



Title	The CD153 vaccine is a senotherapeutic option for preventing the accumulation of senescent T cells in mice
Author(s)	吉田, 翔太
Citation	大阪大学, 2020, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/81864
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

論文内容の要旨

Synopsis of Thesis

氏 名 Name	吉田 翔太
論文題名 Title	The CD153 vaccine is a senotherapeutic option for preventing the accumulation of senescent T cells in mice (CD153ワクチンはマウス老化T細胞の蓄積を予防する抗老化療法である)
論文内容の要旨 〔目的(Purpose)〕 老化細胞は、周囲の老化細胞に害を及ぼす炎症性サイトカインや細胞外マトリックス分解酵素などを産生し、過剰な炎症反応、自己免疫疾患や発癌の増加を引き起こす。老化細胞を標的としたSenotherapy(抗老化療法)は、加齢に伴う機能障害を軽減し、健康的な老化を促進することを目的としており、特に老化細胞を直接的に除去する方法は効果的なアプローチであると考えられている。免疫細胞も加齢に伴って機能異常をきたした細胞が増加し、例えばT細胞系ではCD4(+) CD44(high) CD62L(low) CD153(+) PD-1(+)のT細胞集団がこれに相当することが近年報告されている。また、老化T細胞は若齢のマウスでも高脂肪食(HFD)負荷によって内臓脂肪組織中に蓄積して炎症性サイトカインを産生し、慢性炎症、心血管疾患、耐糖能異常などの代謝障害を引き起こすことが報告されている。しかし、この老化T細胞を選択的に除去することで、加齢に伴う変化を減衰させることができるかどうかはまだ不明である。そこで、本研究ではHFD誘発性肥満マウスに対してCD153ワクチンの接種を行うことで、内臓脂肪組織中のCD153陽性老化T細胞が抑制され、内臓脂肪組織における慢性炎症や耐糖能が改善するかを検討した。 〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕 老化T細胞を抑制する手段として、CD153を標的としたワクチンで抗体を誘導して選択的に除去する抗老化療法を考案した。CD153タンパクの中で特に抗原性が高いと予想されるペプチド配列を5か所(#A-#E)選択してワクチンを作成した。ELISA法により最も反応が強く出た配列(#D)を採用し、Western Blotting法でもその反応の強さを確認した。HFD負荷実験系として、AlumもしくはCpG ODNをアジュバントとして用いたCD153ペプチドワクチンをC57BL/6Jの雄マウスに2週間ごとに複数回(Alum群:5回、CpG群:3回)皮下注射で投与した。その後、8-10週間のHFD負荷を行い、ブドウ糖経口負荷試験(OGTT)およびインスリン負荷試験(ITT)で耐糖能とインスリン感受性を評価した。CD153-CpGワクチン投与群では、HFD対照群及びKLH-CpGワクチン群(対照ワクチン群)と比べて、OGTT及びITTで耐糖能とインスリン感受性の改善が認められた。一方、CD153-Alumワクチン投与群ではHFD対照群及びKLH-Alumワクチン群と比べてOGTT及びITTで耐糖能やインスリン感受性の改善が認められなかった。また、組織中の老化T細胞の割合をフローサイトメトリー法により解析したところ、CD153ワクチン投与群ではHFD対照群及びKLHワクチン群と比べて脾臓組織中の老化T細胞の割合に有意差は認められなかったが、内臓脂肪組織中の老化T細胞の割合ではCD153-CpGワクチン投与群でHFD対照群及びKLHワクチン群と比べて有意に改善が認められた。また、老化T細胞はマクロファージと同じく、内臓脂肪組織内ではCrown-like Structures(CLS)と呼ばれる部位に蓄積する。内臓脂肪組織における免疫組織化学染色では、マクロファージ(F4/80染色)及び老化T細胞(CD153染色)いずれもCD153-CpGワクチン群においてHFD対照群及びKLH-CpGワクチン群と比べてCLSへの蓄積に対して改善が認められた。 〔総括(Conclusion)〕 CD153-CpGワクチンは内臓脂肪組織中の老化T細胞を抑制することで耐糖能やインスリン感受性を改善したことから、新しい治療コンセプトの可能性が提唱された。	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 吉田 翔太			
論文審査担当者	(職)	氏 名	
	主 査	大阪大学教授	梁 木 宏 実
	副 査	大阪大学教授	高 倉 伸 平
	副 査	大阪大学教授	緒 阪 善 隆

論文審査の結果の要旨

本研究では、老化T細胞 (Senescent T-cell) を治療標的細胞として、その表面分子であるCD153を認識する抗体をワクチン投与によって産生させたところ、核酸アジュバントを用いて細胞傷害能力を有するマウスIgG2の産生を高めることにより老化T細胞を効率よく除去できることを発見した。この核酸アジュバントを用いたCD153ワクチンを予めマウスに投与すると、糖尿病モデルとして高脂肪食負荷を与えられた肥満マウスの脂肪組織における老化T細胞の増殖が抑制されることが明らかとなった。また、老化T細胞の増殖が抑制された肥満マウスでは、インスリン抵抗性が改善され、脂肪組織内での炎症起点となるマクロファージの浸潤も抑制されていることが明らかとなり、糖尿病による慢性炎症状態の緩和が示唆される結果が得られた。

以上の研究結果は、老化細胞除去治療に関する基礎研究として重要な結果を示したと考えられ、学位の授与に値すると思われる。