

「免疫システムの構築と免疫制御の分子機構」

九州大学生体防御医学研究所 笹月 健彦

免疫システムは、多様な感染源との相互作用を通じて進化してきた生体にとって必須の防御機構である。このため、T細胞受容体 (TCR) は理論上 10^{15} を越す高度の多様性を獲得し得るが、実際末梢で免疫応答に寄与するT細胞は、外来抗原ペプチドを自己の主要組織適合抗原 (MHC) に結合した形でのみ認識し (MHC 拘束)、MHC/自己抗原ペプチドに反応しない (免疫寛容) という特徴を有し、高度に選択されている。これは、胸腺内T細胞分化過程において、TCR が MHC/自己抗原ペプチド複合体を認識した結果もたらされる正と負の選択に起因している。

我々は、胸腺T細胞に‘分化’あるいは‘死’という相異なる運命を課す正と負の選択における TCR-MHC/ペプチド相互作用を分子レベルで解析する目的で、I-A^b/E α ペプチド (pE α) 複合体を単一 MHC クラス II/ペプチド複合体として発現するトランスジェニック/ノックアウトマウス (Tg-KO) を樹立した。このマウスにおいて、選択に関与する MHC/ペプチド複合体は一種類のみであるにもかかわらず、野生型マウスと同程度の 1×10^5 の TCR β レパートリーが形成された。しかしながら TCR β 鎖を再構成した TCR β 導入遺伝子で固定することにより、I-A^b/E α ペプチド複合体ペプチド複合体上で分化した CD4⁺CD8⁻ T細胞は、限られた V α を発現し、その CDR3 のアミノ酸組成に極端な偏りがあることを見出した。このような偏りは、E α ペプチドも含めて、通常のパペチドレパートリーを有する野生型 I-A^b 分子により形成された TCR α レパートリーでは、同一の TCR β 導入遺伝子の存在下においても観察されなかった。以上より、正の選択においても特異的 TCR-ペプチド相互作用が関与し得ることを明らかとした。

次に、選択に関わる自己抗原ペプチドの構造が、正の選択に及ぼす影響を解明する目的で、E α ペプチドの TCR コンタクト部位に相当する 60 位のロイシンをリジンに置換したアナログペプチド (p60K) を I-A^b 拘束下で単一 MHC クラス II/ペプチド複合体として発現する 2 系統の Tg-KO を樹立した。いずれの系統においても胸腺での複合体発現量は、I-A^b/E α ペプチドを発現する Tg-KO のそれとほぼ同程度であったが、I-A^b/pE α 複合体がかなりの数の CD4⁺ T細胞の正の選択を許容するのに対して、I-A^b/p60K 複合体上で分化した CD4⁺ T細胞は極端に減少しており、またその TCR は構造上限られていた。以上の結果より TCR コンタクト部位のアミノ酸残基の側鎖の大きさや荷電の有無によって正の選択における抗原ペプチドの関与の程度が異なり結果として多様性や特異性を異にする T細胞レパートリーが形成されるというモデルを提唱した。

T細胞レパートリー形成そのものが、末梢での免疫応答性にどのように影響するのか明らかではない。これは、MHC によって担われる胸腺での T細胞レパートリー形成と末梢での抗原提示という 2つの機能を、分断して解析することが困難であることに起因している。我々が樹立した単一 MHC クラス II/ペプチド複合体を発現した Tg-KO においては、唯一の MHC 分子である I-A^b は一種類の抗原ペプチドで占有されており、他の自己抗原あるいは外来抗原由来のペプチドは結合しない。それ故、これらのマウスは末梢での免疫応答性に及ぼす T細胞レパートリー形成の影響を解析する上で極めて有用であると考えられる。我々は、単一 I-A^b/pE α ペプチド複合体を胸腺において低いレベル発現する一系統において、末梢神経組織を標的とする自己免疫疾患が自然発症することを見出した。複数系統の Tg-KO 間での骨髓キメラを用いた解析、単クローン抗体の *in vivo* 投与、あるいは *in vitro* での T細胞の

機能解析より、この自己免疫疾患には I-A^b/pE α 複合体を介した T 細胞レパートリー形成が関与していることを明らかにした。このことは、臓器特異的自己免疫疾患の発症に、臓器特異的ペプチドに対する T 細胞応答は必要ではなく、むしろ T 細胞レパートリー形成に起因する全身性の自己反応性が関与する可能性を示すものである。

本講演では、単一 MHC クラス II/ペプチド複合体を発現した Tg-KO の解析結果を中心に、胸腺での TCR-MHC/ペプチド複合体相互作用を介して免疫系のフレームワークがいかに決定され、またそれがどのようにして末梢での免疫応答性に寄与するか議論する。