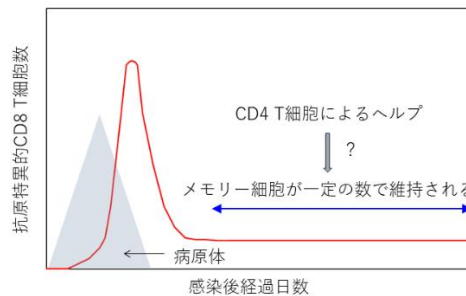


免疫記憶を担うメモリーCD8 T細胞の恒常性維持機構を解明 ——持続的 IFN- γ シグナルは免疫記憶を弱体化する——

発表のポイント

- ◆ メモリーCD8 T細胞の維持に CD4 T細胞が必要であるという定説を覆し、新しい制御メカニズムを解明しました。
- ◆ 持続的なインターフェロン・ガンマ (IFN- γ) シグナルがメモリーCD8 T細胞の恒常性維持を破綻させることを明らかにしました。
- ◆ メモリーCD8 T細胞を標的としてワクチン効果を高める新たな戦略の確立が期待されます。



マウス急性感染における抗原特異的 CD8 T細胞の数の経時的変化

概要

メモリーCD8 T細胞とは感染やワクチンによって誘導される免疫記憶を担う免疫細胞の1つであり、体内で長期間維持され、ウイルス感染細胞やがん細胞を生体内から迅速に除去するために重要な細胞です。従来、CD4 T細胞を持たないMHCクラスII（以下、「MHCII」）欠損マウス（注1）ではメモリーCD8 T細胞の数が減少することから、メモリーCD8 T細胞の恒常性維持にCD4 T細胞の存在が必要であると考えられてきました。しかしながら、東京大学大学院薬学系研究科の瀬戸口留可准教授、千菊智也大学院生、堀昌平教授らによる研究グループは、MHCII欠損マウスにおけるメモリーCD8 T細胞の減少は、CD4 T細胞欠損によるのではなく、炎症性サイトカインであるIFN- γ の産生亢進にあることを明らかにしました。そして、MHCII欠損マウスのメモリーCD8 T細胞では、寿命の長いメモリーCD8 T細胞に特徴的な遺伝子の発現、なかでも細胞死を抑制する遺伝子の発現が減少し、短命であるエフェクターCD8 T細胞に特徴的な遺伝子の発現が上昇したことから、持続的なIFN- γ シグナルはメモリーCD8 T細胞をエフェクターCD8 T細胞に分化させることで免疫記憶を障害することがわかりました。また、MHCII欠損マウスでは、大腸のCD8 T細胞が過剰にIFN- γ を産生していることも明らかにしました。本研究は炎症や持続感染によって誘導される炎症性サイトカインIFN- γ により免疫記憶（注2）が弱体化する可能性を示唆しています。

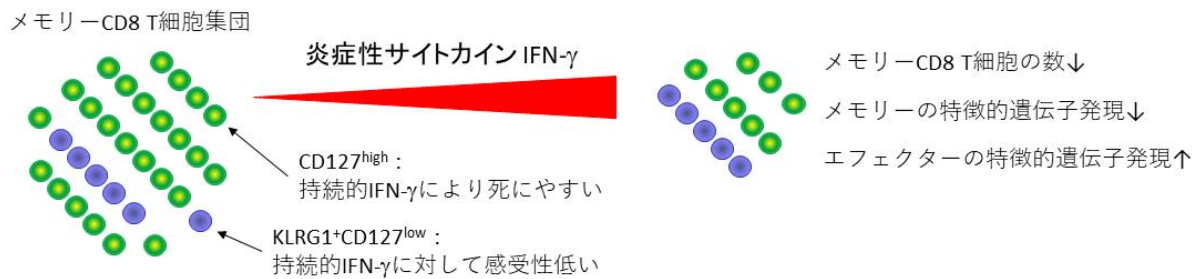


図 1：研究結果の概要

発表内容

メモリーCD8 T細胞とは急性感染やワクチンによって誘導される免疫記憶を担う免疫細胞の1つであり、特にウイルスに感染した細胞やがん細胞を生体内から除去するのに重要な細胞です。外来抗原をT細胞受容体によって認識すると、クローン増殖を起こしてエフェクターCD8 T細胞に分化します。このエフェクターCD8 T細胞は生体内から病原体を排除した後、大部分が細胞死を起こしますが、一部だけが生き残りメモリーCD8 T細胞となります。メモリーCD8 T細胞が生体内で維持されることにより、再度同じ病原体が生体内に侵入すると、素早く抗原特異的に増殖し、エフェクター機能を発揮し、生体内から病原体を排除します。このように、宿主を病原体から守る上で重要なメモリーCD8 T細胞が生体内で恒常性を維持するメカニズムの解明は、生体内でワクチンの効果が長く続くためにも重要です。

これまでの報告からメモリーCD8 T細胞の恒常性維持にはIL-7とIL-15といったサイトカイン（注3）以外にCD4 T細胞が必要であると考えられてきました。CD4 T細胞がメモリーCD8 T細胞の恒常性維持に必要であると考えられるようになったのは、CD4 T細胞が存在しないMHCII欠損マウスにおいてメモリーCD8 T細胞が減少することから提唱されました。しかしながら、本研究グループが他のCD4 T細胞欠損マウスモデルであるCD4欠損マウスやCD4陽性細胞を生体内で除去する抗体で処理したマウスにメモリーCD8 T細胞を移入しても、メモリーCD8 T細胞の数の減少は観察されませんでした。このことから、本研究グループは、CD4 T細胞欠損以外のMHCII欠損によって誘導される異常によって、メモリーCD8 T細胞の恒常性が破綻するという仮説をたてました。

そこで、MHCII欠損マウスのメモリーCD8 T細胞にどのような遺伝子発現変化が起きているかを検討するために、網羅的遺伝子発現解析を行ったところ、IFNシグナルが亢進している遺伝子発現を示していました。そこで、MHCII欠損と野生型マウスの血漿を用いて、IFN- β およびIFN- γ の濃度を調べたところ、IFN- β はMHCII欠損および野生型マウスにおいて検出されませんでした。IFN- γ は野生型マウスよりもMHCII欠損マウスにおいて亢進していました。さらに、IFN- γ 産生亢進はCD4欠損マウスでは観察されませんでした。そこで、IFN- γ 中和抗体を毎週投与することでIFN- γ の働きを阻害したMHCII欠損マウスに、メモリーCD8 T細胞を移入しました。その結果、IFN- γ 中和抗体を投与した群では非投与の群と比較して、メモリーCD8 T細胞の数の減少が抑制されました。この結果から、MHCII欠損マウスにおけるメモリーCD8 T細胞の数の減少はCD4 T細胞欠損ではなく、IFN- γ 産生亢進によって誘導されることが明らかになりました。さらにメモリーCD8 T細胞を有する野生型マウスにIFN- γ を投与する実験系を用いて、一過的なIFN- γ シグナルではなく持続的なIFN- γ シグナルがメモリーCD8 T細胞の恒常性を破綻させることを明らかにしました。すなわち、CD4 T細胞存在下でも、持続的なIFN- γ シグナルによってメモリーCD8 T細胞の数は減少することが示されました。

IFN- γ シグナルの下流の重要な転写因子に STAT1 分子があります。この分子は網羅的遺伝子発現解析においても MHCII 欠損マウスに移入したメモリーCD8 T 細胞において、その発現が上昇していました。ヒトにおいて STAT1 機能獲得型変異をもつ患者さんは、ヘルペスウイルスに何度も感染してしまい発症するという報告があります。本研究グループが、この報告と同じ STAT1 機能獲得型変異を抗原特異的 CD8 T 細胞に導入し、抗原を発現するウイルスに感染させた野生型マウスに移入すると、エフェクター期以降に数が減少することも示しました。STAT1 機能獲得型変異をもつ患者さんがヘルペスウイルスに対して適切な宿主防御能力を発揮できないのは、メモリーCD8 T 細胞が STAT1 機能獲得型変異により減少することが起因している可能性が考えられました。

次に、持続的な IFN- γ シグナルがどのような分子機構によりメモリーCD8 T 細胞の恒常性を破綻させるかを明らかにするために、シングルセルレベルで遺伝子発現を網羅的に解析しました。その結果、特異的な亜集団にだけ影響を及ぼすのではなく、メモリー T 細胞全体に影響を及ぼすことが示され、さらにメモリーCD8 T 細胞に特徴的な遺伝子発現、その中でも細胞死を抑制する遺伝子発現を減少させ、エフェクター様の遺伝子発現を上昇させることも見出しました。特に MHCII 欠損マウスにおけるメモリーCD8 T 細胞の異常な増殖が持続的 IFN- γ シグナルによって促進されていました。以上の結果から、持続的な IFN- γ シグナルによってメモリー様の遺伝子発現が抑制され、エフェクター様の遺伝子発現と増殖が促進され、メモリーCD8 T 細胞の恒常性が破綻すると考えられました。

最後に MHCII 欠損マウスの IFN- γ 産生亢進が全身で起きているのか、もしくは組織特異的に起きているかを検討するために、様々な組織における IFN- γ の蛋白レベルでの濃度を調べたところ、MHCII 欠損により IFN- γ 産生亢進が観察されるのは大腸だけでした。さらに大腸のどの細胞が MHCII 欠損により IFN- γ 産生を亢進しているかを、IFN- γ Venus レポーターマウスを使って解析したところ、大腸の CD8 T 細胞が主要な産生細胞であることを明らかにできました。

以上の結果から、メモリーCD8 T 細胞の MHCII 欠損マウスにおける恒常性破綻はこれまでに知られていなかった MHCII 欠損による大腸 CD8 T 細胞の IFN- γ 産生亢進という異常によって惹起されていることを明らかにできました。本研究から新たなメモリー T 細胞の恒常性維持機構が明らかになり、CD8 T 細胞を標的としたワクチン効果を高める新たな戦略の確立につながると期待されます。

発表者・研究者等情報

東京大学 大学院薬学系研究科

千菊 智也 博士課程

河野 紘己 博士課程

堀 昌平 教授

瀬戸口 留可 准教授

旧所属：理化学研究所生命医科学研究センター 疾患遺伝研究チーム 上級研究員

千葉大学 国際高等研究基幹/大学院医学研究院

川上 英良 教授

研究当時：理化学研究所 情報統合本部先端データサイエンスプロジェクト医療データ数理推論チーム チームリーダー

理化学研究所生命医科学研究センター サイトカイン制御研究チーム チームリーダー

久保 允人 教授

研究当時：東京理科大学 生命医科学研究所/大学院 生命科学研究科 分子病態学研究
部門との兼任

沖縄科学技術大学院大学 細胞シグナルユニット

山本 雅 教授

研究当時：理化学研究所生命医科学研究センター 疾患遺伝研究チーム チームリーダー
との兼任

論文情報

雑誌名：Nature Communications

題名：Memory CD8 T cells are vulnerable to chronic interferon- γ signals but not to
CD4 T cell deficiency in MHCII-deficient mice

著者名：Ruka Setoguchi*, Tomoya Sengiku, Hiroki Kono, Eiryu Kawakami, Masato Kubo,
Tadashi Yamamoto, Shohei Hori

DOI：10.1038/s41467-024-48704-4

URL：<https://www.nature.com/articles/s41467-024-48704-4>

研究助成

本研究は、基盤研究(C)「メモリーCD8T細胞の恒常性を維持するMHCクラスII依存的新規制御機構の解明(課題番号：18K07051、瀬戸口 留可)」、AMED SCARDAワクチン開発のための世界トップレベル研究開発拠点の形成事業(課題番号：JP223fa627001、堀 昌平)などの支援により実施され、また先進ゲノム支援による支援を受けた。

用語解説

(注1) MHCII欠損マウス

MHCIIは胸腺(T細胞が前駆細胞から分化し、自己に高い反応性を示すT細胞受容体をもつ細胞を除去する組織)でCD4 T細胞が分化するために必須の分子である。このため、MHCIIが欠損するとCD4 T細胞が産生されない。もちろん末梢でもMHCIIを発現していないので、このマウスの抗原提示細胞はCD4 T細胞を活性化できない。

(注2) 免疫記憶

病原体が生体内に侵入すると、ナイーブ細胞がエフェクター細胞に分化し、生体内の病原体を排除する。その後、大部分のエフェクター細胞は死んでしまうが、一部は生き残り、メモリー細胞となる。再度同じ病原体に感染すると、ナイーブ細胞よりも素早くメモリー細胞は病原体排除に働きだし、感染症を発症しないか、発症しても軽症で済む。この免疫による宿主防御システムを免疫記憶と言う。

(注3) サイトカイン

細胞間の情報伝達を担う分泌性の蛋白質。

問合せ先

〈研究に関する問合せ〉

東京大学大学院薬学系研究科

准教授 瀬戸口 留可 (せとぐち るか)

Tel : 03-5841-4825 E-mail: ruka.setoguchi@mol.f.u-tokyo.ac.jp

〈報道に関する問合せ〉

東京大学大学院薬学系研究科 庶務チーム

Tel : 03-5841-4702 E-mail: shomu@mol.f.u-tokyo.ac.jp