

## 共同研究 B14

### 研究題目

免疫抑制性シグナル分子の網膜変性症発症と病態進展における役割の解析

東京大学医科学研究所 渡辺 すみ子 再生基礎医科学国際拠点  
受け入れ教員：徳島大学先端酵素学研究所 岡崎 拓 免疫制御学分野

### 研究目的

我々は網膜神経変性症における常在性マクロファージであるマイクログリア細胞の役割を研究しているが、抑制性免疫シグナルのマイクログリア活性制御における役割を指摘する予備的なデータを得た。我々が着目している抑制性免疫シグナル解析について岡崎教授グループが国内で最高レベルの研究を行っており、また多数のノックアウトマウスの解析を行っていることから、中枢神経系でのこれらの因子の役割について共同で明らかにすることを目的としている。

### 研究成果

我々は、網膜、特に視細胞変性症の分子メカニズムとその制御の解明を目指して研究を進めている。この過程で、マウスの視細胞変性モデルの変性の時間推移に従った遺伝子発現の変化を明らかにするため、種々のモデルを使い RNA-seq を行ったところ、抑制性免疫補助受容体である PD-1 及び関連分子が正常網膜における静止期及び変性時に発現あるいは発現誘導されることを見出した。中枢神経には常在性マクロファージであるマイクログリアが存在する他、神経細胞の変性時においてマイクログリアがその病態の発症、進展において重要な役割を果たしている可能性が示唆されており、我々も網膜視細胞変性におけるマイクログリアの役割を検討している。そこで、マイクログリア特異的 RNA-seq を行ったところ、網膜変性に伴う活性化後のマイクログリアに PD-1 が高発現していることが明らかになった。一方、PD-1 と同様に抑制性シグナルを伝達する免疫補助受容体である LAG-3 は、静止期のマイクログリアで強く発現し、活性化に伴い発現がほぼ消失することが明らかになった。このことは、PD-1 と LAG-3 が正常網膜でマイクログリアを静止状態に維持する役割を果たしており、活性化に伴い、少なくとも LAG-3 シグナルからの離脱により活性化が可能になることを示唆している。また、弱いシステミックな炎症によるマイクログリアの活性化が加齢に伴う神経変性に寄与することも予測され、加齢によりこうした抑制性の分子の発現がどのように変動するのか、またその制御が可能であるのかを明らかにすることを目的として平成 29 年度、本共同研究に採択され研究を開始した。

PD-1 がノックアウトされた様々な系統の成体マウスから眼球を取り出し、網膜

の状態について網膜特異的な抗体による免疫染色を行って解析を行った。あるマウスの背景においては眼球の毛様体あるいは脈絡膜に Iba1 陽性のマイクログリア細胞あるいはマクロファージが集積しており、PD-1 のノックアウトにより眼内にぶどう膜炎様の炎症が起こり炎症性の細胞が集積していることが予測された。このことは、PD-1 ノックアウトによる弱いシステミックな炎症が眼内に何らかの免疫学的変化を起こしているという我々の仮説を裏付けるものであった。一方、これらのマウスに MNU を投与して視細胞変性を誘導させたところ、あるマウスの系統の PD-1 マウスでは視細胞変性に対する抵抗性を示した。この現象は予想外のものであり、その分子基盤と生理的意義について継続して検討を加えている。

PD-1 ノックアウトマウスはマウスの系統によりフェノタイプが異なることが知られているため、複数の系統で検討を行なったが、眼内のフェノタイプも異なっており、MNU 投与前のフェノタイプは、末梢の炎症の眼内への影響を仮定していた我々にとって非常に興味深い結果だった。一方、視細胞変性への抵抗性は他に類似したマウスが存在しない興味深いフェノタイプであり、また視細胞変性の予防あるいは治療といった視点からも興味深いもので、さらに詳細な解析と分子基盤の解析を継続している。