

- ■第XI章 免疫制御 157
- XI-1) レギュラトリー T細胞 158
- XI-2) 免疫制御細胞 160
- XI-3) T細胞の正の選択・負の選択 162
- XI-4) 自己反応性 B細胞の非働化 164
- XI-5) 免疫トレランス 166
- XI-6) 経口トレランス 168
- XI-7) miRNA, アンチセンスと免疫応答 170
- XI-8) 活性化 T細胞のフィードバック分子 172
- XI-9) [活性化誘導細胞死](#) 174

- T細胞は自己の MHC と抗原との組み合わせに反応するという要件と、自己抗原には反応しないという要件とを備えなければならない。そこで胸腺中で分化する間、自己の MHC と弱く反応するもののみ生存するようにし（正の選択）、MHC+自己抗原に強く反応するものを死に導くようにする（負の選択）。
- 胸腺の上皮細胞は様々な組織の自己抗原を表出するようになっていて（転写因子 AIRE を発現していることによる）、負の選択を導いている。自己抗原と反応した T細胞の一部は転写因子 Foxp3 を発現し、レギュラトリー T細胞に分化する。
- B細胞について言えば、自己抗原は常に大量に存在しているから未熟な段階で反応してしまう、また抗原レセプターには持続的な刺激が加わるなどが起こっている。このような反応をしてしまった B細胞はアポトーシスを起こしたり、アネルギーに陥ったりする。
- さらに自己抗原と反応すると、遺伝子の再編成をやり直して抗原レセプターをつくりかえることもする（レセプター編集）。
- 経口的に侵入した抗原にはトレランスが誘導されやすく、経口トレランスという。これは、腸管から侵入した抗原にはレギュラトリー T細胞が誘導されやすいことなどによるものである。不都合な免疫応答が生じないように制御する様々な T細胞の存在。代表が CD4⁺CD25⁺(CD25⁺=α 鎖)レギュラトリー T細胞である。
- IL-2レセプターは α, β, γ の3本のペプチド鎖から構成され、β, γ 鎖のみでも IL-2 に反応するが、それに α 鎖が加わると高親和性レセプターとなり、IL-2 に強く反応する。つまり、T細胞が CD25⁺であることは IL-2 高親和性レセプターを表出していることを示している。
- 胸腺中で Foxp3 が発現すると、レギュラトリー T細胞に分化する。このように胸腺内で分化した CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺レギュラトリー T細胞を、natural regulatory T cell (nTreg) という。
- Foxp3 転写因子は、Dendrite Cell が表出する自己抗原にレセプターで反応して、発現する経路があることから、上記 nTreg は、自己抗原に反応することによって分化してくるのであるから、自己抗原に反応することによって抑制作用を示す。
- ただ、自己抗原だけではなく、その T細胞に TGF-β を作用させてレギュラトリー T細胞に分化させたり (infectious tolerance) して、非自己抗原に対する T細胞の応答も抑制する。
- 中枢性 (胸腺) ではなく、末梢部においてナイーブ T細胞が抗原に弱く持続的に反応し、しかも TGF-β の作用を受けると Foxp3 が発現しレギュラトリー T細胞に分化する。これを induced regulatory T cell (iTreg) , あるいは adaptive, acquired ないし converted regulatory T cell という。

- 免疫応答の抑制には、現在のところ10通り考えられているが、その一つに、パーフォリン・グランザイムを放出したりして他のT細胞をアポトーシスに導くことがある。

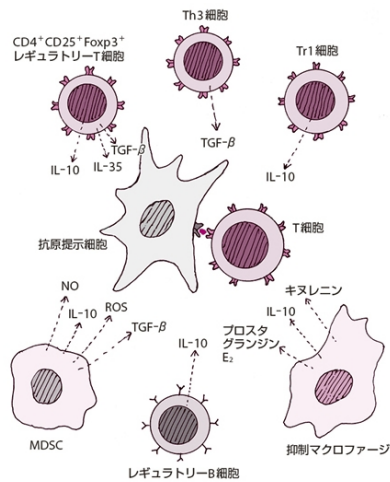


図1 様々な免疫抑制細胞

- 免疫応答制御には、代表的なものは $CD4^+CD25^+$ $Foxp3^+$ レギュラトリ-T細胞, Th3細胞, Tr1細胞であるが、ほかに何種類もの免疫抑制作用を示すT細胞が知られていて、レギュラトリ-T細胞ないしサブレッサー-T細胞と総称されている。

- 未熟骨髄系細胞由来で、IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-13, M-CSF, GM-CSF, VEGFなどの作用を受け出現してくる免疫抑制細胞が存在し、骨髄系由来免疫抑制細胞 (myeloid-derived suppressor cell ; MDSC) と呼ばれる。

- 抑制系はT細胞だけでなく、脾や腹腔に多く存在する $CD1d^+CD5^+CD21^+$ (ヒトでは $CD19^+CD24^+CD28^+$) のB細胞は、IL-10をよく産生してTh1細胞, Th17細胞,

マクロファージなどの機能を抑制する。レギュラトリ-B細胞 (Breg細胞, B10細胞) という。

- その他樹状細胞・マクロファージにもIDO (indoleamine 2,3-dioxygenase) を発現しトリプトファンを枯渇させキヌレニンを生成したり、前述した、IL-10, プロスタグランジン E₂ (PGE₂)などを産生して免疫抑制作用を示すM2細胞などがある。

腫瘍中のは TAM (tumor-associated macrophage) という。

T細胞の抗原レセプター (T細胞レセプター, T cell receptor ; TCR) は、T細胞が分化してくる過程でTCR遺伝子の再編成によりつくられる。

- 1個のT細胞では、たまたまその細胞でできたTCR活性遺伝子に支配される特定の1種類のTCRを表出する。

- T細胞の1つのレセプタの中には自己抗原に対応する不適切なTCRを持つものもある。そのため不適切なTCRを持つものを除き、適切なTCRを持つものを残す操作が必要である。

- T細胞の抗原認識には、自己MHCを基本とし、それに結合している非自己抗原には反応するが他の個体のMHCとともに提示された抗原には反応しないMHC拘束性 (MHC restriction) という性質がある。-正の選択。

- 自己MHC+普遍的自己抗原に強く反応するT細胞は、それと反応することによりアポトーシスを起こす。一負の選択

- いいかえると、成熟T細胞は抗原と反応すると活性化されるのであるが、未熟T細胞ではアポトーシスを阻止するBcl-2, NF- κ Bなどの発現が悪く、相手に強く反応するとアポトーシスを起こす。

- 胸腺髄質上皮細胞は、転写因子AIREの働きで様々な臓器特異自己抗原を生成し、自己MHCとともにそれを表出している。また髄質樹状細胞も、上皮細胞から放出された臓器特異自己抗原を取り込んで、自己MHCとともに表出している。

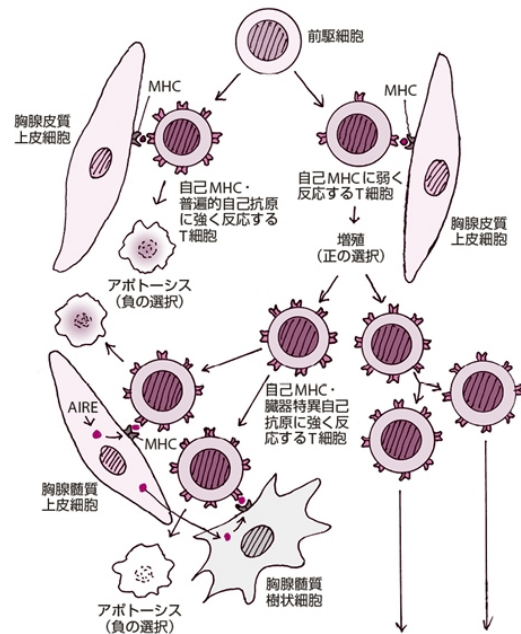


図1 胸腺におけるT細胞の正の選択と負の選択

自己のMHCと弱く反応するT細胞は生存・増殖し(正の選択)。自己のMHC、自己のMHC+自己抗原と強く反応するT細胞は死滅する(負の選択)。自己のMHC+非自己抗原に反応するものが供給される

- 各種組織で臓器特異自己抗原を取り込んだ樹状細胞も、胸腺髄質に移行してきてそれを提示する。そうした臓器特異自己抗原に強く反応したT細胞は、アポトーシスを起こす。こうして自己反応性T細胞が除去される。これを負の選択という。
- 前述したように、B細胞の抗原レセプターは遺伝子のランダムな再編成によってつくられるため、自己反応性B細胞もできる。
- 自己反応性B細胞が非自己抗原に反応するB細胞と相異なる点の一つは、自己抗原は周辺に常時大量に存在するため、自己反応性B細胞は未熟な段階で対応抗原に反応してしまうことなどがあることなどがある。抗体産生にはT細胞の補助作用が必要なのだが、自己反応性B細胞が自己抗原を取り込みMHCクラスIIに付加して提示しても、自己反応性T細胞は消去されているかアネルギーになっているかして、その補助が得られないことが挙げられる。図のように、遺伝子の再編成に必要な酵素RAGを発現させるFOXO1, FOXO3という分子があるが、このものは細胞分裂を抑える $p27^{Kip1}$, Btgを誘導し細胞増殖を抑制するがまた、アポトーシスを誘導するBim分子を発現させるため、B細胞はアポトーシスを起こす。
- しかし、図のようにしかし未熟B細胞が抗原と反応したときは、SLP65が活性化されPI3キナーゼの活性化が抑えられる。そうするとFOXO1, FOXO3が働きRAGを活性化する。その結果、抗原レセプターL鎖遺伝子の再編成が起きて新しい抗原レセプターがつくられ、自己反応性抗原レセプターと入れかわる。

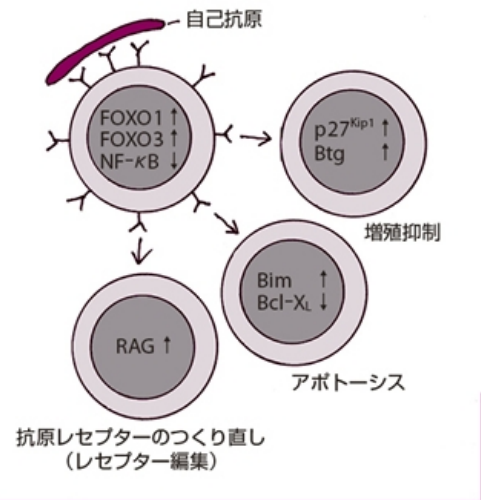


図2 未熟段階でのB細胞の反応

B細胞が未熟段階で抗原と反応すると、増殖が抑制され、アポトーシスを起こすか、抗原レセプターをつくり直す

- 免疫トレランスで、骨髄などでT細胞, B細胞の分化段階で生じるものを中枢性免疫トレランスと呼ぶ。
- 自己抗原と非自己抗原(外来性抗原)との違いは、前者は常に大量に存在するのに対し後者は通常時は存在しないということである。
- 成熟T細胞ではアポトーシスを抑制するBcl-2やNF- κ Bが働くため活性化への道をたどるが、未熟T細胞はそれが働かずアポトーシスを起こす。
- 胸腺では自己抗原に反応するレギュラトリーT細胞が発生する。これは同じ自己抗原に反応する自己反応性T細胞を抑える(図1C)。ほかに、自己抗原に反応するIL-10を産生するレギュラトリーB細胞も働く。
- 腸管には、やたらに免疫応答が生じないようにする機構が存在する。腸粘膜の上皮細胞は、表面の病原体物質を察知するTLR(TLR2, TLR4)の表出が低下しており、TLR5は基底部にしか表出されていない。また、TLR, IL-1レセプター, IL-33レセプターからのシグナル伝達を阻止する分子が増加していて、たとえ相手と反応しても、活性化されて炎症性サイトカインの産生を起こさないように制御されている。
- 腸管上皮細胞の分泌するサイトカインやPGE2などがあるが、後者では、樹状細胞のIL-12産生を抑制し、Th1細胞の分化を抑える。IL-25, PGE₂はTh17細胞の分化を抑える。
- 経験的に、ウルシ職人がウルシをなめておくとウルシかぶれになりにくいことが知られており、経口的に抗原を摂取するとその抗原に対しての免疫応答が特異的に抑制されるという現象がある。これを経口(免疫)トレランス(oral tolerance)というが、なんでも口にはいるため、腸管の免疫抑制はやたら抗原に反応しないように合理性がある。ちなみに肝に侵入した抗原にもトレランスが誘導されやすく、門脈トレランスという。

• 遺伝子DNAは mRNA に転写され、mRNA から翻訳されてその遺伝子に支配された蛋白が生成される。このとき、mRNA の前段階のRNAが、核でエンドヌクレアーゼ Drosha により切断され、細胞質に移行してヌクレアーゼ Dicer によりさらなる切断を受け、20～23個のヌクレオチドからなる miRNA (microRNA) もできる。

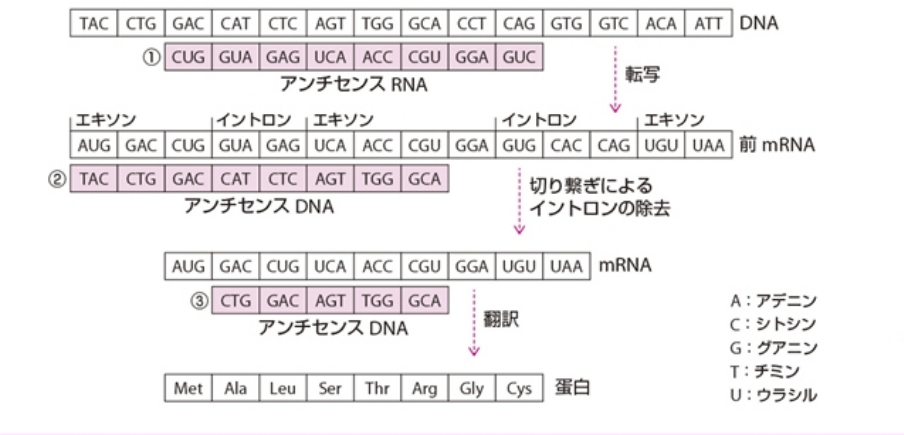


図2 遺伝子の転写、翻訳とそれを阻止するアンチセンス(①～③)

• この miRNA は特定の mRNA の 3'側非翻訳部に結合して、mRNA の崩壊を促進したり、蛋白への翻訳を抑えたりして、遺伝子発現の転写後調節 (post-transcriptional regulation) を行う。すなわち、ある遺伝子が発現すると、それによって miRNA も生成され、さらなる遺伝子発現が制御されるという負のフィードバックを担っている。

• 例: miR9 は NF- κ B を、miR16-1 は TNF- α を、miR26 は IL-6 を、miR21 は IL-12 を、その mRNA に結合することにより発現を抑え、反応に制御をかける。

• 遺伝子DNAはアデニン (A) , シトシン (C) , グアニン (G) , チミン (T) のいずれかを持つデオキシリボヌクレオチドが多数繋がった鎖でできている。二本鎖のうち、鋳型となったほうのDNA鎖をセンス鎖、それと相補的なDNA鎖をアンチセンス鎖という。

• DNA に対してはそれと相補的なRNA鎖が生成される。そのRNAの何箇所かのヌクレオチド群が splicing (切り繋ぎ) により抜き取られ、mRNA ができる。mRNA の連続する3つの組み合わせのヌクレオチドの相異によって翻訳されるアミノ酸が定まり、mRNA が翻訳されてペプチド鎖が生成される。mRNA の前段階のうち残存しアミノ酸に読みとられた部分をエキソン、抜き取られた部分をイントロンという (図2)。

• TNF- α や IL-6, プロスタグランジンを生成するシクロオキシゲナーゼ2について、アンチセンスを作成し投与してその発現を抑え、炎症性疾患の治療に応用することが考えられている。

• T細胞が活性化されると様々な分子の表出が高まる。その

表1 活性化されたT細胞が表出する分子

正のフィードバック分子		リガンド	リガンド表出細胞
ICOS (CD278)	B7-H2 (CD275)		DC・B・M
OX40 (CD134)	OX40L (CD252)		DC・B
CD27	CD70		DC・B・T
CD30	CD153		M・B
TLT-2	B7-H3 (CD276)		DC・T・M・B
4-1BB (CD137)	4-1BBL		M・B・T
負のフィードバック分子		リガンド	リガンド表出細胞
Fas (CD95)	FasL (CD178)		T・DC
TRAILR (CD261)	TRAIL (CD253)		T・B・M
CTLA-4 (CD152)	CD80・CD86		DC・B・M
PD-1 (CD279)	PD-L1 (CD274)		DC・M etc.
BTLA (CD272)	B7-H4, HVEM (CD270)		DC・B・M
CEACAM-1L (CD66a)	CEACAM		E etc.
Tim-3	galectin9		DC・M・F
Tim-2	Sema4A		T
LIR1 (CD85j)	MHCクラスI		多くの細胞
LIR2 (CD85d)	//		//
LIR3 (CD85a)	//		//
LIR5 (CD85k)	//		//
TIGIT	NECL5		DC・M
LAG3	HLAクラスII, Nogo		DC・M

DC: 樹状細胞, B: B細胞, T: T細胞, M: マクロファージ, F: 線維芽細胞, E: 上皮細胞

中にはT細胞のさらなる増強・生存を支持し分化を導く活性化のための分子と、T細胞の反応に歯止めをかけ、反応を終息に向かわせる負のフィードバック分子とがある（表1）。

- たとえば、OX40(CD134)はエフェクターメモリーT細胞への分化に必須である。
- 一方、活性化T細胞はFas (CD95) などを出して活性化T細胞・B細胞・マクロファージ上のTRAIL (CD253) と反応することによってアポトーシスが誘導されるし、シグナル伝達分子を脱リン酸化して不活化することがそれを助けたりする。

- 最初に記述したごとく、1個のT細胞、B細胞は特定の1種類の抗原レセプターしか表出していない。
- 抗原の排除に成功し仕事がすんだ後も、それらすべてが残存していると、他の抗原に反応すべきリンパ球の反応にとって邪魔な存在になる。ので一定の反応後に、一部の記憶細胞（メモリー細胞）を残して一度活性化されたT細胞、B細胞を細胞死に導き、反応を終了させ、増加した細胞を減少させる（contraction）機序すなわち活性化誘導細胞死（activation-induced cell death；AICD）という。AICDの中心は、図1のようである。

- 自己免疫性リンパ増殖症候群（autoimmune lymphoproliferative syndrome；ALPS）は、遺伝子異常によりFas、Fasリガンド、カスパーゼ8、カスパーゼ10ないしFADD（Fas会合分子）を欠損する人では、過剰な免疫応答が生じ、T細胞（CD4⁺CD8⁻のもの）・B細胞・NK細胞が増加、リンパ節・脾の腫大、血清IgG・IgAの増加、糸球体腎炎、血管炎、溶血性貧血、血小板減少症、好中球減少症などをみる疾患で、胸腺における自己反応性T細胞の消去にはFasの関与はないとされているため、胸腺での負の選択の欠陥によるものではないと考えられる。

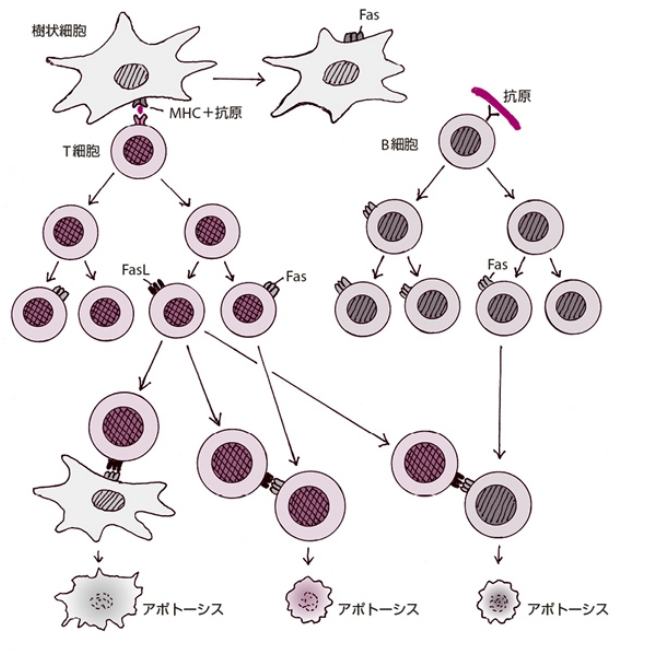


図1 Fas表出による活性化T細胞、B細胞、樹状細胞の細胞死誘導

抗原と反応し活性化されたT細胞・B細胞・樹状細胞はFasを表出する。一部のT細胞はFasリガンドを表出する。FasにFasリガンドの作用を受けた細胞は、アポトーシスを起こす