

【目的】 ジェンナーが行った人類初のワクチンは、現在、感染症の予防や治療法として普及しているが、これは我々脊椎動物の持つ免疫システムの中核である「免疫記憶」の原理を利用している。生体内で長期間生存する抗原特異的記憶 T 細胞は免疫記憶の司令塔としての役割を担っているが、どのような特徴を示す細胞が、いかなるメカニズムで記憶 T 細胞になり、生体内で長期間生存するのか？未だ不明な点が多い。記憶 T 細胞は静止期の細胞で、活性化したエフェクターT細胞の一部から生まれる。活性化した細胞（ATPの消費によるAnabolicな代謝中心）からどのように静止期（ATPを産生するCatabolicな代謝中心）の記憶 T 細胞が生み出されるのか？もしかしたら、代謝経路をコントロールすることで記憶 T 細胞の産生を制御できないか？という挑戦的な疑問に対して答えを出すべく、「免疫記憶を代謝で制御する」ことを目指す。

【方法】 本研究では T 細胞の脂肪酸代謝不均一性に焦点をあて、記憶 T 前駆細胞の遺伝子発現プロファイルの解明を行うため、グローバルな single-cell RNA 解析を行った。また、記憶 T 前駆細胞を特徴付ける遺伝子群を明らかにするため、ハイスループットな Cas9 システムを用いてメカニズム解析を推進した。さらに、記憶 T 前駆細胞がどのような環境シグナルを介して誘導されるのか？様々なサイトカインによる脂肪酸代謝、および記憶 T 前駆細胞分化への影響について解析を行った。

【結果】 Single-cell RNA 解析を用いて、記憶 T 前駆細胞の遺伝子プロファイルを単一細胞レベルで解析したところ、*Ltb4r1*, *Casp9*, *Prdm1* (=Blimp1) などエフェクター機能、細胞死、および細胞疲弊と関連の強い遺伝子群は低く、一方、*Klf2*, *Tcf7*, *Foxo1* など記憶 T 細胞の形成と関連の深い遺伝子群は高発現が認められた。これらの因子についてさらに Cas9 システムを用いて記憶 T 前駆細胞形成への作用について解析を行ったところ、*Tcf7* や *Foxo1* の遺伝子欠損により細胞生存能の低下が示された。また、IL-4, IL-12, および IL-6 などの各種 Th サブセット特異的なサイトカインの濃度依存的に脂肪酸合成酵素の発現の増強が認められ、逆に *Tcf7* や *Klf2* などの発現量は低下することが明らかとなった。

不均一な脂肪酸代謝による記憶 T 前駆細胞の誘導

