

**医学奨励賞 2023 – 感染症領域 –**
**研究成果報告書（追加助成） <概要>**

<b>現 所 属</b>	東北大学大学院医学系研究科・免疫学分野
<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
<ul style="list-style-type: none"> <li>● 研究助成報告として財団ホームページ等に公表するので、その点を留意すること。</li> <li>● 構成は自由とするが、研究目的、研究手法、研究成果等 1 ページにまとめること。 (図表、写真等の貼付を含む)</li> </ul>	
<p>CD4<sup>+</sup> T 細胞は獲得免疫に必須のリンパ球である。すなわち病原体感染時、外来抗原特異的ナイーブ細胞は活性化してエフェクターさらにはメモリー細胞へと分化し、病原体を生体内から排除する。このような「古典的」T 細胞活性化経路に加え、我々は、ナイーブ細胞の一部が定常状態において自己抗原認識依存的に準活性化状態を呈しうることを見出し、このような細胞を「MP 細胞」と定義づけた (<i>Sci Immunol</i> 2017)。MP 細胞は、獲得免疫の主軸を担う T 細胞にあって自然免疫的な様式で感染防御に寄与し、NK/NKT 細胞、<math>\gamma\delta</math>T 細胞、ILC、MAIT 細胞などとともに新たな自然免疫型リンパ球として注目されている (<i>Nat Rev Immunol</i> 2018, <i>Cold Spring Harb Perspect Biol</i> 2021)。</p> <p>通常のヘルパー T 細胞の場合、活性化細胞は Th1、Th2、Th17 などのサブセットに分類され、それぞれが異なるサイトカイン依存的分化・活性化経路を保有する。我々はこれまで、MP 細胞もこれと同様に MP1、MP17 などのサブセットに分類されることを見出すとともに、うち約半数を占める MP1 の分化機構・自然免疫機能や分子マーカーを報告した (<i>Nat Commun</i> 2020, <i>Front Immunol</i> 2022)。このことから、他の MP サブセットについても類似の分化・活性化機構の存在が示唆される。一方、MP 細胞は自己反応性に産生されることから、その過剰活性化により自己免疫疾患を惹起しうる可能性も類推される。すなわち、MP 細胞は病原体非特異的に幅広く自然免疫的感染防御機能を発揮する一方で、その過活化により過剰炎症をも惹起し得るものと言え、従って同細胞の適切な人為的制御により、副反応を最小化した安全な抗感染症治療法を提唱できるものと考えられる。</p> <p>こうした研究背景を踏まえ、本研究ではこれまでの研究の継続・発展を期し、MP 細胞の生物学的特性や恒常性維持機構、分化機構を解明し、その免疫学的機能を明らかにすることを目的とした。</p> <p>我々はまず、MP 細胞の恒常性維持機構の詳細を明らかにするために、MP 細胞、抗原提示細胞 (APC)、制御性 T 細胞 (Treg) の関係性を検討した。その結果、定常状態において MP 細胞は APC などに提示される自己抗原反応性に増殖し MP1 へと変化すること、一方でその過剰増殖は Treg によって抑制されることが明らかになった。こうした MP - APC - Treg 間相互作用には CD28 - CD80/86 シグナルや IL-2 が重要な役割を果たすことも判明した (<i>Front Immunol</i> 2024)。次に、MP 細胞の分化機構を解明するために、同細胞のシングルセル RNA シーケンス解析を行ったところ、MP1 や MP17 に加え、特定の分化傾向を呈さない「MP0」、Treg に類似の「MPreg」が検出された。詳細な検討の結果、MP0 は MP1、MP17、MPreg への多分化能を有する「多能性 MP 幹細胞」様の性質を持つ可能性が示唆された。さらに、MP 細胞の免疫学的機能を究明するために、各種 MP 細胞サブセットをリンパ球減少環境や Treg 欠損環境に移入して自然経過を観察したところ、MP0 分画が Th1、Th17、Treg へと分化することにより腸炎や間質性肺炎、間質性腎炎などの全身炎症を惹起しうることが明らかになった (<i>Sci Adv</i> 2024, <i>Cancer Immunol Res</i> 2025)。</p> <p>以上の研究により、自己抗原反応性に産生される MP0 細胞が恒常的に MP1、MP17、MPreg を産生しうること、同反応が生理的には自然免疫的感染防御に寄与する一方、病的には自己免疫疾患を惹起しうることが示された。今後、MP 細胞の生物学的特性や免疫学的機能の全容がマウスならびにヒトにおいて解明されれば、同細胞を標的とした新たな抗感染症治療戦略「免疫賦活化治療」の提唱・確立につながり得るものと期待される。</p>	

## 医学奨励賞 2023 – 感染症領域 –

## 研究成果報告書（追加助成）＜発表実績/予定一覧＞

現 所 属	東北大学大学院医学系研究科・免疫学分野
氏 名	河部 剛史
<ul style="list-style-type: none"> <li>● 研究助成報告として財団ホームページ等に公表するので、その点を留意すること。</li> <li>● 欄が足りない場合は増やして記入すること。</li> </ul>	
<b>1. 論文発表実績</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>● 掲載年次順（新しいものから）に記入すること。ただし、本研究助成交付後のものに限る。</li> <li>● 論文の PDF を添付すること。</li> <li>● 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こと。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こと。</li> <li>● 国内外雑誌を問わない。</li> <li>● 印刷中は in press と記入し、投稿中の論文および学会のアブストラクトは含めないこと。</li> </ul>	
1	Yang Z, Li J, Watanabe H, Gao F, Kawajiri A, Koinuma K, Sato K, Okuyama Y, Tayama S, Iwakura Y, Ishii N, <u>Kawabe T</u> . Naturally Arising Memory-Phenotype CD4 <sup>+</sup> T Lymphocytes Give Rise to Multiple Helper Subsets to Contribute to Tumor Immunity while Inhibiting GVHD. <i>Cancer Immunol Res</i> <b>13</b> (6): 897-911, 2025.
2	Kawajiri A, Li J, Koinuma K, Yang Z, Yoon HJ, Yi J, Nagashima H, Ishii M, Gao F, Sato K, Tayama S, Harigae H, Iwakura Y, Ishii N, Sher A, Ishigaki K, Zhu J, Kim KS, <u>Kawabe T</u> . Naturally arising memory-phenotype CD4 <sup>+</sup> T lymphocytes contain an undifferentiated population that can generate T <sub>H</sub> 1, T <sub>H</sub> 17, and T <sub>reg</sub> cells. <i>Sci Adv</i> <b>10</b> (49): eadq6618, 2024.
3	Li J, Yang Z, Kawajiri A, Sato K, Tayama S, Ishii N, Zhu J, <u>Kawabe T</u> . Excess generation and activation of naturally arising memory-phenotype CD4 <sup>+</sup> T lymphocytes are inhibited by regulatory T cells in steady state. <i>Front Immunol</i> <b>15</b> : 1429954, 2024.
4	
5	
6	
7	
8	
9	
10	

## 様式 4-3②

<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、演題を記入すること。</li> <li>● アブストラクト、プログラム等の PDF を添付すること。</li> <li>● 国内外を問わない。</li> </ul>		
	<b>発表時期</b>	<b>発表学会名、発表者名、演題</b>
1	2025 年 12 月	第 54 回日本免疫学会学術集会（姫路）. Sato K, Kawajiri A, Li J, Yang Z, Mitsuwaka R, Tayama S, Matsuda K, Nakahashi-Oda C, Shibuya A, Wada M, Ishii N, <b>Kawabe T</b> . Circulating, innate Th1-like memory-phenotype CD4+ T cells rapidly accumulate in ischemic organs to exacerbate tissue injury via neutrophil orchestration.
2	2025 年 12 月	第 54 回日本免疫学会学術集会（姫路）. Gao F, Li J, Aoki R, Meng F, Asami N, Tayama S, Ishii N, <b>Kawabe T</b> . Regulatory T cells exhibit homeostatic proliferation and differentiation in lymphopenic and lymphosufficient environments.
3	2025 年 12 月	第 54 回日本免疫学会学術集会（姫路）. Mitsuwaka R, Kitamura Y, Hiraide K, Suzuki H, Tayama S, Li J, Yang Z, Sato K, Okuyama Y, <b>Kawabe T</b> , Akaike T, Ishii N. CARS2-dependent supersulfide metabolism exacerbates mouse model of multiple sclerosis by enhancing IFN-g+ Th17 accumulation via promoting IL23p19 expression in dendritic cells.
4	2025 年 6 月	第 34 回 KTCC（京都）. <b>河部剛史</b> . 腫瘍免疫における Memory-phenotype CD4 T 細胞の役割.
5	2025 年 5 月	AAI 2025 (Honolulu, USA). Sato K, Kawajiri A, Li J, Yang Z, Mitsuwaka R, Tayama S, Matsuda K, Nakahashi-Oda C, Shibuya A, Wada M, Ishii N, <b>Kawabe T</b> . Circulating memory-phenotype CD4+ T cells rapidly accumulate in ischemic organs to exacerbate tissue injury in an innate manner.
6	2024 年 12 月	第 53 回日本免疫学会学術集会（長崎）. Gao F, Yang Z, Li J, Kawajiri A, Sato K, Tayama S, Ishii N, <b>Kawabe T</b> . Naturally arising memory-phenotype CD4+ T lymphocytes differentiate into Th1, Th17, and Treg cells to contribute to tumor immunity while inhibiting graft-versus-host disease.
7	2024 年 12 月	第 53 回日本免疫学会学術集会（長崎）. Li J, Yang Z, Kawajiri A, Sato K, Tayama S, Ishii N, <b>Kawabe T</b> . Generation and Activation of naturally arising memory-phenotype CD4+ T lymphocytes are homeostatically restricted by regulatory T cells dependently of TCR, CD28, and IL-2 signaling.
8	2024 年 12 月	第 53 回日本免疫学会学術集会（長崎）. Sato K, Kawajiri A, Li J, Yang Z, Tayama S, Matsuda K, Oda C, Shibuya A, Wada M, Ishii N, <b>Kawabe T</b> . Naturally arising memory-phenotype CD4+ T lymphocytes rapidly accumulate in ischemic organs to exacerbate the tissue injury in an innate manner.
9	2024 年 12 月	第 53 回日本免疫学会学術集会（長崎）. Tayama S, Kitamura Y, Hiraide K, Suzuki H, Li J, Yang Z, Sato K, Kawajiri A, Okuyama Y, <b>Kawabe T</b> , Akaike T, Ishii N. Reactive persulfide controls intestinal inflammation by suppressing CD4+ T cell proliferation.
10	2024 年 10 月	Cytokines 2024 (Seoul, South Korea). Yang Z, Li J, Watanabe H, Kawajiri A, Koinuma K, Sato K, Okuyama Y, Tayama S, Iwakura Y, Ishii N, <b>Kawabe T</b> . Memory-phenotype CD4+ T cells differentiate into Th1 and Treg cells to contribute to tumor immunity while inhibiting GVHD.
11	2024 年 10 月	Cytokines 2024 (Seoul, South Korea). Kawajiri A, Li J, Yang Z, Yoon HJ, Yi J, Nagashima H, Sato K, Tayama S, Harigae H, Iwakura Y, Ishii N, Ishigaki K, Zhu J, Kim KS, <b>Kawabe T</b> . Naturally arising memory-phenotype CD4+ T lymphocytes contain an undifferentiated subpopulation that can differentiate into functional Th1, Th17, and Treg cells.
12	2024 年 6 月	第 33 回 KTCC（京都）. <b>河部剛史</b> . T 細胞自己反応性の持つ生理的・病理的意義.

13	2024 年 5 月	AAI 2024 (Chicago, USA). Li J, Yang Z, Kawajiri A, Sato K, Tayama S, Ishii N, <b>Kawabe T</b> . Regulatory T cells tonically inhibit spontaneous activation of naturally arising memory-phenotype CD4+ T lymphocytes.
----	------------	---

### 3. 投稿、発表予定 (投稿中の論文も含める)

	投稿/発表時期	雑誌名、学会名等
1	投稿中	
2	2026 年 3 月頃 投稿予定	
3	2026 年 9 月頃 投稿予定	
4		
5		
6		