

第 8 回「自己寛容から学ぶ免疫学の基本原理」

2005 年 9 月 6 日

ひと目でわかる分子免疫学

連載第 8 回（最終回）

「自己寛容から学ぶ免疫学の基本原理」

渋谷 彰

SHIBUYA Akira

筑波大学大学院人間総合科学研究科、基礎医学系免疫学
先端学際領域研究(TARA)センター

Key Words

中枢性自己寛容

末梢性自己寛容

クローン消失

レセプター編集

クローナルアナジー

制御性 T 細胞

Points

T 細胞、B 細胞の中枢性の自己寛容はクローン消失による。

B 細胞の中枢性自己寛容はレセプター編集も関与する。

T 細胞、B 細胞の末梢性の自己寛容は、クローン性アナジーによる。

自然免疫細胞の自己寛容は抑制性受容体からのシグナルによる。

DNAX へ捧げる鎮魂の章

著者とその妻が留学していた DNAX 分子細胞生物学研究所は、カリフォルニア州の Palo Alto という小さな町にあった。カリフォルニア特有の抜けるように青い空が広がる、一年中爽やかな、そしてとてもきれいな町だった。町のかなりの部分を占めるスタンフォード大学に隣接して、その研究所はあった。初めて訪れる人々は、その知名

度に比しあまりにも小さい2階建てのその建物に驚いた。これは分子生物学のパイオニアであり、ノーベル医学生理学賞受賞者でもあったスタンフォード大学の教授である Arthur Kornberg と Paul Berg、そして Charley Yanofsky らが、分子生物学を応用科学に役立てたいと考え 1980 年に設立したもので、翌年からはある製薬企業の全面的なサポートに負うところとなった。応用科学として選んだ対象は免疫学であった。新井賢一、直子博士夫妻を始めとした多くの日本人研究者を含め、世界各国から集まった若手研究者がここで青春を賭けた。ヘルパーT細胞が産生するサイトカインやそのレセプターを次々とクローニングし、さらにサイトカインのシグナル伝達の研究、Th1, Th2 サブセットの発見とその分化機構の研究、NKレセプターのクローニングなど、輝かしい業績がこの小さな研究所で生まれた。これらは、90年代後半までの、金を出すが口は出さないという企業が存在しえた良き時代に行われたものであった。しかし時代の波は、企業をして金も出すが口も出させることとなり、そして DNAX 研究所は最近ついにその企業に吸収され、その名前も消滅したのである。分子生物学が生んだ遺伝子工学をいち早く取り入れて免疫学研究を開拓してきた DNAX 研究所は、その時代の大きな使命を果たし、免疫学の歴史に、そしてまた我々 DNAXer の心の深くにも、確固とした足跡を残し、終焉を迎えたのであった。

最終章-「自己と非自己」再考

免疫学は基礎科学であるが、確かに応用化学でもある。もともと免疫学は、その言葉が示すように、病原体から免れる生体防御の仕組みを明らかにし、直接的に病気の予防と治療を志向する学問だったからである。しかし分子生物学を代表とする近代学問の発展は、免疫の本質は自己と非自己(病原体に限らず自己以外のすべてのもの)とを識別し、非自己を攻撃し排除する仕組みであることを明らかにした。T細胞やB細胞は蛋白抗原をそれに特異的な抗原受容体により認識し、これを契機として細胞内にシグナルが伝わり活性化するとともに、細胞膜分子やサイトカインなどによる直接的、間接的な細胞間の連携により種々の免疫細胞が一体となって、抗原である非自己を攻撃する。一方で免疫細胞は自己を攻撃しないということが免疫の大原則である。自己と非自己の識別とはこのことまでも意味し、両者がそろってはじめて免疫システムは成り立っている。一方の破綻が免疫不全となり、また他方で自己免疫となる。

これまで7回にわたって、身近なテーマを通して免疫学の基本原理をできるだけ分かりやすく伝えようと試みてきた。最終回となる本稿では、もう一度最も基本的な免疫の原理である自己を攻撃しない仕組み、すなわち自己寛容について考えてみたい(表1)。

中枢性自己寛容

T細胞やB細胞の抗原受容体の遺伝子再構成は、 10^{11} 以上ともいわれる種類の多様な抗原受容体を生み出している。T細胞クローンやB細胞クローンはこれらの抗原受容体の一種類のみを発現し、生み出された抗原受容体の種類の数だけのリンパ球クローンのレパートリーが形成される(連載第1回参照)。これらの抗原受容体の遺伝子再構成はランダムに起きることからT細胞やB細胞の中には、自己の組織に発現する抗原(自己抗原)を認識するものも出てくる。T細胞が胸腺において分化、成熟する段階で、自己のMHCと自己抗原の両方を認識する未熟T細胞クローンは、抗原受容体からの強いシグナルがはいり、アポトーシスが誘導され、死滅してしまう(クローン消失)。これを負の選択と呼び(連載第4回参照)、もともと自己抗原に反応するT細胞を作らない仕組みであることから、**中枢性の自己寛容(Central Tolerance)**と呼んでいる。

90年代の前半、スタンフォード大学(当時)の Goodnow (連載第7回参照)はB細胞でも同様の仕組みがあることを実験的に証明した。彼はほとんどのB細胞に鶏卵リゾチーム(Hen Egg Lysozyme: HEL)を認識するB細胞受容体を強制発現させたトランスジェニック(Tg)マウスを作製した。一方で、HELを全身の細胞膜上に発現させ、これを自己抗原とするTgマウスを作製した。このマウスではHELは胸腺中でも発現することから、負の選択によってHEL特異的なT細胞のクローン消失がみられた。これらのHEL特異的B細胞受容体と全身的細胞膜型HELをそれぞれ強制発現させた二種類のTgマウスを交配して得たマウスでは、骨髄に発現する膜型のHELがHEL特異的B細胞受容体に単なる結合するだけでなくこれを架橋することができ、そのためアポトーシスを誘導する強いシグナルが伝わり、骨髄内でクローン消失が誘導され、B細胞の中枢性の自己寛容が成立したことがわかった(図1)。このことは、多価の自己抗原とそうではない自己抗原とではB細胞受容体との結合の度合い(結合の強さとその量の総和)が異なるから、自己抗原の種類によって中枢性自己寛容の誘導能が異なることを示唆している。例えば、細胞膜に結合して多数発現する分子や二重鎖DNAなどのような分子はB細胞受容体を架橋しやすいことから、中枢性の自己寛容の標的となりやすいことが考えられる。この骨髄における抗原受容体からの強いシグナルによって生じるB細胞のクローン消失は、基本的には胸腺におけるT細胞の負の選択による自己寛容と同様の仕組みと言える。

しかしB細胞には、T細胞にはない**レセプター編集(Receptor Editing)**と呼ばれるもう一つの中枢性の自己寛容の仕組みがあるのではないかと考えられている。未熟B細胞が自己抗原と結合すると遺伝子再構成を促す酵素であるRAG1とRAG2が活性化し、B細胞受容体の軽鎖の遺伝子再構成が再度生じ、別の異なる抗原に特異的な新たなB細胞受容体ができるという現象が知られている。したがって、このよう

な B 細胞も自己寛容を獲得することになるが、その分子メカニズムの詳細は今後の課題ともなっている。

T 細胞の末梢性自己寛容

ヒトは平均300のアミノ酸からなる10万種類の蛋白を作り出し、これらからおよそ3000万個の自己由来のペプチドができると推定されている。これらがすべて自己抗原となり得ないとしても、相当な数の自己抗原が全身にあるはずである。もし全ての自己抗原が胸腺や骨髄の中で発現していたら、クローン消失やレセプター編集のみで自己寛容が獲得されうるが、常識的にはすべての自己抗原が胸腺や骨髄で発現していることは考えにくい。したがって、相当数の自己抗原に反応しうる T 細胞や B 細胞ができあがり、末梢に流れていることになる。これらの自己反応性リンパ球に対しては、どのような制御機構があるのだろうか。

成熟 T 細胞の活性化には、T 細胞受容体が抗原提示細胞上の MHC に提示された抗原ペプチドを認識し、そこから T 細胞にシグナル(第一シグナル)が伝わるのが第一の条件である。ところがこれだけでは不十分で、さらに T 細胞に発現する補助シグナル分子である **CD28** が抗原提示細胞に発現する CD80 分子あるいは CD86 分子と結合し、T 細胞に**補助シグナル**(第二シグナル)を伝えることが必須であることがわかってきた。第一シグナルのみだと、むしろその抗原を認識する T 細胞クローンは抗原に対して不応性(アナジー)になり、クローン増殖がおこらない。これを**クローン性アナジー(Clonal Anergy)**と呼んでおり、T 細胞の末梢性の自己寛容の仕組みの一つと考えられている(図2)。クローン性アナジーは抗原提示細胞の CD80 や CD86 の発現がないか、低下した際に生じることから、自己寛容の獲得(裏返せば自己免疫の発症)は抗原提示細胞の状況にもよっていることを示している。

さらにいったん活性化した T 細胞では、CD80 分子および CD86 分子と結合する **CTLA-4** 分子の発現が誘導され、T 細胞の活性化を抑制するシグナルを伝える。CTLA-4 は CD28 分子よりも CD80 および CD86 に親和性が高く、いったん発現すると抑制性シグナルが優勢になるため、T 細胞の活性化は沈静化の方向に向かうことになる。CTLA-4 のノックアウトマウスではリンパ球の過剰な増殖のため、全身のリンパ組織の腫大がみられる。また CTLA-4 と CD80 および CD86 との結合を阻止する抗体を投与すると実験的脳炎やインスリン依存性の糖尿病などの T 細胞によるマウスの実験的自己免疫病が増悪する。これらのことから、CTLA-4 もまたクローン性アナジーによる T 細胞の末梢性の自己寛容に必須であることがわかる(図2)。

T 細胞はまた、持続的に繰り返す抗原刺激によって T 細胞上に Fas (CD95) とそのリガンドである FasL の発現が誘導され、相互の結合により T 細胞のアポトーシス(活性化誘導細胞死(Activation-induced cell death))がおきる。

最近最も注目されているのが、**制御性 T 細胞**と呼ばれる CD4+CD25+の T 細胞サブセットである。これらの細胞は in vitro で CD25-の T 細胞の増殖を抑制し、またマウスに CD25 に対する抗体を投与しこれらの細胞を除去すると、自己免疫病の発症が圧倒的に高くなる。そのメカニズムはまだ十分に解明されていないが、T 細胞の反応を抑制的に制御していることが明らかとなっている。

B 細胞の末梢性自己寛容

B 細胞の中枢性自己寛容の研究に寄与したのは、上述したように HEL 特異的 B 細胞受容体と細胞膜型 HEL をそれぞれ強制発現させた二種類の Tg マウスたちであった。これらのマウスの交配によって、骨髄内での抗原による架橋刺激がクローン消失による中枢性の自己寛容の仕組みであることを上述した。一方、それでは骨髄で架橋刺激を受けず分化した自己反応性 B 細胞クローンは、末梢でどのような制御を受けているのだろうか。この課題を明らかにするため、Goodnow らは、可溶型の HEL を発現する Tg マウスも作製した。このマウスでは膜型 HEL の Tg マウスと同様に、胸腺内での抗原提示細胞に HEL 抗原ペプチドが提示され、T 細胞の負の選択の結果、HEL 特異的 T 細胞クローンの消失がみられた。しかし、可溶型 HEL は骨髄内で HEL 特異的 B 細胞受容体を架橋することはできないため、HEL 特異的 B 細胞受容体をもつ成熟 B 細胞が分化した。つまり中枢性の T 細胞の自己寛容は成立したが、B 細胞の自己寛容は起きなかったのである。このマウスにおいて末梢性の自己寛容が生じるかを調べるために、成熟した HEL 特異的 B 細胞受容体 Tg マウスから得た B 細胞を移入してみると、持続的に HEL 可溶抗原による刺激を受けた B 細胞は HEL に無反応(アナジー)となり、さらにこれらの B 細胞はリンパ濾胞に移動できず、HEL に対する抗体産生などの免疫応答が停止していた(図3)。これらのメカニズムの詳細はいまだ明らかとなっていない。しかし、ここで注意を要することは、このマウスでは HEL に対する T 細胞の中枢性自己寛容が成立しており、HEL 特異的ヘルパー T 細胞が存在しないことである。このマウスにおける HEL に対する B 細胞アナジーは、このヘルパー T 細胞が存在しないことによるのかもしれない。自己免疫病においては、自己抗体の産生を必要とする疾患が多数あるが、このような疾患においても T 細胞の自己寛容の破綻が一次的に重要である場合もあることを忘れてはならない。

自然免疫における自己寛容

免疫細胞は非自己を攻撃するが自己を攻撃しないことは免疫の大原則であることを述べた。それでは、T 細胞や B 細胞以外の免疫細胞がになう自然免疫システムにおける自己寛容はどのようになっているのだろうか。厳密に特異抗原を識別する獲得

免疫システムと異なり、構造パターンの違いによって抗原を認識し免疫応答を誘導する自然免疫システムでは、自己の組織傷害の危険がより生じやすいと考えられる。したがって、むしろ免疫細胞の活性化の厳密なコントロールによる免疫寛容機構がなければならぬのではないだろうか。

このような疑問に最近、光が当てられてきた。例えば、NK 細胞では MHC クラス I に対する様々な受容体が同定され、それらの細胞内領域に存在する ITIM (immunoreceptor tyrosine-based inhibitory motif) を介して抑制性シグナルを伝えることが明らかになり、これが NK 細胞の免疫寛容を担っていると考えられるようになってきた(連載第3回参照)。また、顆粒球系の細胞では活性化シグナルを伝える PIR-A と活性化を抑制する PIR-B とのペア型レセプターが同定され、そのうちの PIR-B は MHC クラス I を認識し、顆粒球系細胞の自己寛容の一端をになっていることが明らかにされた。自己免疫病の多くは自己抗原に特異的な T 細胞や抗体が存在し、これらが病因の本体であることも多い。しかし、一方で自己抗原が不明の免疫病も多数あるのも事実である。このような病気の中には、これらの自然免疫システムの異常によるものもあるかもしれない。

終わりに

本稿では、免疫システムにおいて最も基本的な原理である自己寛容について、特に T 細胞、B 細胞を中心に述べた。自己寛容の言葉としての定義は明確であるが、しかしその実体は必ずしも十分に明らかになっているわけではない。とりわけヒトにおける自己寛容の仕組みを理解することは、多くの自己免疫病の病態の理解とその治療法の開発にとって重要であろう。抗炎症剤、副腎皮質ホルモン剤、また注目されている生物製剤にしろ、自己免疫病の本質をふまえた理想的な治療法とはとても言いがたい。免疫学は応用科学であるとした分子生物学のパイオニアたちの期待に今こそ応える時期がきたのではないだろうか。本連載を目にした医学、生物学を学ぶ若い諸君の中から、免疫学の面白さを感じ、その応用科学としての大きな可能性にチャレンジしようと志す若者が出てくれば、筆者の望外の喜びである。