

## 「TNF/TNF-R family の免疫系における役割」

順天堂大学医学部 奥村 康

われわれは、キラー細胞のエフェクター分子をコードするパーフォリン遺伝子を同定して以来、細胞傷害に関連した分子の免疫系における役割を調べてきた。ここでは、免疫関連細胞の活性化、増殖と細胞死において大きな役割を担っている Tumor necrosis factor (TNF) family に属する分子群に関して行っている研究を紹介する。TNF、LT- $\alpha$ 、Fas ligand (FasL)、TWEAK に加え TNF-related apoptosis inducing ligand (TRAIL) 等の TNF family に存する分子群が細胞にアポトーシスを誘導する事実が知られている。FasL と同様 TRAIL は腫瘍細胞、ウイルス感染細胞を傷害することが出来るが、他の TNF family 分子と異なり正常細胞を傷害しないことから、その抗腫瘍効果の臨床応用が期待されている。

本研究では、アポトーシスを誘導する TNF family 分子の免疫応答、特に抗腫瘍効果における重要性について解析した結果、TRAIL 分子の発現が恒常的に肝 NK 細胞上に認められること、さらに、われわれが、作製した抗 TRAIL 中和抗体の投与が L929 や RenCa といった種々の TRAIL 感受性細胞の肝臓への転移を促進すること等から、肝 NK 細胞の上に発現する TRAIL が腫瘍細胞の転移に対して抑制的に働いていることを明らかにした。

また、INF- $\gamma$  欠損マウスでは肝 NK 細胞上における TRAIL の発現および、TRAIL による癌細胞の移転抑制効果が認められないことから肝 NK 細胞における恒常的な TRAIL の発現には INF- $\gamma$  が必要であることが判明した。

われわれは、さらに、抗腫瘍効果としてのエフェクター機構の一翼を担う単球細胞の様々な癌細胞に対する標的細胞破壊機構について解析した結果、TRAIL のみならず新規 TNF family 分子 TWEAK を介して単球細胞がターゲットにアポトーシスを誘導することを見い出した。また単球細胞上の TWEAK の発現誘導には、TRAIL 同様 INF- $\gamma$  が必要であり、他のサイトカインや LPS 等のマイトージェン刺激によっては誘導発現は認められなかった。

## 「新しい免疫系-V $\alpha$ 14NKT 細胞」

千葉大学大学院医学研究科 谷口 克

V  $\alpha$  14 NKT 細胞の受容体が特徴的な V  $\alpha$  14 受容体である事を発見し (Imai et al. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 83: 8708, 1986)、それをプローブとして、この細胞は胸腺外組織で分化し (Makino et al. J. Exp. Med. 177: 1399, 1993)、生体組織に多く分布する細胞で (Koseki et al. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 87: 5248, 1990; Koseki, et al. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 88: 7518, 1991)、T 細胞とは異なる発生分化、認識様式や機能をもつことなどから、これまでのリンパ球と異なる第 4 のリンパ球と考えられた。