



Title	Analysis of antigen specificity of Treg clonotypes expanded upon SARS-CoV-2 infection
Author(s)	竹内, 由紀子
Citation	大阪大学, 2025, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/105275
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

論文内容の要旨

Synopsis of Thesis

氏 名 Name	竹内 由紀子
論文題名 Title	Analysis of antigen specificity of Treg clonotypes expanded upon SARS-CoV-2 infection (コロナウイルス感染に伴って拡大する制御性T細胞の抗原特異性の解析)
論文内容の要旨 〔目 的(Objective)〕 2020年に中国武漢で発生したSARS-CoV-2のパンデミックにより、世界中で甚大な健康被害が発生した。T細胞はCOVID-19から回復するために必須の働きをしているが、個人差が大きく、重症度に関与していると考えられているがその全貌は明らかとなっていない。T細胞のなかでも制御性T細胞 (Treg) は免疫応答を抑制することで、免疫学的自己寛容と免疫学的恒常性の維持に寄与するが、COVID-19において、Tregがウイルス排除応答を抑制しているのか、あるいは過剰な免疫応答を抑制することで重症化を防ぐ保護的な働きをしているのか、に関しては不明な部分が多い。本研究では、重症患者でクローン増殖していたTregの抗原特異性を解析し、特定のSARS-CoV-2抗原特異的に誘導されるTregが存在するのか否かを明らかにすることを目的とした。 〔方法ならびに結果(Methods/Results)〕 先行研究において我々は、回復期のCOVID-19患者におけるSARS-CoV-2応答性T細胞の特徴を明らかにするために13人のドナーから得られた20検体の末梢血単核球を、不活化ウイルス、組換えSタンパク質、Sタンパク質またはMタンパク質由来のペプチドプール、およびNタンパク質を含むSARS-CoV-2抗原で20時間刺激し、CD69、CD137およびCD154をマーカーとして選別された活性化T細胞をsingle-cell TCR-RNA-sequencingにより解析した。UMAPにより10個のクラスターが同定されたが、そのうちFOXP3を高発現するクラスターが検出され、Treg細胞で構成されていることが示された。 FOXP3を発現するTregはすべての検体より検出されたが、その中で最も重症であったTs009において、他のドナーよりもTregが優位に拡大していた。これらのTreg細胞がSARS-CoV-2感染によって拡大したかどうかを調べるために、Ts009の上位16個のTreg clonotypeをNFAT-GFPレポーター細胞株に再構築した。また、27種類のSARS-CoV-2タンパク質をすべて網羅する2165種類のoverlapped peptideを用いて、抗原提示細胞存在下共培養刺激を行った。その結果、重症患者において増殖していたTregクローンタイプは、どのSARS-CoV-2抗原にも応答しないことが明らかとなった。 Ts009で最も拡大していたTreg clonotype 23599は、自己反応性を示し、TCRβ鎖データベースでの比較では健常群(n=786)に比べて患者群(n=1413)において、優位に拡大しているclonotypeであることが分かった。さらに、自己B細胞に自己反応性を示し、B細胞に発現する自己抗原をDQA1*03:03-DQB1*04:01拘束性に認識していることが示唆された。 〔総 括(Conclusion)〕 COVID-19重症患者で拡大していたTregの中でSARS-CoV-2由来抗原を認識するクローンタイプは検出されなかった。少なくとも本研究で解析した患者においては特定のSARS-CoV-2抗原がTregを誘導し、重症化に寄与している可能性は低いことが示唆された。	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名)		竹内 由紀子	
	(職)	氏 名	
論文審査担当者	主 査	大阪大学教授	署名
	副 査	大阪大学教授	署名
	副 査	大阪大学教授	署名

山崎 晶
伊勢 渉
鈴木 一博

論文審査の結果の要旨

2020年に始まったSARS-CoV-2（新型コロナウイルス）のパンデミックでは、免疫応答の異常が重症化に関与していることが示唆される。免疫の過剰な反応を抑える制御性T細胞（Treg）は、自己免疫や炎症制御に重要であるが、COVID-19におけるその役割は十分に解明されていない。

本研究では、重症COVID-19患者でクローン拡大していたTregの抗原特異性を解析し、SARS-CoV-2抗原に特異的なTregが存在するかを調べた。その結果、拡大していたTregクローンはSARS-CoV-2抗原には反応しなかった。このことから、少なくとも本研究で解析した患者においては特定のSARS-CoV-2抗原がTregを誘導し、重症化に寄与している可能性は低いことが示唆された。

本研究は、SARS-CoV-2による免疫異常や重症化の仕組みを理解し、今後の治療やワクチン開発に役立つ可能性があり、学位に値するものと認める。