

免疫臓器としての肝臓

川村 俊彦

新潟大学大学院医歯学総合研究科
国際感染医学講座免疫学・医動物学分野

The Liver as an Immunological Organ

Toshihiko KAWAMURA

*Division of Immunology and Medical Zoology,
Department of Infectious Disease Control and International Medicine,
Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences*

要 旨

肝臓は、末梢のリンパ臓器とは大きく異なるリンパ球分布を示し、消化・代謝臓器としてのみならず、免疫臓器として注目されている。肝臓に多くみられるリンパ球としては、NKT細胞、NK細胞、胸腺外分化T細胞、 $\gamma\delta$ T細胞などが挙げられるが、これら肝臓特異的なリンパ球は、肝炎などの肝障害、癌の肝転移、肝臓における感染症、肝再生、肝移植片の拒絶・生着など、肝臓における免疫反応において中心的な役割を果たす。

キーワード：NKT細胞、胸腺外分化T細胞、自己反応性T細胞、Interleukin-15、CD122

はじめに

リンパ臓器や造血臓器には、リンパ球や白血球がぎっしりと詰まっている。例えば、胸腺、脾臓、リンパ節などは、ほとんどの細胞がリンパ球であり、骨髄には白血球やその前駆細胞が豊富に存在する。胎生期の肝臓は、白血球やその前駆細胞がぎっしりと詰まっており、造血臓器として働くが、生後は肝実質細胞がそれらに取って代わり、一見すると造血臓器としての役目を終えたかに思われ

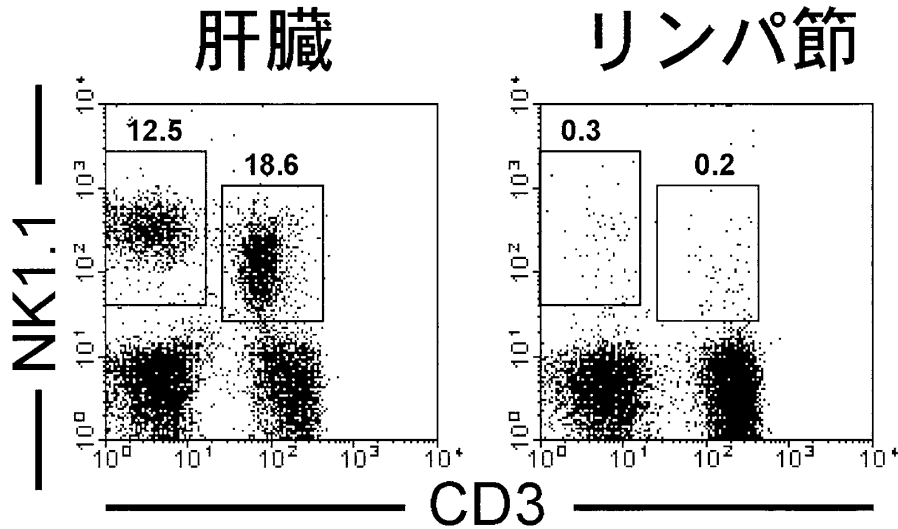
る。しかし、1990年代になり、生後の肝臓にも多能性造血幹細胞が存在し、また、肝類洞にNK細胞、NKT細胞などの自然免疫細胞が豊富に存在することなどが発見され、肝臓は免疫臓器として注目されるようになった。

肝臓における造血

胎生期には、肝臓は造血臓器として機能する。出生後は、肝臓から骨髄に造血の場が移され、肝

Reprint requests to: Toshihiko KAWAMURA
Department of Immunology
Niigata University School of Medicine
1-757 Asahimachi-dori Chuo-ku,
Niigata 951-8510 Japan

別刷請求先：〒951-8510 新潟市中央区旭町通1-757
新潟大学大学院医歯学総合研究科国際感染医学講座
免疫学・医動物学分野 川村 俊彦



図

マウスの肝臓と末梢リンパ節からリンパ球を分離し、抗 CD3 抗体と抗 NK1.1 抗体で 2 重染色し、フローサイトメーターで解析した。図中の数字は、それぞれの分画の割合を表す。

臓では造血は行われず、とされてきた。このメカニズムのひとつとして、筆者らは、出生時の肺呼吸開始のストレスにより肝臓から骨髄へと造血の場が移されるのではないかと、という考えを提唱した¹⁾。出生時の肺呼吸開始により交感神経が刺激され、活性化した顆粒球が肝組織の破壊を引き起こし、これに伴って胎生期から肝臓に存在していた造血幹細胞も激減するのである¹⁾。しかし、出生後、肝臓での造血が完全に停止するわけではない。アダルトマウスの肝臓にも c-kit⁺の造血幹細胞が存在し、出生後も肝臓では独自の造血が行われている²⁾。

肝臓におけるリンパ球サブセットの特徴

図は、マウスの肝臓と末梢リンパ節からリンパ球を分離し、CD3 と NK1.1 (NK 細胞レセプターのひとつ) の発現を調べたものである。NK 細胞は、NK1.1⁺ CD3⁻、NKT 細胞は NK1.1⁺ CD3⁺、T 細胞は NK1.1⁻ CD3⁺ として同定されるが、肝臓では、リンパ節に比べて、NK 細胞および NKT

細胞の割合が多い。さらに、図には示されていないが、リンパ節にはほとんどみられない $\gamma\delta$ T 細胞の割合も肝臓で多い。末梢リンパ臓器 (リンパ節や脾臓など) と比べて、肝臓に多くみられるリンパ球を表にまとめた³⁾。これらの細胞群はすべて、CD122 (IL-2/IL-15 レセプター β 鎖) を発現し、その分化・維持には IL-15 が必須である。また、これらの細胞群は、免疫反応の初期に機能を発揮する。このように、肝臓には、自然免疫に重要な細胞が多く存在する。これらの傾向は、ヒトにおいても同様である⁴⁾。

NKT 細胞

1. NKT 細胞の性状

マウス肝臓には、NK 細胞に特異的とされてきた NK1.1 を発現する T 細胞が豊富に存在し、NKT 細胞と呼ばれている。NKT 細胞は、通常の T 細胞とは大きく異なる特徴をもつ³⁾。通常の T 細胞は、多様な T 細胞レセプターを使用するのに対し、マウス NKT 細胞は、V α 14J α 18 という均一

表 肝臓に多く存在するリンパ球

リンパ球	表面マーカー	特徴・機能
NKT細胞	NK1.1 ⁺ αβTCR ⁺ CD4 ⁺ CD8 ⁻ (またはNK1.1 ⁺ αβTCR ⁺ CD4 ⁻ CD8 ⁻)	Vα14/Vβ8.2を使用し、CD1dに提示された糖脂質を認識 IL-4、IFN-γ産生 自己免疫疾患の制御
NK細胞	NK1.1 ⁺ CD3 ⁻	ウイルス感染防御 抗腫瘍活性
胸腺外分化T細胞	CD122 ⁺ NK1.1 ⁻ CD3 ^{int} CD4 ⁻ CD8 ⁺ (またはCD122 ⁺ NK1.1 ⁻ CD3 ^{int} CD4 ⁻ CD8 ⁻)	γδ T細胞を含む 細胞内寄生感染に対する防御
Memory phenotype CD8 ⁺ T細胞	CD122 ⁺ NK1.1 ⁻ CD44 ^{hi} CD62L ^{lo} αβTCR ⁺ CD8 ⁺	IFN-γ産生 抗腫瘍活性

な T 細胞レセプターを使用する。また、通常の T 細胞が、MHC に提示されたペプチド抗原を認識するのに対し、NKT 細胞は、CD1d に提示された糖脂質を認識する。CD1d は NKT 細胞の分化にも必須の分子で、CD1d 欠損マウスは NKT 細胞を持たない。CD1d 拘束性の Vα14NKT 細胞は主に CD4⁺ のものと CD4⁻ CD8⁻ のものからなる。生理的な内因性のリガンドは不明であるが、海綿由来のスフィンゴ糖脂質である α-galactosylceramide (α-GalCer) は NKT 細胞を強力に活性化する。ヒトにおいても、Vα24JαQ (マウスの Vα14Jα18 に相当する) を均一に発現し、CD1d 反応性の NKT 細胞が存在し、やはり肝臓に多い⁴⁾。NKT 細胞は、活性化にともない、IL-4 や IFN-γ を多量に産生し、また、パーフォリンや Fas L などの細胞傷害性分子を用いて、標的細胞を殺傷する。これらの機能を発揮し、NKT 細胞は種々の病態に関与している。

2. 肝 NKT 細胞の生体内での役割

マウスに、植物由来のレクチンである con-canavalin A (Con A) を投与すると、T 細胞依存性の肝炎が発症する。この肝炎は、ヒトの自己免疫性肝炎と類似しているため、自己免疫性肝炎のマウスモデルとして研究されている。Con A による肝炎発症には、NKT 細胞が必須である。この病態には NKT 細胞が産生する IL-4 とともに NKT 細胞上に発現する FasL が重要な役割を果たす⁶⁾。

また、筆者らはマウスに α-GalCer を投与することにより、肝 NKT 細胞が活性化し、肝障害が起こることを見出している⁷⁾。

原発性胆汁性肝硬変において、胆管上皮細胞上で、NKT 細胞に抗原提示をする CD1d の発現の増強がみられ、この病態に肝 NKT 細胞が関与していることが示唆されている⁸⁾。

肝 NKT 細胞は、B 型および C 型肝炎ウイルスの複製を抑制する⁹⁾¹⁰⁾。ただし、NKT 細胞は、CTL のようにウイルス由来ペプチドを認識するのではなく、活性化に伴う IFN-γ の産生によってウイルスの増殖を抑制する。

マウスに IL-12 や α-Gal Cer を投与すると、肝 NKT 細胞は IFN-γ を産生するとともに強力な抗腫瘍活性を示し、癌の肝転移を抑制する¹¹⁾。

マウスの肝臓を部分切除すると、やがて肝細胞は再生してくるが、同時に、肝 NKT 細胞数の著しい増加もみられ、肝細胞のホメオスタシス維持に、NKT 細胞が関与している³⁾。

NK 細胞

図に示したように、肝臓には、NKT 細胞のみならず、NK 細胞も豊富にみられる。肝臓の NK 細胞は、他の臓器のものには見られない特徴を持つ。TRAIL (TNF related apoptosis inducing ligand) は、TNF ファミリーに属する膜貫通タンパク質であり、ある種の腫瘍細胞にアポトーシスを誘導す

る。通常、NK細胞は活性化されなければ TRAIL を発現しないが、肝臓のNK細胞は、活性化されなくても恒常的に TRAIL を発現し、腫瘍細胞の肝転移抑制に重要な役割を果たしている¹²⁾。この肝NK細胞上の TRAIL の発現は、IFN- γ ノックアウトマウスでは見られず、IFN- γ 依存性である。肝NK細胞は、脾臓や末梢血中のNK細胞と比べても、細胞傷害活性が高い。腸管からの血流に含まれる毒素によって肝臓のクッパー細胞や樹状細胞が IL-12 などのサイトカインを産生し、これにより肝NK細胞は常に活性化されているためだと思われる⁶⁾。

胸腺外分化 T 細胞

1. 胸腺外分化 T 細胞の存在

T細胞のTは、Thymus (胸腺) のTに由来し、T細胞は胸腺で作られると考えられてきた。しかし、先天的に胸腺を欠くヌードマウスにもT細胞が存在することが明らかになった¹³⁾。また、胸腺を摘出し、致死量の放射線照射したマウスに骨髄の造血幹細胞を移植すると、胸腺の非存在下でT細胞の分化が肝臓で起こることが示された¹⁴⁾。このように、胸腺を経由せずに分化するT細胞は胸腺外分化T細胞 (extrathymic T cells) と呼ばれる。胸腺外分化T細胞は、肝臓や腸管上皮に多く存在する。肝臓と腸管上皮の胸腺外分化T細胞は、それぞれ異なった特徴を持つが、ここでは、肝臓の胸腺外分化T細胞について述べる。

2. 肝臓の胸腺外分化 T 細胞の性状

肝臓の胸腺外分化T細胞は、T細胞レセプターの発現が通常のT細胞に比べて弱く、CD122 + CD3^{intermediate} の性状を示す。胸腺由来の通常のT細胞は、CD122 - CD3^{high} である。ただし、NKT細胞とは異なり、胸腺外分化T細胞の大部分はNK1.1を発現しない。胸腺由来のT細胞は通常、CD4またはCD8の一方のみを発現し、それぞれ helper T細胞、cytotoxic T細胞として機能する。しかし、胸腺外分化T細胞の中には、T細胞でありながらCD4もCD8も発現していない double

negative T細胞がかなりの割合で存在する。また、胸腺外分化T細胞にはCD4を発現するものは少ない。

3. 胸腺外分化 T 細胞の役割

通常のT細胞は、胸腺で自己反応性のクローンが除去され (negative selection)、末梢には自己反応性のクローンは供給されない。しかし、胸腺外分化T細胞は、このような negative selection を受けないため、自己反応性のT細胞を含む¹⁵⁾。例えば、BALB/c という系統のマウスでは、V β 3 や V β 11 を発現したT細胞は、胸腺で除去され、末梢には供給されない。しかし、肝臓の胸腺外分化T細胞を解析してみると、自己反応性のV β 3 や V β 11 を使用するT細胞を高頻度に含んでいることが判明した。また、これらのT細胞は、実際に、自己反応性により、自己免疫疾患を引き起こす。胸腺外分化T細胞は、胸腺萎縮を生じるような通常の免疫システムが抑制されるような状況下 (ストレス、加齢、妊娠など) では、胸腺外分化T細胞が活性化し、自己免疫疾患、マラリアなどの細胞内寄生感染症に対する防御などに関与する³⁾。NaïveなT細胞は、CD122 - CD44^{low} CD62L^{high} の性状を示すが、胸腺外分化T細胞は、CD122 + CD44^{high} CD62L^{low} の memory/activated の性状を示す。これは、常に自己抗原にさらされているためだと思われる⁶⁾。腫瘍免疫においても、肝臓の胸腺外分化T細胞は活性化により多量のIFN- γ を産生する¹⁶⁾ とともに腫瘍細胞に対する細胞傷害活性¹⁷⁾により、癌の転移抑制に関与している。骨髄移植の際、しばしば graft-versus-host disease による肝障害が引き起こされるが、これにも胸腺外分化T細胞が関与している¹⁸⁾。

おわりに

肝臓にはNK細胞、NKT細胞、胸腺外分化T細胞といったIL-15依存性の自然免疫系リンパ球が多く存在する。これらの細胞群のさらなる解析により、肝臓における免疫反応のメカニズム解明につながるものと思われる。

文 献

- 1) Kawamura T, Toyabe S, Moroda T, Iiai T, Takahashi - Iwanaga H, Fukuda M, Watanabe H, Sekikawa H, Seki S and Abo T: Neonatal granulocytosis is a postpartum event which is seen in the liver as well as in the blood. *Hepatology* 26: 1567 - 1572, 1997.
- 2) Watanabe H, Miyaji C, Seki S and Abo T: c-kit⁺ stem cells and thymocyte precursors in the liver of adult mice. *J Exp Med* 184: 687 - 693, 1996.
- 3) Abo T, Kawamura T and Watanabe H: Physiological responses of extrathymic T cells in the liver. *Immunol Rev* 174: 135 - 149, 2000.
- 4) Doherty DG and O'Farrelly C: Innate and adaptive lymphoid cells in the human liver. *Immunol Rev* 174: 5 - 20, 2000.
- 5) Kronenberg M: Toward an understanding of NKT cell biology: progress and paradoxes. *Annu Rev Immunol* 23: 877 - 900, 2005.
- 6) Seki S, Habu Y, Kawamura T, Takeda K, Dobashi H, Ohkawa T and Hiraide H: The liver as a crucial organ in the first line of host defense: the roles of Kupffer cells, natural killer (NK) cells and NK1.1 Ag⁺ T cells in T helper 1 immune responses. *Immunol Rev* 174: 35 - 49, 2000.
- 7) Osman Y, Kawamura T, Naito T, Takeda K, VanKaer L, Okumura K and Abo T: Activation of hepatic NKT cells and subsequent liver injury following administration of α -galactosylceramide. *Eur J Immunol* 30: 1919 - 1928, 2000.
- 8) Kita H, Naidenko OV, Kronenberg M, Ansari AA, Rogers P, He XS, Konig F, Mikayama T, Van De Water J, Coppel RL, Kaplan M and Gershwin ME: Quantization and phenotypic analysis of natural killer T cells in primary biliary cirrhosis using a human CD1d tetramer. *Gastroenterology* 123: 1031 - 1043, 2002.
- 9) Kakimi K, Guidotti LG, Koezuka Y and Chisari FV: Natural killer T cell activation inhibits hepatitis B virus replication in vivo. *J Exp Med* 192: 921 - 930, 2000.
- 10) Ahmad A and Alvarez F: Role of NK and NKT cells in the immunopathogenesis of HCV-induced hepatitis. *J Leukoc Biol* 76: 743 - 759, 2004.
- 11) Kawamura T, Takeda K, Mendiratta SK, Kawamura H, VanKaer L, Yagita H, Abo T and Okumura K: Critical role of NK1⁺ T cells in IL-12-induced immune responses in vivo. *J Immunol* 160: 16 - 19, 1998.
- 12) Takeda K, Hayakawa Y, Smyth MJ, Kayagaki N, Yamaguchi N, Kakuta S, Iwakura Y, Yagita H and Okumura K: Involvement of tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand in surveillance of tumor metastasis by liver natural killer cells. *Nat Med* 7: 94 - 100, 2001.
- 13) Huig T: T-cell function and specificity in athymic nude mice. *Immunol Today* 4: 84 - 97, 1983.
- 14) Sato K, Ohtsuka K, Hasegawa K, et al: Evidence for extrathymic generation of intermediate T cell receptor cells in the liver revealed in thymectomized, irradiated mice subjected to bone marrow transplantation. *J Exp Med* 182: 759 - 767, 1995.
- 15) Abo T, Ohteki T, Seki S, 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.
- 16) Nakagawa R, Inui T, Nagafune I, Tazunoki Y, Motoki K, Yamauchi A, Hirashima M, Habu Y, Nakashima H and Seki S: Essential role of bystander cytotoxic CD122⁺CD8⁺ T cells for the antitumor immunity induced in the liver of mice by α -galactosylceramide. *J Immunol* 172: 6550 - 6557, 2004.
- 17) Kawamura T, Kawachi Y, Moroda T, Weerasinghe A, Iiai T, Seki S, Tazawa Y, Takada G and Abo T: Cytotoxic activity against tumour cells mediated by intermediate TCR cells in the liver and spleen. *Immunology* 89: 68 - 75, 1996.
- 18) Kawamura T, Kawachi Y, Kuwano Y, Sugahara S, Weerasinghe A, Kosaka T, Seki S and Abo T: Mechanisms involved in graft-versus-host disease induced by the disparity of minor histocompatibility Mls antigens. *Scand J Immunol* 49: 258 - 268, 1999.