
シンポジウム

サイトカインの基礎と臨床応用

Basic Research and Clinical Application of Cytokines

第 537 回新潟医学会

日 時 平成10年 2 月21日 (土) 午後 3 時～ 5 時
会 場 新潟大学医学部 有壬記念館

司 会 安保 徹 (医動物学)

演 者 渡部久実 (医動物学), 宮路智香子 (医動物学), 内藤 眞 (病理学第二), 望月博史 (細菌学, 内科学第二), 山本 格 (腎研・病理形態), 斎藤俊弘 (泌尿器科)

発言者 坂爪, 光山正雄 (細菌学)

司会 ではシンポジウムを始めさせていただきます。
今回、サイトカインの基礎と臨床応用ということで、6
名の演者とでシンポジウムを行います。最初、医動物の

渡部先生が10分で最新の話題をまとめていただけるとい
うことで、イントロダクションとなります。ではお願い
します。

1) T 細胞をめぐるサイトカインー最近の話題ー

新潟大学医学部医動物学教室 (主任: 安保 徹教授)
渡 部 久 実

Regulation of T cell function by cytokines

Hisami WATANABE

*Department of Immunology,
Niigata University School of Medicine
(Director: Toru ABO)*

Many functions of cells of the immune system are mediated through the production of cytokines. CD4⁺ helper T cells differentiate functionally into one of two subsets, Th1

Reprint requests to: Hisami WATANABE,
Department of Immunology
Niigata University School of Medicine
Niigata City, 951-8510 JAPAN

別刷請求先: 〒951-8510 新潟市旭町通1番町
新潟大学医学部医動物学教室 渡 部 久 実

or Th2. Th1 cells generate IL-2 and IFN γ and support the cellular immune responses. On the other hand, Th2 cells generate IL-4, IL-5 and IL-10 and support the humoral immune responses. A unique population of T cells that carry intermediate levels of TCR exist in the liver and other immune organs. These T cells express IL-2R β -chain and receptors of the NK cell lineage. Many investigators call them intTCR cells or NKT cells. Recently, it was demonstrated that NKT cells produce IL-4 and IFN- γ and regulate the differentiation of CD4⁺ helper T cells into Th1 or Th2 cells. These findings indicate that NKT cells play an important role of immune regulation by cytokines.

Key words: NKT cells, Cytokines, Th1 and Th2 cells

NKT 細胞, サイトカイン, Th1 と Th2 細胞

はじめに

リンパ球は T 細胞, B 細胞, およびナチュラルキラー (NK) 細胞に大別される。なかでも T 細胞は胸腺で分化・成熟したのち, 末梢のリンパ組織に供給され, 免疫応答の重要な役割をはたしていることはよく知られている事実である。しかし, 胸腺の欠損するヌードマウスにも少数の T 細胞が存在することも知られており, T 細胞が胸腺外で分化することも指摘されていた。その後, 肝類洞に胸腺由来のものとは性状を異にする T 細胞が見いだされた¹⁾。この T 細胞は NK 細胞の特異的マーカーを発現していることから, NKT 細胞と呼ばれ第4のリンパ球として脚光を浴びることになってきた。この NKT 細胞の発見により, 従来の胸腺由来 T 細胞を主体とした免疫応答が, 新たな視点で解明されるようになってきている。

一方, サイトカインは免疫応答を調節する重要な液性因子として, 1965 年頃から解析が行われてきた。笠倉らは, リンパ球を抗原で刺激すると, その培養上清中にリンパ球の増殖を誘導する非特異的な液性因子が出現することを見いだした²⁾。この発見がサイトカイン研究の始まりであった。その後, サイトカインの精製, その cDNA 及び塩基配列の決定, 遺伝子のクローニング, リコンビナントのサイトカインの産生など, この分野での研究は著しく進展してきた。

リンパ球の解析が進むと共に, T 細胞, B 細胞, NK 細胞, マクロファージさらに NKT 細胞の相互関係が解明され, それらを繋ぐサイトカインネットワークも注目を浴びることになってきた。

NKT 細胞

我々は, マウスの肝類洞に存在するこれらの胸腺外分

化 T 細胞を CD3 (TCR $\alpha\beta$) と NK 細胞に発現する IL-2R β 鎖の二重染色法により同定し, intermediate TCR (intTCR) 細胞と称している³⁾。一方, 他の研究者は胸腺にも NK 細胞抗原 (NK1.1)陽性の CD4⁻CD8⁻DN (あるいは CD4⁺) の $\alpha\beta$ T 細胞が少数存在することから, これらの細胞を NK1⁺T 細胞あるいは NKT 細胞と呼んでいる。その後の研究で, この NK1⁺T 細胞が胸腺のみならず肝臓や他のリンパ組織にも存在することがわかってきた。我々が同定した肝臓の胸腺外分化 T 細胞 (intTCR 細胞) と他の研究者らが報告している NK1⁺T 細胞は, 種々の性質や機能がきわめてよく似ている。筆者らは, 肝の intTCR 細胞中には NK1.1⁺のサブセット (いわゆる NK1⁺T 細胞) と NK1.1⁻サブセットがあることを明らかにした⁴⁾ (図1)。胸腺外分化 T 細胞は, T 細胞でありながら NK 細胞の細胞表面抗原を有し, NK 細胞と同様な細胞障害活性を持つ。すなわち NK 細胞と T 細胞の中間タイプの細胞集団と考えられる。

この胸腺外分化 T 細胞は加齢, 坦癌状態, 妊娠, 細菌感染, 自己免疫疾患, GVH 病などで重要な働きをしていることがすでに報告されている⁵⁾。

Th1 細胞と Th2 細胞

Mosmann と Coffman は T 細胞クローンを用いた研究から, CD4⁺のヘルパー T 細胞をサイトカインの産生パターンから3つの亜集団に分類した⁶⁾。IL-2 や IFN- γ を産生し, 細胞性免疫を誘導する Th1 細胞, IL-4, IL-5, IL-10 を産生し, 液性免疫を誘導する Th2 細胞, これらの前駆細胞で両者のサイトカインを産生する Th0 細胞である。ナイーブ CD4⁺T 細胞 (pTh) から Th1 細胞あるいは Th2 細胞へはサイトカインによって分化・誘導されることが明らかになっ

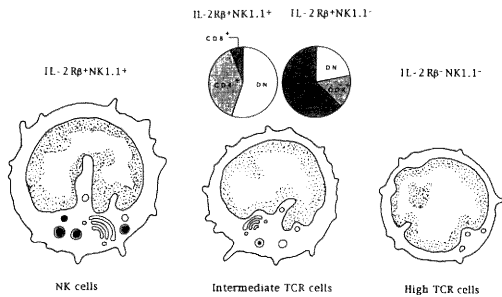


図1 NK細胞, intTCR細胞, highTCR細胞の形態, 細胞表面形質および構成細胞の比較.

てきた。pTh細胞は抗原の刺激を受けると、IFN- γ やマクロファージから産生されるIL-12によりTh1細胞へ、またIL-4によりTh2細胞へと分化する。Th1細胞は細胞性免疫を、Th2細胞は液性免疫を誘導する。pTh細胞がTh1細胞優位に分化するかTh2細胞優位へと分化するかは、感染防御や自己免疫疾患の発症に重要な要因となる。

このような免疫制御作用は、NKT細胞によっても制御されていることが明らかになってきた⁷⁾⁸⁾。すなわちT細胞レセプターからの刺激により、IL-4やIFN- γ を産生し、Th1細胞あるいはTh2細胞への分化を制御していると考えられている。

寄生虫感染とサイトカイン

感染防御におけるTh1細胞とTh2細胞のバランスは、原虫の一種である*Leishmania major*の感染系で詳細な解析が行われた⁹⁾。BALB/cマウスは*L. major*に対し易感染性でありマウスは死亡するが、C57BL/6マウスは抵抗性を示す。このことは、BALB/cマウスでは*L. major*感染によりIL-4が産生されTh2細胞優位の免疫応答が起きる。しかし、抵抗性をもつC57BL/6マウスではIFN- γ 産生によるTh1細胞優位の免疫応答となることが原因と考えられている。

我々の細胞内サイトカインの解析でも、*L. major*感染のBALB/cマウスではIL-4産生が優位であり、しかも脾細胞より肝リンパ球の産生能がより高いことが分かった。このことは、肝局在のT細胞すなわち胸腺外分化T細胞がIL-4を産生し、Th2細胞優位の免疫応答を引き起こすことを示している (T. Yamashita et al. *Acta Tropica* in press)。

マウス肝炎モデルにおけるサイトカイン

マウスに*P. acnes*投与後、グラム陰性菌のエンドトキシン(LPS)を再投与することにより、急性の肝障害を誘導することができる。また、レクチンであるCon Aの投与でも同様な肝障害を形成する。Con A投与で誘導されるも肝障害(Con A肝炎)では、投与後20時間以内に肝のNK細胞と胸腺外分化T細胞が増加し、血清中のトランスアミナーゼも高値を示す。抗体の投与により事前にNK細胞と胸腺外分化T細胞を除去したマウスでは、血中トランスアミナーゼの値は増加しない。しかし、抗体投与によりNK細胞のみを除去したマウスでは、高値を示したままである。このことは、Con A肝炎の誘導に肝の胸腺外分化T細胞が、深く関与していることを示している。一方、肝リンパ球のIL-4産生能はCon A投与により亢進し、胸腺外分化T細胞を除去することにより著しく低下した。従って、Con A肝炎による肝障害には、胸腺外分化T細胞が関与し、胸腺由来T細胞のIL-4産生を促していることが明らかとなった¹⁰⁾。

一方、*P. acnes*とLPS投与による急性肝障害には、Kupffer細胞等の産生するIL-12とIL-18が関与することが報告されている。

おわりに

免疫応答の過程で産生されるサイトカインは、造血系、神経内分泌系あるいは組織修復にも重要な役割をはたしている。最近ではIL-8に代表される白血球遊送因子として知られるケモカインが胸腺でのT細胞分化に関与することも知られてきた。このように新しいサイトカインの発見とともにサイトカインネットワークも複雑となりつつあるが、臨床応用への期待には大きいものがあると考えられる。

参考文献

- 1) Ohteki, T., Seki, S., Abo, T. and Kumagai, K.: Liver is a possible site for the proliferation of abnormal CD3⁺4⁻8⁻ double-negative lymphocytes in autoimmune MRL-*lpr/lpr* mice. *J. Exp. Med.*, **172**: 7~12, 1990.
- 2) Kasakura, S. and Lowenstein, L.: A factor stimulating DNA synthesis derived from the medium leucocyte cultures. *Nature*, **208**: 794~795, 1965.

- 3) Watanabe, H., Iiai, T., Kimura, M., Ohtsuka, K., Tanaka, T., Miyasaka, M., Tsuchida, M., Hanawa, H. and Abo, T.: Characterization of intermediate TCR cells in the liver of mice with respect to their unique IL-2R expression. *Cell. Immunol.*, **149**: 331~342, 1993.
 - 4) Watanabe, H., Miyaji, C., Kawachi, Y., Iiai, T., Ohtsuka, K., Iwanaga, T., Takahashi-Iwanaga, H. and Abo, T.: Relationships between intermediate TCR cells and NK 1.1⁺ T cells in various immune organs. NK 1.1⁺ T cells are present within a population of intermediate TCR cells. *J. Immunol.*, **155**: 2972~2983, 1995.
 - 5) Abo, T., Watanabe, H., Iiai, T., Kimura, M., Ohtsuka, K., Sato, K., Ogawa, M., Hirahara, H., Hashimoto, S., Sekikawa, H. and Seki, S.: Extrathymic pathways of T-cell differentiation in the liver and other organs. *Intern. Rev. Immunol.*, **11**: 61~102, 1994.
 - 6) Mosmann, T. R. and Coffman, R. L.: Th1 and Th2 cells: different patterns of lymphokine secretion lead to different functional properties. *Annu. Rev. Immunol.*, **7**: 145~173, 1989.
 - 7) Arase, H., Arase, N. and Saito T.: Interferon γ production by natural killer (NK) cells and NK 1.1⁺ T cells upon NKR-P1 cross-linking. *J. Exp. Med.*, **183**: 2391~2396, 1996.
 - 8) Yoshimoto, T., Bendelac, A., Watoson, C., Hu-Li, J. and Paul W. E.: Role of NK 1.1⁺ T cells in TH2 response and immunoglobulin E production. *Science*, **270**: 1845~1847, 1995.
 - 9) Reiner, S. L. and Locksley, R. M.: The regulation of immunity to *Leishmania major*. *Annu. Rev. Immunol.*, **13**: 151~177, 1995.
 - 10) Toyabe, S., Seki, S., Iiai, T., Takeda, K., Shirai, K., Watanabe, H., Hiraide, H., Uchiyama, M. and Abo, T.: Requirement of IL-4 and liver NK 1⁺ T cells for Concanavalin A-induced hepatic injury in mice. *J. Immunol.*, **159**: 1537~1542, 1997.
- 司会 サイトカインは20, 30とあるのですが, 最新のものに絞ってお話いただきました. 今の時点で御質問ございましたら……どうぞ.
- 光山 感染症, 特に寄生虫感染におけるサイトカイン産生の調節はどのようになっているのでしょうか.
- 渡部 寄生虫によってサイトカインの産生バランスが異なっています. 我々がリーシュマニアの感染系で調べますと, 肝リンパ球におけるサイトカイン産生は IL-4 優位でした.
- 光山 in vitro の実験系でも同様でしょうか.
- 渡部 我々は in vivo の系を用いており, in vitro では行っておりません.
- 司会 他にございませんか. ではどうもありがとうございます. では2番目の宮路先生お願いします.