

2024 年度
創発的研究支援事業 年次報告書【公開版】

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	2024 年 4 月 1 日～2025 年 3 月 31 日

研究成果の概要

老化に伴って出現する炎症誘発細胞は慢性炎症を引き起こし、アルツハイマー病や脳梗塞といった神経疾患や重篤な組織損傷に関与すると考えられている。本研究では、若齢および老齢マウスに脳梗塞を作製し、慢性期脳組織の scRNA-seq 解析を行った。その結果、老齢マウスでは抗体を産生する形質細胞が顕著に増加し、B 細胞受容体 (BCR) のクローナリティも高まっていることを発見した。増加していた BCR 配列から作製した抗体 (Clone#1) は、硫酸化糖脂質スルファチドを抗原として認識し、免疫染色により老齢マウスの脳組織に特異的に抗原が確認された。質量分析イメージングの結果、脂肪酸が長くヒドロキシ化されたスルファチド (例: sulfatide d18:1/h23:0, d18:1/h24:1) が老齢脳に蓄積していた。スルファチドはオリゴデンドロサイトのミエリンに多く存在し、老齢脳梗塞モデルではオリゴデンドロサイトの増殖や分化に関わる遺伝子発現が低下していた。そこで、Clone#1 抗体を用いてヒト iPSC 細胞からの神経系分化を誘導したところ、アルツハイマー病患者由来の iPSC ではオリゴデンドロサイトへの分化が促進され、神経細胞やアストロサイトには影響を及ぼさなかった。健常者由来 iPSC では同様の効果が乏しく、患者と健常者でのスルファチド組成の違いが示唆された。さらに、Clone#1 抗体を多発性硬化症モデル (EAE) や脳梗塞モデルに投与したところ、神経症状の改善が見られ、特に老齢マウスにおいて顕著だった。これらの結果から、老齢や病態特異的に発現するスルファチドに対する自己抗体が、オリゴデンドロサイトの分化やミエリン再生を促進し、神経保護的に作用する可能性が示された。