

2023 年度
創発的研究支援事業 年次報告書

| | |
|--------|--------------------------------|
| 研究担当者 | 伊藤 美菜子 |
| 研究機関名 | 九州大学 |
| 所属部署名 | 生体防御医学研究所 |
| 役職名 | 准教授 |
| 研究課題名 | 脳の発達・老化・病態時における免疫細胞の意義の解明 |
| 研究実施期間 | 2023 年 4 月 1 日～2024 年 3 月 31 日 |

研究成果の概要

老齢時の脳梗塞後の組織修復について研究を行った。老齢マウスの脳梗塞後の脳内 B 細胞受容体の解析から、老化特異的な BCR をもつ形質細胞が脳内で増加することを発見し、老化特異的な自己抗体を同定した。抗体のアイソタイプは IgA であることや、この抗体はミエリンの構成成分であるスルファチドを認識することを明らかにした。さらに、この抗体を脳梗塞モデルや多発性硬化症モデルに投与すると症状を改善する効果が認められた。スルファチドを認識する IgA 抗体は若齢のマウスでは検出されず、高齢マウスに脳梗塞を誘導した際にのみ検出されることが分かった。

脳の発達異常である発達障害のうち ASD の遺伝的なマウスモデルとして、ASD 患者に多く見られる遺伝子変異を模倣した 15q 11-13 重複マウスを用いた。ASD マウスにおける免疫細胞の変化を網羅的に明らかにするために発達期の脳から免疫細胞を採取し、scRNA-seq 解析とフローサイトメトリー解析を行った。その結果、ASD マウスでは発達中の脳における $\gamma\delta$ T 細胞が野生型に比べて有意に増加していることを見出した。 $\gamma\delta$ T 細胞は自然免疫応答も担う細胞であり、脳内では $V\gamma 6+$ $\gamma\delta$ T 細胞が増加していることが明らかになった。IL-17a が神経細胞に発現する IL-17a 受容体に作用することが母体の感染時の自閉症の発症や不安様行動に関与することが知られており、 $V\gamma 6+$ $\gamma\delta$ T 細胞は脳内での IL-17a を産生する主要な細胞であった。脳内 $\gamma\delta$ T 細胞が ASD で増加するメカニズムの解明を試みた。脳内や血液中の $\gamma\delta$ T 細胞では $Cxcr6$ の発現が高く、 $Cxcr6$ のリガンドである $Cxcl16$ は 3 週齢の ASD マウスの脳内で発現が高かった。 $\gamma\delta$ T 細胞の脳内浸潤における CXCL16 の意義を調べるために CXCL16 の中和抗体を投与すると、ASD マウスで増加していた脳内への $\gamma\delta$ T 細胞浸潤が抑えられた。