| 助成番号　210290 | ５－２ |
|---|---|

研 究 成 果 報 告 書

| | | | |
|---|---|---|---|
| 研究テーマ（和文） | 新たなリンパ球分画の同定とその医学的意義の究明 | | |
| 研究テーマ（英文） | Identifying a novel lymphocyte population and its functional significance | | |
| 研究期間 | 2021年 ～ 2022年 | 研究機関名　東北大学大学院医学系研究科 | |
| 研究代表者 | 氏名（漢字） | 河部 剛史 | |
| | 氏名（カタカナ） | カワベ タケシ | |
| | 氏名（英文） | Kawabe, Takeshi | |
| | 所属機関・職名 | 東北大学大学院医学系研究科・准教授 | |
| 共同研究者（１名をこえる場合は、別紙追加用紙へ） | 氏名（漢字） | | |
| | 氏名（カタカナ） | | |
| | 氏名（英文） | | |
| | 所属機関・職名 | | |


概要　（600 字～800 字程度にまとめてください。）

CD4$^{+}$ T 細胞は外来抗原に対する獲得免疫応答に必須の役割を果たすリンパ球である。我々はこの細胞中に、定常状態において自己抗原認識により産生され、病原体感染時には自然免疫的な様式で感染防御に寄与する新規「Memory-phenotype cell (MP 細胞)」を報告した。さらに我々は、同細胞が T-bet$^{+}$ MP1、Gata3$^{hi}$ MP2、Ror$\gamma$t$^{+}$ MP17 等のサブセットから構成されること、うち約半数を占める MP1 分画が MP 細胞の自然免疫機能の主軸を担うことを見出した。これらの知見から、各 MP 分画がそれぞれ固有の分化・活性化機構を有する可能性が示唆される。一方、MP 細胞の持つ自己反応性から、同細胞が自己免疫・炎症性疾患の原因となる可能性も類推される。そこで本研究では MP 細胞の鑑別マーカーの同定、分化・活性化機構の究明、同細胞による自己免疫疾患発症機構の解明を目的とした。研究の結果、MP 細胞と外来抗原特異的メモリー細胞とを鑑別するマーカーとして CD127, Sca1, Bcl2 が同定され、さらに、MP 細胞自体がこれらのマーカーによって 4 分画（CD127$^{hi}$ Sca1$^{lo}$、CD127$^{hi}$ Sca1$^{hi}$、CD127$^{lo}$ Sca1$^{hi}$、CD127$^{lo}$ Sca1$^{lo}$）に分類されることが明らかになった。また、これらの分画のうち CD127$^{hi}$ Sca1$^{hi}$ サブセットは転写因子 T-bet を高発現する MP1 細胞に相当し、サイトカイン IL-12/18/2 に応答して活性化することも判明した。さらに、同分画は IL-12 依存的に腸炎を惹起した。以上より、MP 細胞鑑別マーカーとして CD127, Sca1, Bcl2 が同定されるとともに、前者二者によって MP 細胞自身が 4 分画に分類されることが証明され、さらに CD127$^{hi}$ Sca1$^{hi}$ 分画の活性化機構、炎症惹起能の一端が明らかになった。

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 | 論文課題 | Redefining the foreign antigen and self-driven memory CD4$^+$ T cell compartments via transcriptomic, phenotypic, and functional analyses. | | | | | |
| | 著者名 | Kawabe T, et al. | 雑誌名 | Frontiers in Immunology | | | |
| | ページ | 870542 | 発行年 | 2022 | | 巻号 | 13 |
| 雑誌 | 論文課題 | Memory-Phenotype CD4$^+$ T Lymphocytes: A Novel Therapeutic Target in Infectious or Autoimmune Diseases? | | | | | |
| | 著者名 | Kawabe T | 雑誌名 | JMA Journal | | | |
| | ページ | 298～306 | 発行年 | 2022 | | 巻号 | 5(3) |
| 雑誌 | 論文課題 | Homeostasis and immunological function of self-driven memory-phenotype CD4$^+$ T lymphocytes | | | | | |
| | 著者名 | Kawabe T | 雑誌名 | Immunological Medicine | | | |
| | ページ | 1～8 | 発行年 | 2022 | | 巻号 | 11 |
| 図書 | 書名 | | | | | | |
| | 著者名 | | | | | | |
| | 出版社 | | 発行年 | | 総ﾍﾟｰｼﾞ | | |
| 図書 | 書名 | | | | | | |
| | 著者名 | | | | | | |
| | 出版社 | | 発行年 | | 総ﾍﾟｰｼﾞ | | |


英文抄録 （100 語～200 語程度にまとめてください。）

CD4$^+$ T lymphocytes play an essential role in adaptive immune responses. In this population, we previously reported a novel “memory-phenotype (MP)” cell subpopulation. MP cells are generated from naïve precursors via self-antigen recognition in steady state, and exert innate effector function in host defense. Moreover, we found that the same cells comprise MP1, MP2, and MP17 subsets and that MP1 cells are activated by IL-12 to contribute to host defense. These findings suggest that each MP subset has unique activation mechanism. On the other hand, because MP cells have high self-reactivity, the same cells may have autoimmune activities. Based on these hypotheses, this study aimed at identifying markers that can distinguish MP from foreign antigen-specific memory cells, dissecting mechanisms that govern activation of MP cells, and clarifying their inflammatogenic nature. We found that MP CD4$^+$ T lymphocytes can be distinguished from antigen-specific memory cells using markers CD127, Sca1, and Bcl2 and that MP cells themselves can be divided into four subpopulations (CD127$^{hi}$ Sca1$^{lo}$, CD127$^{hi}$ Sca1$^{hi}$, CD127$^{lo}$ Sca1$^{hi}$, and CD127$^{lo}$ Sca1$^{lo}$). We also found that among these subpopulations, the CD127$^{hi}$ Sca1$^{hi}$ subset adopts an MP1-like phenotype and exhibits the highest reactivity to cytokines IL-12/18/2. Furthermore, we showed that the same MP subset has colitogenic nature. Together our results identify CD127$^{hi}$ Sca1$^{hi}$ Bcl2$^{lo}$ MP1 cells as a unique CD4$^+$ T lymphocyte population with inflammatogenic activity.