

# 脳梗塞慢性期の免疫細胞による組織修復機構の解明

九州大学 生体防御医学研究所 アレルギー防御学分野

伊藤 美菜子

## 【背景】

多発性硬化症や抗NMDA受容体抗体脳炎などの自己免疫疾患はもちろんのこと、パーキンソン病やアルツハイマー病などの神経変性疾患、さらには自閉症や統合失調症のような精神疾患においても慢性炎症の関連が示唆されている。神経炎症においてはこれまでは自然免疫細胞が主な研究対象であったが、我々の脳梗塞モデルや他の神経変性疾患の研究から広く脳内炎症慢性期には獲得免疫が発動し、脳内細胞を制御している可能性が示唆される。

## 【目的・方法】

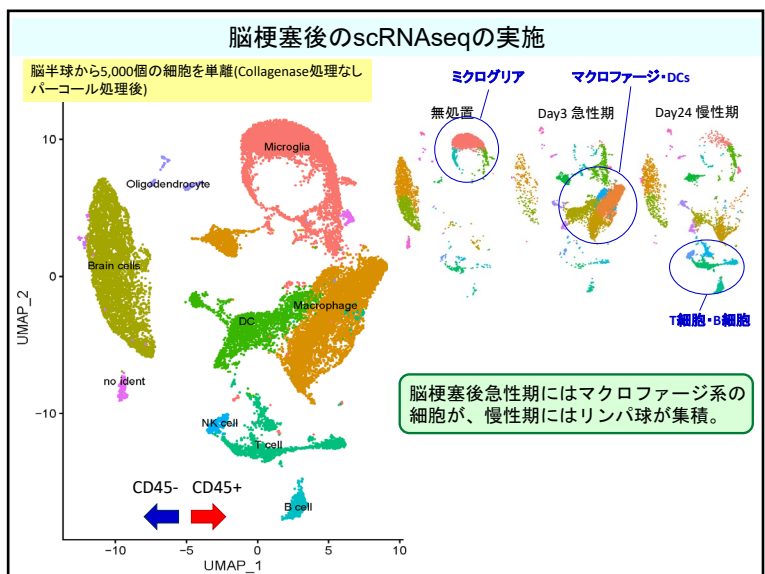
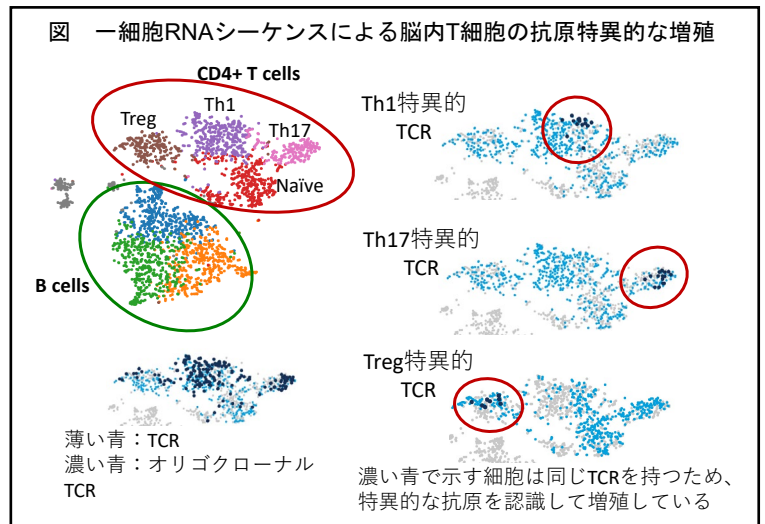
本研究では脳内炎症における組織の適応・修復課程への制御性T細胞の意義およびメカニズムを解明することを目的とした。

一般的なマウス中大脳動脈閉塞モデルを用いて、脳梗塞後の脳内の細胞ポピュレーションを明らかにするために、脳梗塞後の急性期・慢性期の脳半球からパーコルグラジェントとセルソーターにより5千個ずつの細胞を単離し、一細胞RNAseqを実施した。さらに、CD4T細胞の1細胞TCRseqを実施した。

右図のように、ミクログリアや、マクロファージ、樹状細胞、T細胞、B細胞と、CD45-の脳細胞に分かれた。5000細胞のうち、無処置ではミクログリアや脳細胞が多く、急性期ではマクロファージや樹状細胞などの自然免疫細胞が大半を占めるようになった。慢性期で炎症性のマクロファージが居なくなり、T細胞とB細胞などの獲得免疫細胞が増えた。また、ミクログリアのサブクラスター解析を行うと、無処置では定常状態の細胞集団ですが、急性期で活性化して炎症性の遺伝子などを産生する細胞に変化し、細胞増殖マーカーであるKi67を発現する細胞集団も現れた。慢性期には細胞増殖もせず、定常状態に近づくことが分かった。

マクロファージや樹状細胞のphenotypeにつ

いて詳細に解析すると、Shamマウスでは全くいないマクロファージや樹状細胞が急性期に大量に浸潤し



てきます。これらは慢性期にはほとんどいなくなり、一部がフェノタイプを変えて存在し続けることが分かった。

慢性期になると、 $\gamma$   $\delta$  T細胞、CD4CD8NKT細胞、NK細胞、B細胞と、様々なリンパ球浸潤が認められ、その中でもCD4陽性T細胞に着目してTCR解析を行った。右図に示すように、CD4T細胞はTreg、Th1、Th17、Naïve様Tcellに分かれ、ナイーブ様Tcell以外はオリゴクローナルに増殖して、Th1特異的TCR、Th17特異的TCR、Treg特異的TCRを持つため、特異的な抗原を認識して増殖していることが示唆された。脳梗塞慢性期にも残存しているマクロファージや樹状細胞は組織修復に関与している可能性が考えられる。また、T細胞のTCRに関しては、脳内Th1、Th17、TregはそれぞれTCRが異なり、抗原が異なるとすれば、抗原によってTregのみを誘導がすることが可能かもしれない。