

2023 年度
創発的研究支援事業 年次報告書

研究担当者	遠藤 裕介
研究機関名	公益財団法人かずさ DNA 研究所
所属部署名	先端研究開発部 オミックス医科学研究室
役職名	室長
研究課題名	脂質代謝による病原性 T 細胞系譜の追跡と革新的治療法の創出
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

Th17 細胞はヘルパーT 細胞の一種で、多発性硬化症、関節リウマチ、及び乾癬などの自己免疫疾患を引き起こす悪玉細胞と考えられている。これまでの我々の研究から、Th17 細胞は脂質代謝によってコントロールされることがわかつてきただが、具体的にどのような脂質が Th17 細胞を増加させるのかは不明であった。本年度の一つ目の成果として、ゲノム編集技術を用いた CRISPR スクリーニングシステムと大規模な脂質解析を組み合わせることで、Th17 細胞およびその病原性を増加させる機能性脂質 1-オレオイル-リゾホスファチジルエタノールアミン (LPE [1-18:1]) を発見した。また、この脂質合成系の最終段階で働く PLA2G12A 酵素の機能を抑えることで、多発性硬化症のモデルである EAE (実験的自己免疫性脳脊髄炎 : Experimental Autoimmune Encephalomyelitis) の病態が顕著に改善されることが認められた (Endo, *Sci Immunol.* 2023)。

この成果に加えて、疾患再発の原因となる病原性 T 前駆細胞の同定にも挑戦した。具体的には、脂肪滴の構成因子 X-cre マウスと tdTomato 発現マウスを交配し、脂肪滴プローブを同時使用することで、因子 X を発現し、脂肪滴を形成した経験のある細胞（この集団に病原性 T 前駆細胞が含有されていると想定）を検出した。現在は、タイムコース解析を行い、病原性 T 細胞特有の分化系譜サンプルを用いて scRNA-seq 解析を実施し、病原性 T 前駆細胞を単一細胞レベルで捕捉しようと試みている。