

新規の自己反応性T細胞による自己免疫疾患発症機構

東北大学大学院医学系研究科病理病態学講座免疫学分野 准教授 河部 剛史



背景・目的

全身性エリテマトーデスに代表される自己免疫疾患はその多くが難治性であり、根治的治療法の確立は現代医学に残された最重要課題である。同疾患は、本来なら有害な外来異物のみを識別し排除するはずの免疫系が自己組織に過剰に免疫応答することによって惹起されるものと考えられているが、現在のところその根本的な病態は不明である。

CD4⁺ 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。我々は、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 (図 (A)、文献1)。本細胞は、獲得免疫の中樞を担うはずのT細胞にあっ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 (文献2, 3)。MP細胞は、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 (図 (B))。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、自己免疫疾患を惹起する可能性が類推される。現に我々は、MP細胞と抗原提示細胞 (APC)、制御性T細胞 (Treg) の三者間の相互作用の破綻により自己免疫疾患が発症するとの仮説を提唱した (図 (C)、文献4)。

そこで本研究では、MP細胞の質的特異性、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疾患発症機構を究明することを目的とする。

結果

(i) MP細胞のサブセット分類とその分化機構

我々はまず、MP細胞の不均質性 (Heterogeneity) を解析する目的で、T-bet/RORγt/Foxp3レポーターマウス由来のMP細胞のsingle cell RNAseq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⁺ MP1、RORγt⁺ MP17、T-bet⁻ RORγt⁻ 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^{hi} CXCR3⁺の極めて高度な分化状態を呈しており、そうした分画が全身臓器におけるMP細胞のうち約半数を占めることが分かった。

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

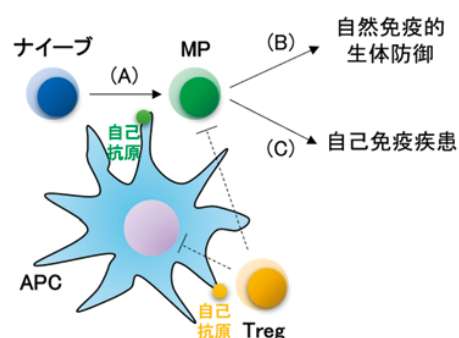


図: MP細胞の産生(A)とその生理学的(B)ならびに病理学的(C)機能

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る。

(ii) MPサブセットの感染防御機能

上記の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- γ 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*T. 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厳密に証明された (図 (B))。

(iii) MP細胞による自己免疫疾患発症機構

Rag2 KOマウスにナイーブCD4⁺ 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、IL-12の阻害により軽快した。またTregの共移入によって抑制されることも分かった (図 (C))。

考察・今後の展望

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(文献4)。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、自己免疫疾患の本質的な病態を解明できるものと期待される(投稿準備中)。

また我々は、上述(i)のsingle cell RNAseq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。そしてそのマーカーを用い、ヒトにおけるMP細胞の検出にも成功した(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、T細胞免疫学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期待される。

参考文献

1. Kawabe T*, Jankovic D, Kawabe S, Huang Y, Lee PH, Yamane H, Zhu J, Sher A*, Germain RN*, Paul WE. Memory-phenotype CD4⁺ T cells spontaneously generated under steady-state conditions exert innate T_H1-like effector function. *Sci Immunol* 2(12), eaam9304, 2017.
2. Kawabe T*, Zhu J, Sher A*. Foreign antigen-independent memory-phenotype CD4⁺ T cells: a new player in innate immunity? *Nat Rev Immunol* 18(3), 1, 2018.
3. Kawabe T*, Yi J, Sprent J*. Homeostasis of naive and memory T lymphocytes. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, Online ahead of print.
4. Yi J, Kawabe T, Sprent J*. New insights on T-cell self-tolerance. *Curr Opin Immunol* 63, 14-20, 2020.