

1. アレルギー病態における Th1 細胞の新たな役割

本村泰隆, 久保允人

これまで花粉症を代表とするアレルギー病態ではTh2細胞を介した免疫応答が優位にみられることから、アレルギー反応におけるTh1細胞の関与は考えにくいとされてきた。しかし、近年になって、Th1細胞でもTh2サイトカインであるinterleukin (IL)-10やIL-13の産生能を獲得することが明らかとなってきた。本稿では、アレルギー病態におけるTh1細胞の役割を論議するとともに、われわれの最近の研究を中心にTh1細胞におけるアレルギー病態にかかわるサイトカインプロファイルの変化を論議していくこととする。

はじめに

ヘルパーT細胞は産生するサイトカインによって少なくとも3種類のサブセット、interferon (IFN)- γ を主に産生するTh1細胞、IL-4, IL-5, IL-13を産生するTh2細胞、IL-17A, IL-17F, IL-22を産生するTh17細胞に分類される。今日まで産生するサイトカインの生理活性に基づき、それぞれのサブセットが引き起こす免疫応答や免疫疾患が割り振られてきた。ヘ

ルパーT細胞は一度分化すると産生するサイトカインプロファイルは変わらずにその後も保持され続けることから、分化した後にほかの免疫応答にかかわることはないとされてきた(図1)。しかし、近年、一度分化したヘルパーT細胞が、産生するサイトカインのプロファイルを変えうることが明らかとなってきた。本稿では、Th1細胞を中心にサイトカインの産生能の可塑性、さらには産生するサイトカインの変化に伴う免疫疾患への影響について概説していく。

1 アレルギー病態におけるTh1/Th2

Th1細胞はIFN- γ を産生することにより、細胞傷害性T細胞(CTL: cytotoxic T cell)やマクロファージを活性化して細胞性免疫反応を増強することでウイルスや結核菌、サルモネラ菌などの細胞内寄生性細菌に対する感染防御を制御するヘルパーT細胞と考えられている。また、自己免疫疾患の病態形成、促進にも関与している。一方、Th2細胞はIL-4, IL-13を介してB細胞におけるImmunoglobulin (Ig) G1, IgE

[キーワード&略語]

IL-13, Th1細胞, Nf13, 慢性的な抗原刺激, サイトカインの産生能の可塑性

AHR: airway hyperresponsiveness
(気道性過敏反応)

CTL: cytotoxic T cell (細胞傷害性T細胞)

IFN- γ : interferon- γ

Ig: immunoglobulin

IL: interleukin

OVA: ovalbumin (卵白アルブミン)

New insights into the role of Th1 cells in allergy

Yasutaka Motomura^{1) 2)}/Masato Kubo^{2) 3)}: Tokyo Medical and Dental University¹⁾/Laboratory for Signal Network, Research Center for Allergy and Immunology RIKEN²⁾/Division of Biotechnology, Research Institute for Biological Sciences Tokyo University of Science³⁾ (東京医科歯科大学生命情報科学教育部¹⁾/理化学研究所免疫・アレルギー科学総合研究センターシグナル・ネットワーク研究チーム²⁾/東京理科大学生命科学研究生命工学技術部門³⁾)

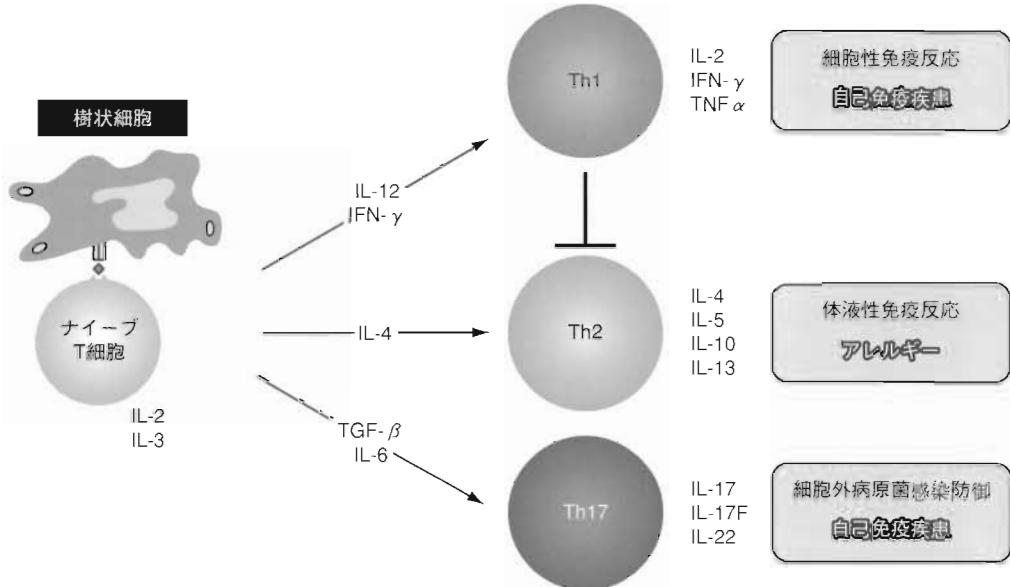


図1 ヘルパーT細胞サブセットによる免疫応答, 免疫疾患
従来, アレルギー反応はTh2細胞によって引き起こされ, Th1細胞はTh2細胞によるアレルギー反応を抑制すると考えられてきた。よって, Th1細胞はアレルギー反応には寄与しないと考えられてきた

抗体の産生を誘導することで体液性免疫応答を制御する。これら抗体依存性の免疫反応は細胞外寄生性細菌に対する感染防御に働き, 特にIgEは寄生虫などの感染防御に有効とされる。また, アレルギー病態の形成, 維持にも関与している。アレルギー病態ではアレルゲン抗原などの刺激によりTh2細胞への分化が亢進し, Th2細胞から産生されるIL-4, IL-13による体液性免疫応答が過剰に誘導されることで, 血中IgE濃度が亢進しアレルギー症状を引き起こす。このことからアレルギー病態形成の鍵となるのはTh2細胞と考えられてきた。しかし, 喘息患者のなかには血中IgE抗体の亢進が伴わない非アトピー性の患者や血中にTh1サイトカインであるIFN- γ が亢進している患者の存在が知られている^{1), 2)}。同様の現象は皮膚炎でも観察されており³⁾, このことは従来から考えられていた「アレルギー病態 = Th2優位」ということでは説明しきれない事象が数多く認められるようになった。

今日までTh1サイトカインIFN- γ はTh2分化を抑制することを基盤⁴⁾に, アレルギー疾患の治療という観点から, CpG療法などによる人為的Th1型免疫応答の誘導系でアレルギー反応の抑制が期待された(図1)。しかし, Th1細胞は, その環境下においてもア

レルギー性炎症が促進されてしまうケースなどが報告された。実際, 喘息モデルマウスにおける卵白アルブミン(OVA: ovalbumin)に対する喘息病態は, 同じ抗原特異性をもったTh1細胞の移入によって改善されないだけでなく, ときには顕悪につながることで報告されている⁵⁾, これは, 一度Th1に分化したT細胞が環境に応じてTh2サイトカインを産生しうることによって説明されようとしている⁶⁾⁻⁸⁾。このことは, Th1は分化の最終段階にあるわけではなく, これまで産生がストップされていたサイトカインを産生する能力を有している可能性を示唆していた。この考え方は, 2004年中西らのグループによって報告されたTh1細胞でもIL-18が存在する環境下ではIL-13を産生しうることから一部証明されたといえる⁹⁾。また, Th1細胞は慢性的な抗原刺激や, 寄生虫感染などの強い抗原刺激を受けるとIL-10を産生することが知られるようになった^{6), 7)}。さらに, われわれも, Th1細胞は慢性的な抗原刺激を受けることによりIL-13を産生する能力を獲得することを見出している。このことはTh1細胞もアレルギー反応を引き起こしうることを示唆している。しかし, これらサイトカインがアレルギー病態においてどのような役割をもつのかについては未だ不

明な点が多い。もし、Th1細胞がアレルギー病態の形成および維持、促進に働くのであればTh1型の免疫応答を引き起こすことは、アレルギー疾患の治療としては適さないことになる。

2 アレルギー病態におけるIL-13の役割

Th2サイトカインには、IL-4、IL-5、IL-6、IL-9、IL-10、IL-13が知られている。これらのなかでアレルギー病態に深くかかわるのがIL-4とIL-13である。IL-13はIL-4とともに受容体サブユニットである α 鎖を共有しているため、STAT6を介した下流のシグナル伝達経路を共有する。そのため両者は非常によく似た生理活性を示す。IL-4、IL-13はともにB細胞に働き、IgEへのクラススイッチを誘導するとともにCD80、CD86、MHCクラスIIの発現を増強する。また、上皮細胞系の非免疫細胞に対してVCAM-1、P-selectinなどの接着分子の発現増強にかかわるなど多岐にわたる生理活性をもつ。

しかし、T細胞にはIL-13に対して特異的な受容体：IL-13R α 鎖が発現しないため、Th2細胞の分化誘導はIL-4によって制御されている。一方、IL-13R α 鎖は気管支上皮細胞や気管支平滑筋細胞など多くの組織で恒常的に発現している⁹⁾。気道上皮細胞に働いたIL-13は、線維芽細胞におけるeotaxinの産生を誘導する¹⁰⁾ことにより、好酸球を集める機能をもつ¹¹⁾とともに、線維芽細胞から細胞外マトリックスタンパク質periostinの発現を誘導し、線維化を特異的に制御することで炎症組織の修復にもかかわる¹²⁾。また、平滑筋細胞に対しては筋組織の収縮充進を引き起こすなど¹³⁾喘息において気管支における病態の形成に重要な役割をもつ。IL-13がTh2の関与なしに直接気道上皮に働くことで喘息病態を形成できることはIL-4欠損マウスにリコンビナントIL-13を投与するだけで喘息様の症状が誘導されることで証明された¹⁴⁾。また、アンタゴニストとして働くIL-13受容体サブユニット：IL-13受容体 α 2鎖とIgG1Fcの融合タンパク質の投与は喘息病態を改善することが、マウスモデルで示されている^{14)~16)}。

これらのことから、IL-13はエフェクターサイトカインとして機能すると考えられる。また、IL-13遺伝子に存在する一塩基多型(SNP)はアレルギー性喘息やアトピー性皮膚炎と遺伝学的に相関がみられること

からもIL-13の喘息病態における重要性を伺うことができる^{17) 18)}。

3 IL-13の産生とTh1・Th2細胞

IL-13の主な産生細胞は、CD4 T細胞、NK細胞、NKT細胞、肥満細胞、好塩基球、好酸球であり、なかでもCD4 T細胞におけるIL-13の発現は、Th2細胞に限られると考えられてきた。しかしながら、中西らのグループによってTh1細胞でもIL-13が存在する環境下ではIL-13を産生しうることが証明され、Th2細胞だけがIL-13の産生細胞ではないことが示された^{8) 19)}。

この可能性を裏づける現象はIL-4欠損マウスにおいても認められる。このマウスでは、IL-4が存在しないためTh2をもたないはずなのではあるが、OVAを抗原として気道性過敏反応(AHR: airway hyperresponsiveness)を誘導すると、喘息のマーカーとなる気道の収縮および気道への好酸球の浸潤がコントロールマウスと同様に認められる。また、このマウスのCD4 T細胞からのIL-13産生は、コントロールマウスとほぼ変わらないことも示された。このことからIL-13は、Th2細胞以外のCD4 T細胞サブセットからも産生されうることが示された。そこで、このとき、IL-13を産生する細胞が同時にIFN- γ を産生することから、われわれは一部のTh1細胞が強い抗原刺激を受けることによりIL-13を産生する能力を獲得することを想定し、Th1細胞に繰り返し刺激を加えることにより、当初認められなかったIL-13の産生が誘導されることを示した。

また、このTh1細胞ではIL-4、IL-5の産生が誘導されないことから、この現象はIL-13の産生に選択的にみられる現象であった。同様のTh1細胞におけるIL-13産生はIL-4受容体およびSTAT6欠損CD4 T細胞においても認められることから、これはIL-4シグナルに依存しないことが示された。このIL-13の場合と同様、慢性的な抗原刺激や強度の抗原刺激がTh1からのIL-10産生を誘導することがいくつか報告されている^{6) 7)}。IL-10の場合、より強いERKシグナルが入ることがIL-10の産生につながることを示されている²⁰⁾。そこで、Th1におけるこの2つのサイトカインの産生機序は、共通のメカニズムを介して制御されている可能性も考えられる。

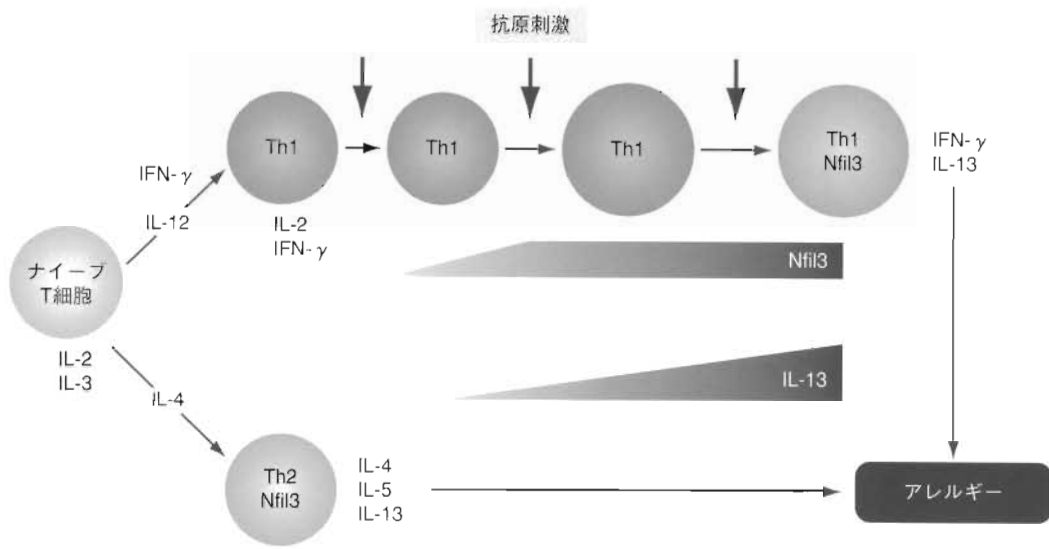


図2 Th1細胞によるアレルギー反応の作用機序

Th1細胞は慢性的な抗原刺激を受けることにより転写因子Nfil3の発現が誘導され、IL-13を産生するようになることでアレルギー反応を引き起こす。Nfil3はTh2細胞においても発現がみられ、IL-13の産生に寄与している

4 T細胞における新規のIL-13発現制御機構

一度分化したTh1細胞は慢性的な抗原刺激や強度の抗原刺激によってIL-13を産生する能力を獲得することが明らかとなったことで次に疑問となるのが、そのメカニズムについてである。Th2細胞におけるIL-13遺伝子の発現はTh2細胞分化のマスター遺伝子であるGATA3によって制御されていることがGATA3のコンディショナル欠損マウスを用いて証明された²¹⁾。一度分化したTh2細胞にレトロウイルスベクターによりCreリコンビナーゼを発現させることでGATA3遺伝子を欠失させたところ、IL-13の産生が著しく低下した。このことからIL-13遺伝子の発現制御はGATA3によることが明らかとなった。しかし、IL-13を産生するTh1細胞におけるGATA3の発現は非常に低い。このことからTh1細胞におけるIL-13の発現はGATA3以外の因子によって制御されていると考えられる。

われわれはマイクロアレイ解析を用いてIL-13を産生するTh1細胞で発現が亢進する転写因子を探索した結果、基本ロイシンジッパー転写因子であるNfil3がIL-13の発現と相関していることを見出した。Nfil3がIL-13の発現を制御しているのかを検証するため、レト

ロウイルスベクターを用いてTh1細胞にNfil3を強制発現させたところ、IL-13の産生が顕著に誘導された。さらに、Nfil3に対するshRNAを用いてTh1細胞においてNfil3の発現を抑制したところ、慢性的な抗原刺激によって誘導されてくるIL-13の産生が阻害された。このことからNfil3がTh1細胞におけるIL-13の発現を制御していることが明らかとなった。

5 基本ロイシンジッパー転写因子Nfil3

Nfil3は別名E4BP4と呼ばれ、松果体細胞において時刻特異的に光によって誘導されてくる転写因子として同定された²²⁾。Nfil3(E4BP4)は約24時間の生体リズムをコントロールする概日時計の進行を制御するClock遺伝子を負に制御する転写因子として知られている。免疫系における機能としてはT細胞においてIL-3遺伝子のプロモーターに結合し、IL-3の発現を誘導する²³⁾。また、プロB細胞においてはIL-3によって発現が誘導され、Raf/MAPキナーゼ、PI3キナーゼ経路を介してアポトーシスを抑制する機能をもつ²⁴⁾。ヘルパーT細胞においてはTh2細胞特異的に発現が亢進してくる遺伝子であることが知られており²⁵⁾、Th2細胞に分化を誘導する際に抗IL-4抗体およびSTAT6欠損CD4 T細胞を用いてIL-4/STAT6経路

を遮断することで発現の誘導が阻害されることから、Th2細胞におけるNfil3の発現は、IL-4/STAT6経路によって制御されている。しかし、Th2細胞における機能については不明であったが、Th2細胞においてNfil3をノックダウンさせることでIL-13の産生が抑制されることから、Th2細胞においてもNfil3はIL-13を制御していることが示された。しかし、Th1細胞におけるNfil3の発現はIL-4/STAT6経路を必要としないため、別の経路による機構の存在が考えられる。

さらに、われわれはNfil3をTh1細胞に強制発現させることによりIL-13と同様にIL-10の産生も誘導されることを見出した。このことより、Nfil3はIL-10、IL-13の発現制御に関与していることが示唆された。

おわりに

今日まで、アレルギー病態はTh1/Th2のバランス崩壊によるTh2優位な免疫応答の結果とされてきた。しかし、本稿で概説したようにTh2サイトカインであるIL-13を産生するTh1細胞の存在が明らかとなったことで、Th1細胞もアレルギーの病態に寄与する可能性が高まった(図2)。アレルギーの発症メカニズムは予想以上に複雑であり、治療という点で、単純にTh1優位の免疫応答を誘導すればアレルギーを抑えられるという考えは危惧されるべきである。アレルギー病態の形成および促進メカニズムを理解するためには、今までの考えを改める必要があり、Th1細胞の機能の可塑性についての研究が必要となる。

文献

- 1) ten Hacken, N. H. et al. : Eur. Respir. J., 11 : 312-316, 1998
- 2) de Weck, A. L. : Int. Arch. Allergy Immunol., 129 : 97-107, 2002
- 3) Nuttall, T. J. et al. : Vet. Immunol. Immunopathol., 87 : 379-384, 2002
- 4) Murphy, K. M. et al. : Annu. Rev. Immunol., 18 : 451-494, 2000
- 5) Randolph, D. A. et al. : J. Clin. Invest., 104 : 1021-1029, 1999
- 6) Anderson, C. F. et al. : J. Exp. Med., 204 : 285-297, 2007
- 7) Jankovic, D. et al. : J. Exp. Med., 204 : 273-283, 2007

- 8) Sugimoto, T. et al. : J. Exp. Med., 199 : 535-545, 2004
- 9) Aman, M. J. et al. : J. Biol. Chem., 271 : 29265-29270, 1996
- 10) Wenel, S. E. et al. : J. Immunol., 169 : 4613-4619, 2002
- 11) Pope, S. M. et al. : J. Allergy Clin. Immunol., 108 : 594-601, 2001
- 12) Takayama, G. et al. : J. Allergy Clin. Immunol., 118 : 98-104, 2006
- 13) Laporte, J. C. et al. : Am. J. Respir. Crit. Care. Med., 164 : 141-148, 2001
- 14) Grünig, G. et al. : Science, 282 : 2261-2263, 1998
- 15) Wills-Karp, M. et al. : Science, 282 : 2258-2261, 1998
- 16) Ford, J. G. et al. : J. Immunol., 167 : 1769-1777, 2001
- 17) Arima, K. et al. : J. Allergy Clin. Immunol., 109 : 980-987, 2002
- 18) Heinzmann, A. et al. : Hum. Mol. Genet., 9 : 549-559, 2000
- 19) Hayashi, N. et al. : Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 104 : 14765-14770, 2007
- 20) Saraiva, M. et al. : Immunity, 31 : 1-11, 2009
- 21) Zhu, J. et al. : Nat. Immunol., 5 : 1157-1165, 2004
- 22) Doi, M. et al. : Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 98 : 8089-8094, 2001
- 23) Kuribara, R. et al. : Mol. Cell Biol., 19 : 2754-2762, 1999
- 24) Zhang, W. et al. : Mol. Cell Biol., 15 : 6055-6063, 1995
- 25) Land, R. et al. : J. Immunol., 171 : 5328-5336, 2003

<著者プロフィール>

本村泰隆：2005年東京理科大学卒業。'07年東京理科大学修士課程修了。'09年現在、東京医科歯科大学博士課程在学中。理研シグナルネットワーク研究チームにて久保充人チームリーダーに毎日いじられながら、T細胞におけるサイトカイン遺伝子を制御する転写因子に興味をもち研究を行っている。JRA所属歴3年(ちなみに日本競馬協会とは別物です)。2週に1回のフットサルが唯一の趣味。以上。久保充人：1991年東京大学大学院医学系研究科にて医学博士を取得後、トロント大学に続きSyntex Research研究所に留学。日本シンテックス新治リサーチセンター免疫研究所にて研究員を経て、'95年より東京理科大学生命科学研究所、2000年より同助教。'03年より理研横浜研究所免疫・アレルギー科学総合研究センターチームリーダー。'09年より東京理科大学生命科学研究所を兼担。プロ野球選手になりたかった免疫学者(日本ハム・西武のプロテストを受けるが落選)。阪神タイガース/柏レイソルファン。'07年より恩師多田富雄先生とともに“自然科学”と“リベラル・アーツ”(http://www.insla.jp/)を統合する会を運営している。