

京都大学教育研究振興財団助成事業
成 果 報 告 書

2025 年 4月 30日

公益財団法人京都大学教育研究振興財団

会 長 藤 洋 作 様

所 属 部 局 京都大学 iPS細胞研究所

職 名 特定拠点助教

氏 名 米谷 耕平

助 成 の 種 類	令和6年度 ・ 研究活動推進助成		
申 請 時 の 科 研 費 研 究 課 題 名	胸腺ストロマ細胞に着目したダウン症候群における免疫異常メカニズムの解明		
上記以外で助成金を充当した研究内容	なし		
助成金充当に関わる共同研究者	(所属・職名・氏名) なし		
発表学会文献等	(この研究成果を発表した学会・文献等) なし		
成 果 の 概 要	研究内容・研究成果・今後の見通しなどについて、簡略に、A4版・和文で作成し、添付して下さい。(タイトルは「成果の概要／報告者名」)		
会 計 報 告	交付を受けた助成金額	1,500,000 円	
	使用した助成金額	1,500,000 円	
	返納すべき助成金額	0 円	
	助成金の使途内訳	費 目	金 額
		実験消耗品(抗体、培養器等)	1,263,800
		資産(解析機器)	143,880
		学会参加費、国内旅費	92,320
当財団の助成について	(今回の助成に対する感想、今後の助成に望むこと等お書き下さい。助成事業の参考にさせていただきます。) 令和6年度科研費が不採択だったため研究費が不足しておりましたが、本助成により研究を進めることができました。さらに、得られた予備データを追加し申請した科研費が本年度は採択されました。感謝申し上げます。また、このような柔軟な対応を認めていただける研究費は貴重ですので今後も御支援を継続いただけますようお願い申し上げます。		

成果の概要 / 米谷耕平

研究の目的

ダウン症候群は発育の遅れなどの主症状に加え、免疫機能の低下や自己免疫疾患の発症などの免疫システムの異常を合併することが知られている。免疫機能の低下はダウン症候群患者における易感染性やウイルス感染症の重症化、ワクチン効果の低下につながるため、臨床上の大きな問題となっている。実際に近年ではダウン症候群患者が COVID-19 に罹患した際に重症度が高いことおよび、死亡率が高いことが報告されている。ダウン症候群で合併する免疫機能の低下は、ウイルス感染細胞の殺傷や抗体産生の制御を担う T 細胞の減少がその一因として考えられている。さらにダウン症候群では、T 細胞の発生器官である胸腺が小さいことや、T 細胞の発生に必須のストロマ細胞である胸腺上皮細胞(Thymic Epithelial Cell: TEC)の一部が減少していることが報告されており、TEC の減少がダウン症候群における T 細胞産生の低下を引き起こす主たる要因である可能性が高い。しかしながら、これらの報告は主に組織形態学的な観察からの推測に留まっており、分子レベルでの免疫機能低下の機序は明らかになっていない。そこで、ダウン症候群患者の胸腺ストロマ細胞サブセットの構成変化を明らかにすると共に、胸腺の機能低下の要因となる分子やシグナル伝達経路を同定することを本研究の目的とする。

研究の成果

ダウン症候群における免疫機能の異常、とりわけ T 細胞の減少が T 細胞発生器官である胸腺内で既に起きているのかどうかを検証するために、胸腺細胞の CD4/CD8 サブセットの割合をフローサイトメトリー解析にて測定した。

また、胸腺の構造に既報の様な異常が認められるかどうかを確認するために、免疫組織染色により観察を行なった。

T 細胞産生に必須の胸腺ストローマ細胞である TEC に異常が認められる可能性を検証するために、TEC の割合、細胞表面抗原の発現変化についてもフローサイトメトリーにて解析を行った。

さらに、TEC の機能に異常が起きている可能性を検証するために、TEC をソーターにて単離し、RT-qPCR 法にて遺伝子発現の測定を行った。

解析を行った検体数がまだ十分では無いため、結論を出すには至らないが、今後解析検体数を増やし再現性の確認を行いたい。

今後の展望

本助成金の支援により遂行した研究成果は新規の研究費獲得につながった。そこで当初の研究目的を果たすために、今後も本研究課題を遂行する予定である。

具体的には、胸腺細胞、TEC の詳細なサブセット解析を行い、ダウン症候群の胸腺における細胞構成の変化を明らかにする。また、胸腺に異常を引き起こす原因因子の同定を試み、T 細胞分化への影響を検証する。

胸腺では様々な抗原に対応できる T 細胞プールを作り出すとともに、自己を攻撃する T 細胞を除去する負の選択が行われている。負の選択が適切に行われないと、自己反応性の T 細胞が末梢にて自己を攻撃し自己免疫疾患の発症につながる可能性があるため、負の選択は胸腺内 T 細胞分化過程における重要なプロセスの一つである。負の選択は AIRE 遺伝子を発現する胸腺髄質上皮細胞によって担われるが、ダウン症候群では AIRE の発現に異常が認められるという報告もある。そこで、胸腺髄質上皮細胞についても着目してさらに解析を進めたい。

さらに今後、ダウン症候群における胸腺異常の原因を明らかにすることで、免疫機能の回復に向けた新規介入法の開発に繋げることを目指す。