

● 佐藤 有紀 特定准教授

Yuki SATO (Program-Specific Associate Professor)

研究課題: ヒト化マウスを用いた幹細胞様 T 細胞の発生メカニズムと慢性炎症制御機構の解明
(Unraveling TCF1hi stem-like T cells development and regulation using humanized model)

専門分野: 免疫学、腎臓内科学、内科学 (Immunology, Nephrology, Internal Medicine)

受入先部局: 医学研究科附属がん免疫総合研究センター
(Center for Cancer Immunotherapy and Immunobiology)

前職の機関名: メイヨークリニック 臨床免疫 / 免疫部門
(Department of Medicine/Immunology, Mayo Clinic College of Medicine and Science)



急速な高齢化を背景に加齢性疾患が急増し、その対策が喫緊の課題となっています。病気の発症・進行には免疫系が深く関与します。免疫系は加齢に伴い質的・量的に変化しますが、これらの変化が加齢性疾患の病態形成にどのように寄与するかは殆ど解っていません。私は加齢性疾患の1つである慢性腎臓病の診療に携わる中でその治療法が確立されていない現状を知り、この状況を打開するため基礎研究を開始しました。これまで高齢者腎臓病と自己免疫疾患を対象として「三次リンパ組織」という異所性リンパ組織が標的臓器に誘導され、ここで老化した免疫系が異常活性化し病態形成に繋がることを明らかにしてきました。三次リンパ組織は癌をはじめ多様な加齢性疾患で誘導されますが、その制御機構は未解明です。白眉プロジェクトでは三次リンパ組織およびそこでの免疫応答の要となる幹細胞様 T 細胞に着目し、その制御機構を明らかにすることで多様な加齢性疾患の新規治療法の基盤開発に取り組みます。

With the global increase in lifespan, the prevalence of age-related diseases is increasing at an unprecedented rate, making their prevention and management an urgent issue. The immune system plays a critical role in the onset and progression of disease. While it is known that aging leads to both qualitative and quantitative changes in the immune system, how these changes contribute to the onset and progression of disease remains largely unexplored. Through my clinical experience, I recognized a lack of therapeutic options for kidney diseases, which has motivated me to elucidate their pathological mechanisms through basic research. My prior investigations have shown that the aged immune system becomes abnormally activated in the specialized microenvironment known as tertiary lymphoid structures (TLS), contributing to the pathogenesis of kidney and autoimmune diseases in elderly individuals. Although TLS are also induced in other age-related diseases, including cancer, their regulatory mechanisms remain poorly understood. In the Hakubi Project, I aim to elucidate the mechanisms underlying the development and regulation of TLS and stem-like T cells, which are characterized by their long-lived self-renewal and ability to seed the formation of effector T cells within TLS. This work will help develop novel therapies for a variety of age-related diseases.

加齢性疾患の危険因子としての免疫老化

加齢に伴う免疫系の変化は免疫老化と総称される。近年の新型コロナウイルス感染症では高齢者における免疫機能低下が明白となり、免疫老化の理解とそれに対する対策の必要性が社会的にも広く認知されるようになった。動物実験モデルにおいても免疫老化が多様な加齢性疾患の共通の危険因子であることが示され、疾患の枠を超え、免疫老化を標的とした包括的な加齢性疾患の治療概念が提唱されている。しかしながら免疫老化がど

のように高齢個体の病態に影響を与え、若齢個体との障害応答の差異を生み出すのかについては不明な点が多い。

免疫老化の機能発現の場としての三次リンパ組織

私の専門である腎臓内科領域でも血液透析を必要とする末期腎不全患者は高齢者を中心に増加しており社会的・医療経済的に大きな課題となっている。その原

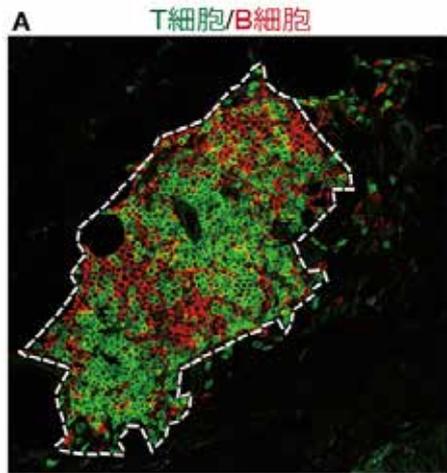


図 A：ヒト大動脈における三次リンパ組織（文献 3 より）

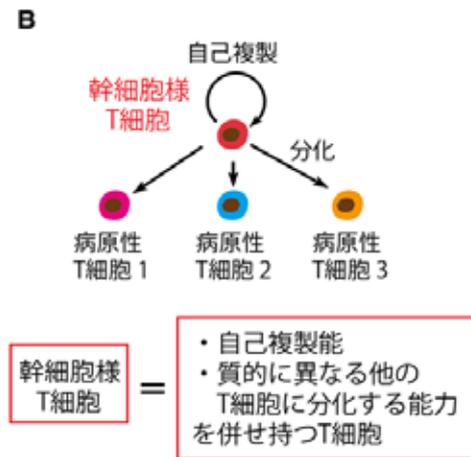


図 B：幹細胞様 T 細胞の特徴

因の1つとして、高齢者は急性腎障害を発症後の機能回復が若齢者よりも不十分であり末期腎不全へと進展する症例が多いことが挙げられる。私はこの原因解明に取り組み、腎障害後、若齢個体で組織修復が起こる時期に高齢個体では異所性のリンパ組織である三次リンパ組織（TLS: Tertiary Lymphoid Structure）が誘導されることを見出した。TLSはリンパ球の増殖・活性化を促進する微小環境であり（図A）（Sato et al. *Nat Rev Nephrol* 2023）、加齢に伴い出現するユニークな免疫細胞がここで発生・蓄積し相互活性化することで炎症が増幅され、病態が悪化することを明らかにしてきた（Sato et al. *J Clin Invest* 2022）。また高齢者に発症する巨細胞性動脈炎（大動脈炎）という自己免疫疾患においても TLS が誘導され、ここに自己複製能と他の病原性 T 細胞に分化する能力を有する疾患の「種」となる幹細胞様 T 細胞が常在し、組織特異的な炎症を持続させることを見出した（図B）（Sato et al. *Sci Transl Med* 2023）。

三次リンパ組織の制御機構を理解し、疾患に応じて崩れた免疫のバランスを適正化する

加齢性疾患の代表例として癌が挙げられる。免疫細胞のブレーキを外す免疫チェックポイント阻害剤（ICI: Immune Checkpoint Inhibitor）の開発により癌免疫を誘導することで癌を根治できることが示され、期待を集めている。しかしながら有効な症例は全体の20~30%に限られており、本療法が有効な症例を如何に同定するか、副作用として生じる自己免疫疾患様の病態（免

疫関連有害事象）をどのように管理するかなど、課題が残されている。近年 ICI が有効な症例では高率に TLS が誘導され、TLS において癌免疫が強化されることが徐々に明らかにされてきている。TLS は自己免疫疾患や他の加齢性疾患では有害な免疫応答を引き起こすのに対し、癌では臓器保護的に働くことから、TLS の制御機構を明らかにし、病態に応じて崩れた免疫のバランスを適正化することが加齢性疾患を克服する鍵となる。

白眉プロジェクトでは三次リンパ組織およびそこでの免疫応答の要となる幹細胞様 T 細胞の制御機構の解明に取り組みます。種差に起因する病態メカニズムの違いを考慮し、新たにマウス内でヒト病態を再現するヒト化マウスモデルを確立し、ヒトサンプルの解析と併せて研究を進め、臨床応用可能な知見の確立を目指します。

参考文献：

- 1, Sato Y, et al. The roles of tertiary lymphoid structures in chronic disease. *Nat Rev Nephrol* 2023, 19, 525-537.
- 2, Sato Y, et al. CD153-CD30 signaling promotes age-dependent tertiary lymphoid tissue expansion and kidney injury. *J Clin Invest* 2022;132 (2):e146071.
- 3, Sato Y, et al. Stem-like CD4⁺ T cells in perivascular tertiary lymphoid structures sustain autoimmune vasculitis. *Sci. Transl. Med.* 2023, 15 eadh0380.