を有すると同時に、CXCL13 や IL-21 などの B 細胞補助因子を発現する点が特徴的であり、SLE や関節リウマチ (RA) の病態と密接に関連していた。また、ImmuNexUT データベースを用いた網羅解析から、ZEB2 が ThA 細胞の機能的特性—特に細胞傷害性および B 細胞補助能を制御する転写因子であることを示した。また、ThA 細胞は自己抗体産生、疾患活動性、臓器病変 (皮膚、腎、筋) と強い相関を示し、特発性炎症性筋疾患患者の筋組織・肺にも浸潤していることが判明した。 さらに、村上教授の研究グループが構築したストレス依存性自己免疫モデルを活用し、藤尾研究室で同定されたバイオマーカー候補の一部 (特に血清中で検出可能な液性因子) について、in vivo での阻害実験を進行中である。これにより、ストレス関連自己免疫疾患における新規治療標的としての有用性が期待される。 IL-6 アンプやゲートウェイ反射といった村上教授の提唱する炎症制御ネットワークについては、本研究では直接的な解析は行っていないが、今後、ThA 細胞やストレス応答細胞の誘導経路との統合的理解を進める上で、重要な理論基盤となると考えられる。 本研究成果は、AMED ムーンショット目標 7「病気につながる血管周囲の微小炎症を標的とする量子技術、ニューロモデュレーション医療による未病時治療法の開発」、および AMED-CREST「ストレスを介する疾病発症の分子メカニズムの解明とバイオマーカー検出技術創成」にも直結するものであり、ストレスに関連した自己免疫疾患の新たな診断・予防・治療戦略構築の基盤となることが期待される。
成果	【学会発表】 第 1 回日本サイトカイン学会年会 (JCS2024) (2024 年 7 月 26 日、札幌) 【論文発表】 該当なし 【新聞報道】 該当なし 【学位取得者】 該当なし