

免疫系の老化

錦見 昭彦

国立長寿医療研究センター 研究所
研究推進基盤基盤センター
バイオセーフティ管理室



講義の内容

- 免疫系の概略
- 加齢に伴なう免疫系の変化
- 加齢とともに蓄積するリンパ球サブセット



免疫系とは

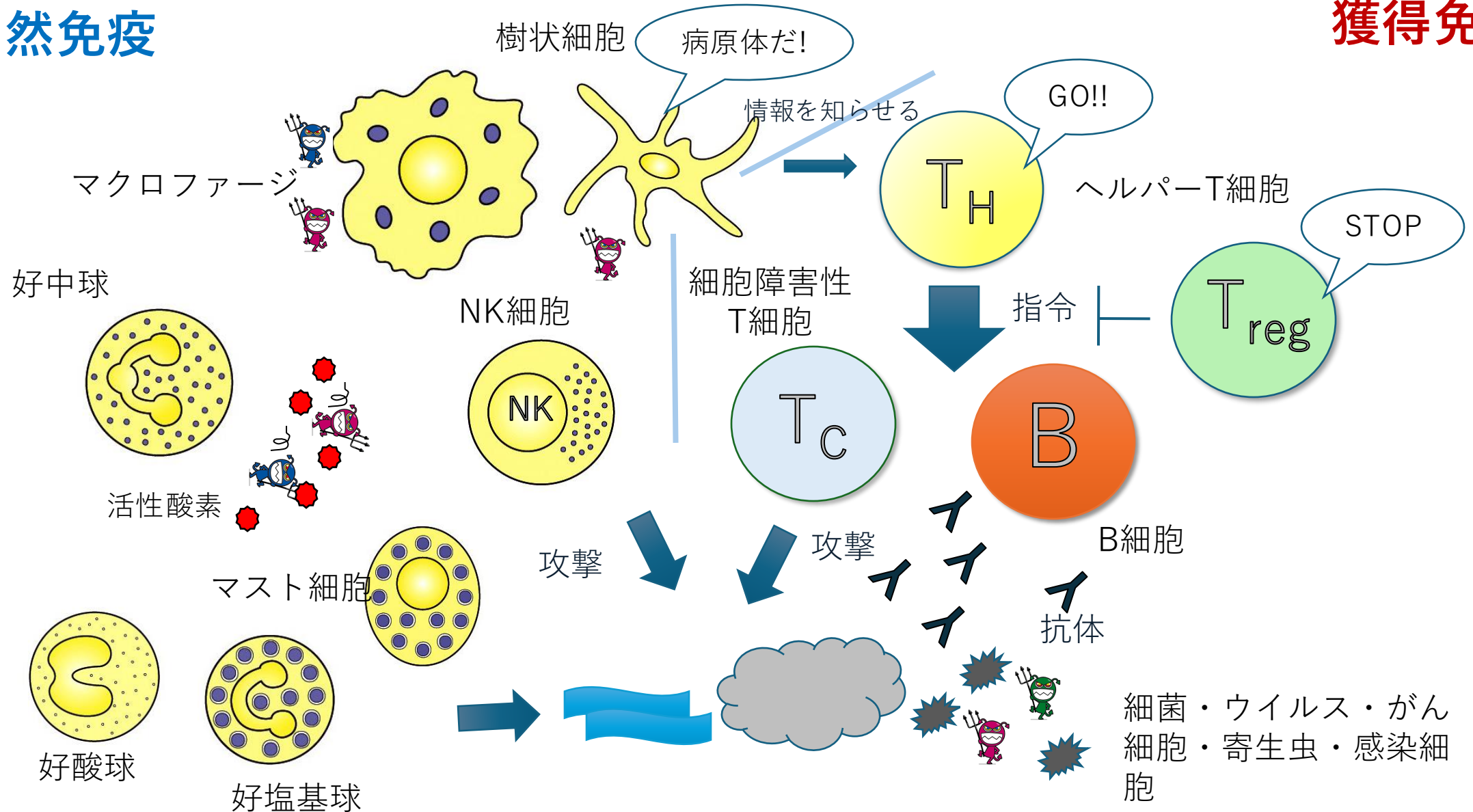
外から侵入した異物、特に病原体や、病原体に感染した細胞、あるいはがん細胞を認識してこれを除去するシステム。

- ・ どのような抗原にも対応できる
- ・ 抗原を見分けることができる（特異性）
- ・ 一度遭遇した抗原を記憶し、二度目の感染に備えることができる（免疫記憶）
- ・ 正常な自分の細胞は攻撃しない（自己寛容）

体を守る免疫システム

自然免疫

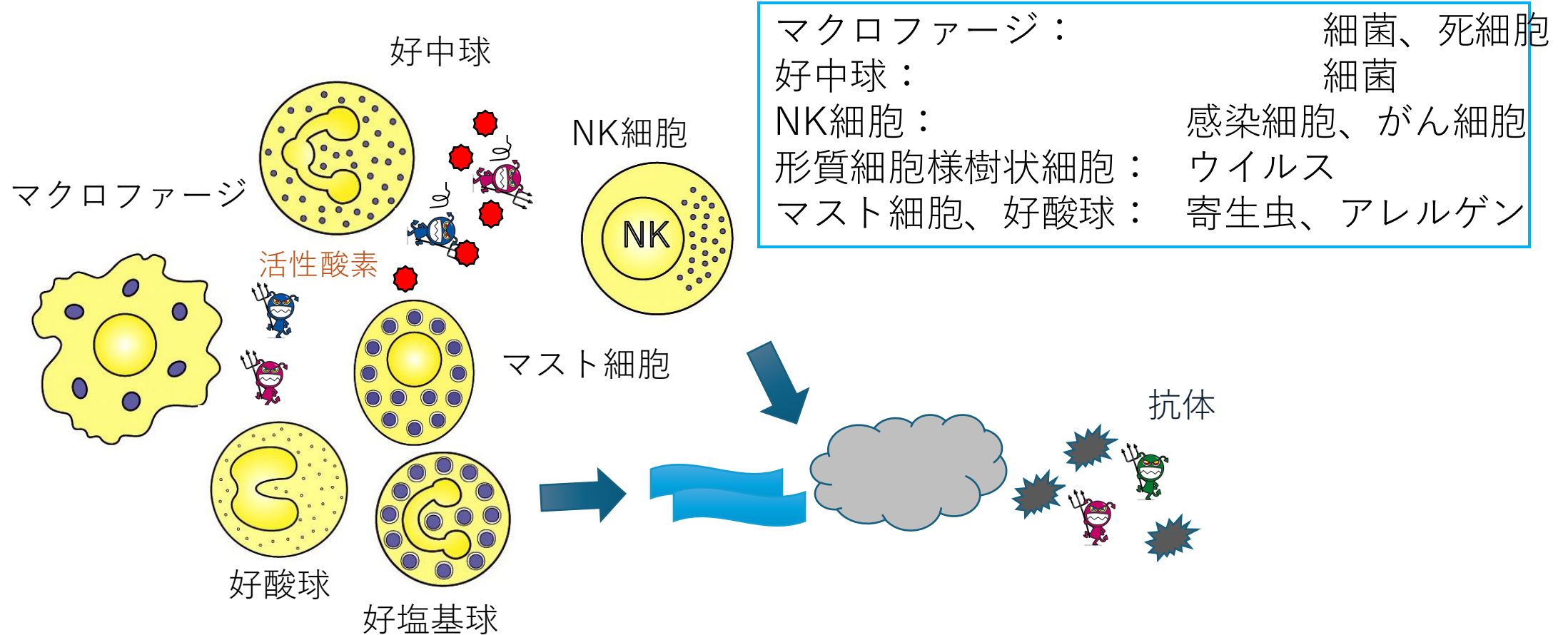
獲得免疫



自然免疫

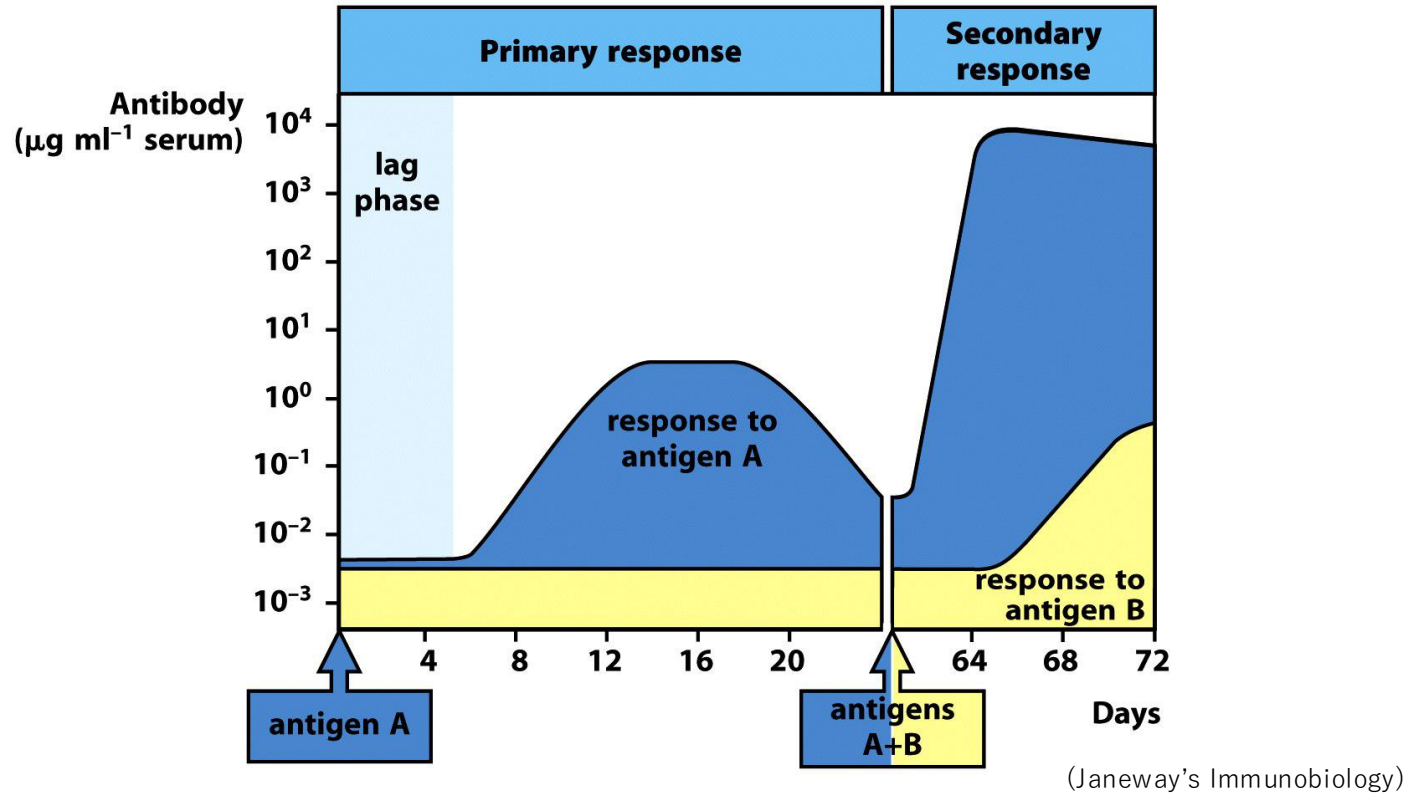
病原体や異物をいち早く除去するシステム

細菌、ウイルスなどが共通にもつ構造（病原体関連分子パターン, PAMPs）を認識し、これらを素早く除去する。



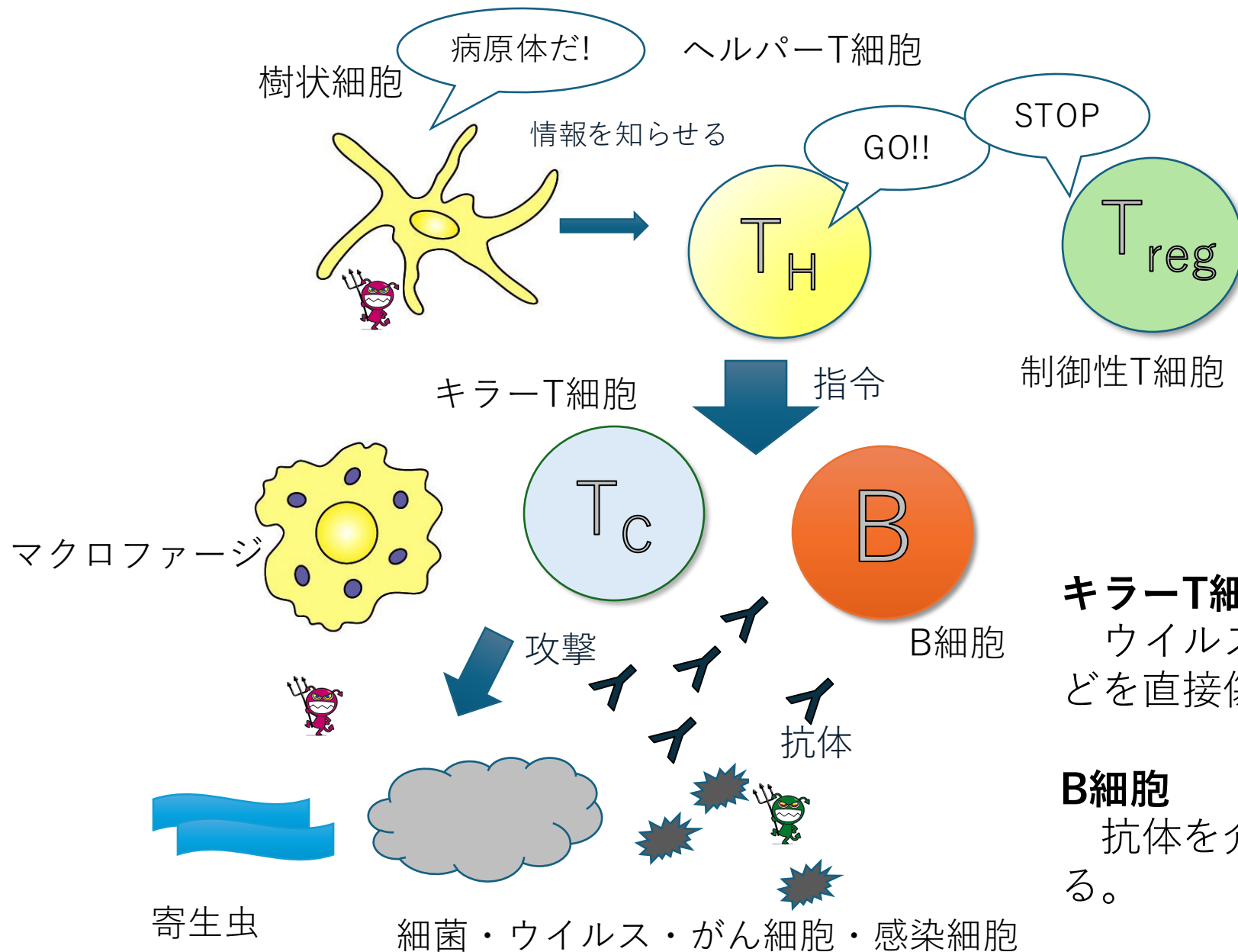
獲得免疫

特定の病原体等（抗原）を狙い撃ちして除去するシステム
一度出会った抗原を記憶し、次回の感染に備えることができる



はしかやおたふく風邪は一度しかかからない。
無毒化したインフルエンザウイルスを投与しておくとうんとインフルエンザにかかりにくい。

獲得免疫



樹状細胞

体内に侵入した異物を取り込み、細胞表面に提示する。

ヘルパーT細胞

樹状細胞から情報を受け取り、TcやB細胞などを活性化する。

制御性T細胞

ヘルパーT細胞の活性を抑制する。

キラーT細胞

ウイルスに感染した細胞などを直接傷害する。

B細胞

抗体を介して異物を除去する。

加齢に伴う免疫系の変化

- 病原体を取り除く能力（感染防御能）が低下する。
- 免疫記憶が低下する。
- 非特異的な応答が持続し、慢性的な炎症が誘導される（Inflammaging）
- 自己と非自己を識別する能力の低下（自己免疫疾患）

どちらかというと**獲得免疫系の機能低下の影響が大きい**

加齢と造血

ミエロイド系



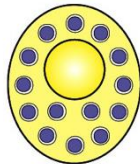
好中球



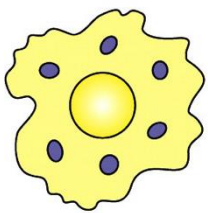
好酸球



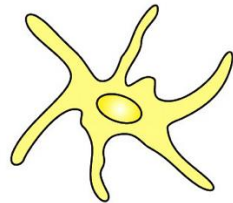
マスト細胞



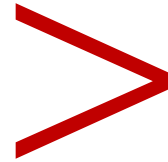
好塩基球



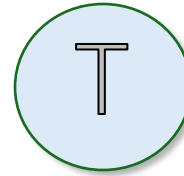
マクロファージ



樹状細胞



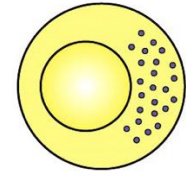
リンパ球系



T細胞



B細胞

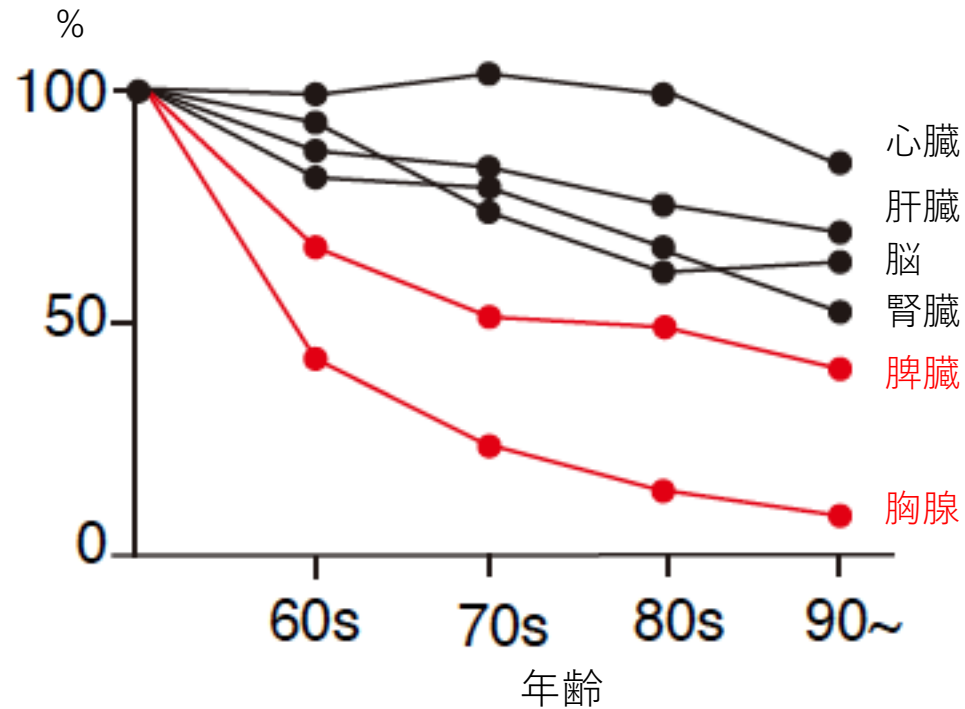


NK細胞

加齢とともにミエロイド系細胞の造血が優位になる

胸腺の萎縮

臓器の重量の変化

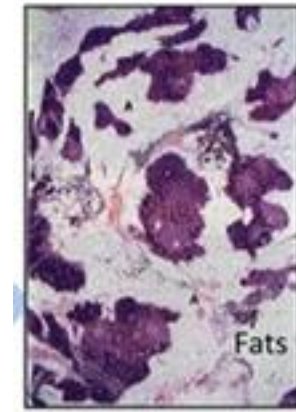
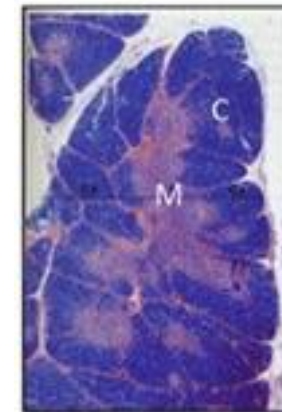


(香川靖雄：老化と生活習慣病，一部改変)

ヒト胸腺

小児

成人

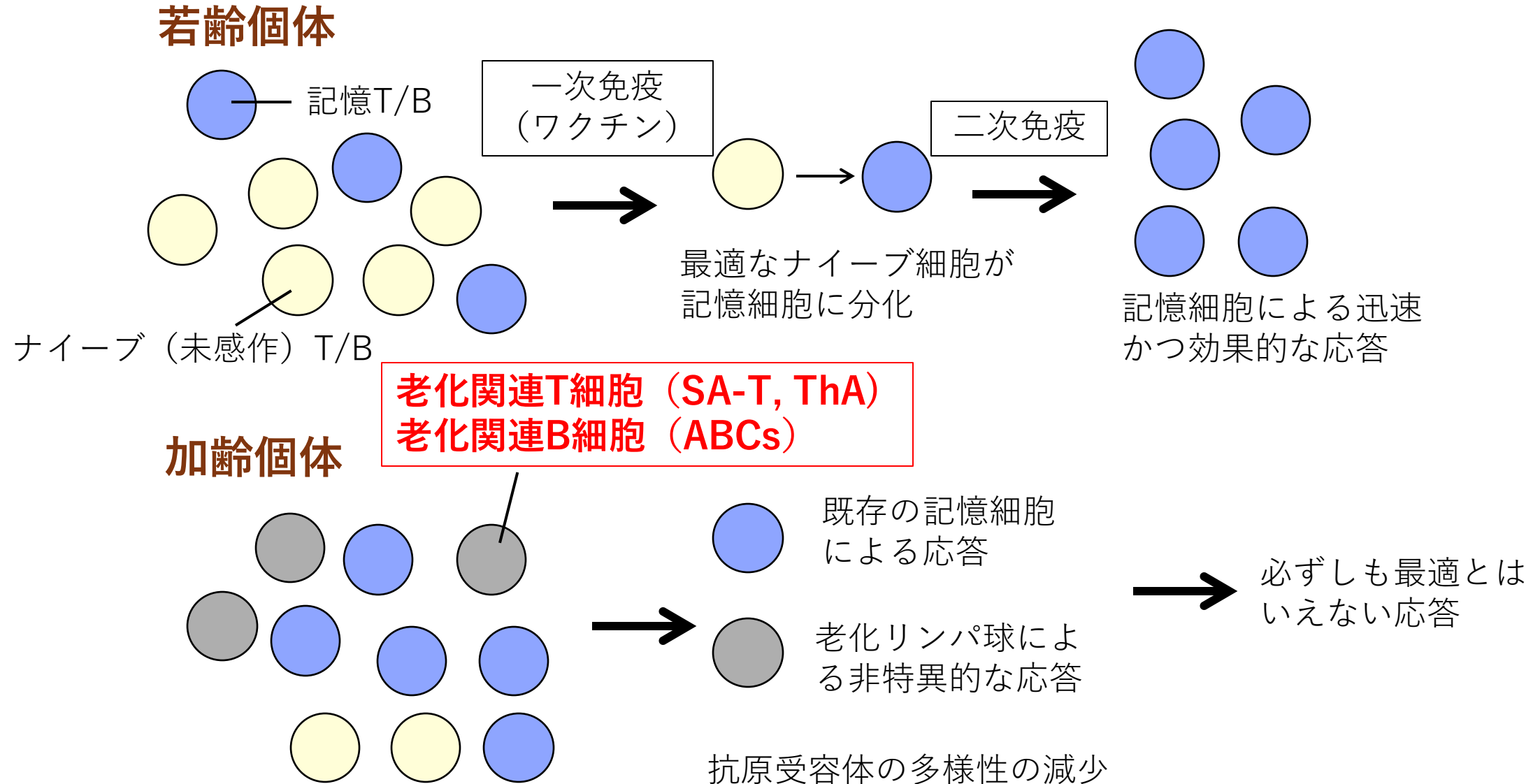


(Minato, 2015)

年齢とともに胸腺の組織が脂肪に置き換わる。

胸腺の重量は思春期がピークで、20歳をすぎると急激に萎縮する

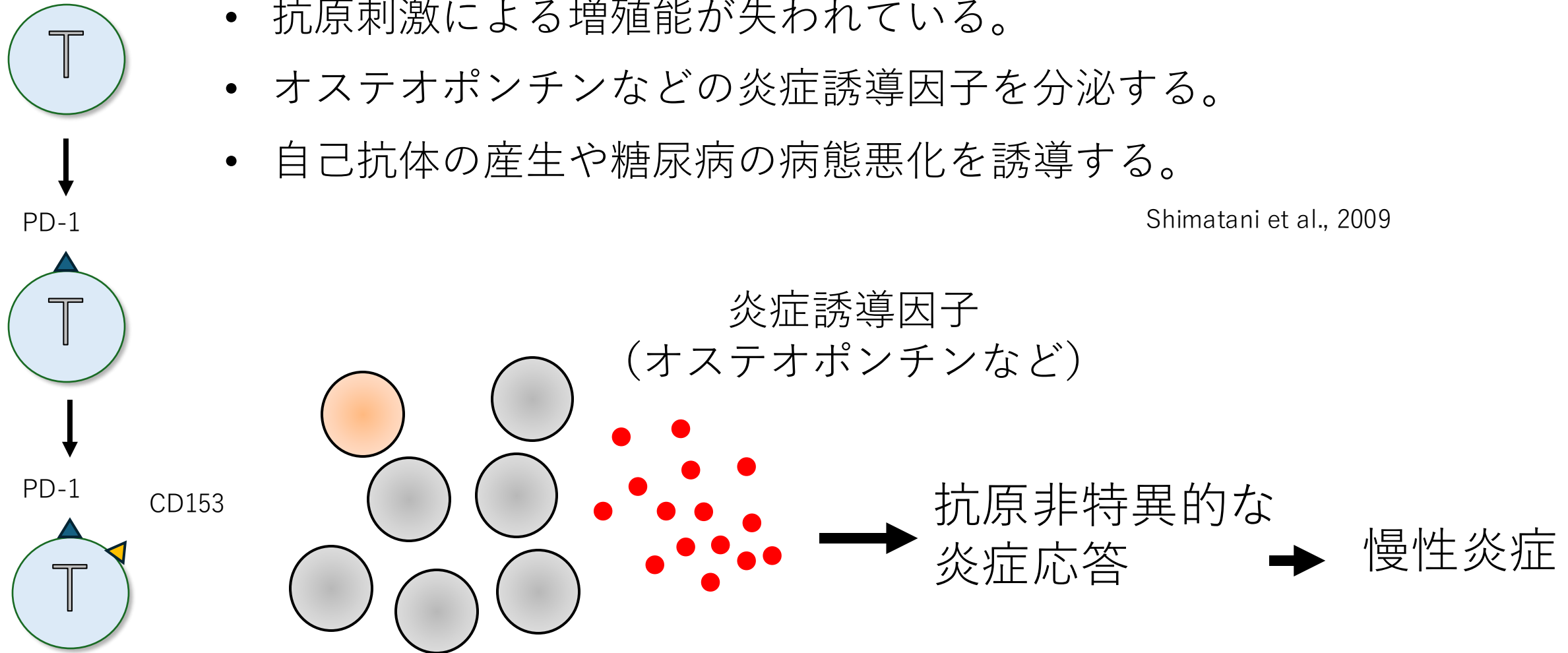
若齢個体と加齢個体での獲得免疫応答



Senescence associated T cells (SA-T細胞)

- 加齢とともにPD-1とCD153を発現するSA-T細胞が蓄積する。
- 抗原刺激による増殖能が失われている。
- オステオポンチンなどの炎症誘導因子を分泌する。
- 自己抗体の産生や糖尿病の病態悪化を誘導する。

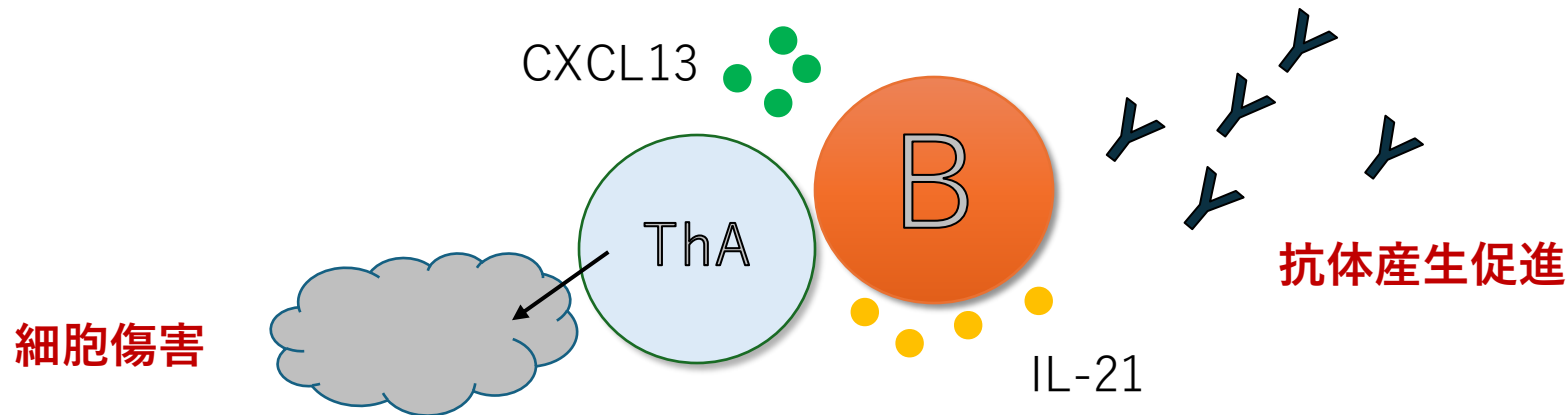
Shimatani et al., 2009



Age-associated helper T cells (ThA細胞)

- 高齢者やSLE患者でCXCR3を中程度に発現するヘルパー（CD4陽性）T細胞が増加する。
- CXCL13やIL-21を分泌し、B細胞による抗体産生を促進する。
- グランザイムなど細胞傷害性の因子を高発現する（通常はCD8陽性のキラーT細胞で発現している）。

Goto et al., 2024



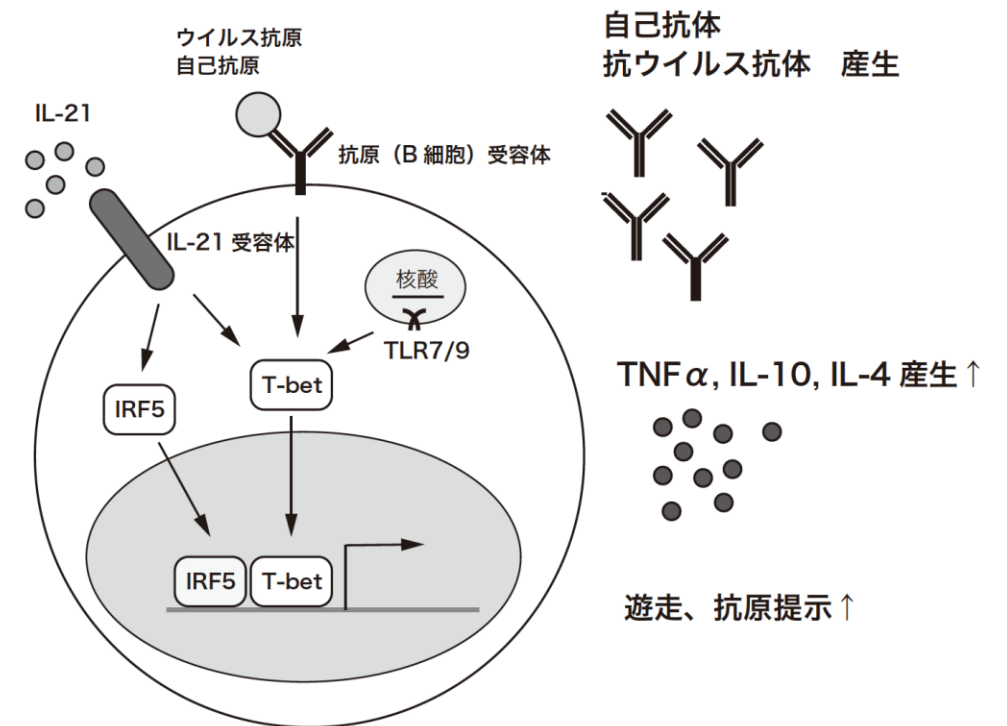
110歳以上の超百寿者において、CD4陽性のキラーT細胞が増加していることが明らかになっている。

Hashimoto et al., 2019

Age-associated B cells (ABCs)

- 加齢とともにCD11b⁺ CD11c⁺ あるいはCD21^{low}CD27⁻といった特徴をもつB細胞が蓄積する。
- TLR7の刺激に応答して抗ウイルス抗体やTNF α , IL-10, IL-4などのサイトカインを産生する。
- 自己免疫疾患において自己抗体を産生する。
- 高い運動性や抗原提示能を有する。

Rubtsov et al., 2011; Hao et al., 2011;
Rubtsov et al., 2013



老化関連リンパ球が関与する疾患

- **SLEや関節リウマチなどの自己免疫疾患**

SLEにおけるThAの増加 Goto et al., 2024

ABCsによる自己抗体産生 Rubtsov et al., 2011

SA-Tが産生するオステオポンチンが、自己反応性B細胞のアポトーシスを抑制 Sakamoto et al., 2016

- **2型糖尿病**

脂肪組織におけるSA-Tの増加 Shirakawa et al., 2016

SA-Tを標的としたワクチンによる病態の改善 Yoshida et al., 2020

- **加齢性の急性腎炎、間質性腎炎**

加齢マウスにおける腎傷害における、SA-TとABCsによる三次リンパ組織の形成 Sato et al., 2021

ABCs除去による間質性腎炎の病態の改善 Nickerson et al., 2023

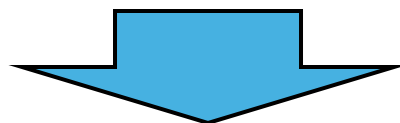
- **脳卒中**

ABCsによるミクログリアの機能制御 Korf et al., 22

免疫系の加齢の指標

- 末梢血中のT細胞の増殖能が年齢と逆相関する。
- $CD8^+$ $CD28^+$ T細胞数が年齢とともに減少する。

廣川、2016



免疫系の老化を数値化できる可能性

まとめ

- 加齢とともに、病原体に対する応答が減弱するとともに、低レベルでの活性が持続することにより慢性的な炎症が誘導される。
- 骨髄での造血の変化や胸腺の萎縮により、とくにT細胞を介した獲得免疫系が加齢による影響を受ける。
- 加齢にともなって蓄積するT細胞やB細胞のサブセットが存在し、これらが加齢性の炎症疾患に関与していることが明らかになりつつある。