

序

T細胞サブセット 分化のメカニズムと免疫疾患の制御

Molecular Mechanism of T Cell Differentiation and the Regulation of Immune Disorders

久保允人

Masato Kubo

胸腺においてT細胞へとプログラミングされ、末梢に流出したナイーブT細胞は、ヘルパーT (Th) 細胞のようにサイトカインを産生する能力を持たない。だが、ナイーブT細胞は、特定のサイトカイン存在下で外来からの抗原刺激を受けると、Th細胞サブセットへと分化することによりそれぞれ異なるサイトカインを産生ようになる。その結果、免疫システムを効率良く稼働させ、我々の身体を様々な感染症から守っている。通常、それぞれのTh細胞サブセットはバランスを保って存在しているが、これに破綻が生じたとき、アレルギーや自己免疫疾患などが引き起こされる。最近になって、新たなTh細胞サブセットであるTh17が発見され、T細胞サブセットによる免疫疾患制御は新しい局面を向かえている。本特集では、このTh17も含め、免疫システムにおけるT細胞サブセットの意義について紹介する。

はじめに

DNAX研究所 (現Schering Plough Biopharma) にいたMossmanとCoffmanらが、マウスよりクローン化されたヘルパーT (Th) 細胞株のサイトカイン産生パターンの違いから2つの異なるサブセットがあることを発見したのは、1980年代初頭であった。以来、これらTh細胞はTh1とTh2と名付けられ、今ではマウス・ヒトを問わず、感染症・自己免疫疾患・アレルギーなどの様々な免疫疾患においてサイトカイン産生パターンの違いが、その病態形成において重要な働きを持つことが明らかにされることとなった。

以来、21世紀に入るまで、Th細胞に新しいサブセットが存在するとは、誰も考えもしなかった。ところが、2000年になると、寄生虫*Borrelia*感染によって活性化されるTh細胞は、Th1・Th2いずれでもないIL-17 (interleukin-17) を産生するサブセットであることがInfante-Duarteらによって報告された。2003年、偶然にもTh1・Th2発見に寄与したDNAX研究所のDan Cuaらにより、IL-23によって誘導されるIL-17を産生するTh細胞が確認され、IL-17を産生することから、Th17と呼ばれるようになった。彼らは多発性硬化症 (MS) のマウスモデルである実験的自己免疫性脳脊髄炎 (EAE) の発症が、p40欠損マウスで阻害されるのに対し、p35欠損マウスでは阻害されないことを見いだした。p19欠損マウスでもその発症が顕著に抑制されることから、IL-23がEAEの発症に重要であること、さらにナイーブT細胞をTh1・Th2いずれにも分化できない条件で長期培養すると、IL-23によって顕著に増加するIL-17を産生するT

細胞が出現することを示した。これまでTh1より産生されるIFN- γ (interferon- γ) やTNF (tumor necrosis factor) によって制御されていると考えられてきた特定の細菌感染症、あるいはリウマチ、MS、炎症性大腸炎、乾癬などの多くの自己免疫疾患が、このTh17によって制御されていることが明らかにされ、この新しいサブセットの発見は、これまでの獲得免疫に関与するサイトカインの働きに対する考え方を大きく変えることにつながった。

I Th細胞サブセットの種類とその分化制御

Th1細胞はIL-2, IFN- γ , TNF- α を産生することにより、細胞傷害性T細胞 (cytotoxic T lymphocyte; CTL) を活性化して細胞傷害活性を誘導し、マクロファージを活性化して遅延性過敏症反応を促進する。主にウイルス感染などの細胞内感染防御および抗腫瘍免疫反応に関与するTh細胞である。

Th2細胞はIL-4, IL-5, IL-6, IL-9, IL-10, IL-13などを産生することにより、IgG1とIgE抗体のクラススイッチを制御し、原虫・真菌・寄生虫・マイコプラズマなど主に細胞外で増殖する微生物を排除するための抗体産生反応を制御している。特にIL-4はB細胞に働いてクラススイッチを誘導することにより、IgG1, IgEクラスの抗体産生を引き起こす。一方、IL-5は好酸球の増殖を制御し、IL-9, IL-13は喘息病態において気道上皮における炎症反応を制御する。IgE抗体は肥満細胞上の受容体と会合して、アレルギーとなる抗原刺激を介し、アレルギー反応のエフェクターとして



特集基礎用語解説

➤ T細胞

リンパ球の1種。細胞表面にT細胞受容体 (TCR) を発現する。“T”は胸腺 (thymus) に由来。

リンパ球	NK細胞	
	T細胞	ヘルパーT細胞
		Th1
		Th2
		Th17
		細胞傷害性T細胞 (CTL)
		制御性T細胞 (T _{reg})
	B細胞	

➤ CD

細胞表面に存在する抗原分子。

➤ 制御性T細胞 (T_{reg})

免疫応答を抑制する機能を担う細胞 (抑制性T細胞, 調節性T細胞)。

➤ 抑制性T細胞

細胞表面にCD8抗原を発現するT細胞。TおよびB細胞の免疫応答を抑制する。

➤ 細胞傷害性T細胞 (CTL)

cytotoxic T lymphocytes。細菌やウイルスに感染した細胞や癌細胞を認識して、その細胞を殺す。キラーT細胞とも呼ばれる。

➤ NK細胞

細菌・ウイルス感染細胞や癌細胞を見つけ、単独で直接それらの細胞を殺す。

➤ ナイーブT細胞

抗原刺激を受けたことがないT細胞。加齢とともに減少し、機能が低下。

➤ メモリーT細胞

過去に侵入した細菌やウイルスが再び侵入してきた場合に、免疫応答を起こすT細胞。

➤ アジュバント

抗原の免疫応答を増強させる物質の総称。

➤ エフェクター機能

免疫効果 (標的分子の機能の阻害や活性化, 細胞死の誘導など) を直接発現する能力。

➤ クラススイッチ

抗体のクラス (IgM, IgD, IgG, IgE, IgA) が変化する現象。

➤ グランザイムB・パーフォリン

細胞傷害性T細胞, NK細胞から放出される顆粒。パーフォリンは標的細胞に孔を開けて、グランザイムBを標的細胞に注入する。セリンプロテアーゼであるグランザイムBは細胞内に入って、カスパーゼ系を活性化し、アポトーシスを誘導することが知られる。

➤ 免疫自己寛容

自己抗原 (自己の組織・細胞など) に対し、免疫応答を起こさないこと。

➤ レパトア

本特集ではT細胞受容体の多様性を指す。

➤ MHC拘束性

抗原認識には自己のMHC (主要組織適合遺伝子複合体) が必要であるという性質。

について、Th2サイトカイン遺伝子の制御という観点から、その分子メカニズムについて論じてもらう。特にIL-4遺伝子座の制御領域とその制御機構は、最も詳細が明らかにされつつある領域である。T細胞が抗原を認識する際、T細胞は抗原提示細胞 (antigen presenting cell: APC) との間で起こる細胞間相互作用によって引き起こされ、これがTh細胞の分化を制御する。そこにはTCRからのシグナルに対し、補足的に働く分子の役割も必要であることが明らかにされてきている。Notchは、生物活性における様々な局面において、分化の方向性や機能を制御するシグナル分子である。田中氏には、NotchシグナルによるTh2サイトカイン遺伝子の制御について論じてもらう。次に、Th17に関して、吉村氏らにはサイトカインによる分化制御という観点から、岩倉氏らにはIL-17の生物活性と自己免疫疾患における役割について論じてもらう。新中須氏らにはエフェクターTh2からメモリーが形成される分子メカニズムについて、前川氏にはCTL、特にCD8⁺T細胞から分化するCTLの分化制御、メモリーCTLへの分化制御におけるNotchシグナルの働きについて論じてもらう。堀氏には、T_{reg}の機能を担う転写因子Foxp3の役割と自己免疫疾患制御への関わりについて論じてもらう。

おわりに

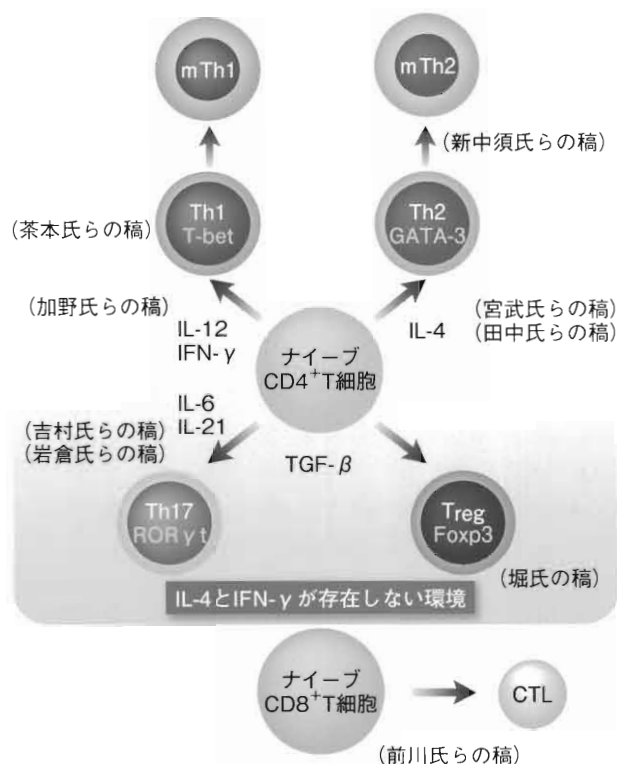
日本のサイトカイン研究は、これまで常に世界のトップランナー的存在であった。サイトカイン分子の同定にはじまり、その生物活性や遺伝子および受容体の同定、そしてシグナル伝達分子の同定が精力的に進められ、この領域におけるシグナル解析も一段落ついた時期にある。また、T細胞

サブセットの研究も落ち着いた感があり、ポストゲノムを睨んで興味は分化を制御するメカニズムをエビジェネティックな観点で理解していく方向に向いている。だが、Th17の存在が明らかにされることにより、今までのセントラルドグマはまた新しい局面へと進むことになった。今や免疫学の研究者の多くがT_{reg}とTh17研究に熱い視線を送っている。これまで我々は20年以上、Th1・Th2の分化がどのように制御されているのかを明らかにしようとしてきた。その結果、それなりの大きなブレイクスルーはあったものの、研究領域は細分化され、我々が考えていた以上に複雑であることはわかったが、いまだに肝心の答えを得るところまで至っていない。だが今後はこの経験がT_{reg}およびTh17研究に活かされ、加速的により多くのことがわかるであろう。様々な感染症やアレルギー、自己免疫疾患を考えるうえで、獲得免疫における監視機構としてのT細胞の重要性は疑う余地のないことである。これらT細胞を人為的に制御することによって、免疫疾患を自由自在に操れる日もそれほど遠くはないのかもしれない。その日を夢見て、この領域のさらなる発展を祈る。

PROFILE 久保允人

■ 理化学研究所横浜研究所 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 チームリーダー
■ E-mail: raysolfc@rcai.riken.jp

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、1995年より東京理科大学生命科学研究科、2000年より同助教授、2003年より現職。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一次選考で落選)。阪神タイガース/柏レイソルファン。2007年より恩師多田富雄 東京大学名誉教授とともに“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。



■図1 T細胞サブセットと特集の概要

働く。このことから、Th2細胞から産生されるサイトカインの多くは、アレルギー病態を形成する本体であると考えられるようになった。

Th17細胞はIL-17A, IL-17F, IL-21, IL-22を産生するTh細胞サブセットである。IL-17は、このサイトカインを欠損させたマウスの解析から、リウマチやMSなどの自己免疫疾患のエフェクターサイトカインであることが明らかにされている。IL-22は疥癬などの皮膚炎において、エフェクター分子となるデフェンシンやS100A8/A9の発現を誘導し、炎症を引き起こす。

*in vitro*の解析から、Th1・Th2・Th17は、ナイーブT細胞より分化してくることがわかっている。ナイーブT細胞は、抗原刺激に伴ってIL-2を産生することはできるが、Th細胞のように様々なサイトカインを産生する能力を持たず、そのため感染などの非常事態に対応する十分な能力を備えていない。ナイーブT細胞がサイトカインを産生する能力を獲得するためには、ある特定のサイトカイン存在下で外来からの抗原刺激を受ける必要がある。このとき、ナイーブT細胞がTh1あるいはTh2細胞へ分化するためには、IFN- γ 、IL-12あるいはIL-4の存在がそれぞれ必要となる。これに対して、Th17の産生は、IL-4とIFN- γ で抑制的に制御されているので、Th1/Th2分化環境下では分化しない。Th17の分化には、制御性T細胞(regulatory T cell ;

Treg)と同様、TGF- β (transforming growth factor- β)の存在が重要であり、そこに加えてIL-6、IL-21などの存在を必要とし、あたかも分化に必要なサイトカイン依存性を上げることにより、自己免疫の状態になりにくくしているようにも思える。

これら分化誘導を制御するサイトカインは、T細胞受容体(T cell receptor ; TCR)からの抗原刺激と協調的に働くことにより、それぞれ異なるシグナル伝達系を起動し、そのT細胞が分化していく運命決定を決める転写因子の発現を厳格に制御する。すなわち、ナイーブT細胞がどのようなサイトカイン存在下で抗原と出会うかで、T細胞は否応なくその運命を決められてしまう。サイトカインとこれら転写因子をまとめたものが図1となる。IL-12とIFN- γ はT-betとEomesの発現を誘導し、これらがIFN- γ 遺伝子座に働くことによりTh1分化を制御する。また、IL-4によって発現が制御されるGATA-3は、IL-4遺伝子座に働きTh2分化を誘導する。TGF- β はT細胞においてTregとなるために必要とされる転写因子Foxp3を誘導する。ところが、そこにIL-6、IL-21などが相補的に働くと、Foxp3に代わってROR γ tの発現が誘導される。

このように書いてしまえば単純であるが、TCRとサイトカインによって起動するシグナル伝達経路には、これを正あるいは負に制御する複雑な機構が絡み合っており、シグナルを増幅する様々な補助シグナル伝達分子の関与など、まだまだ不明な点は数多く残されている。また、いくつかの転写因子がマスターレギュレーターとして働くことはわかったが、ではこれらがどのように分化のスイッチを制御しているのかとなると、これもまったく未知の領域として残されている。

II 特集の概要

今回の特集の狙いは、Th細胞サブセットについてどこまで理解が進んだのか、そして実際の獲得免疫反応においてこれらサブセットがどのような役割を担っているのかを理解していくことにある。加野氏らには、樹状細胞より産生されるIL-12によるTh1分化制御に関わる分子メカニズムについて論じてもらう。茶本氏らには、このTh1反応を用いた癌抗原特異的な免疫療法について論じてもらう。彼らは、CpGをアジュバンドとして用いることにより、癌抗原特異的なTh1を誘導する癌ワクチン療法を開発している。ここにもIL-17の作用が示されており、IL-17が癌腫部における血管新生に関与していることから抗腫瘍免疫反応におけるTh17の関与が予想される。宮武氏らには、Th細胞サブセットの研究の中で、最も進んでいるTh2分化制御機構

