

## Ursula and Fritz Melchers Travel Award を受賞して

氏名	湯浅 隼	
所属	東京大学薬学系研究科免疫・微生物学教室	
発表論文 タイトル	The T cell receptor specificity contributes to Th1-type effector regulatory T cell differentiation	

この度は、Ursula and Fritz Melchers Travel Award という名誉ある賞に選出していただき、大変光栄に存じます。Melchers 博士ご夫妻をはじめ、選考委員の先生方および事務局の皆様にご心より御礼申し上げます。また、本賞にご推薦くださった堀昌平先生をはじめ、日頃よりご指導くださっている村上龍一先生にもこの場をお借りして感謝申し上げます。

私は、Foxp3+制御性 T 細胞(Treg)の不均一性を制御するメカニズムに関心を持ち、研究を行っています。Treg は末梢において T 細胞受容体 (TCR) を介した抗原認識によりエフェクター型 Treg (eTreg) へ分化し、過剰な免疫応答を抑制します。eTreg は機能的に異なる Th1, Th2, Th17 型 eTreg や濾胞 Treg (Tfr) に分類され、対応する Foxp3-通常型 T 細胞 (Tconv) サブセットを抑制すると考えられています。従来、eTreg のサブセット分化はサイトカインなどの抗原非特異的シグナルにより決定されると考えられてきましたが、当研究室の肺組織 Treg の scRNA & TCRseq から、特定の eTreg サブセットに選択的に発現する TCR 配列の存在が示されました。そこで、TCR 配列依存的な Treg サブセット分化経路とその機構を明らかにすることを目指しています。

Th1 型 eTreg に選択的な TCR クロノタイプをモノクローナルに発現する TCR レトロジェニックマウスの作製・解析から、この TCR を発現する eTreg は、ポリクローナルな eTreg と比較して Th1 型 Treg マーカーである CXCR3 を選択的に発現し、Th2 型 Treg マーカーである ST2 を発現しないことがわかりました。また、TCR クロノタイプ依存的な Th1 型 eTreg への分化機構として、TCR を介して Treg と相互作用する抗原提示細胞である通常型樹状細胞 (cDC) サブセット、特に Th1 分化を誘導する cDC1 に着目しました。そして、BATF3 欠損 (cDC1 欠損) マウスでは野生型マウスよりも有意に Th1 型 eTreg が減少し、BATF3/IFN- $\gamma$  二重欠損マウスではそれぞれの単独欠損マウスよりもさらに Th1 型 eTreg が減少したことから、Th1 型 eTreg の分化は cDC1 と IFN- $\gamma$  により相補的に制御されることがわかりました。さらに、脾臓・リンパ節の Treg について scRNA & TCRseq を行なった結果、野生型マウスで検出された Th1 型 eTreg クラスター選択的に発現する TCR クロノタイプのうち、BATF3 欠損マウスで欠損するクロノタイプがあることが明らかになりました。以上より、TCR 配列により規定される抗原特異性が、cDC サブセットによる抗原提示を介して eTreg サブセット分化を決定する可能性が示唆されました。

第 53 回日本免疫学会学術集会では、上記の内容をワークショップとポスターセッションで発表いたしました。私の研究について多くの先生方と議論する機会となり、普段自分で考えているだけでは気が付かないような観点からのご質問やご意見をいただき、今後研究をさらに進めていく上でとても良い経験となり、大変有意義な時間を過ごすことができました。

今回の受賞を励みとし、基礎免疫学の発展に微力ながら貢献できるよう、一層研究に邁進してまいります。