

研究 成 果 報 告 書

(国立情報学研究所の民間助成研究成果概要データベース・登録原稿)

研究テーマ (和文) AB		免疫と脳の記憶をつなぐシナプス形成の分子基盤			
研究テーマ (欧文) AZ		Molecular basis of synapse formation connecting immune and brain memories			
研究氏 代 表 名 者	カタカナ CC	姓) タカダ	名) ケンスケ	研究期間 B	2017 ~ 2018 年
	漢字 CB	高田	健介	報告年度 YR	2018 年
	ローマ字 CZ	Takada	Kensuke	研究機関名	北海道大学
研究代表者 CD 所属機関・職名		北海道大学大学院獣医学研究院・准教授			
<p>概要 EA (600 字～800 字程度にまとめてください。)</p> <p>過去に感染した病原体が再び体内に侵入すると、免疫系はより迅速で強力に応答し、病原体は速やかに排除される。この現象は免疫記憶と呼ばれ、ワクチンの基本原理として、予防医学に多大な貢献を果たしてきた。免疫記憶の本体は、活性化後、長期にわたり体内で維持される記憶リンパ球であるが、その迅速で強力な抗原応答を可能にする分子機構は解明されていない。免疫記憶という言葉は、免疫系がもつ病原体特異的な再感染防御機能を脳の記憶に例えたに過ぎず、脳の記憶と免疫記憶の関連が分子レベルで実証された例はない。本研究では、中枢神経系に高いレベルで発現され、その変異や欠損が精神遅滞や長期記憶の障害といった脳高次機能の異常を引き起こすニューロトリプシンに着目し、記憶 T 細胞における役割を検証した。T 細胞の生体内免疫応答におけるニューロトリプシンの発現変化を経時的に検討したところ、記憶 T 細胞で顕著に高い発現が認められた。また、ニューロトリプシン欠損 T 細胞では、抗原に対する一次応答に異常が見られない一方、二次応答における細胞増殖が低下しており、当該分子が記憶 T 細胞の機能制御に関与する可能性が示唆された。脳において、ニューロトリプシンはアグリンと呼ばれるプロテオグリカン分子の活性化を介して、神経細胞間のシナプス形成に重要な役割を果たすことが知られている。一方、T 細胞と抗原提示細胞の間でも、免疫シナプスと呼ばれる構造が、安定的な細胞間相互作用と効率的なシグナル伝達に貢献する。ニューロトリプシンの基質であるアグリンは、神経細胞間の神経シナプスに加え、T 細胞と抗原提示細胞の間で形成される免疫シナプスの構造をも担うことが報告されており、ニューロトリプシンの発現が高い記憶 T 細胞と抗原提示細胞の間では、より密接で安定的な相互作用が生じ、強力な免疫応答につながる可能性が推察される。今後、ニューロトリプシンの免疫シナプスへの関与を検討し、免疫記憶機構の理解につなげたい。</p>					
キーワード FA	免疫	T 細胞	免疫記憶		

(以下は記入しないでください。)

助成財団コード TA					研究課題番号 AA								
研究機関番号 AC					シート番号								

発表文献（この研究を発表した雑誌・図書について記入してください。）									
雑誌	論文標題 ^{GB}								
	著者名 ^{GA}		雑誌名 ^{GC}						
	ページ ^{GF}	～	発行年 ^{GE}					巻号 ^{GD}	
雑誌	論文標題 ^{GB}								
	著者名 ^{GA}		雑誌名 ^{GC}						
	ページ ^{GF}	～	発行年 ^{GE}					巻号 ^{GD}	
雑誌	論文標題 ^{GB}								
	著者名 ^{GA}		雑誌名 ^{GC}						
	ページ ^{GF}	～	発行年 ^{GE}					巻号 ^{GD}	
図書	著者名 ^{HA}								
	書名 ^{HC}								
	出版者 ^{HB}		発行年 ^{HD}					総ページ ^{HE}	
図書	著者名 ^{HA}								
	書名 ^{HC}								
	出版者 ^{HB}		発行年 ^{HD}					総ページ ^{HE}	

欧文概要^{EZ}

Immunological memory is an ability of immune system to quickly and greatly respond to antigens that the body has previously encountered. Immunological memory is artificially induced by vaccination which has made immense contributions to preventive medicine. A cellular component of adaptive immune system, so-called memory lymphocytes, plays a pivotal role in immunological memory. In the early phase of adaptive immune response, T cells activated by antigen stimulation drastically proliferate and differentiate into effector T cells. Once antigens are eliminated, most of effector T cells die, leaving behind a small number of long-lived memory T cells. Upon secondary exposure to antigens, memory T cells rapidly proliferate and efficiently eliminate pathogens, but the mechanisms underlying this unique functionality of memory T cells is unknown. The term “immunological memory” merely likens the pathogen-specific defense of immune system against reinfection to neurological memory. The link between immune and brain memories at the molecular level has not been clarified. In this study, we examined the immunological role of neurotrypsin which is highly expressed in central nervous system and is known to cause mental retardation and disorder of long-term memory by its genetic defect. During T cell immune responses, neurotrypsin was significantly upregulated in memory phase. Neurotrypsin-deficient T cells showed normal response to primary infection and generated numerically and phenotypically normal memory T cells. On the other hand, in the absence of neurotrypsin, expansion of memory T cells to secondary infection was impaired, suggesting the involvement of neurotrypsin in memory T cell function. In central nervous system, neurotrypsin plays a role in synapse formation through activation of a proteoglycan called agrin. A structure called immunological synapse is formed in the interface of T cell and antigen presenting cells and enables the stable cellular interactions and efficient antigen receptor signaling. It has been reported that agrin is associated with the formation of immunological synapse in addition to neurological synapse. Therefore, interaction with antigen presenting cells through immunological synapse may be enhanced in memory T cells, possibly leading to strong immune response to secondary antigen exposure. In the future, we would like to examine the involvement of neurotrypsin in immunological synapse at the molecular level and clarify a part of mechanisms of immunological memory.