Mucosal-associated invariant T cells are involved in acute ischemic stroke by regulationg neuroinflammation

メタデータ	言語: English 出版者: 公開日: 2020-03-20 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 中島, 翔 メールアドレス: 所属:
URL	https://jair.repo.nii.ac.jp/records/2002419

授与機関名　順天堂大学

学位記番号　甲第 2173 号

Involvement of Mucosal-associated invariant T cells for neuroinflammation against focal cerebral ischemia in mice

脳梗塞急性期における MAIT 細胞の神経炎症への関与

中島　翔（なかじま　しょう）

博士（医学）

論文内容の要旨

梗塞巣内へ浸潤する T リンパ球を介した炎症反応の増悪が脳梗塞急性期の病態に関わることが報告され、この免疫機構の制御が脳梗塞治療の新たな標的として注目される。我々は Mucosal-associated invariant T (MAIT)細胞の役割に注目し脳梗塞急性期の炎症や予後との関連性を検討した。

MAIT 細胞を欠損する MHC-related molecule 1 ノックアウト(MR1-/-)マウスを用い、10 週令雄性 MR1-/-群と同腹野生型(MR1+/+)マウス群において一過性中大脳動脈閉塞（transient middle cerebral artery occlusion; tMCAO）モデルを作成した。閉塞後 1 時間で塞栓子を解除した後 24、72 時間各時点で脳梗塞体積及び運動機能の評価を行った。また免疫染色法で脳梗塞巣周辺のミクログリアの細胞数と活性化の比較、ELISA 法で梗塞巣側半脳のサイトカインを定量比較した。一方 MAIT 細胞の活性化を抑制する MR1 リガンドを用い、リガンド投与群とコントロール群における tMCAO モデルへの影響を同様に解析した。さらに FACS により梗塞巣側半脳に浸潤する MAIT 細胞を解析した。

MR1-/-群では虚血再灌流後 24 時間の梗塞巣体積は縮小傾向、72 時間では梗塞巣体積の有意な縮小と神経学的機能障害の有意な改善を認め($p<0.05$)、リガンド投与実験でも同様の傾向を確認した。ミクログリアの解析では 24 時間の MR1-/-群で有意に細胞数が少なかった。サイトカイン比較では、IL-1β、IL-6 については 24 時間時点の MR1KO 群で有意に低値となり、IL-17 については 24、72 時間各時点において MR1KO 群で有意に低値となった。FACS 解析ではリガンド投与群の梗塞巣側半脳に浸潤する MAIT 細胞の数が 24 時間で少ない傾向を認めた。

MAIT 細胞は脳梗塞急性期に炎症性サイトカイン産生などを介し病態悪化に作用すると推測され、虚血再灌流後 24 時間以降に台頭する獲得免疫のみならず、24 時間以内の自然免疫の誘導にも直接的影響を与える可能性が示唆された。また抑制性リガンド投与が脳梗塞急性期治療に応用できる可能性が示された。