

110 歳以上の超長寿者が持つ特殊な T 細胞

—スーパーセンテナリアンの免疫細胞を 1 細胞レベルで解析—

理化学研究所（理研）生命医科学研究センターの橋本浩介専任研究員、ピエロ・カルニンチチームリーダーと慶應義塾大学医学部百寿総合研究センターの広瀬信義特別招聘教授らの共同研究グループは、スーパーセンテナリアン（110 歳以上）が特殊な T 細胞である「CD4 陽性キラーT 細胞」を血液中に多く持つことを発見しました（図 1）。本研究成果を通して免疫と老化・長寿との関係を理解することで、免疫の老化を予防し、健康寿命の延伸に貢献することが期待できます。

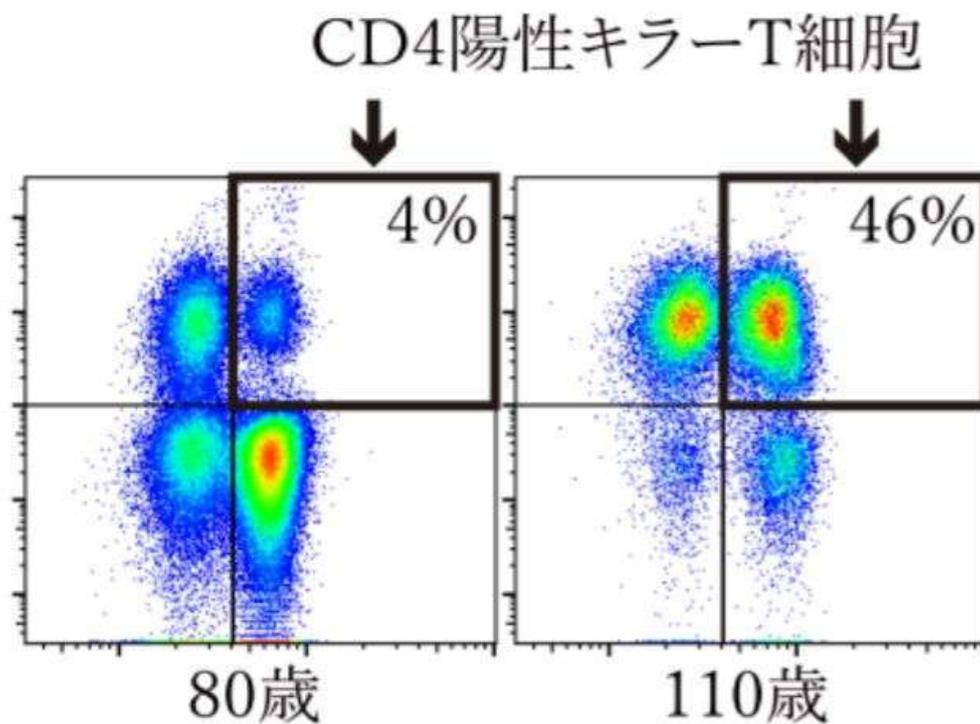


図 1 80 歳と 110 歳の T 細胞の比較（横：CD4、縦 GZMB）

今回、共同研究グループは、110 歳に到達した超長寿者であるスーパーセンテナリアン 7 人と 50~80 歳の 5 人から直接採血を行い、血液中に流れる免疫細胞を 1 細胞レベルで解析しました。その結果、スーパーセンテナリアンでは、免疫システムの司令塔の役割を果たす T 細胞の構成が 50~80 歳と比べて大きく変化していることが分かりました。なかでも、通常は少量しか存在しない CD4 陽性キラーT 細胞が高い割合で存在していました。さらに、これらの T 細胞受容体を調べたところ、特定の種類の受容体を持つ T 細胞が増

加するクローン性増殖が起きたことが明らかになりました。

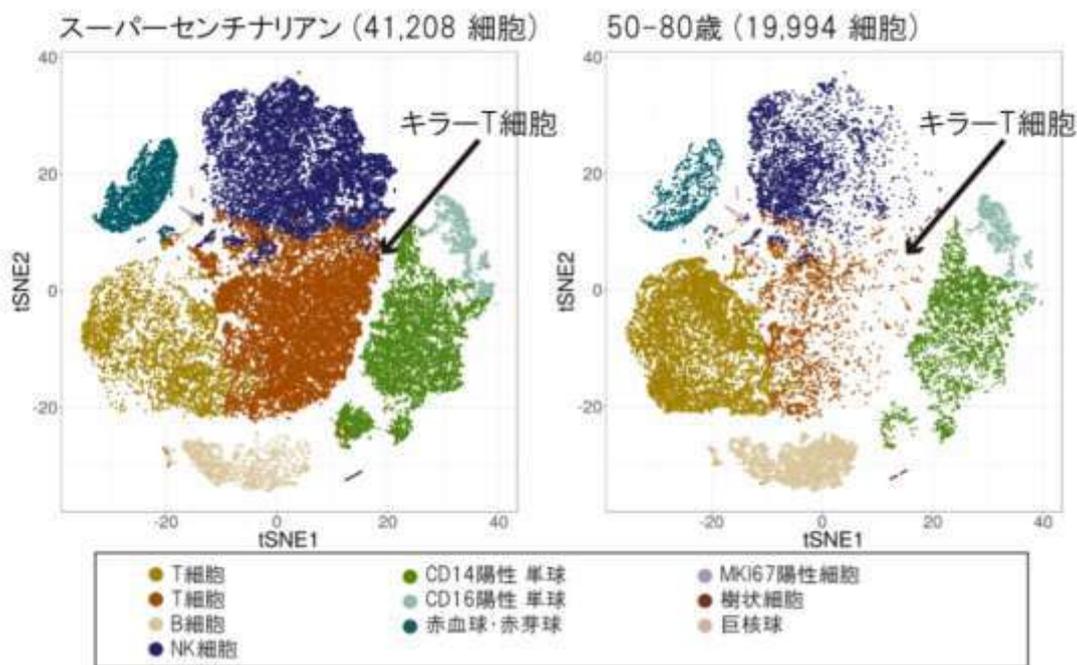


図 2 スーパーセンテナリアンにおけるキラーT 細胞の増加

右の 50~80 歳の細胞に比べて、左のスーパーセンテナリアンでは、キラーT 細胞（茶色）が増加していることが分かる。二つの T 細胞クラスター（黄土色と茶色）のうち、右側がキラーT 細胞の特徴である細胞傷害性分子を発現している。

T 細胞は、他の免疫細胞を助ける「CD4 陽性ヘルパーT 細胞」とがん細胞などを殺す「CD8 陽性キラーT 細胞」という 2 種類のサブタイプに分類されます。興味深いことに、スーパーセンテナリアンの持つキラーT 細胞は、通常の CD8 陽性キラーT 細胞だけでなく、ヒトの血液にはあまり存在しないはずの「CD4 陽性キラーT 細胞」を多く含むことが明らかになりました（図 3）。また、他のグループが公開している 20 歳代から 70 歳代までの血液データを解析したところ、このような特徴を持つ T 細胞は非常に少なく、CD4 陽性キラーT 細胞はスーパーセンテナリアンで特異的に増加していることが分かりました。

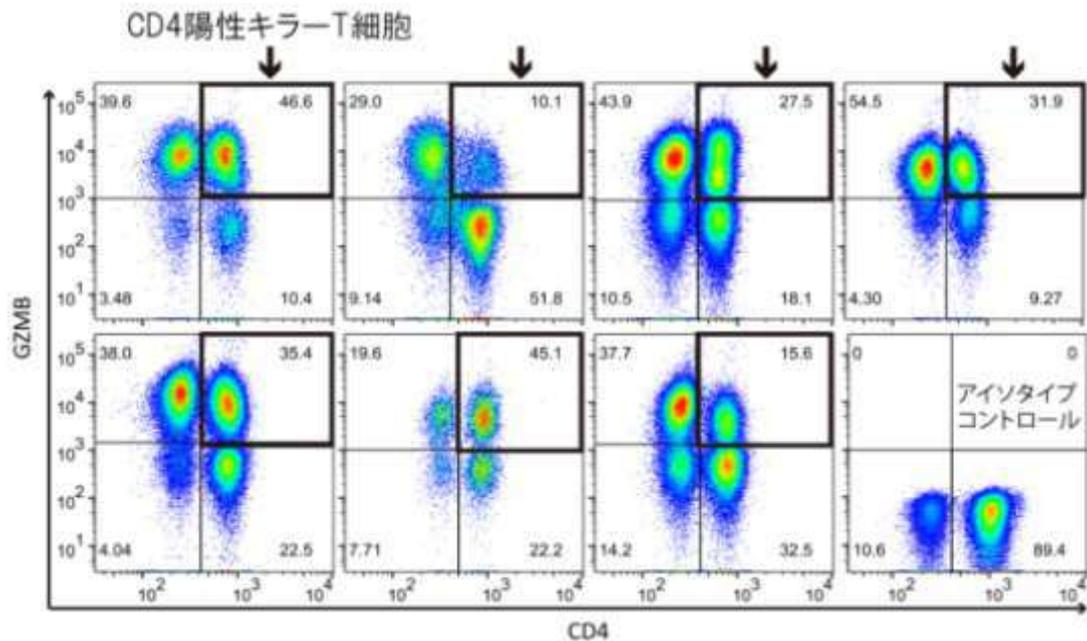


図3 七人のスーパーセンチナリアンにおけるキラーT細胞の割合

8点ある分布図のうち、右下はアイソタイプコントロール（比較対象）として特異的に抗体染色されていないT細胞で、それ以外は7人のスーパーセンチナリアンのT細胞を示す。各分布図は4分割され、そのうち右上の区画がCD4陽性キラーT細胞、左上がCD8陽性キラーT細胞の分布を示す。スーパーセンチナリアンでは、CD8陽性キラーT細胞だけでなく、CD4陽性キラーT細胞の割合が多いことが分かる。なお、左下はCD8陽性ナイーブT細胞、右下はCD4陽性ヘルパーT細胞の分布をおおよそ示している。縦軸はGZMB（グランザイムB）、横軸はCD4を示す。

次に、7人のうち2人のスーパーセンチナリアンについて、T細胞受容体の配列を1細胞レベルで解析しました。その結果、多くのCD4陽性キラーT細胞が同一の受容体を持つことが明らかになりました。このことは、T細胞が特定の抗原に対してクローン性増殖した可能性を示しています。ただし、どのような抗原に対して増殖したのか、また老化における増殖したことの意義はまだ明らかになっておらず、さらなる研究が必要です。

本研究は、米国の科学雑誌『Proceedings of the National Academy of Sciences (PNAS)』オンライン版（11月12日）に掲載されました。

<タイトル>

Single-cell transcriptomics reveals expansion of cytotoxic CD4 T-cells in
supercentenarians

<雑誌>

Proceedings of the National Academy of Sciences (PNAS)

<DOI>

<https://www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.1907883116>

日文新聞发布全文

<https://www.keio.ac.jp/ja/press-releases/files/2019/11/13/191113-1.pdf>

文：JST 客观日本编辑部翻译整理