

**研究助成 2021 – 感染症領域 –**  
**研究成果報告書（最終） <概要>**

<b>所 属</b>	東北大学大学院医学系研究科
<b>氏 名</b>	河部 剛史
<b>研 究 テーマ</b>	新たな自然免疫型 T 細胞の機能制御による新規「免疫賦活化治療」の創出

- 研究助成報告として広報資料に掲載される点を留意すること。
- 概要の構成は自由とするが、研究目的、研究手法、研究成果などを、1 ページにまとめること。  
 (図表、写真などの貼付を含む)

CD4<sup>+</sup> T 細胞は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、新たな「Memory-phenotype cell (MP 細胞)」を報告した(Kawabe T, et al. *Sci Immunol* **2**(12): eaam9304, 2017)。MP 細胞は、定常状態において末梢ナイーブ細胞が自己抗原を認識することにより産生され、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。さらに我々は、同細胞が T-bet<sup>+</sup> MP1、Gata3<sup>hi</sup> MP2、Roryt<sup>+</sup> MP17 等の複数のサブセットから構成される可能性を示唆する所見を得た(Kawabe T, et al. *Nat Commun* **11**(1): 3366, 2020)。これらの知見から、MP1/2/17 細胞分画がそれぞれ固有の分化・活性化経路や自然免疫機能を有する可能性が類推される。そこで本研究では MP 細胞の鑑別マーカーを同定するとともに MP1/2/17 分化経路を解明し、さらにはそれぞれの分画の感染防御における役割を究明することを目的とした。

研究の結果、MP 細胞と外来抗原特異的すなわち「古典的」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<sup>hi</sup> Sca1<sup>lo</sup>, CD127<sup>hi</sup> Sca1<sup>hi</sup>, CD127<sup>lo</sup> Sca1<sup>hi</sup>, CD127<sup>lo</sup> Sca1<sup>lo</sup>) 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<sup>hi</sup> Sca1<sup>hi</sup> サブセットがサイトカイン IL-12/18/2 に最も高い応答性を示す自然免疫性 MP1 細胞に相当することも判明した。さらに、同分画は腸炎を発症する潜在性を有することも分かった。

以上より、CD127<sup>hi</sup> Sca1<sup>hi</sup> Bcl2<sup>lo</sup> T-bet<sup>+</sup> MP1 細胞が MP 細胞の自然免疫機能の主軸を担うことが明らかになるとともに、その活性をサイトカインの人為的投与により制御可能である可能性が示唆された。これらの知見に基づき、我々は、MP 細胞の人為的活性化による新たな感染症治療戦略「免疫賦活化治療」を提唱する。

研究助成 2021 – 感染症領域 –

研究成果報告書（最終） <発表実績/予定一覧>

所	属	東北大学大学院医学系研究科
氏	名	河部 剛史

1. 論文発表実績

- 研究助成報告として広報資料に掲載される点を留意すること。
- 掲載年次順（新しいものから）に記入すること。ただし、本研究助成金交付後のものに限る。
- 著者名、論文名、掲載誌名、巻、最初と最後の頁、発表年（西暦）、査読の有無について記入する。  
なお、著者名は省略せず、全てを記入し、自分の名前に下線を引く。
- 国内外雑誌を問わない。
- 印刷中は in press と記入、投稿中の論文はその旨を記載すること。なお学会のアブストラクトは含めない。
- 欄が足りない場合は、増やして記入すること。

1	該当なし
2	
3	
4	
5	
6	
7	
8	
9	
10	
11	

<b>2. 学会発表実績</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>● 発表年順（新しいものから）に記入すること。ただし、本研究助成金交付後のものに限る。</li> <li>● 発表学会名、発表者名、演題を記入する。</li> <li>● 国内外を問わない。</li> <li>● 欄が足りない場合は、増やして記入すること。</li> </ul>		
	<b>発表時期</b>	<b>発表学会名、発表者名、演題</b>
1	2024年1月	第52回日本免疫学会学術集会（千葉）. Li J, Yang Z, Kawajiri A, Sato K, Tayama S, Ishii N, <u>Kawabe T</u> . Regulatory T cells tonically inhibit spontaneous activation of naturally arising memory-phenotype CD4+ T lymphocytes.
2	2024年1月	第52回日本免疫学会学術集会（千葉）. Yang Z, Li J, Watanabe H, Koinuma K, Kawajiri A, Sato K, Tayama S, Okuyama Y, Ishii N, <u>Kawabe T</u> . Memory-Phenotype CD4+ T Lymphocytes Can Contribute to Tumor Control without Inducing Graft-versus-Host Disease.
3	2024年1月	第52回日本免疫学会学術集会（千葉）. Sato K, Kawajiri A, Li J, Yang Z, Tayama S, Matsuda K, Oda C, Shibuya A, Wada M, Ishii N, <u>Kawabe T</u> . Memory-phenotype CD4+ T lymphocytes rapidly accumulate in ischemic organs and exacerbate tissue injury in an innate manner.
4	2023年5月	AAI 2023 (Washington DC, USA). <u>Kawabe T</u> , Ciucci T, Kim KS, Yang Z, Kawajiri A, Tayama S, Ishii N, Jankovic D, Zhu J, Sprent J, Bosselut R, Sher A. CD127 and Sca1 mark self-driven memory-phenotype CD4+ T cells that differ from foreign antigen-specific memory cells and possess inflammatogenic and anti-tumor activities.
5	2023年5月	AAI 2023 (Washington DC, USA). Kawajiri A, Li J, Yang Z, Koinuma K, Yoon HJ, Ishii M, Tayama S, Sato K, Okuyama Y, Harigae H, Ishii N, Ishigaki K, Zhu J, Kim KS, <u>Kawabe T</u> . Self antigen-driven, undifferentiated memory-phenotype CD4+ T lymphocytes can induce mild and systemic inflammation by differentiating into effector and regulatory T cells.
6	2022年12月	第51回日本免疫学会学術集会（熊本）. <u>Kawabe T</u> , Ciucci T, Kim KS, Tayama S, Kawajiri A, Suzuki T, Tanaka R, Ishii N, Jankovic D, Zhu J, Sprent J, Bosselut R, Sher A. Phenotypic and functional analyses reveal self-driven memory-phenotype CD4+ T lymphocytes as a heterogeneous population distinct from foreign antigen-specific memory cells.

7	2022年12月	第51回日本免疫学会学術集会（熊本）. Kawajiri A, Li J, Yang Z, Koinuma K, Sato K, Tayama S, Okuyama Y, Harigae H, Ishii N, Zhu J, Kim KS, <u>Kawabe T</u> . Self-reactive memory-phenotype CD4+ T lymphocytes can induce mild and systemic inflammation by differentiating into effector and regulatory T cells.
8	2022年12月	第51回日本免疫学会学術集会（熊本）. Yang Z, Watanabe H, Li J, Kawajiri A, Sato K, Tayama S, Okuyama Y, Ishii N, <u>Kawabe T</u> . Immunological Functions of Memory-Phenotype CD4+ T lymphocytes in Anti-Tumor Responses and Graft-versus-Host Disease.
9	2022年12月	第51回日本免疫学会学術集会（熊本）. Li J, Yang Z, Kawajiri A, Sato K, Tayama S, Okuyama Y, Ishii N, <u>Kawabe T</u> . Excess proliferation and activation of self-reactive memory-phenotype CD4+ T lymphocytes are tonically inhibited by regulatory T cells in steady state.
10	2022年12月	第51回日本免疫学会学術集会（熊本）. Sato K, Li J, Yang Z, Kawajiri A, Tayama S, Okuyama Y, Wada M, Ishii N, <u>Kawabe T</u> . Rapid accumulation of circulating memory-phenotype CD4+ T lymphocytes in the gut critically contributes to tissue injury driven by intestinal ischemia and reperfusion.

### 3. 投稿、発表予定

	投稿/発表時期	雑誌名、学会名等
1	投稿中	
2	2024年3月頃 投稿予定	
3	2024年3月頃 投稿予定	
4	2024年7月頃 投稿予定	
5	2024年5月 学会発表予定	AAI 2024 (Chicago, USA) で発表予定