

3 上皮内 $\gamma\delta$ T細胞の分化とサイトカイン

新潟大学医学部皮膚科学教室(主任:伊藤雅章教授)

河井 一浩

Cytokines Regulating the Development of Intraepithelial $\gamma\delta$ T Cells

Kazuhiro KAWAI

*Department of Dermatology,
Niigata University School of Medicine
(Director: Prof. Masaaki Ito)*

Abstract

TCR $\gamma\delta$ intestinal intraepithelial lymphocytes (IEL) and dendritic epidermal T cells (DETC) represent distinct classes of intraepithelial $\gamma\delta$ T cells. IL-2, IL-7, and IL-15 play essential roles in the development of these intraepithelial $\gamma\delta$ T cells. The primary role of IL-7R in $\gamma\delta$ T cell development is to provide signals promoting VJ recombination in the TCR γ locus. Proliferation signals from IL-7R may be also involved in the development of IEL, but not in that of DETC. In contrast, the primary role of IL-2/IL-15R in the development of both IEL and DETC may be to provide proliferation signals.

Key words: cytokine, $\gamma\delta$ T cell, intraepithelial T cell

はじめに

リンパ組織内のT細胞は90%以上が $\alpha\beta$ T細胞であるが、上皮内には $\gamma\delta$ T細胞が多数存在する。代表的な上皮内 $\gamma\delta$ T細胞として、マウスでは樹枝状表皮T細胞(dendritic epidermal T cells, DETC)とTCR $\gamma\delta$ 型の腸管上皮細胞間Tリンパ球(intestinal intraepithelial lymphocytes, IEL)が知られている。DETCは均一なV γ 3-V δ 1TCRを発現するが、IELの発現するT

CR $\gamma\delta$ には多様性がある。また、DETCは胎生期肝の幹細胞に由来し、胎生期胸腺で分化するのに対して、IELは骨髄幹細胞に由来し、生後形成される腸管のクリプトパッチで分化する。IL-7R α 欠損マウスおよびIL-2/IL-15R β 欠損マウスではDETCとIEL両者の分化が障害されるが、最近、われわれを含むいくつかの研究グループにより、これらのサイトカインレセプターを介する上皮内 $\gamma\delta$ T細胞の分化を制御するシグナルが明らかにされてきている。

Reprint requests to: Kazuhiro KAWAI
Department of Dermatology Niigata
University School of Medicine
1-757 Asahimachi-dori,
Niigata 951-8510 Japan

別刷請求先: 〒951-8510 新潟市旭町通り1-757
新潟大学医学部皮膚科学教室 河井一浩

上皮内 $\gamma\delta$ T細胞の分化における IL-7R シグナル

IL-7R からのシグナルは、TCR γ 遺伝子座の VJ 再構成に必須であることが知られている。一方、IL-7R α 欠損マウスの $\alpha\beta$ T細胞数は *bcl-2* 遺伝子導入により回復することから、 $\alpha\beta$ T細胞の分化においては、IL-7R を介する生存シグナルが重要である。TCR $\gamma\delta$ 遺伝子導入により IL-7R α 欠損マウスの DETC 数は正常レベルに回復する。しかし、IEL 数は、TCR $\gamma\delta$ 遺伝子導入 IL-7R α 欠損マウスでも部分的にしか回復せず、さらに *bcl-2* 遺伝子を導入しても正常レベルまでには回復しない。したがって、上皮内 $\gamma\delta$ T細胞の分化には TCR γ 遺伝子座の VJ 再構成を制御する IL-7R シグナルが必須であるが、IEL の分化においては、IL-7R を介する増殖シグナルも重要であると考えられる。

上皮内 $\gamma\delta$ T細胞の分化における IL-2/IL-15R シグナル

IL-2/IL-15R からのシグナルは、上皮内 $\gamma\delta$ T細胞の前駆細胞の生存あるいは増殖を支持すると考えられている。*bcl-2* 遺伝子を導入しても IL-2/IL-15R β 欠損マウスの DETC および IEL 数は回復しないため、DETC と IEL 両者の分化において IL-2/IL-15R を介する増殖シグナルが重要であると考えられる。しかし、IL-2/IL-15R β 欠損マウスでは DETC は完全に欠損するのに対して、IEL は少数存在すること、IL-2 欠損マウスでは DETC の分化は障害されないが、IEL の分化は障害されることなどから、DETC と IEL の分化における IL-2/IL-15R を介するシグナルは同一ではない可能性がある。

おわりに

上皮内 $\gamma\delta$ T細胞の分化を制御する IL-7R および IL-2/IL-15R からのシグナルは、それぞれ単一ではなく、各細胞系列により異なっていると

考えられる。

司会 (伊藤 (薫)) ありがとうございます。河井先生にご質問等ございませんでしょうか。

内藤 非常に単純な質問ですが、こういう $\gamma\delta$ T Cell は表皮内、上皮内のミエロイドランゲルハンス細胞と分布とか形態とかで何か正常組織において相互関係はあるのでしょうか？

河井 なかなか難しい質問で腸管についてはわかりませんが、皮膚の場合、両方の細胞をモノクローナル抗体で二重染色しますと、重なりはほとんどなくてネットワーク状に互いに樹状突起をふれあいながら interaction しているようには見えます。ただ、例えば接触性皮膚炎のように皮膚に何らかのストレスがかかったような状態になると、どちらの細胞も activate してリンパ節へ遊走してしまいますので、お互いの interaction を局所でみるのは、非常に難しいと思います。In vitro では DETC の産生するサイトカインがランゲルハンス細胞の maturation を抑制したり逆に up-regulation したりすることがわかっていますが、ランゲルハンス細胞の DETC に対する機能に関しては、DETC はストレスを受けたケラチノサイト上の抗原を直接認識するとされており、通常の $\alpha\beta$ 細胞のようなかたちでの抗原提示をランゲルハンス細胞から受けるというのは考えにくいと思います。

人見 解剖の人見ですけれど、今日の先生のお話と直接関係ないかと思うのですが、そのデックですか、皮膚と例えば口腔粘膜ですね、ケラチノサイトと重層扁平上皮そういったものはデックの性質というのは変わってくるのでしょうか？

河井 今日お話したのはマウスの話で、DETC に相当する細胞はヒトには存在しません。これはマウスに限ったお話になりますが、マウスの場合は皮膚にいるものと、舌の粘膜上皮にいる $\gamma\delta$ T細胞はどちらも胎生期の胸腺由来ですが、分化する時期が違い、発現する T細胞レセプターも δ chain は同じものを使っているのですが、 γ chain が異なっています。今のところ、舌にいるものと同じ $\gamma\delta$ T細胞は膣や、子宮の上皮にもみつかっていますし、腹腔内にも存在することが分かっています、むしろ DETC よりも広範な臓器に分布しています。

司会 (伊藤 (薫)) よろしいでしょうか。河井先生どうもありがとうございました。では続きまして、第三内科学教室の鈴木健司先生にお願いしたいと思います。