



NODマウスと エフェクターT細胞

赤澤 諭 Satoru Akazawa (長崎大学保健・医療推進センター助教)

阿比留教生 Norio Abiru (長崎大学大学院医歯薬学総合研究科先進予防医学共同専攻
先進予防医学講座内分泌・代謝内科学分野准教授)

Key Words

1型糖尿病
エフェクターT細胞
NODマウス
免疫寛容
制御性T細胞

はじめに

1型糖尿病は、膵β細胞特異的な自己免疫疾患と考えられ、免疫学的知見の多くは、Makinoらにより開発された1型糖尿病の自然発症モデル動物であるnon-obese diabetic (NOD) マウス¹⁾の研究成果による。研究の蓄積により、最近では1型糖尿病病態は、胸腺での免疫寛容から末梢に逸脱した自己反応性CD4⁺T細胞、CD8⁺T細胞が、膵島局所で活性化・増殖し、自己反応性B細胞、自然免疫の活性化とともに、β細胞破壊が進展すると考えられている²⁾。

NODマウスのNatural historyには、checkpointと呼ばれる未解決の“関所”が存在する。checkpoint 1は、膵島炎形成が始まるまでの4週齢頃の時期であり、checkpoint 2は、糖尿病が発症する12週齢以降の時期を指している。末梢に自己反応性T細胞が存在するにも関わらず、膵島炎が起らない時期の存在から、checkpoint 1では、「自己反

応性T細胞は、どうやって胸腺でのネガティブセレクションを逃れ、膵島局所で活性化されるのか？」という点が、いまだ解決されない疑問として残っている。一方、膵島炎があるにも関わらず、2ヵ月以上も糖尿病が発症しない時期の存在から、checkpoint 2では「膵島浸潤自己反応性T細胞は、どうやってβ細胞破壊を担うエフェクター細胞に変貌するのか？」という疑問が、十分に解明されていない³⁾(図1)。

今回の基礎講座では、NODマウスの自己反応性T細胞研究に関する歴史を紐解きながら、checkpoint 1, 2のいまだ解決されていない、2つの謎の解決の糸口となりうる最新知見について、筆者らの研究成果も含めながら紹介したい。