

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		IL-6 アンプの亢進における老化ヘルパーT 細胞の役割		
新規・継続の別		新規		
研究代表者	所属	京都大学 iPS 細胞研究所 未来生命科学開拓 部門	40 歳 以下○	35 歳 以下○
	職名・氏名	副所長 教授・濱崎 洋子		
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)		本研究では、加齢により機能変容するヘルパーT 細胞が慢性炎症や自己免疫疾患に与える影響を明らかにするため、F759 マウスを用いた病態解析を計画している。その過程で先行的に COVID-19 ワクチン接種後のヒト T 細胞応答に関するデータを取得し、免疫老化の実態把握と再生戦略への展開に繋がる知見を得た。		
研究目的 (300 字程度)		高齢者では免疫系の老化（免疫老化）により感染症や慢性炎症性疾患のリスクが高まるが、その分子メカニズムの全容は未解明である。本研究では、加齢に伴い蓄積する老化ヘルパーT 細胞が、どのように慢性炎症や自己免疫の病態形成に関与するかを明らかにすることを目的としている。今後は F759 マウスを用いた実験により、老化 T 細胞による炎症性メディエーターの分泌や SASP（細胞老化関連分泌形質）の誘導、さらに IL-6 アンプの活性化に対する影響を多角的に評価する予定である。その準備の一環として、COVID-19 ワクチンの大規模接種データを用いた T 細胞応答の加齢変化解析を実施し、免疫老化の全体像理解に資する先行知見を得た。		
研究内容・成果 (1000 字程度・Web 会議の回数 も記載)		本研究では、免疫老化が慢性炎症や自己免疫疾患の病態形成にどのように寄与するかを明らかにすることを目的としている。特に、加齢とともに末梢血中に蓄積する老化ヘルパーT 細胞が、炎症性サイトカインの過剰分泌や非免疫細胞への作用を通じて慢性炎症を増幅する機構について検討するため、今後、F759 マウス（IL-6 シグナル亢進モデル）を用いた病態解析を行う予定である。 具体的には、加齢マウスの関節滑膜における老化 T 細胞の蓄積や、PD-1 および CD153 (CD30L) の発現、さらにはオステオポンチン、CCL1、MIP-1α/β といった SASP 因子の局在を免疫組織化学的手法により可視化・定量化する。また、老化 T 細胞由来の SASP 因子		

	が滑膜線維芽細胞に与える影響を <i>in vitro</i> で評価し、IL-6 アンブの活性化に関わる因子の誘導を ELISA およびリン酸化 STAT3/NF-κB の検出により検証する計画である。 本研究計画の準備の一環として、COVID-19 パンデミック下で得られた大規模なワクチン接種データを活用し、ヒト T 細胞応答における加齢依存的変化の解析を先行して行った。その結果、ワクチン接種後の T 細胞応答や免疫記憶形成において、高齢者では量的・質的变化が生じることが明らかとなり、加齢に伴う胸腺退縮および末梢 T 細胞レパトリーの変容が示唆された。これらの解析を通じて得られた知見は、加齢 T 細胞による免疫機能低下のみならず、炎症性疾患の増悪にも関与する可能性を示唆しており、今後の動物実験における仮説構築に直結する成果である。 なお、本研究では現在のところ、村上教授が提唱する IL-6 アンブやゲートウェイ反射といった炎症誘導ネットワークについての直接的検証は行っていないものの、老化 T 細胞由来の SASP 因子が非免疫細胞に作用して炎症環境を再構築する機構は、これらの概念と密接に関係する可能性があると考えられる。今後、村上研究室が保持する IL-6 アンブ誘導・制御因子遺伝子リストとの照合や、マウスモデルを用いた連携的な検証を通じて、加齢と炎症増幅の分子接点を解明することが期待される。 以上の成果は、加齢関連炎症性疾患の発症機序の理解を深め、老化 T 細胞を標的とした新たな予防法や治療法の開発に貢献することが期待される。さらに、将来的には iPSC 技術を活用した胸腺再生医療との接続により、免疫再構築戦略の確立にも寄与しうるものである。
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 25 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