

## 肝類洞で起こる胸腺外 T リンパ球分化

新潟大学医学部医動物学教室 安 保 徹

Extrathymic T Lymphocyte Differentiation  
Occurring in the Hepatic Sinusoids

Toru ABO

*Department of Medical Zoology,  
Niigata University School of Medicine*

There exists a considerable number of unique T lymphocytes in the periphery in congenitally athymic nude mice, and in aged humans and animals with the involuted thymus. It is, therefore, suggested by several investigators that the extrathymic pathway of T cell differentiation may be present somewhere. We have recently demonstrated that such extrathymic T cell differentiation occurs in the hepatic sinusoids in humans and mice. This pathway of T cell differentiation resides phylogenetically earlier than the intrathymic pathway of T cell differentiation. Before and after thymic development, extrathymic T cells might work as the surveillance system for atypical cells generated *in vivo* by virtue of their autoreactivity. Extrathymic T cells have  $\alpha\beta$  TcR (and  $\gamma\delta$  TcR) of intermediate intensity and contain many autoreactive T cell clones. The existence of the hepatic pathway could clearly explain the phenomenon "breakdown of self-tolerance", and occupies an important position of the immunology for aging, autoimmune disease, malignancy, bacterial infection, transplantation and allergy (immediate hypersensitivity).

Key words: extrathymic T cell differentiation, hepatic sinusoid, self-tolerance,  
autoimmune disease, autoreactivity  
胸腺外 T 細胞分化, 肝類洞, 自己寛容, 自己免疫疾患, 自己応答性

Reprint requests to: Toru Abo,  
Department of Medical Zoology,  
Niigata University School of Medicine,  
1-757, Asahimachi-dori, Niigata City,  
951, JAPAN.

別刷請求先: 〒951 新潟市旭町通1番町757  
新潟大学医学部医動物学教室

安 保 徹

## はじめに

ここ約30年間の免疫学の進展はめざましいものがあり、いくつかの免疫現象における難問を解決できたように思う。一つは、免疫現象における特異性と多様性に関するものである。つまり、多くの外来抗原に対して抗体やリンパ球が特異的 (specific) に働くことのメカニズムである。これは、リンパ球のクローンの存在 (Burnet による) と、遺伝子の再構成によるクローンの多様性の獲得 (利根川による) という事実を明らかにすることで解決をみることができた。二つめは、免疫現象における自己寛容の成立に関してである。ランダムにできるT細胞クローンが外来抗原に反応しても、自己の抗原には反応しないという現象のメカニズムである。これは Medawar の、胎生期に体内にあった抗原は自己寛容を獲得するという事実の発現 (1950 年代) と、ここ三、四年間で明らかになった胸腺で行われるクローンの negative selection の現象で解決をみた。つまり、骨髄でつくられた前駆T細胞は胸腺に入って分化、成熟するが、この間にヘルパーT細胞抗原である CD4 とサプレッサーT細胞抗原である CD8 を同時に表現する double-positive (DP) の段階を経て、自己応答性のT細胞クローンは消去されるという事実である<sup>1)2)</sup>。ここでは、胸腺の上皮細胞に表現されている自己抗原と自己応答性T細胞クローンが強く反応し、その結果これらのクローンが DNA の断片化を起こし死に至るわけである (programming death)。三つめは、T、Bリンパ球の二細胞系統存在の発見と、これらの相互作用に関与するリンパ球膜上分子 (CD 分子群) と MHC 抗原、さらにはサイトカイン群の性状が次々に明らかになってきたことである。

このような免疫学の進展にもかかわらず、いまだ解明されていない決定的現象がある。それは“免疫現象における自己寛容の破綻”に関することである。先に述べたように、T細胞系には自己応答性禁止クローンを消去する (negative selection) システムがあるにもかかわらず、多くの自己免疫疾患や自己免疫現象が存在するから

である。これまでの多くの研究はこの現象に対して、胸腺機能の破綻という眼でみて解決をはかろうとしてきた。

しかし、そのなぞは解けていない。筆者らによって明らかにされた肝類洞で起こる胸腺外T細胞分化経路がこのなぞを解くものと確信している<sup>3)4)</sup>。なぜなら、この経路は系統発生的に胸腺内T細胞分化経路より古くから存在し、本来、異常自己の監視機構として働いていたものと言えるからである。この肝で起こる胸腺外分化経路は、普段あまり活動していないが、細菌感染、担癌状態、加齢で著しい活性化をみせる。ここでは、合目的反応として、生体に出現する異常自己を排除するために働いているものと思う。しかし、この経路の過剰反応は自己免疫現象へと展開してゆくものと思われる。本論文では、この胸腺外分化経路の特徴を明確にし、この系が残された各種難病の免疫学に重要な位置を占めていることを明らかにする。

## 胸腺外 T 細胞分化と肝臓

かなり以前から、先天的に胸腺を欠くヌードマウスや胸腺の退縮した老齢のヒトや動物でも末梢にかなりのT細胞が存在していることから、胸腺外T細胞分化経路の存在を指摘する研究者はいた。しかし、この胸腺外分化がどこで起こっているかが不明であったため、この経路の存在自体が広くコンセンサスをを得るに至っていなかった。我々はこの胸腺外分化が肝類洞で集中的に起っていることを見出した。肝類洞の Kupffer 細胞や類洞内皮細胞に付着して分化、増殖している。この最初の仕事は、ヒトやマウスの肝類洞に  $\gamma\delta$  T細胞が多数存在することから始まっている。特に、担癌状態のヒトやマウスの肝には  $\gamma\delta$  T細胞が多く、他の末梢免疫臓器に存在するものとは性状が異なっていた。多くの肝  $\gamma\delta$  T細胞は芽球様の形態を示し、試験管内に取り出しても1日くらいは増殖を続けることを見出したわけである。末梢の  $\gamma\delta$  T細胞は休止状態の小リンパ球であり、増殖能もない。肝の  $\gamma\delta$  T細胞は胎生期に胸腺でつくられる  $\gamma\delta$  T細胞や皮膚や腸管上皮の  $\gamma\delta$  T細胞とは異なるV領域遺

表 1 肝、脾および胸腺のリンパ球分画における  $\alpha\beta$ TcR,  $\gamma\delta$ TcR, その他の陽性細胞の割合

Organ	% Fluorescence Positive Cells of MNC					
	$\alpha\beta$ TcR	$\gamma\delta$ TcR	CD3	CD4	CD8	CD4 <sup>+</sup> 8 <sup>+</sup>
Liver	46.0 $\pm$ 17.0	11.6 $\pm$ 3.0	52.3 $\pm$ 10.0	35.9 $\pm$ 9.6	10.2 $\pm$ 2.9	<1.0
Spleen	22.5 $\pm$ 3.0	0.8 $\pm$ 0.4	20.5 $\pm$ 1.1	17.6 $\pm$ 2.0	6.7 $\pm$ 2.2	<1.0
Thymus	56.5 $\pm$ 5.1	<0.1	54.0 $\pm$ 8.0	13.6 $\pm$ 3.2	3.5 $\pm$ 1.5	79.9 $\pm$ 5.8

伝子を使用し、V $\gamma$ 1/V $\delta$ 6 のものが多くみられる<sup>5)</sup>。  $\gamma$   $\delta$  T細胞は胎生期の胸腺に一過性に出現して、直ちに皮膚や生殖器の表皮内に移行して生後この場で再生している。しかし、肝や腸管の  $\gamma$   $\delta$  T細胞は独自に胸腺外分化していることが明らかになってきたわけである<sup>6)</sup>。

その後肝類洞では、  $\gamma$   $\delta$  T細胞のみならず、特徴ある性状を示す  $\alpha$   $\beta$  T細胞も存在することを見出すに至った。肝には  $\alpha$   $\beta$  T細胞が  $\gamma$   $\delta$  T細胞よりも圧倒的に多数存在し、その役割も重要であると思われる（肝  $\alpha$   $\beta$  T細胞：肝  $\gamma$   $\delta$  T細胞 $\equiv$ 4：1）。正常マウスにおける肝での  $\alpha$   $\beta$  T、  $\gamma$   $\delta$  T細胞やその他のマーカーの比率を表 1 に掲げた。これから述べるように、肝  $\alpha$   $\beta$  T細胞は通常の胸腺内分化して末梢に出現する  $\alpha$   $\beta$  T細胞とは異なる多くの性状をもっている。

### 肝類洞で分化する胸腺外分化 T 細胞の性状

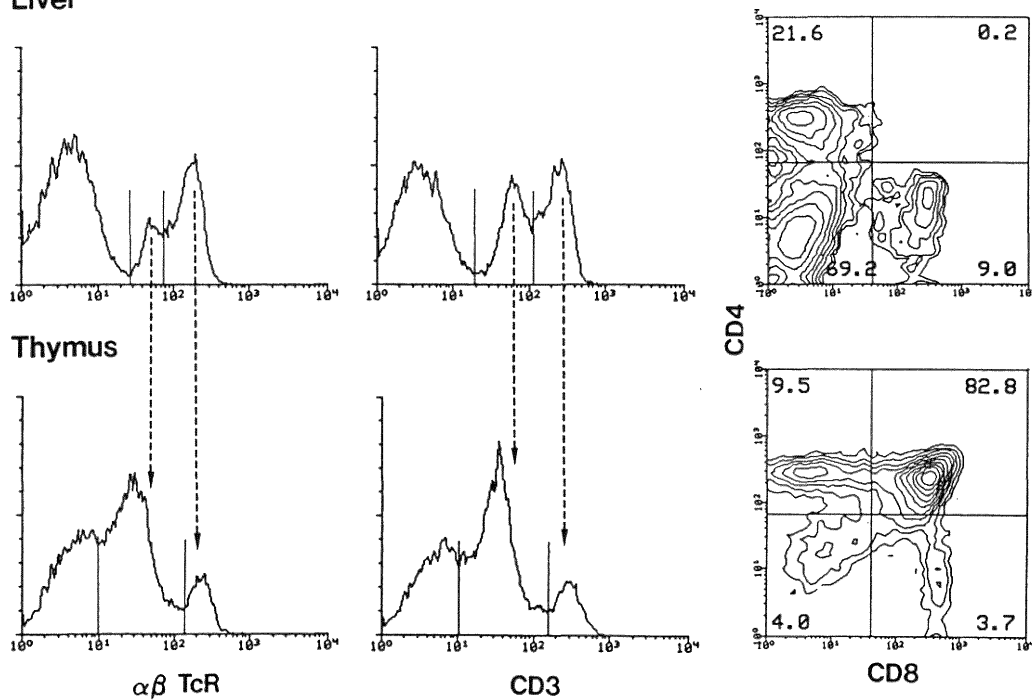
肝で胸腺外分化する  $\alpha$   $\beta$  T細胞と、胸腺内分化する  $\alpha$   $\beta$  T細胞の性状を比較し表 2 に掲げた。最初に記載したものは、  $\alpha$   $\beta$  TcR の intensity の違いである。特有の肝 T細胞は intermediate TcR 細胞と同定され、一方、胸腺で分化して来た T細胞は bright TcR 細胞と同定できる。  $\alpha$   $\beta$  TcR と CD3 に対するモノクローナル抗体で蛍光染色して FACSscan で解析した結果を図 1 に示した。興味深いことに、肝のリンパ球も胸腺のリンパ球も二相性の染色パターンを示しているのがわかる。しかし、肝の dull のピークは点線で示したように、胸

腺の dull と bright のピークの中間に位置している。肝の bright の位置と胸腺の bright の位置は一致している。広く知られてきたように、胸腺の dull TcR 細胞は胸腺に入った未熟な T細胞で CD4<sup>+</sup>8<sup>+</sup> の表現型を持ち negative selection によってほとんど死滅してゆく細胞群である<sup>1)2)</sup>。一方、bright TcR 細胞は生き残って分化した成熟 T細胞であり CD4<sup>+</sup> または CD8<sup>+</sup> の表現型を持っている。これらが末梢へ出てゆく通常の T細胞である。ヌードマウスや胸腺摘出マウス（摘出から二カ月を経たもの）の研究から、これらマウスの肝には intermediate  $\alpha$   $\beta$  T細胞のみで、bright  $\alpha$   $\beta$  T細胞が存在しないことがわかった。従って図 1 の肝で見えている bright  $\alpha$   $\beta$  TcR 細胞は胸腺由来のものと言える。肝 intermediate  $\alpha$   $\beta$  T細胞には CD4<sup>-</sup>8<sup>-</sup> の double-negative (DN) のものの他、CD4<sup>+</sup> または CD8<sup>+</sup> の single-positive の表現型のものがある（図 1-A の右を参照）。つまり、胸腺の無い環境でも Tリンパ球は CD4 や CD8 抗原を獲得できるということである。ここで最も大切なことは、肝の T細胞には CD4<sup>+</sup>8<sup>+</sup> の DP の段階が無いことである。筆者らは、肝類洞で分化する  $\alpha$   $\beta$  T細胞には自己応答性の禁止クローンや自己応答能をもつと言われている V $\beta$ 8<sup>+</sup> クローンが多数存在することを明らかにしている<sup>7)8)</sup>。これは、肝には胸腺に見られる DP のステージが無く、negative selection が行われないためと考えている。末梢は通常は胸腺由来の bright TcR 細胞のみであり  $\alpha$   $\beta$  TcR 染色や CD3 染色で一相

表 2 胸腺外分化T細胞（肝）と胸腺内分化T細胞の性状の比較

	胸腺外分化T細胞	胸腺内分化T細胞
$\alpha\beta$ TcR(CD3) intensity	intermediate	bright
CD4 と CD8 の発現	DN(CD4 <sup>-</sup> 8 <sup>-</sup> ), CD4 <sup>+</sup> , CD8 <sup>+</sup>	CD4 <sup>+</sup> 8 <sup>+</sup> から CD4 <sup>+</sup> , CD8 <sup>+</sup> へ
dull TcR と DP(CD4 <sup>+</sup> 8 <sup>+</sup> ) のステージ	(-)	(+)
自己応答性禁止クローン	(+)	(-)
clonality	少ない	多い
Tマイトゲンの反応性	低い	高い
superantigen に対する反応性	ある	ある
組織分布	肝類洞, 赤脾髄, 胸腺髄質 末梢血	胸腺皮質, 白色脾髄, リンパ節, 腸管粘膜下リンパ組織, 末梢血
活性化と防御	加齢, 細菌感染, 癌	ウイルス感染, その他の外来抗原
過剰反応と疾患	自己免疫疾患	アレルギー (I 型), 特にアトピー性皮膚炎, 喘息, 花粉症, 移植の拒絶

## A. Liver



## C.

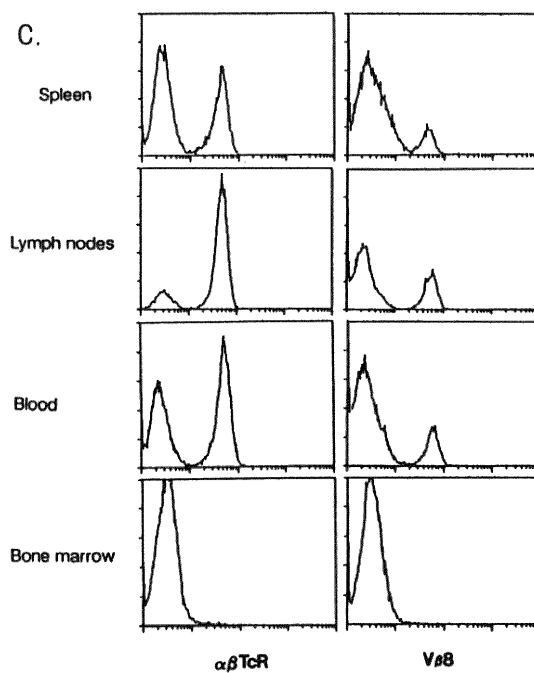


図1 肝, 胸腺, その他の末梢免疫臓器における T 細胞マーカーの染色像  
 A. 肝の  $\alpha\beta$  TcR, CD3 および CD4-CD8 (二重染色) の染色像  
 B. 胸腺の染色像  
 C. その他末梢免疫臓器  $\alpha\beta$  TcR, V $\beta$ 8 の染色像  
 C3H/He (約8週齢) を使用して検索した。

性のピークを示している (図 1-C)。

$\alpha\beta$  T細胞とは異なり,  $\gamma\delta$  T細胞は生後は胸腺ではほとんど作られることが無く末梢免疫臓器の脾やリンパ節にはほとんど存在しない。しかし,  $\gamma\delta$  T細胞は皮膚や腸管の上皮内には存在する。表 1 にあるように胸腺外分化  $\alpha\beta$  T細胞は, 主に肝や末梢血にあるが, 活性化した時はリンパ節, さらに胸腺にも出現する。胸腺では髄質に肝T細胞が entry できる。肝のT細胞は, 通常のT細胞マイトゲン (PHA や Con A) に対する反応性は低いが, staphylococcal enterotoxin B (SEB) などの superantigen に対する反応性は充分ある (表 1 参照)。

### 肝類洞 T 細胞の年齢変化

哺乳類の胎生期の肝は造血臓器として働いていることが広く知られている。胎生期のマウスの肝をみると造血細胞はすべて肝実質内に存在する。一方, この胎生期の肝類洞にはリンパ球が全くと言っていいほど存在せず (本学第三解剖の岩永らとの共同研究による), 実際, in-

termediate TcR 細胞も同定できない。しかし, 2 週齢のマウス肝では既に造血は止んでおり, 肝類洞に付着したT細胞が出現し始める。採取される肝の全リンパ球もその後加齢と共に増加してくる。マウスの全臓器の採取されるリンパ数の週齢による変化を図 2 に示した。興味深いのは, 胸腺リンパ球が加齢で減少してくると, 逆に肝リンパ球が増加してくることである。この傾向はマウスを SPF で飼うよりも通常飼育した時に顕著である。以上のことから, 筆者らは, 胸腺経路が低下した老齢になって, 肝での胸腺外経路が生理的に活性化してくるものと考えた。肝T細胞は多くの自己応答性で  $\alpha\beta$  T細胞クローンを含むことから, 加齢で出現する異常自己に対する監視機構として合目的に働いているものと考えている。ここでは全リンパ球数のデータのみを示したが, intermediate TcR 細胞でもみて同様での加齢変化がある。特に, 加齢の進んだマウスの脾臓やリンパ節にも intermedat TcR 細胞が出現し, 胸腺由来 bright TcR 細胞が相対的にも, 絶対数でも減少してくるのがわかった。

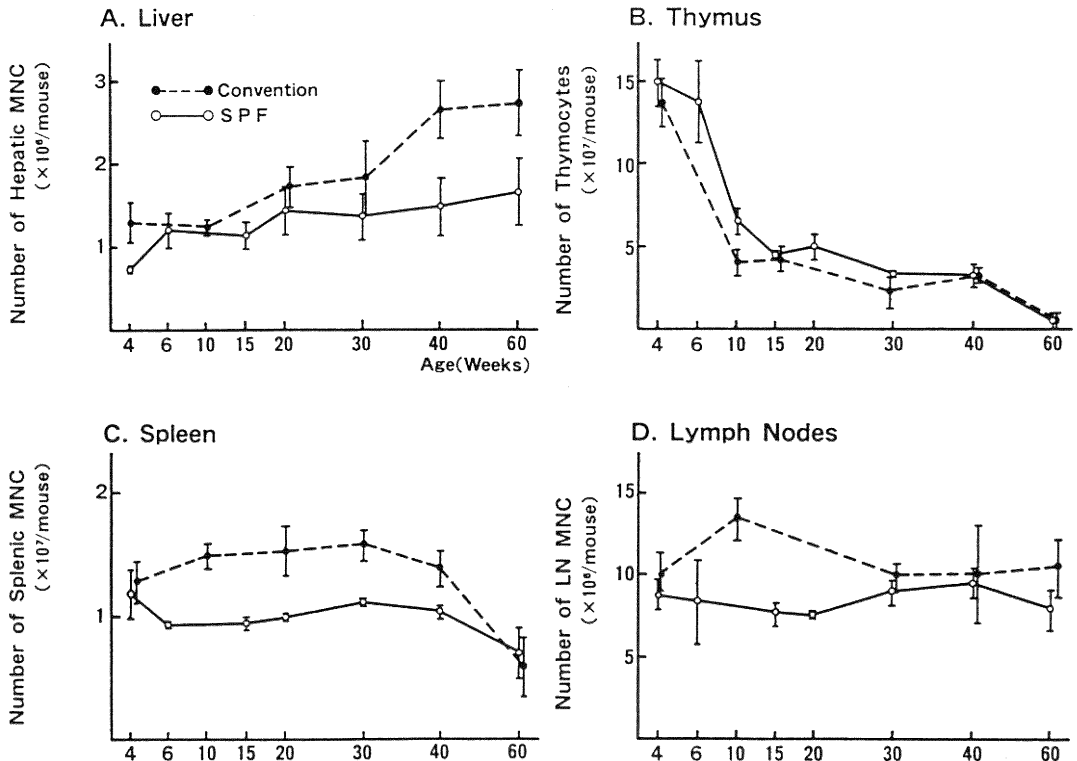


図 2 各種免疫臓器から採取される単核細胞数の加齢変化  
C3H/He マウスを SPF または通常飼育し検索した。

## 肝での胸腺外 T 細胞分化が活性化する疾患

これまでの筆者らの研究から、肝での胸腺外 T 細胞分化経路が活性化する特有の疾患が存在することが明らかになっている (表 2 を再度参照)。先に述べたように第一は担癌状態の時であり、このことはヒトとマウスで明らかにしている<sup>4)9)</sup>。従来から担癌状態の時、胸腺の著しい萎縮 (<95%以上) がくることが知られていた。このような状況では、肝類洞で起こる胸腺外 T 細胞分化が活性化している。肝でのリンパ球数は 2~3 倍になり、intermediate  $\alpha\beta$  TcR 細胞が増加していた。この現象は、加齢で生理的にみられた変化とよく似ている。本来、癌に対しては異常自己として胸腺外 T 細胞系がその防御に当たっているものと言える。この理解は今後、腫瘍免疫学に多大の貢献をなすものと考えている。

自己免疫疾患モデルの MRL-*lpr/lpr* マウスは14週齢くらいに達すると、代表的自己免疫病である SLE や RA で見られる症状とよく似た症状を呈してくる。さらに、リンパ節の異常な腫大と脾腫も伴ってくる。これらを形成しているリンパ球は  $\alpha\beta$  TcR<sup>+</sup> CD3<sup>+</sup>4<sup>-</sup>8<sup>-</sup> の細胞であり  $\alpha\beta$  TcR や CD3 の intensity が低下していることが知られていた。多くの研究者による10年余にわたる長い研究でも、この異常 T 細胞がどこでつくられているか不明のままであった。筆者らは、この異常 T 細胞が肝でつくられていることをはじめて明らかにした<sup>3)</sup>。その後の研究で、正常マウスの肝にある intermediate  $\alpha\beta$  TcR 細胞とほとんど同一の性状を示すことがわかり、正常の intermediate  $\alpha\beta$  TcR 細胞の異常増殖にこのマウスの病因があると考えた。他の自己免疫モデルのマウス (例えば、C3H/He-*gld/gld*, BXSB, NZB/W F1, NOD でも発症時には程度の差はあれ、肝で intermediate TcR 細胞が増加している<sup>10)</sup>。MRL-*lpr/lpr* と C3H/He-*gld/gld* マウスは末梢にリンパ節腫大と脾腫がくるが他のマウスはこない。胸腺に関しては、これらのマウスでむしろ萎縮し、この際やはり T 細胞の胸腺内分化経路は抑制されているものと考えている。

細菌刺激や細菌感染でも、肝で intermediate  $\alpha\beta$  TcR 細胞が増加し自己応答性の禁止 T 細胞クローンや V $\beta$ 8<sup>+</sup> T 細胞クローンが出現する。これらは、多少は末梢にも移行する。ここでもやはり胸腺の萎縮が顕著におこり、細菌感染でも胸腺系よりも肝での胸腺外分化経路が重要な役割を果たしているのがわかる。

これに対して、通常のウイルス感染ではほとんど肝経路の T 細胞分化の活性化は起らない (表 2 再度参照)。

外来抗原として胸腺内分化経路を主に使用して防御が行われるものと考えられる。実際、マウスにウイルス感染されても胸腺の萎縮はほとんど無く、bright TcR 細胞の活性化が全ての臓器で認められる。

ウイルス感染の他、回虫の粉末を生理食塩水に溶かしマウスに注射しても、肝経路よりも胸腺経路が活性化される。ウイルスの場合と同様に外来抗原として、胸腺経路の T 細胞クローンを刺激するためと考える。

ここにおいて、アレルギー (特に I 型の即時型アレルギー) 疾患における肝と胸腺経路の役割を考察してみたい。この疾患には、現代の子供や大人に多いアトピー性皮膚炎、小児喘息、花粉症が含まれる。アレルギーでは、微量の抗原に対して IgE 産生を行うため、最も胸腺系のヘルパー T 細胞の助けが必要な疾患群である<sup>11)</sup>。つまり、胸腺内分化経路の活性化が極めて重要である。もし肝経路が活性化されて拮抗的に胸腺経路が抑制されていけば、この反応は抑制されるはずである。この反対が子供などの胸腺リンパ体質と言える。肝経路を活性化するためには、マウスの実験系で明らかにしたように、細菌刺激が有効である。これは既に述べたように、マウスの SPF と通常飼育でも差があることから (図 2 参照)、細菌刺激が消化管経由でも、たぶん門脈を介して、肝経路を活性化できるものと思われる。筆者らは、現代の子供にみられる副鼻腔炎 (はなたれ小僧) の減少や、環境や栄養のよさや、さらには抗生物質の頻用により (腸管細菌叢にも影響か)、細菌刺激による肝経路の活性化が充分起らなくなったことが、上記の現代病がはびこる理由になっているものと考え実験を進めている。肝経路の T 細胞には、胸腺内で分化してきた T 細胞への直接的抑制作用がある可能性も考えられる。

## 肝類洞で起こる胸腺外 T 細胞分化経路の系統発生

肝類洞で起こる胸腺外 T 細胞分化経路と胸腺内分化経路は、系統発生的にどのような位置を占めているのであろうか。これを明らかにするために、筆者らは多くの下等な無脊椎動物や脊椎動物の免疫系の成り立ちを検索した。胸腺のいまだ進化していない軟体動物 (貝類) や節足動物の甲殻類 (カニ等) の肝類洞にも極めて多くのリンパ球が存在し、これを分離精製できた。胸腺原基がエラの所に出現し始める脊椎動物、円口類のヤツメウナギでも、肝類洞にはかなりのリンパ球がある。いずれの動物においても、肝類洞のリンパ球は特有な性状を示した。つまり、体腔や末梢血のリンパ球はほとんどが休止状態の小

リンパ球であるが、肝類洞から採取されるリンパ球は芽球様の形態を示しその場で分化、増殖している可能性をうかがわせた。

哺乳動物での肝T細胞の性状と胸腺内分化T細胞の性状を考慮に入れて次の結論を引き出せるように思える。つまり、肝経路は胸腺経路よりも古くから存在して機能してきたものと言える。胸腺経路が進化してきてからは、その若い時期には minor な位置を占めるが、加齢と共に胸腺の退縮が進むと本来の役割ゆえに活性化してくるものと考えたい。肝経路のT細胞は negative selection のシステムがなく、出現する細胞も  $CD4^{-}8^{-}$  の DN と一部  $CD4^{+}$  または  $CD8^{+}$  の single-positive だからである。最近の  $CD4^{-}8^{-}$   $\gamma\delta$  T細胞の研究から、これらのT細胞は TLA complex (Qa-1 や TL) 抗原と反応するものが多いことが明らかにされている。TLA complex 抗原は、通常のクラス I MHC 抗原よりも多様性の少ない系統発生的に古いクラス I MHC 抗原と言われている。古いT細胞は古い MHC 抗原と認識し合い発生してきたものと考えたい。多様性の少ないクラス II MHC 抗原の存在も両生類やマウスで知られてきている<sup>12)</sup>。

### 肝類洞で分化するリンパ球群

肝特有の intermediate TcR 細胞 ( $\alpha\beta$  と  $\gamma\delta$  T細胞を含む) の他にも、肝はまだ、他の特徴あるリンパ球を含んでいる。NK 細胞と  $CD5^{+}B$  細胞である。NK 細胞は胸腺では分化せず、代表的胸腺外分化リンパ球である。NK 細胞はマクロファージ (特に単球) とT細胞の中間的ないろいろな性状をもつことから、リンパ球の最も古い (早い) 進化段階にあるものと考えられる。他のいずれの免疫臓器よりも肝には NK 細胞が豊富である。

$CD5^{+}B$  細胞は自己抗体産生するB細胞として、通常の  $CD5^{-}B$  細胞とは独立した細胞群であると理解されている。これまでは、腹腔内に多く存在することが明らかにされていた。筆者らは、自己免疫モデルの NZB/W F1 マウスで加齢と共に肝類洞内で  $CD5^{+}B$  細胞が上昇してくるのを見出ししている。興味深いことに、肝  $CD5^{+}B$  細胞、腹腔  $CD5^{+}B$  細胞および脾  $CD5^{+}B$  細胞共に表現型は全く同じことにもかかわらず、DNA に対する自己抗体産生能に明らかな違いが認められる。肝のものは IgM タイプ、IgG タイプ共に自己抗体産生能が無い。腹腔のものは IgM タイプの自己抗体のみを産生できる。一方、脾の  $CD5^{+}B$  細胞は IgM と IgG

の両方タイプの自己抗体を産生できた。このことは、分化の段階を反映しているのではないかと考えている。最近、胎児の大網 (omentum) に、 $CD5^{+}B$  細胞の前駆細胞が存在するという報告があった<sup>13)</sup>。体腔を裏打ちしている上皮と肝類洞の内皮細胞はもともとその起源を同じくするものと考えられるので (解放血管系では肝類洞も体腔上皮で裏打ちされてできる)、骨髓から両者に、ある分化段階の前駆細胞がホーミングしているものと考えられることができる。

### Intermediate $\alpha\beta$ TcR 細胞のその他の性状と組織分布の特徴

肝での胸腺外分化T細胞は TcR や CD3 の膜表層上の数が少なく intermediate TcR 細胞と呼称できるが、その他の特徴ある性状が明らかになりつつある。肝T細胞は  $CD44$  (Pgp-1) 陽性で逆に  $Mel-14$  陰性である。どちらの分子もホーミング分子として記載されてきたが、通常の胸腺由来の成熟T細胞は末梢では  $CD44^{-}Mel-14^{+}$  であるので極めて対比的である。この他、intermediate TcR 細胞は  $B220^{+}IL-2R\beta^{+}$  である。最近、都立臨床研の田中、宮坂らは MRL-*lpr/lpr* マウスの異常T細胞は  $CD44^{+}B220^{+}$  であるものの、 $IL-2R\beta^{-}$  であることを見出ししている。MRL-*lpr/lpr* マウスの異常T細胞は  $IL-2$  非依存性に増殖していることを筆者らはみているので、正常の intermediate TcR 細胞と異なる質的異常も有しているものと思われる。

Intermediate  $\alpha\beta$  TcR 細胞は、加齢や細菌感染で末梢にも出現するが、末梢の特有の場所に出現しているように思える。脾臓では赤脾髄、胸腺では髄質である。肝類洞と赤脾髄は類洞構造を持ち、系統発生的に古くから存在し胸腺外分化T細胞をつくる場であったものと思える。*in vivo* での DNA 合成をみるために BrdU 投与実験をおこなうと、これら類洞のリンパ球が盛んに増殖しているのがわかる。一方、胸腺髄質はこれらのリンパ球を受ける場として、その後に出現したものと思われる。脊椎動物の進化のある時期に至って (魚類から)、進化したT細胞分化経路として自己応答性クローンで negative selection できる胸腺皮質が出現したものと思われる。ここでつくられたTリンパ球の受け皿として、腸管粘膜下リンパ組織、白脾髄、リンパ節が誕生するに至ったものであろう。

X線照射やその後の骨髓細胞移入の動物では、X線感受性の高い胸腺内分化T細胞がすべて消失し、系統発生的に古い肝経路のT細胞が主体となっている。このよ

うな時、胸腺は髄質のみとなって、肝T細胞が入り込んでいる。この現象が、これまでの多くの免疫学者に、あたかも胸腺の機能異常による自己寛容の破綻と理解されていたものと想像できる。しかし、これは胸腺系の破綻ではなく、その系の消失と肝経路の本来の姿の出現と理解すべきである。

腸管上皮内リンパ球 (IEL) がある。IEL は胸腺内分化T細胞と独自にその場で胸腺外分化したT細胞の両者の細胞が存在する。ヌードマウスや胸腺摘出マウスでは後者のみである。ここ一年の間に  $\alpha\beta$  T の IEL も  $\gamma\delta$  T の IEL にも独自の胸腺外分化するものがあることが相継いで報告された<sup>6)14)15)</sup>。また、IEL は胸腺外分化するものでも bright TcR を獲得し、この分画に  $CD4^+8^+$  の表現型のものまで含む特異な性質を持つ<sup>16)17)</sup>。これらの IEL は、通常、流血中やその他の末梢免疫臓器にも出現してこない。しかし、加齢と共に増加する傾向を示すのは、肝経路のT細胞とよく似ている。反芻動物では腸管がよく発達しているが、これらの動物では IEL の発達もよく、時には IEL が末梢にもでてくるようである<sup>18)</sup>。

## お わ り に

胸腺外分化経路と胸腺内T細胞分化経路は独立した経路であり、常に拮抗的に働いているが、両者の前駆細胞は分化の早い時期では共通の骨髄幹細胞を共有しているものと思われる。T, B細胞の両者が欠損する scid (severe combined immunodeficiency) マウスでは、両分化経路のT細胞も共に欠くからである。

最近の筆者らの研究で、両経路活性化のレベルを制御できる可能性を示す実験データが開始している。マウスにエストロゲンを投与するとかなり持続的に胸腺の著しい萎縮がきて、逆に、肝経路が活性化される<sup>19)</sup>。この現象は自己免疫疾患における女性優位現象を説明できるものと考えている。また、リンホトキシン (TNF  $\beta$ ) の投与も、一過性に胸腺を萎縮させ肝経路を活性化させる。リンホトキシンは胸腺で起る DP  $CD4^+8^+$  のステージを促進させ、この現象をもたらす。また、リンホトキシンがミエロイド系の細胞を活性化することが知られているので、リンホトキシンによる Kupffer 細胞の活性化を介して肝経路を促進させるのであろうか。多くの肝Tリンパ球は Kupffer 細胞にかえられて存在し、その教育を受けているように思える。筆者らは、リンホトキシンが両経路の生理的調節因子として働いている可能性を考え、現在研究を進めている。両経路の人為的調節

を介して、肝経路のもつ機能を効果的に働かせ、疾病に立向うこともできるものと考えている。ヒトではマウスほど肝の intermediate TcR 細胞は多くないが、加齢や、担癌時にはやはり活性化されてくる。肝類洞で起こる胸腺外T細胞分化経路の発見は、これまでの免疫現象にかかわっていた多くの難問を解決できるように思われる。

## 参 考 文 献

- 1) Kisielow, P., Blüthman, H., Staerz, U.D., Seteimetz, M. and von Boehmer, H.: Tolerance in T-cell-receptor transgenic mice involves deletion of nonmature  $CD4^+8^+$  thymocytes. *Nature.*, **333**: 742~746, 1988.
- 2) Teh, H.S., Kisielow, P., Scott, B., Kishi, H., Uematsu, Y., Blüthman, H. and von Boehmer, H.: Thymic major histocompatibility complex antigens and the  $\alpha\beta$  T-cell receptor determine the  $CD4/CD8$  phenotype of T cells. *Nature.*, **335**: 229~233, 1988.
- 3) 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.
- 4) Seki, S., Abo, T., Masuda, T., Ohteki, T., Kanno, A., Takeda, K., Rikiishi, H., Nagura, H. and Kumagai, K.: Identification of activated T cell receptor  $\gamma\delta$  lymphocytes in the liver of tumor-bearing hosts. *J. Clin. Invest.*, **86**: 409~415, 1990.
- 5) Ohteki, T., Abo, T., Seki, S., Kobata, T., Yagita, H., Okumura, K. and Kumagai, K.: Predominant appearance of  $\gamma\delta$  T lymphocytes in the liver of mice after birth. *Eur. J. Immunol.*, **21**: 1733~1740, 1991.
- 6) Bandeira, A., Itohara, S., Bonneville, M., Buren-Defranoux, O., Mota-Santos, T., Coutinho, A. and Tonegawa, S.: Extrathymic origin of intestinal intraepithelial lymphocytes bearing T-cell antigen receptor  $\gamma\delta$ . *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **88**: 43~47, 1991.
- 7) Seki, S., Abo, T., Ohteki, T., Sugiura, K. and Kumagai, K.: Unusual  $\alpha\beta$ -T cells expanded



- in autoimmune lpr mice are probably a counterpart of normal T cells in the liver. *J. Immunol.*, **147**: 1214~1221, 1991.
- 8) **Abo, T., Ohteki, T., Seki, Koyamada, N., Yoshikai, Y., Masuda, T., Rikiishi, H. and Kumagai, K.**: The appearance of T cells bearing self-reactive T cell receptor in the livers of mice injected with bacteria. *J. Exp. Med.*, **174**: 417~424, 1991.
  - 9) **Seki, S., Abo, T., Sugiura, K., Ohteki, T., Kobata, T., Yagita, H., Okumura, K., Rikiishi, H., Masuda, T. and Kumagai, K.**: Reciprocal T cell responses in the liver and thymus of mice injected with syngeneic tumor cells. *Cell. Immunol.*, **137**: 46~60, 1991.
  - 10) **Masuda, T., Ohteki, T., Abo, T., Seki, S., Nose, M., Nagura, H. and Kumagai, K.**: Expansion of the population of double negative CD4<sup>-</sup>8<sup>-</sup>  $\alpha\beta$  T cells in the liver is a common feature of autoimmune mice. *J. Immunol.*, **147**: 2907~2912, 1991.
  - 11) **Parronchi, P., Macchia, D., Piccini, M., Biswas, P., Simonelli, C., Maggie, E., Ricci, M., Ansari, A.A. and Romagnani, S.**: Allergen- and bacterial antigen-specific T-cell clones established from atopic donors show a different profile of cytokine production. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **88**: 4538~4542, 1991.
  - 12) **Karlsson, L., Surh, C.D., Sprent, J. and Peterson, P.A.**: A novel class II MHC molecule with unusual tissue distribution. *Nature*, **351**: 485~488, 1991.
  - 13) **Salvason, N., Lehuen, A. and Kearney, J.F.**: An embryonic source of Ly1 but not conventional B cells. *Int. Immunol.*, **3**: 543~550, 1991.
  - 14) **Rocha, B., Vassalli, P. and Guy-Grand, D.**: The V $\beta$  repertoire of mouse of gut homodimeric  $\alpha$  CD8<sup>+</sup> intraepithelial T cell receptor  $\alpha/\beta$ <sup>+</sup> lymphocytes reveals a major extrathymic pathway of T cell differentiation. *J. Exp. Med.*, **173**: 483~486, 1991.
  - 15) **Guy-Grand, D., Cerf-Bensussan, N., Malissen, B., Malassis-Seris, M., Briottet, C. and Vassalli, P.**: Two gut intraepithelial lymphocyte populations with different T cell receptors; A role for the gut epithelium in T cell differentiation. *J. Exp. Med.*, **173**: 471~481, 1991.
  - 16) **Mosley, R.L., Styre, D. and Klein, J.R.**: CD4<sup>+</sup>8<sup>+</sup> murine intestinal intraepithelial lymphocytes. *Int. Immunol.*, **2**: 361~365, 1991.
  - 17) **Fangmann, J., Schwinzer, R. and Wonigeit, K.**: Unusual phenotype of intestinal intraepithelial lymphocytes in the rat: predominance of T cell receptor  $\alpha/\beta$ <sup>+</sup>/CD2<sup>-</sup> cells and high expression of the RT6 alloantigen. *Eur. J. Immunol.*, **21**: 753~760, 1991.
  - 18) **Hein, W.R. and Mackay, C.R.**: Prominence of  $\gamma\delta$  T cells in the ruminant immune system. *Immunol. Today*, **12**: 30~34, 1991.
  - 19) **Okuyama, R., Abo, T., Seki, S., Ohteki, T., Sugiura, K., Kusumi, A. and Kumagai, K.**: Estrogen administration activates extrathymic T cell differentiation in the liver. *J. Exp. Med.*, in press.