



Title	Identification of CD4 ⁺ effector memory T cells that recognize a mycobacterial adjuvant
Author(s)	坂井, 由葵
Citation	大阪大学, 2024, 博士論文
Version Type	VoR
URL	https://doi.org/10.18910/98697
rights	
Note	

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

氏名 (坂井 由葵)	
論文題名	Identification of CD4 ⁺ effector memory T cells that recognize a mycobacterial adjuvant (結核菌アジュバントを認識するCD4 ⁺ エフェクターメモリーT細胞の同定)
論文内容の要旨	
	<p>Mycobacteria causes serious diseases such as tuberculosis (TB), leprosy, Buruli ulcer and nontuberculous mycobacterial (NTM) lung disease. These bacteria are protected by a thick lipid cell envelope and hosts have developed immune systems targeting their unique lipids. Screening for responses of human cells to complex <i>M. tuberculosis</i> lipids mixture revealed specific recognition of trehalose monomycolate (TMM). Whereas TMM has known adjuvanticity through the innate immune receptor, Mincl, I determined that responses were mediated by human T cells in a CD1b-restricted manner. Single cell profiling showed that TMM-specific T cells were CD4⁺ effector memory subtype, exhibiting cytotoxic and proinflammatory signatures immediately after TMM stimulation. These T cells were detected by CD1b-TMM tetramers at higher frequencies in TB patients than in controls. TMM-specific TCRs were conserved among donors and displayed positively-charged CDR3α and long CDR3β regions, pointing to unique antigen recognition mechanisms that were supported by mutagenesis analyses, TCR crystallization and a cryo-EM ternary structure. These data demonstrate a pre-formed T cell subset against mycobacteria that is shared across humans. My findings expand the known bioactivity of a well-studied adjuvant molecule and justify reconsideration of the mechanism of action of adjuvants.</p>

論文審査の結果の要旨及び担当者

氏名 (坂井 由葵)	
	(職) 氏名
論文審査担当者	主査 教授 山崎 晶
	副査 教授 長澤 丘司
	副査 教授 長田 重一

論文審査の結果の要旨

結核菌はユニークな脂質で構成された厚い細胞壁を持っており、宿主はそれらの脂質を標的とする免疫系を発達させてきた。申請者は、ヒト末梢血単核細胞を結核菌総脂質で刺激し、脂質に反応したT細胞を網羅的に解析することにより、結核菌糖脂質を特異的に認識するT細胞を見出した。当糖脂質は自然免疫受容体Mincleのリガンドであり、アジュバント活性を持つことは知られていたが、CD1b分子拘束性のT細胞の抗原でもあることを初めて発見した。scTCR-RNA-seqにより、本アジュバント特異的T細胞はCD4⁺エフェクターメモリーの特徴を有し、脂質抗原刺激後には細胞傷害活性及び炎症誘発性の遺伝子発現が亢進することが示された。このT細胞は結核患者では健常者よりも高頻度にCD1b-抗原-テトラマーによって検出された。抗原特異的 TCR の配列の特徴は異なるドナー間で保存されており、クライオ電子顕微鏡法によって抗原の認識に重要なモチーフが裏付けられた。これらのデータは、ヒトが共通して持つ、結核菌に対して予め配備されたT細胞サブセットの存在を強く示唆している。さらに、当糖脂質は1分子で自然免疫及び獲得免疫の両方を活性化できることから、新規機序のワクチンに使える可能性がある。以上の研究は、新たな病原体特異的なT細胞サブセットを初めて同定した成果であり、博士の学位を授与するに値するものと認める。なお、チェックツール“iThenticate”を使用し、剽窃、引用漏れ、二重投稿等のチェックを終えていることを申し添えます。