

## 新規 T リンパ球の同定ならびにその生理学的・病理学的意義の解明

東北大学 大学院医学系研究科 准教授

河部 剛史

### (I) 背景・目的

CD4<sup>+</sup>T 細胞は、外来抗原特異的獲得免疫応答に必須のリンパ球である。これに対し申請者は、同細胞中に、自己抗原特異的に産生され恒常的に準活性化状態を呈する新規細胞集団「Memory-phenotype (MP)細胞」を同定した (Kawabe T, et al. *Sci Immunol* 2(12): eaam9304, 2017)。本細胞は、獲得免疫の中樞を担うはずの T 細胞にあつて自然免疫機能を有するという極めて特異な性質を保持し、現在注目を集めている。

MP 細胞は、外来抗原認識非依存性かつサイトカイン依存性にエフェクターサイトカインを産生しうることから、本来は自然リンパ球 (ILC) と類似の機序で自然免疫的感染防御に寄与するものと考えられる。一方、同細胞は ILC とは異なり自己抗原特異性を有することから、病原体感染時などの炎症性サイトカイン亢進環境下においては本細胞が自己組織に過剰反応し、自己免疫・炎症性疾患を惹起する可能性が類推される。そこで本研究では、MP 細胞の分化機構や感染防御機能を解明し、さらには同細胞による自己免疫・炎症性疾患発症機構を究明することを目的とした。

### (II) 結果

#### (i) MP 細胞のサブセット分類

我々はまず、MP 細胞の不均質性 (Heterogeneity) を解析する目的で、T-bet/ROR $\gamma$ t/Foxp3 レポーターマウス由来の MP 細胞の scRNAseq ならびにフローサイトメトリー解析を行ったところ、定常状態下において MP 細胞が T-bet<sup>+</sup> MP1、ROR $\gamma$ t<sup>+</sup> MP17、T-bet<sup>-</sup> ROR $\gamma$ t<sup>-</sup> MP0 等のサブセットから構成されることが明らかになった。特に MP1 細胞は T-bet<sup>hi</sup> CXCR3<sup>+</sup>の極めて高度な分化状態を呈しており、そうした分画が末梢リンパ組織、腸管、肺、肝臓における MP 細胞のうち約半数を占めることが分かった。

#### (ii) MP サブセットの定常的分化機構

次に我々は、MP1 細胞の恒常的分化機構を解析した。その結果、定常状態下において MP1 分化は 1 型樹状細胞 (DC1) 由来の IL-12 に依存して起こることが示された。この恒常的 IL-12 は DC1 において TLR-MyD88 および CD40 シグナル依存的に産生され、さらに、正常細菌叢を欠く Germ-free マウスや一切の外来抗原・アゴニストを欠損する Antigen-free マウスにおいても等しく生成されることが証明された。これらの事実より、IL-12 の恒常的産生ひいては MP1 分化は自己認識により惹起・増幅されるものと考えら

れた。

### (iii) MP サブセットの感染防御機能

MP1 細胞のエフェクター機能を詳細に解析したところ、トキソプラズマ感染時、同細胞は TCR シグナル非存在下においても IL-12/18 に反応して IFN- $\gamma$  を産生することが明らかになった。さらに、免疫不全マウスに MP1 細胞を移入したうえで同マウスを *Toxoplasma gondii* 感染に供し、さらに抗原認識を抗体投与によりブロックしたうえで生存解析を施行したところ、同細胞移入は生存期間を有意に延長することが分かった。以上より、MP1 サブセットは自然免疫的感染防御機能を有することが証明された。

### (iv) 自己免疫疾患発症における MP 細胞の機能

*Rag2* KO マウスにナイーブ CD4<sup>+</sup> T 細胞を移入すると、激しい腸炎を発症する。そこで我々は、MP 細胞を *Rag2* KO マウスに移入したところ、腸炎は軽快した一方、数週間の経過を経て全身性の炎症（大腸炎、胃炎、間質性肺炎、肝炎、腎炎、卵巣炎など）が惹起されることが明らかになった。同炎症は Th1 優位であり、また制御性 T 細胞の共移入によって抑制されることも分かった。

## (III) 研究成果・今後の見通し

上記の一連の研究により、定常状態における MP1 細胞の分化機構や自然免疫的感染防御機能が証明された。このことから、MP2/17 に関しても同様にそれぞれ固有の分化機構や感染防御機能の存在が示唆され、現在、MP 細胞の分化機構・エフェクター機能を包括的に解明するプロジェクトが鋭意進行中である（投稿準備中）。一方、我々は上述のように、MP 細胞が全身性炎症を惹起する潜在性を有することを示唆する所見を得た。この知見は、MP 細胞が自己免疫疾患の本質的病因であるとの我々の従来からの仮説を強く支持している（Yi J, Kawabe T, et al. *Curr Opin Immunol* 63: 14-20, 2020）。今後、MP 細胞による全身性炎症惹起メカニズムを分子レベルで明らかにし、さらに制御性 T 細胞による抑制機構を解析することにより、T 細胞の恒常性維持機構の全容解明につながることを期待される（投稿準備中）。

また我々は、上述の scRNAseq 解析の結果、MP 細胞の特異的マーカーとなる候補分子をいくつか同定することに成功した（投稿準備中）。今後、MP 細胞と従来型の古典的メモリー細胞との差異を明らかにすることで、メモリー T 細胞研究領域におけるパラダイムシフトをもたらすことになるものと強く期待される。