
シンポジウム

自己免疫疾患の新しい病態

Recent Progress in Autoimmune Diseases

第487回新潟医学会

日時 平成5年4月17日(土)午後2時から

会場 新潟大学医学部 有壬記念館

司会 荒川正昭教授(第二内科)

演者 安保 徹(医動物), 江部直子・谷 長行(第一内科), 吉田俊明(第三内科), 犬塚 貴(神経内科), 佐藤健比呂(県立中央病院)

1) 自己免疫の最近の知見

——特にエフェクターT, B細胞について——

新潟大学医学部医動物学教室 安保 徹

Recent Evidence for Autoimmunity

——Especially on the Effector T and B Cells——

Toru ABO

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

Genetic background and microenvironmental factors are highly responsible for the onset of autoimmune diseases. However, the effector lymphocytes, which attack directly the living tissues, are also an important factor to think about the mechanisms involved in the onset of diseases. How these effector lymphocytes increase in the number in patients with autoimmune diseases, and what kinds of properties in these cells lead to the onset of diseases? To date, extrathymic T cells and CD5⁺B cells are focused attention as such

Reprint requests to: Toru ABO,
Department of Medical Zoology,
Niigata University School of
Medicine, Niigata City, 951,
JAPAN.

別刷請求先: 〒951 新潟市旭町通1番町
新潟大学医学部医動物学教室

安保 徹

the effector cells. Herein, these cells will be dealt as a central subject to be introduced, and the mechanisms involved in the onset of diseases will be discussed.

Key words: autoimmune disease, extrathymic T cells, CD5⁺B cells, autoreactive clone, autoantibody

自己免疫疾患, 胸腺外T細胞, CD5⁺B細胞, 自己反応性クローン, 自己抗体

はじめに

自己免疫疾患は、遺伝的背景や環境因子がその発症に深く関与しているが、直接生体の組織を攻撃するエフェクターリンパ球の存在が発症の重要なカギをにぎっている。このエフェクター細胞が、なぜ自己免疫疾患で増加し、どのような性状ゆえ疾患発症へと導くのであろうか。最近、これらエフェクターリンパ球として注目されている、胸腺外T細胞とCD5⁺B細胞を中心にとりあげ、自己免疫疾患発症のメカニズムを考察する。

1. 発症に関与するエフェクターリンパ球

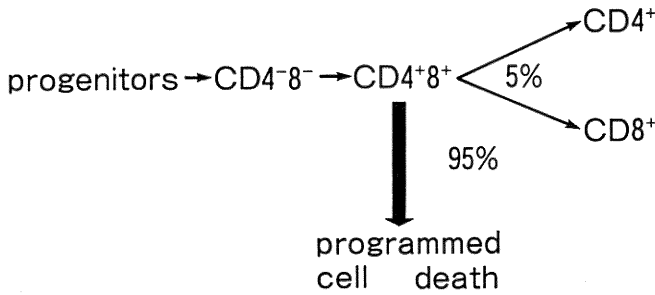
自己応答性の禁止クローンは、T細胞にもB細胞にも存在するが、多くのものは胸腺や末梢で消去 (clonal deletion) されるが、一部末梢に出ても無反応 (peripheral anergy) になっている。しかし、筆者らは、そもそも禁止クローンや自己応答性クローンを含むT細胞群を見

い出し研究をすすめている。胸腺外分化T細胞である。通常のT細胞は、胸腺で約95%ものクローンが自己応答性ゆえに消去されるが、胸腺外分化するT細胞にはこのシステムが無い (図1)。しかし、胸腺外分化T細胞も、常に高頻度で禁止クローンを含んでいるわけではない。活性化した時に禁止クローンが増加する。

一方、自己抗体を好んで産生するCD5⁺B細胞が存在する。通常のB細胞はCD5⁻であるがCD5⁺B細胞はT細胞のマーカーであるCD5を弱く発現し、逆に表層IgMの発現はCD5⁻B細胞よりも強い。IgMやIgGタイプの自己抗体を産生する。

いまだ不明のメカニズムにより、胸腺外T細胞やCD5⁺B細胞が過剰活性化することが自己免疫疾患の発症に結がるように思われる。マウスの自己免疫疾患モデルであるMRL-*lpr/lpr*やNZB/W F₁は、それぞれ胸腺外T細胞やCD5⁺B細胞の異常増多が認められる。

I. Intrathymic pathway



II. Extrathymic pathways

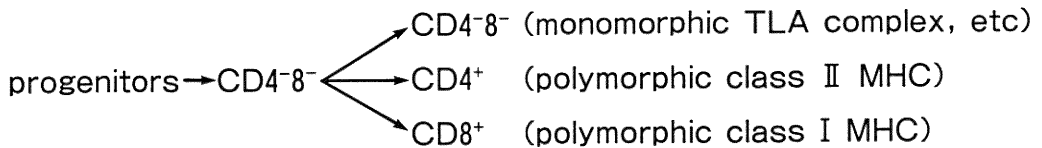


図1 T細胞の分化

2. 胸腺外 T 細胞と CD5⁺B 細胞の局在

胸腺外 T 細胞には通常の T 細胞と異なる多くの性質がある。マウスでの解析によると、T 細胞レセプター (TCR) や CD3 の膜上の数が少く、intermediate TCR 細胞と呼ぶことができる。また、NK 細胞のように顆粒リンパ球の形態をもち、常時 IL-2 レセプター β 鎖を発現している。系統発生学的に NK 細胞→胸腺外 T 細胞→通常の T 細胞と進化してきたものと思われる。その局在にも特徴がある。肝類洞、赤脾髄、胸腺髄質、子宮粘膜に存在するからである。これらいずれの部位も、多様性の低い MHC が発現されている。系統発生学的に古い T 細胞は古い MHC と認識系を構成しているものと考えられる。胸腺外分化 T 細胞は $\alpha\beta$ T や $\gamma\delta$ T 細胞から成るが、これらのかかりのものは CD4⁻8⁻ のダブルポジティブ細胞である。特にこの CD4⁻8⁻ のポピュレーションは古い MHC で自己抗原を認識し、活性化するものようである。

CD5⁺B 細胞は腹腔の大網や肝類洞に存在する。また重症筋無力症では胸腺髄質において増加してくる (図 2)。

つまり、胸腺外分化 T 細胞とかなり似た分布を示している。CD4⁻8⁻ $\alpha\beta$ T 細胞が CD5⁺B 細胞に対してヘルパー機能を発揮するという報告もあるので、系統発生学的に古い T 細胞が古い B 細胞と相互作用をしている可能性がある。

自己免疫疾患のかかりのものは、このような系統発生学的に古いリンパ球の過剰活性化によるものと考えられる。局所性の自己免疫疾患では、上記の部位以外の特異な場所で古いリンパ球の活性化が起こっている可能性がある。自己免疫性の心筋炎では心外膜腔、自己免疫性の脳脊髄炎では脊髄腔に多数の活性化 CD4⁻8⁻ $\alpha\beta$ T 細胞が見い出されるからである。

ヒトの胸腺外分化 T 細胞に相当するのは、CD56⁺ や CD57⁺ の T 細胞と思われる。いわゆる NK 細胞マーカー陽性の T 細胞である。ヒトの肝から分離した単核細胞中の T 細胞の約半数は CD56⁺T 細胞である (表 1)。

3. 二つのメカニズム

自己免疫疾患におけるエフェクター細胞として胸腺外分化 T 細胞を強調してきたが、胸腺由来の T 細胞による

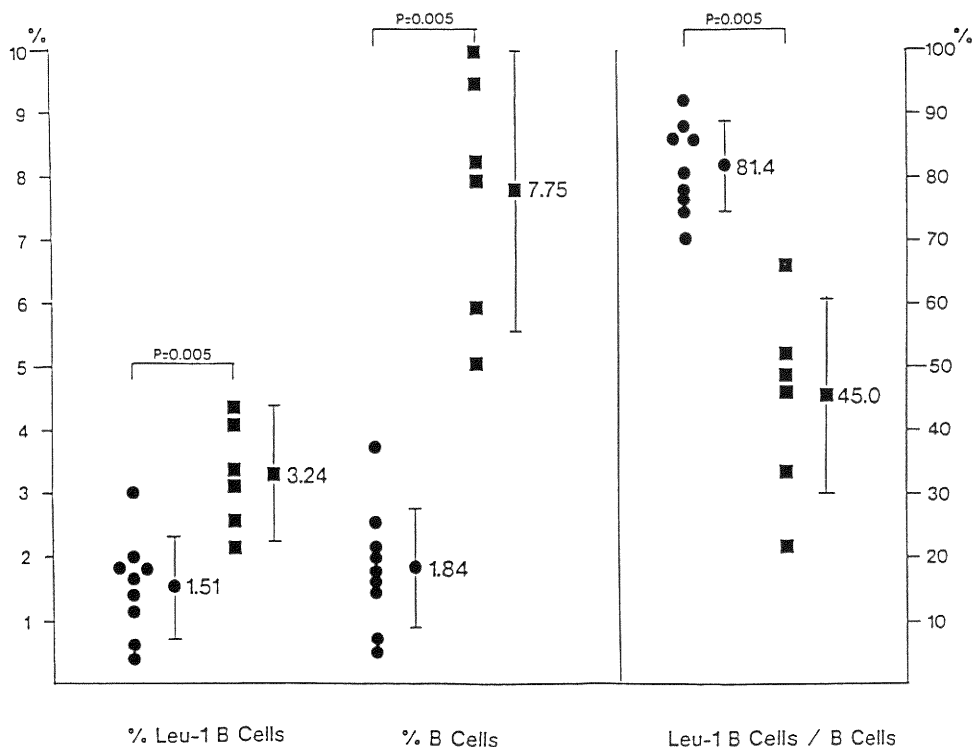


図 2 重症筋無力症 (MG) 患者の胸腺で増加する CD5⁺B 細胞
コントロール胸腺 (●), MG 胸腺 (○)

表1 肝と末梢血中の単核細胞におけるリンパ球サブセットの分布の比較

| | CD56 ⁺ T/totalCD3 ⁺ (%) | CD8/CD4 Ratio | DN CD4 ⁺ CD8 ⁻ /CD56 ⁺ T (%) | TCR- $\gamma\delta$ ⁺ /CD56 ⁺ T (%) |
|-----------|---|---------------|---|---|
| Liver MNC | | | | |
| Subj. 1 | 35.0 | ND | ND | ND |
| Subj. 2 | 48.3 | 6.8 | ND | ND |
| Subj. 3 | 32.3 | 1.8 | ND | ND |
| Subj. 4 | 32.8 | 1.4 | ND | 60 |
| Subj. 5 | 46.0 | 2.4 | ND | 32 |
| Subj. 6 | 30.6 | 1.3 | 51 | 57 |
| Subj. 7 | 13.0 | 0.5 | 46 | 37 |
| Subj. 8 | 15.6 | 1.8 | 30 | 12 |
| Subj. 9 | 42.2 | 6.0 | 16 | 51 |
| Subj. 10 | 36.3 | 2.6 | 23 | 43 |
| | (33.2±11.0)* | (2.7±2.1)** | (33±13) | (42±15) |
| PB MNC | | | | |
| Subj. 2 | 5.0 | 1.3 | ND | ND |
| Subj. 3 | 1.9 | 0.6 | ND | ND |
| Subj. 4 | 9.0 | 0.7 | ND | ND |
| Subj. 5 | 9.2 | 0.6 | ND | ND |
| Subj. 6 | 18.3 | 1.2 | ND | ND |
| Subj. 7 | 5.2 | 0.6 | 45 | 30 |
| Subj. 8 | 3.8 | 0.1 | 9 | 18 |
| Subj. 9 | 5.2 | 1.5 | 4 | 39 |
| Subj. 10 | 14.6 | 1.3 | 19 | 18 |
| Subj. 11 | 4.3 | 0.2 | 42 | 41 |
| Subj. 12 | 10.3 | 0.5 | 15 | 28 |
| Subj. 13 | 16.4 | 0.8 | 45 | 52 |
| | (8.6±5.1)* | (0.8±0.4)** | (26±17) | (32±12) |

Liver MNC and peripheral blood (PB) MNC were obtained from patients with a variety of diseases as described in Materials. Mean±S.D. are represented in the parenthesis. *: p<0.001, **: p<0.005

場合もあるものと考えられる。例えば、生体の膜上に発現したウイルス抗原を CTL (cytotoxic T lymphocytes) が認識し、その生体を細胞が障害される場合である。このような場合は、むしろ胸腺外分化T細胞が抑制系として働く可能性がある。

おわりに

エフェクター細胞を中心とした自己免疫疾患の最近の知見を紹介した。リンパ球サブセットの分類の新たな展開により、自己免疫疾患の発症のメカニズムが多少解り始めたように思われる。

参考文献

- 1) Abo, T., Ohteki, T., Seki, S., Koyamada, N., Yoshikai, Y., Masuda, T., Rikiishi, H. and Kumagai, K.: Generation of forbidden T cell oligoclonal in the liver of mice injected with bacteria. *J. Exp. Med.*, **174**: 417~424, 1991.
- 2) 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.
- 3) Masuda, T., Ohteki, T., Abo, T., Seki, S.,

- Nose, M., Nagura, H. and Kumagai, K.: Expansion of double negative CD4⁻8⁻ $\alpha\beta$ T cells in the liver is a common feature of autoimmune mice. *J. Immunol.*, **147**: 2907~2912, 1991.
- 4) 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.*, **175**: 661~669, 1992.
- 5) Watanabe, H., Ohtsuka, K., Kimura, M., Ikarashi, Y., Ohmori, T., Kusumi, A., Ohteki, T., Seki, S. and Abo, T.: Details of an isolation method for hepatic lymphocytes in mice. *J. Immunol. Methods*, **146**: 145~154, 1992.
- 6) Abo, T.: Extrathymic differentiation of T lymphocytes and its biological function. *Biomed. Res.*, **13**: 1~39, 1992.
- 7) Ohteki, T., Okuyama, R., Seki, S., Abo, T., Sugiura, K., Kusumi, A., Ohmori, T., Watanabe, H. and Kumagai, K.: Age-dependent increase of extrathymic T cells in the liver and their appearance in the periphery of older mice. *J. Immunol.*, **149**: 1562~1570, 1992.
- 8) Iiai, T., Watanabe, H., Seki, S., Sugiura, K., Hirokawa, K., Utsuyama, M., Takahashi Iwanaga, H., Iwanaga, T., Ohteki, T. and Abo, T.: Ontogeny and development of extrathymic T cells in mouse liver. *Immunology*, **77**: 556~563, 1992.
- 9) Tsuchida, M., Hashimoto, S., Abo, T., Miyamura, H., Hirano, T. and Eguchi, S.: CD5⁺B cells in the thymus of patients with myasthenia gravis. *Biomed. Res.*, **14**: 19~25, 1993.
- 10) Ohteki, T., Abo, T., Kusumi, A., Sasaki, T. and Kumagai, K.: Age-associated increase of CD5⁺B cells in the liver of autoimmune NZB/WF1 mice. *Microbiol. Immunol.*, **37**: 221~228.
- 11) Abo, T.: Extrathymic pathways of T-cell differentiation: A primitive and fundamental immune system. *Microbiol. Immunol.*, **37**: 247~258, 1993.
- 12) Hanawa, H., Tsuchida, M., Matsumoto, Y., Watanabe, H., Abo, T., Sekikawa, H., Kodama, M., Zhang, S., Izumi, T. and Shibata, A.: Characterization of T cells infiltrating the heart in rats with experimental autoimmune myocarditis. Their similarity to extrathymic T cells in mice and the site of proliferation. *J. Immunol.*, **150**: 5682~5695, 1993.