

「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- α 、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- γ 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- γ 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- γ 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 α 14NKT 細胞」

千葉大学大学院医学研究科 谷口 克

V α 14 NKT 細胞の受容体が特徴的な V α 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。

V α 14 NKT 細胞の特徴 :

1. 新しい免疫系 : NKT 細胞にのみ発現する V α 14 遺伝子を破壊すると NKT 細胞だけが欠損する NKT 細胞欠損マウスとなり、逆に V α 14 受容体遺伝子導入すると V α 14 NKT 細胞のみが分化した (NKT マウス) (Cui et al. *Science* 278: 1623, 1997; Taniguchi et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 93:11025, 1996)。さらに V α 14 NKT 細胞は胎生初期から出現し (Makino et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 93: 6516, 1996)、特異的な前駆細胞が存在することから (Sato et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 96:7439, 1999)、新しい細胞系列と考えられた。

2. 新しい免疫系の生理的機能 : (1) がんの免疫学的監視機構 : 化学発がんによる繊維芽細胞腫の発生は、NKT 細胞欠損マウスでは正常マウスと比べ早期にしかも高頻度であった (Smyth et al. *J. Exp. Med.* 191: 661, 2000)。(2) 免疫学的寛容の維持 : 抗 CD 4 抗体投与により免疫寛容が誘導されたマウスの肝臓内に移植されたラットベータ細胞は永久生着する。しかし V α 14 NKT 細胞欠損マウスでは拒絶され、V α 14NKT 細胞を移入することによって免疫寛容は回復し、ラットベータ細胞は生着した (Ikehara et al. *J. Clin. Invest.* 105: 1761, 2000)。(3) 自己免疫疾患の発症制御 : 正常機能の V α 14 NKT 細胞を移入したり、V α 14 NKT 細胞の機能を回復する処置をすることでタイプ I 型の糖尿病発症は抑制された。これは双胎児を用いた糖尿病症例でも証明されており、NKT 細胞の機能不全が原因となっている (Wilson et al. *Nature* 391: 177, 1998; Lehuen et al. *J. Exp. Med.* 188: 1831, 1998; Gombert et al. *Eur. J. Immunol.* 26: 2989, 1996)。SLE、関節リウマチ、強皮症でも証明されている (Sumida et al. *J. Exp. Med.* 182: 1163, 1995; Mieza et al. *J. Immunol.* 156: 4035, 1996)。

3. リガンド : V α 14 受容体は種属に一種類しか存在しない CD1d 分子に結合した糖脂質 (アルファガラクトシルセラミド : α -GalCer) を認識するという極めて単純な免疫システムである事を証明した (Kawano et al. *Science* 278:1626, 1997)。

4. 活性化 : α -GalCer はマウスおよびヒト NKT 細胞を活性化でき、Th1, Th2 サイトカインを大量に産生し、かつパーフォリン依存性の細胞傷害活性を持ち NK 細胞様の細胞傷害活性により、がん抗原非特異に傷害する。さらに細胞傷害機構において、CD1d 分子上の Arg74, Gln82, Glu83 を認識する抑制受容体が存在し、細胞傷害を制御していることが判明した (Toura et al. *J. Immunol.*163: 2387, 1999; Kawano et al. *Cancer Res.* 59: 5102, 1999; Kawano et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 95:5690, 1998)。

5. 活性化 NKT 細胞の機能 : アレルギー発症制御 (Cui et al. *J. Exp. Med.* 190:783, 1999), Con A 肝炎 (Kaneko et al. *J. Exp. Med.* 191: 105, 2000), 流産 (Ito et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 97: 740, 2000), 結核感染 (Apostolou et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 96:5141, 1999) マラリア感染防御 (Gonzalez-Aseguinolaza et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 97: 8461, 2000) に必須であることが、NKT 細胞欠損マウスを用いて証明された。

未解決であった免疫現象の多くが、この新しい免疫系によって担われていることがわかった。さらにこれまでの免疫系が主として蛋白抗原を認識するのと異なり、NKT 細胞のリガンドは糖脂質である。この NKT 細胞系の発見は、免疫現象の基本的理解、制御、免疫疾患の発症機序解明に新しい道を開くものと考えられる。