
内部監視の免疫機構 (innate immunity) における肝リンパ球の重要性

(課題番号 14370162)

平成14年度～平成17年度科学研究費補助金
(基盤研究(B))

研究成果報告書

新潟大学附属図書館



2060005997

平成 18 年 3 月

研究代表者 安 保 徹

(新潟大学医歯学系教授)

は し が き

私どもは 1990 年前後に、肝に存在する胸腺外分化する T 細胞を発見してこの研究を続けている。多くの免疫学者は T、B 細胞にのみ研究の視点を向けているが、これだけでは免疫現象のほとんどは理解できないであろう。生物が上陸した後に獲得した免疫システムが、胸腺、骨髄、リンパ節、白脾髄であり、その構成リンパ球が T、B 細胞である。これは外来向けの抗原のための「新しい免疫システム」と言ってよい。

しかし、T、B 細胞が出現する以前から免疫システムは存在し、これが腸管や肝、外分泌腺のまわりに存在するリンパ球群によってなされている。この「古い免疫システム」を構成するリンパ球が NK 細胞、胸腺外分化 T 細胞、B-1 細胞である。いずれも自己応答性や自己抗体を産生し、内部監視機構 (innate immunity) として働いている。

ストレス、加齢、自己免疫疾患、妊娠、慢性 GVH 病、マラリア感染、悪性腫瘍の病態時には胸腺は萎縮し「新しい免疫システム」は抑制されている。逆にこの時、「古い免疫システム」が活性化し内部監視を行なっているわけである。異常自己をすみやかに排除するシステムとしてである。

このような視点が無いと新しい免疫学を発展させることは不可能であろうと考える。ここに本研究を行なった目的がある。平成 14 年から 17 年の研究成果をここに報告する。

研究組織

研究代表者 : 安 保 徹 (新潟大学医歯学系教授)
研究分担者 : 関 川 弘 雄 (新潟大学医歯学系助教授)
研究分担者 : 渡 部 久 実 (琉球大学遺伝子実験センター教授)

交付決定額

	直接経費	間接経費	合 計
平成 14 年度	8,300,000 円	0 円	8,300,000 円
平成 15 年度	2,700,000 円	0 円	2,700,000 円
平成 16 年度	2,700,000 円	0 円	2,700,000 円
平成 17 年度	2,000,000 円	0 円	2,000,000 円
総 計	15,700,000 円	0 円	15,700,000 円

研究発表

(1) 学会誌等

1. Kawamura H., Kameyama H., Kosaka T., Kuwahara O., Bannai M., Kawamura T., Watanabe H. and Abo T. Association of CD8⁺ natural killer T cells in the liver with neonatal tolerance phenomenon. *Transplantation* 73: 978-994, 2002.
2. Abe T., Kawamura H., Kawabe S., Watanabe H., Gejyo F. and Abo T. Liver injury due to sequential activation of natural killer cells and natural killer T cells by carrageenan. *J. Hepatology* 36: 614-623, 2002.
3. Mannoor M.K., Halder R.C., Morshed S.R.M., Ariyasinghe A., Bakir H.Y., Kawamura H., Watanabe H., Sekikawa H. and Abo T. Essential role of extrathymic T cells in protection against malaria. *J. Immunol.* 169: 301-306, 2002.
4. Naito T., Kawamura T., Bannai M., Kosaka T., Kameyama H., Shimamura K., Hoshi O., Ushiki T., Hatakeyama K. and Abo T. Simultaneous activation of natural killer T cells and autoantibody production in mice injected with denatured syngeneic liver tissue. *Clin. Exp. Immunol.* 129: 397-404, 2002.
5. Miyakawa R., Miyaji C., Watanabe H., Yokoyama H., Tsukada C., Asakura H. and Abo T. Unconventional NK1.1⁻ intermediate TCR cells as major T lymphocytes expanding in chronic graft-versus-host disease. *Eur. J. Immunol.* 32: 2521-2531, 2002.
6. Morshed S.R.M., Mannoor K., Halder R.C., Kawamura H., Bannai M., Sekikawa H., Watanabe H. and Abo T. Tissue-specific expansion of NKT and CD5⁺B cells at the onset of autoimmune disease in (NZB×NZW)F₁ mice. *Eur. J. Immunol.* 32: 2551-2561, 2002.
7. Watanabe H., Weerasinghe A., Miyaji C., Sekikawa H., Toyabe S., Mannor M.K., Morshed S.R.M., Halder R.C., Kobayashi J., Toma H., Sato Y., Iwai K., Matsuoka H. and Abo T. Expansion of unconventional T cells with natural killer markers in malaria patients. *Parasitol. Int.* 52: 61-70, 2003.
8. Tsukada C., Miyaji C., Kawamura H., Miyakawa R., Yokoyama H., Ishimoto Y., Miyazawa S., Watanabe H., and Abo T. Characterization of extrathymic CD8αβ T cells in the liver and intestine of TAP-1 deficient mice. *Immunology* 109: 343-350, 2003.
9. Halder R.C., Abe T., Mannoor K., Morshed S.R.M., Ariyasinghe A., Watanabe H., Kawamura H., Sekikawa H., Hamada H., Nishiyama Y., Ishikawa H., Toba K. and Abo T. Onset of hepatic erythropoiesis after malarial infection in mice. *Parasitol. Int.*, 52: 259-268, 2003.
10. Sagiyama K., Tsuchida M., Kawamura H., Wang S., Li C., Bai X., Nagura T.,

- Nozoe S. and Abo T. Age-related bias in function of natural killer T cells and granulocytes after stress: reciprocal association of steroid hormones and sympathetic nerves. *Clin. Exp. Immunol.* 135: 56-63, 2004.
11. Kato T., Sato Y., Takahashi S., Kawamura H., Hatakeyama K. and Abo T. Involvement of natural killer T cells and granulocytes in the inflammation induced by partial hepatectomy. *J. Hepatol.* 40: 285-290, 2004.
 12. Kawabe S., Abe T., Kawamura H., Gejyo F. and Abo T. Generation of B220^{low} B cells and production of autoantibodies in mice with experimental amyloidosis: association of primordial T cells with this phenomenon. *Clin. Exp. Immunol.* 135: 200-208, 2004.
 13. Saito T., Okumura A., Watanabe H., Asano M., Ishida-Okawara A., Sakagami J., Sudo K., Hatano-Yokoe Y., Bezbradica J.S., Joyce S., Abo T., Iwakura Y., Suzuki K. and Yamagoe S. Increase in hepatic NKT cells in leukocyte cell-derived chemotaxin 2-deficient mice contributes to severe concanavalin a-induced hepatitis. *J. Immunol.* 173: 579-585, 2004.
 14. Tsuchida M., Nagura T., Bai X., Li C., Tomiyama-Miyaji C., Kawamura T., Uchiyama M. and Abo T. Granulocytic activation and reciprocal immunosuppression induced by dehydration: relationship with renal failure. *Biomed. Res.* 25: 171-178, 2004.
 15. Ebe K., Tomiyama-Miyaji C., Yokoyama H., Ishimoto Y., Tsubata S., Nagura T., Li C., Bai X., Kawamura T., Watanabe H., Aoyagi Y. and Abo T. Comparative characterization of double-positive CD4⁺8⁺ cells in the thymus and small intestine of mice. *Biomed. Res.* 25: 201-207, 2004.
 16. Ishimoto Y., Tomiyama-Miyaji C., Watanabe H., Yokoyama H., Ebe K., Tsubata S., Aoyagi Y. and Abo T. Age-dependent variation in the proportion and number of intestinal lymphocyte subsets, especially natural killer T cells, double-positive CD4⁺ CD8⁺ cells and B220⁺ T cells, in mice. *Immunology* 113: 371-377, 2004.
 17. Izumi N., Miyaji C., Kawamura H., Kawamura T. and Abo T. Expansion of NK1.1⁺ intermediate TCR cells and granulocytes in mice transplanted with TAP-1-deficient cells. *Biomed. Res.* 25: 209-218, 2004.
 18. Nishizawa T., Kawamura T., Izumi N., Kawamura H., Fujii K. and Abo T. No mixing of granulocytes and other lymphocytes in the inflamed joints of parabiosis mice with collagen-induced arthritis: possible *in situ* generation. *Immunology* 114: 133-138, 2005.
 19. Abo T., Kawamura T. and Watanabe H. Immunologic states of autoimmune diseases. *Immunol. Reseach* 33: 23-34, 2005.

20. Tsubata S., Ebe K., Kawamura T., Ishimoto Y., Tomiyama-Miyaji C., Watanabe H., Sekikawa H., Aoyagi Y. and Abo T. Protection against malaria by anti-erythropoietin antibody due to suppression of erythropoiesis in the liver and other sites. *Immunol. Cell Biol.* 83: 638-642, 2005.
21. Bakir H.Y., Tomiyama-Miyaji C., Watanabe, H., Nagura,T., Kawamura, T., Sekikawa, H. and Abo, T. Reasons why DBA/2 mice are resistant to malarial infection: expansion of CD3^{int}B220⁺γδT cells with double-negative CD4⁸ phenotype in the liver. *Immunology* 117: 127-135, 2006.
22. Ariyasinghe A., Morshed S.R.M., Mannoor M.K., Bakir H.Y., Kawamura H., Miyaji C., Nagura T., Kawamura T., Watanabe H., Sekikawa H. and Abo T. Protection against malaria due to innate immunity enhanced by low-protein diet. *J. Parasitol. in press.*

(2) 口頭発表

1. Sufi Reza MD Morshed, Kawamura Hiroki, Mannoor Kaiissar, Ariyasinghe Anoja, Abo Toru. The role of extrathymic T-cell and autoantibody by malarial infection in aging. 第 32 回日本免疫学会総会・学術集会. 東京. 2002 年 12 月
2. 石本結子、宮川亮子、山際訓、横山亘、塚田知香、江部和人、津端俊介、宮路智香子、渡部久実、佐藤好信、安保徹. 生体肝移植症例における原発性胆汁性肝硬変の肝内リンパ球解析. 第 32 回日本免疫学会総会・学術集会. 東京. 2002 年 12 月
3. 川村宏樹、八木田秀雄、西沢哲郎、安保徹. 急性 GVHD における donor 由来 T 細胞上に発現する NKG2A 分子の機能解析. 第 32 回日本免疫学会総会・学術集会. 東京. 2002 年 12 月
4. 石本結子、富山(宮路)智香子、津端俊介、江部和人、渡部久実、安保徹. マウス虫垂の腸上皮間リンパ球(IEL)の解析とその加齢による変化. 第 33 回日本免疫学会総会・学術集会. 福岡. 2003 年 12 月
5. Wang Sen, Li Changchun, Bai Xuefeng, Watanabe Hisami, Abo Toru. The function of NKT cells in resisting stress associated immuno reaction. 第 33 回日本免疫学会総会・学術集会. 福岡. 2003 年 12 月
6. 津端俊介、神田泰洋、宮路智香子、江部和人、石本結子、Hanaa Bakir、Anoja Ariyasinghe、名倉徹、関川弘雄、安保徹. エリスロポエチンにマウスマラリア感染に及ぼす影響. 第 33 回日本免疫学会総会・学術集会. 福岡. 2003 年 12 月
7. Toshihiko Kawamura, Toru Abo. Role of G-CSF and granulocytes in α-galactosylceramide-induced hepatic injury in mice. International Cytokine Society Conference 2005, Seoul, Korea, October 27-31, 2005

研究成果

マラリア原虫は赤血球や肝細胞に侵入するため、通常の T, B 細胞の働きが及ばない。このため胸腺外分化 T 細胞と自己抗体産生 B-1 細胞の活性化が起こることを見い出してきた。つまり、自己応答性によって原虫感染自己細胞を攻撃していたのである。これまでの研究はマウスを主体にして進めてきたが、ヒトでもこの反応が起こっていることを明らかにできた。また、マウスの研究で肝臓に新しく造血巣が出現することが明らかになった。マラリア原虫は新鮮な分化した赤血球が感染源となっているので、このようにして起きた肝造血がマラリア感染拡大の重要なファクターなのであろう。次に、TAP-1 マウスの研究が完成した。TAP-1 マウスは MHC class I 抗原の発現ができなくなっているのので、いわゆる missing self の出現として理解できそのモデルとなる。この系でも missing self を認識し排除に当たっているのは、胸腺外分化 T 細胞を中心として innate immunity であることを明らかにした。innate immunity は異常自己の排除に必須のものであると理解できた。このような現象はこの他、ストレス、肝部分切除、アミロイドーシスなどの異常自己の出現する疾患でも共通する現象として出現していた。特に、胸腺外分化 T 細胞や B-1 細胞と共に出現する顆粒球も病態形成に重要な役割を果たしていることが明らかとなった。さらに、平成 16 年度は、マラリア感染における赤血球造血因子であるエリスロポエチンの作用に関して研究を行い、エリスロポエチン投与によりマラリア感染の悪化が起こり、逆に抗エリスロポエチン抗体投与により、マラリア感染が軽快することを見出した。最後の平成 17 年度は、NKT 細胞を特異的に活性化する α -GalCer をマウスに投与し、NKT 細胞の活性化がストレス反応にどのような影響をあたえるかを、肝臓の組織所見を解析することによって調べた。NKT 細胞の活性化は肝障害を引き起こした。本来、異常自己を排除するために存在する細胞も過剰活性化によって負の現象も引き起こされたと考えられる。また、マラリア感染では NK1.1⁺TCR^{int} 細胞が防御の主役になっていることも明らかにできた。