

【目的】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。これに対し我々は、同細胞中に、外来抗原ではなく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「MP 細胞」を同定した。本細胞は、獲得免疫の中核を担うはずの 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。MP 細胞は、図のように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機能を発揮することから、本来は自然免疫的な様式で感染防御に寄与するものと考えられる。一方、MP 細胞は古典的 T 細胞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・炎症性疾患を惹起する可能性が類推される。そこで本研究では、MP 細胞の分化・活性化機構を解明し、さらには同細胞による自己免疫・炎症性疾患発症機構を究明することを目的とする。

【方法】MP 細胞の分化機構を解明するために、Tbet/ROR γ t/Foxp3 レポーターマウスや各種遺伝子欠損マウスを用いた Single cell RNAseq ならびにフローサイトメトリ解析を行った。同細胞の感染防御機能を明らかにする目的で、トキソプラズマ感染実験を行った。MP 細胞による自己免疫・炎症性疾患発症機構を究明するために、MP 細胞を *Rag2* 欠損マウスに移入したうえで各種免疫学的・組織学的解析を行った。

【結果】1. MP 細胞サブセットの同定とその分化機構：生体内各臓器の MP 細胞が Tbet⁺ MP1、ROR γ t⁺ MP17、Tbet⁻ ROR γ t⁻ MP0 等の各種サブセットからなることが明らかになった。また、MP 細胞の約半数を占める MP1 細胞は 1 型樹状細胞由来の IL-12 により恒常的に分化誘導され、同 IL-12 産生は無菌的環境下において MyD88 ならびに CD40 シグナル依存的に起こることが分かった。2. MP 細胞サブセットの活性化機構と感染防御機能：上述の MP 細胞の自然免疫機能は主として MP1 サブセットにより担われることが明らかになった。3. 自己免疫・炎症性疾患発症における MP 細胞の機能：制御性 T 細胞の非存在下、MP 細胞は緩徐かつ全身性の Th1 型炎症を惹起する潜在性を有する可能性が示唆された。

MP 細胞（左）および古典的ヘルパーT 細胞（右）の分化ならびに活性化機構

