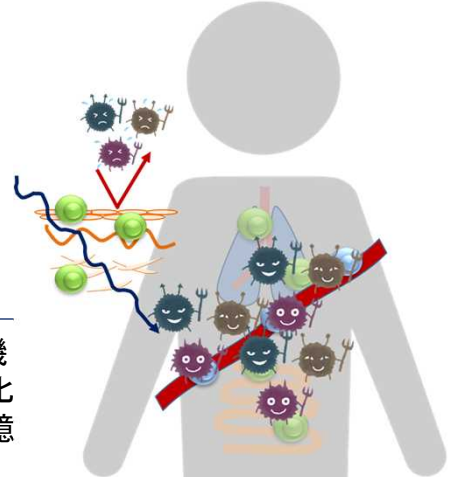


Resident memory T細胞の可塑性低下に伴う免疫老化機構の解明 (渡辺 玲/順天堂大学)

背景

高齢者では、既に確立した免疫記憶を発揮する能力が低下していると考えられます。そのため、既に感染歴のある病原体による重篤な全身性感染症の増加、悪性腫瘍の進展などが生じやすく、高齢者の疾患治療を妨げる要因となり得ます。一方で、末梢組織である皮膚においては、高齢者でも細菌、真菌、ウイルスなどの局所感染症の頻度が上がることはなく、過去に接触のあった病原体に対する免疫応答能が保たれていると考えられます。例えば、皮膚を主な侵入経路とする黄色ブドウ球菌感染について、皮膚局所感染症の頻度は高齢者で上昇しませんが、黄色ブドウ球菌による敗血症は加齢に伴い増加します。従って、高齢者では、末梢組織局所での免疫応答能が発揮できても、末梢バリア組織を突破してしまった病原体に対し全身性の免疫応答を発揮する力が衰えている(右図)と推察されますが、その機序は分かっていません。



目的 方法

申請者が今まで研究を続けてきた皮膚resident memory T細胞という皮膚に長くどまり強いエフェクター機能を発揮するmemory T細胞分画に着目し、「高齢者で皮膚resident memory T細胞の循環細胞への再分化能が低下する」という仮説を立てました(右下図)。本研究課題でその仮説を検証し、高齢者における疫記憶発揮能低下の機序の一端を明らかにしたいと考えています。

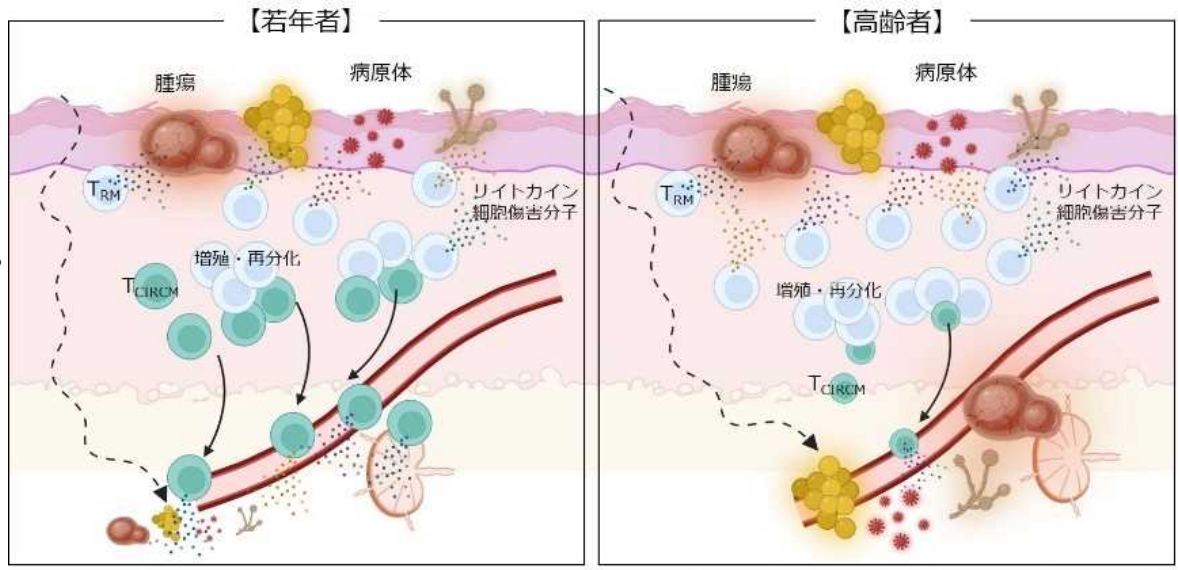
実験方法として、末梢組織から循環への細胞の移動を追跡できる遺伝子改変マウスを用い、免疫応答過程における皮膚resident memory T細胞から循環memory T細胞への再分化過程を追究します。また、ヒトの疾患組織の解析からも、免疫応答過程で皮膚resident memory T細胞がどのように変化するかを発現分子の解析により明らかにしていきます。

基礎的 到達

皮膚resident memory T細胞の再分化に関わるシグナル伝達とその加齢変化を解明します。

医療 への 展開

皮膚resident memory T細胞の再分化シグナルを明らかにすることで、再分化を標的とした阻害剤や促進剤による免疫応答調整手法に結びつき、高齢者の全身性免疫応答の底上げを図ることが可能になると期待しています。さらに、免疫老化に拮抗する予防法に留まらず、また皮膚に留まらずresident memory T細胞が分布する生体内のほぼ全ての末梢組織において、特定のresident memory T細胞の再分化が症状拡大に関わると考えられる慢性疾患に、その知見を応用することができると考えています。申請者が培ってきた独自の皮膚resident memory T細胞研究を土台に、従来の疾患予防法、治療法と視点が全く異なる方策を見出す所存です。



T_{RM}: resident memory T · T_{CIRC}: circulating memory T