2025 年度 若手・女性研究者奨励金 レポート

研究課題	**2 型糖尿病患者 CD8 陽性 T 細胞の免疫老化の機序解明と治療応用**
キーワード	①2 型糖尿病、②CD8 陽性 T 細胞、③免疫老化

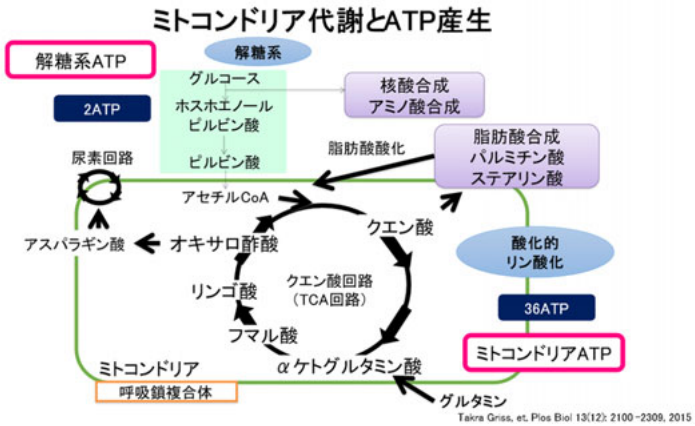
研究者の所属・氏名等

フリガナ 氏　名	スミカワ　マイコ 隅川　舞子
配付時の所属先・職位等 （令和 7 年 4 月 1 日現在）	産業医科大学　第 1 内科学講座　助教
現在の所属先・職位等	産業医科大学　第 1 内科学講座　講師
プロフィール	産業医科大学病院や関連病院で臨床の研鑽を積み、糖尿病専門医、指導医、内分泌専門医、指導医を取得した。大学院に進学後は 2 型糖尿病患者における血糖変動や血管内皮機能障害についての臨床研究や B 細胞分化と代謝変容に関する基礎研究を行い、学位を取得した。 2020 年から 4 年間は、京都大学大学院医学研究科免疫ゲノムの本庶佑研究室で博士研究員として、フローサイトメトリーやフラックスアナライザーを用いて、老化マウスの CD8 陽性 T 細胞の免疫代謝の研究を行った。 2024 年 4 月に産業医科大学　第 1 内科学講座の助教、2026 年 4 月からは同講座の講師、外来医長を務めている。 なお、日本内分泌学会 JES We Can 九州支部賞、内分泌学会優秀演題賞、国際ワークショップ賞など受賞歴もある。

1. 研究の概要

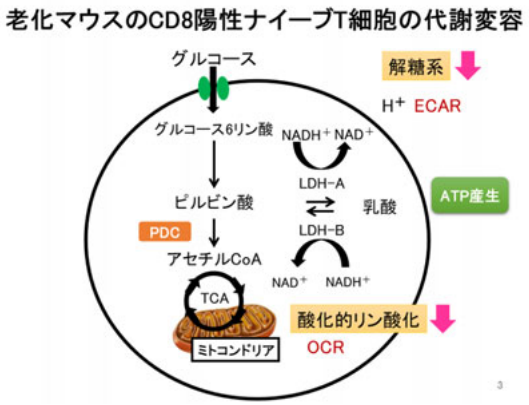
本研究では 2 型糖尿病患者の慢性炎症病態を免疫担当細胞代謝の面から解明するとともに、CD8 陽性 T 細胞の代謝制御を主とした 2 型糖尿病の新たな治療応用を目標とする。

2 型糖尿病の慢性炎症病態や加齢関連疾患の発症には CD8 陽性 T 細胞が大きな役割を果たしている。2 型糖尿病患者の末梢血では慢性炎症を持続的に引き起こす CD8 陽性 EMRA（effector memory CD45R re-expressing）細胞の割合が多いという報告や、2 型糖尿病患者の CD8 陽性 T 細胞はミトコンドリアの機能が低下しているとの報告はあるが、そのメカニズムはまだ解明されていない。



2. 研究の動機、目的

博士研究員として研究していた研究室で老化マウスのCD8陽性T細胞では解糖系、酸化的リン酸化ともに低下していること、この機能低下が免疫チェックポイント阻害薬の耐性の原因となっていることを目の当たりにした。

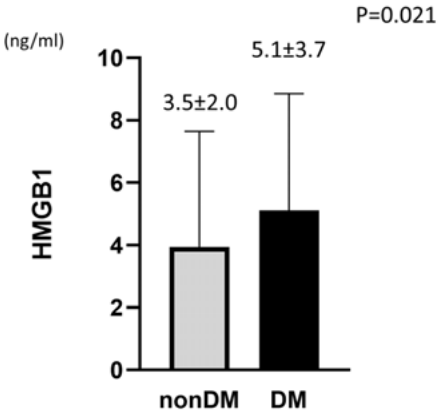


また、胸腺で産生されるT細胞が、免疫細胞の中で最も加齢の影響を受けると考えられており、胸腺を除去したマウスの体内では、病原体との感染とは無関係にTNFαやIFNγなどの炎症性サイトカインを産生するCXCR3 high naïve phenotype CD8陽性T細胞が自律的に増殖し、さらに炎症を誘発したマウスモデルにこの細胞をいれると炎症反応が増悪することがわかってきた。加齢関連疾患の1つである糖尿病患者のCD8陽性T細胞でも同様の変化や代謝変容が起こっており、その代謝変容が慢性炎症病態をさらに増強し、様々な合併症を引き起こしている可能性があり、CD8陽性T細胞の免疫老化の機序解明、制御が新たな治療への応用に需要であると考えた。

3. 研究の結果

① HMGB1は炎症や酸化ストレスを背景とした糖尿病性血管合併症や動脈硬化などの病態の進展に関与している。まず、2型糖尿病患者と非糖尿病患者において血中のHMGB1を評価したところ、2型糖尿病患者は非糖尿病患者と比較して、HMGB1が有意に高値だった。

さらに、HMGB1は内臓脂肪面積と正の関連があり、HbA1cを調整因子としていれても独立した関連因子として抽出された。



② 2型糖尿病患者末梢血を用いたフローサイトメトリー解析とミトコンドリア機能の評価

非糖尿病患者と2型糖尿病患者から同意を得て、末梢血を4つのサブセットCD3+CD8+ gated (CD45RA+CCR7+ naïve, CD45RA-CCR7- effector memory, CD45RA-CCR7+ central memory, CD45RA+CCR7- effector)、CD3+CD8+CD38+HLA-DR+ (Activated) に染色し、現在データを蓄積中である。また、ミトコンドリア機能を評価するフラックスアナライザーの条件設定を行い、細胞数は2.5×10^5cells/wellに決定した。今後測定を行う。

4. 研究者としてのこれからの展望

本研究では、2型糖尿病患者におけるCD8陽性T細胞の免疫老化の分子機序を明らかにし、慢性炎症の新たな病態理解と治療標的の探索を目指す。今後は、本研究で得られた知見を基盤として、免疫細胞代謝と内分泌・代謝疾患との関連をさらに発展させ、糖尿病のみならず加齢関連疾患や生活習慣病へと研究を展開したいと考えている。

また、基礎研究と臨床研究を融合させたトランスレーショナルリサーチを推進し、病態解明にとどまらず、新たな診断法や治療法の開発につながる研究を継続していきたいと考えてい

る。研究成果を国内外へ積極的に発信するとともに、多施設・異分野との共同研究を通じて、内分泌代謝学および免疫学の発展と患者さんの健康寿命の延伸に貢献できる研究者を目指す。

5. 支援者（寄付企業等や社会一般）等へのメッセージ

2 型糖尿病は慢性的な炎症が持続することにより、心血管疾患や腎症など様々な合併症を引き起こすことが知られています。しかし、その炎症の機序については、十分には解明されていません。

本研究では、免疫細胞の「代謝」という新たな視点から慢性炎症のメカニズムを明らかにし、CD8 陽性 T 細胞を標的とした新しい治療法の開発につなげることを目指しています。

皆様からいただいたご支援は、糖尿病や糖尿病合併症の病態解明と新たな治療戦略の創出に向けた研究を大きく前進させ、多くの患者さんの健康と未来に貢献する力となると考えます。研究成果を社会へ還元できるよう、誠実に研究に取り組んでまいります。今後とも温かいご支援を賜りますよう、よろしくお願い申し上げます。



