

先端医学社 定期刊行物ご案内

◆炎症性腸疾患 (IBD) の病態解明・治療法確立と患者さんのQOL向上をめざす情報誌。

IBD Research

Journal of Inflammatory Bowel Disease Research

季刊誌 (3,6,9,12月各10日発行)
A4判/80ページ程度
定価 (本体2,000円+税)
年間購読料: 8,000円+税 (年4回)

◆血糖変動の少ない血糖管理の実現に向けて、新しい糖尿病の治療戦略構築のための最新情報を提供する一冊。

Calm

Approach to Glycemic Variations

年2回 (1,7月各15日発行)
A4判/40ページ程度
定価 (本体1,000円+税)

◆座談会・ディベートを軸に、糖尿病治療に携わる先生方の、日々進歩する糖尿病の実践的な治療戦略を模索するための一助となることをめざす。

Diabetes Strategy

Journal of Diabetes Strategy

季刊誌 (2,5,8,11月各10日発行)
A4判/50ページ程度
定価 (本体1,800円+税)
年間購読料: 7,200円+税 (年4回)

◆本誌は進歩著しい「炎症」と「免疫」に関する分野における研究成果を臨床にフィードバックさせ、新しい治療へのアプローチを模索する情報誌。

炎症と免疫

Inflammation & Immunity

隔月刊誌 (毎偶数月の各20日発行)
B5判/100ページ程度
定価 (本体2,000円+税)
年間購読料: 12,000円+税 (年6回)

◆睡眠医学を医療全般に反映することをめざす専門誌。最新知見を幅広く網羅し、臨床に役立つ情報を提供。

ねむりとマネージメント

Sleep and Management

年2回 (3,9月各25日発行)
A4判/50ページ程度
定価 (本体2,000円+税)
年間購読料: 4,000円+税 (年2回)

弊社の出版物の情報はホームページでご覧いただけます。また、バックナンバーのご注文やご意見・ご要望なども受け付けております。



株式会社 先端医学社

〒103-0007 東京都中央区日本橋浜町2-17-8 浜町平和ビル
TEL 03-3667-5656(代)/FAX 03-3667-5657
http://www.sentan.com

特集〈Basic Science〉 $\gamma\delta$ T細胞による生体制御

序

高橋秀実

われわれの粘膜組織における免疫システムは、 $\alpha\beta$ 型のT細胞受容体(T cell receptor: TCR)を発現した細胞群と、それとはまったく別個の $\gamma\delta$ 型のTCRを発現しているT細胞群とに大別される。ことに後者の $\gamma\delta$ 型のTCRを発現したT細胞群は、局所に侵入した病原体や局所に発生した腫瘍を特異的に認識し排除するシステムを有している。詳細な解析の結果、驚くべきことに、これら $\gamma\delta$ 型のTCR発現細胞群は、従来の $\alpha\beta$ 型のT細胞群とは異なり、T細胞としてのマーカーであるCD3分子を発現しているが、その認識抗原がタンパク質抗原やそれらが断片化されたペプチド抗原のような主要組織適合性複合体(major histocompatibility complex: MHC)分子に拘束された分子群ではなく、脂質抗原分子からなることが判明した。その先鞭をつけたのが、Albert Einstein医学校で著明な研究成果を上げ、現在長崎大学で腫瘍免疫の研究を続けておられる田中義正先生であった。先生は、1990年代V γ 2 V δ 2型TCRが認識する物質が、コレステロール前駆物質であるメバロン酸関連物質であるアルキルピロリンであることを発見された。今回先生にはご専門の $\gamma\delta$ T細胞による腫瘍制御のタイトルで総説をお願いした。また、これら $\gamma\delta$ T細胞は各種の皮膚疾患および皮膚の修復にもかかわっていることが明らかになってきた。このような視点から、東京理科大学の中野直子先生には、体表面バリアを構築する皮膚の $\gamma\delta$ T細胞の意義についてまとめていただいた。

さらに、こうした $\gamma\delta$ T細胞は体内の免疫システムを統御する役割を演じていることが、次第に明らかとなってきた。 $\gamma\delta$ T細胞による免疫調節作用とその機序に関し、最新の研究をもとに、京都大学の生田宏一先生に総説をお願いした。さらにわが国の $\gamma\delta$ T細胞研究の第一人者である九州大学の吉開泰信先生には、 $\gamma\delta$ T細胞の発達と存在意義についておまとめいただいた。また、こうした $\gamma\delta$ T細胞、とくにV γ 1 V δ 1型TCRが認識する物質の実体が漢方薬などの生薬に多量に含まれる糖化フラボノイドであることを見出した筆者などの最近の研究成果をもとに、感染、とくにヒト免疫不全ウイルス1型(Human immunodeficiency virus type-1: HIV-1)を含むウイルス感染症の制御にかかわる $\gamma\delta$ T細胞に関しての意義についてまとめた。われわれの体内に構築された、腫瘍ならびにウイルス感染を防ぐシステムが体表面に構築された脂質群に応答する $\gamma\delta$ T細胞であることを、改めて考えてみるに、本特集で取り上げた生体における $\gamma\delta$ T細胞の存在意義は大きい。

ステロイド脂質がV γ 2 V δ 2タイプの2型 $\gamma\delta$ T細胞の活性化に関与し腫瘍免疫をつかさどり、フラボノイド脂質がV γ 1 V δ 1タイプの1型 $\gamma\delta$ T細胞活性化に関与することによってウイルス感染免疫を向上させることを示した本特集が、これまで比較的未知の領域であった $\gamma\delta$ T細胞研究の実体を知らうえで、その存在意義の解明に些かでも役立つことがあれば、特集を組んだ者として、望外の喜びである。

TAKAHASHI Hidemi/日本医科大学名誉教授

$\gamma\delta$ T 細胞とウイルス感染

高橋秀実

約 2000 年前に記された中国最古の医学書『黄帝内経』では、病原体と戦う部分が「防衛力の存在する」部位として「衛気(えき)」, 栄養素であるタンパク質や糖質が存在する部分が「営気(えいき)」と命名されていた。「衛気」は「defense qi」, 後者「営気」は「nutritional qi」と記載され, 古代医学のなかでは衛気と営気の示す内容が明確に区別されていたことが分かる。「衛気」をつかさどる細胞群ヒト $\gamma\delta$ T 細胞は, V γ 1 V δ 1 型 TCR を発現した 1 型と V γ 2 V δ 2 型 TCR を発現した 2 型に大別され, 前者はフラボノイドに反応しウイルスの制御を, 後者はステロイドに反応し腫瘍制御に関与すると考えられている。

はじめに

これまで, 私たちの免疫システムは記憶と特異性を有した各種の T リンパ球群によって構築されており, この記憶と特異性はそれらを保持し免疫システムを統御する樹状細胞(dendritic cells: DC)を主体とした抗原提示細胞群(antigen presenting cells: APC)によって維持されているものと考えられてきた。この APC は, その表面に発現した抗原提示分子主要組織適合性複合体(major histocompatibility complex: MHC)によって提示されたタンパク抗原由来のペプチド断片を示し, そのペプチド断片は, それを特異的に認識する α 鎖と β 鎖の組み合わせを示した $\alpha\beta$ 型 T 細胞受容体(T cell receptor: TCR)を発現した T 細胞によって認識される(MHC 拘束性)。また一方において, $\alpha\beta$ 型 TCR の解明が進んだ初期の

[キーワード]
 $\gamma\delta$ T 細胞
 衛気と営気
 ステロイド
 フラボノイド

TAKAHASHI Hidemi/日本医科大学名誉教授

ころより, 別のタイプの TCR を発現した T 細胞群, すなわち $\gamma\delta$ 型の TCR を発現した T 細胞の存在がノーベル賞受賞者である利根川進博士らによって提唱されてきたが, その認識抗原分子を含め, $\gamma\delta$ T 細胞の実体は明らかにされてはこなかった。

詳細な病理所見をみた場合, 前者 $\alpha\beta$ 型 TCR を発現している細胞群は, MHC 分子に拘束されタンパク質を特異的に認識し, CD4 分子あるいは CD8 分子を発現したものを含め, 好中球群や好酸球, あるいは好塩基球, ナチュラルキラー(NK)細胞などの白血球とともにリンパ節や脾臓などといった血液中のリンパ臓器内に主として認められる。これに対し, $\gamma\delta$ 型 TCR を発現している細胞群は, 糖質やタンパク質などの栄養素を運搬する血液よりも, ウイルスや細菌などの病原体などを運ぶリンパ液との接触を伴う粘膜などに主として存在することが次第に明らかとなってきた。残念ながら, これまでリンパ液中に存在する細胞群と, 血液中に認められる細胞群との差異に関する報告はほとんど注目されてはこなかった。

1. 衛気と営気

驚くべきことに, こうした血液とリンパ液とに

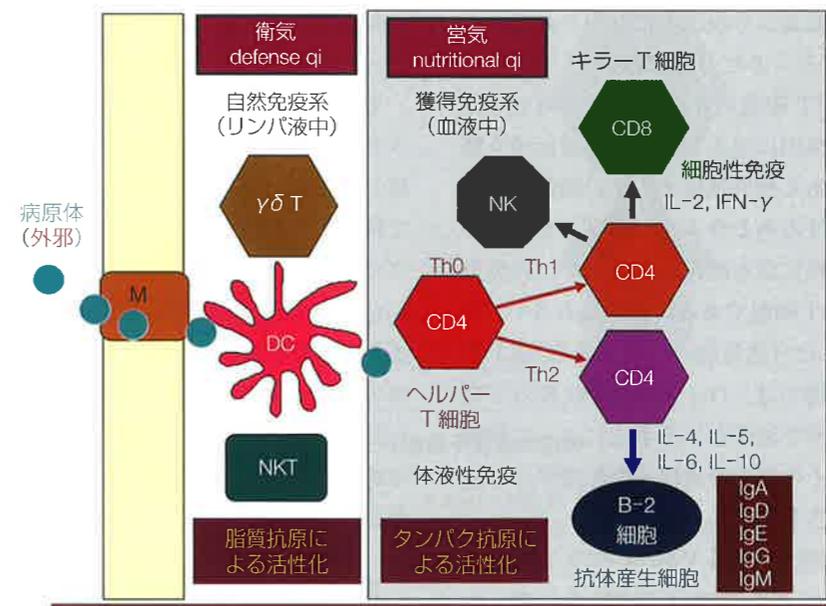


図 1. 衛気と営気

存在する免疫システムを古来より別個のものとして考えてきたのが, 中国の医学である。実際, 約 2000 年前に記された中国最古の医学書である『黄帝内経』のなかには, 図 1 に示すように, ウイルスや細菌などの病原体と闘う部分が「防衛力の存在する」部位として「衛気(えき)」, 栄養素であるタンパク質や糖質が多量にある部分が「営気(えいき)」と命名されてきた。実際, 前者の英語名「衛気」は「defense qi」, 後者「営気」は「nutritional qi」と記載されていることから, 古代医学のなかでは衛気と営気の示す内容が明確に区別されていたことが分かる。今後は, 衛気のなかに存在し, 脂質や糖脂質に反応する免疫細胞と, 営気のなかに存在するタンパク質あるいはその断片を認識し活性化する従来の免疫細胞の差異の研究が進み, 生体防御システムのより詳細な役割が解明されるとともに, 衛気と営気のかかわりが明らかになっていくことが期待される。

また, こうした(糖)脂質分子によって活性化される細胞群には, 脂質提示分子である CD1 を発現

した DC¹⁾をはじめ CD1d 分子に拘束された NKT 細胞などが存在することも判明してきた。煎じ薬による治療法を見出した古代人の智慧に感服せざるを得ない。東洋医学の意義を改めて考えると, まったく未知の免疫システムであった $\gamma\delta$ T 細胞の存在意義の解明は, 生体防御システムである免疫学を理解するうえで, 重要な展望をもたらすものと考えられる。

2. $\gamma\delta$ T 細胞活性化による生体統御の意義

今回紹介したように, 粘膜の防衛システムを担当する細胞群が衛気であり, 血液中を循環し体を構築する骨や筋肉などを生み出し, 制御するのが糖質およびタンパク質を主体とした栄養素に富んだ細胞群が営気であるならば, 脂質に反応する衛気内に存在する細胞群は営気内に存在するタンパク質によって活性化される種々の細胞群とともに, 体内全体の統御をになう役割をもつと考えられる。先述した『黄帝内経』のなかには, 「衛気」と「営気」の相互作用についても記載されているが,

その相互作用の意義は今後次第に解明されていくものと推測される。また一方において、defense qi を構築する $\gamma\delta$ T 細胞の存在意義を改めて考え直してみると、体内に発生した異常な遺伝子を獲得した細胞群である悪性腫瘍と、その腫瘍の発生をうながす可能性のあるウイルス群双方を制御し、生体の恒常性維持に最も関係のあるのが、自然免疫を担当する $\gamma\delta$ T 細胞であるのかも知れない。筆者ら²⁾は、こうした自然免疫の一群である NKT 細胞を欠損した動物では、ウイルス感染に伴って発生した遺伝子異常を流産という手法によって制御できず、後世にその異常な遺伝子を伝達する可能性についても報告した。

ヒトの $\gamma\delta$ T 細胞は、 $V\gamma1 V\delta1$ 型 TCR を発現した 1 型と $V\gamma2 V\delta2$ 型の TCR を発現した 2 型に大別される。以下に示すように、脂質抗原に対し反応する 1 型は各種のウイルス感染制御を、2 型は腫瘍制御の一翼をになっていると考えられる。今後は、自然免疫による生体内に生じた遺伝子の制御に関する情報も、増えていくことが予想される。

3. $V\gamma2 V\delta2$ 型 $\gamma\delta$ T 細胞の認識抗原

$\gamma\delta$ T 細胞の認識抗原に関する知見は、 $\alpha\beta$ T 細胞よりもはるかに時代を経てから解明が進んだ。21 世紀を迎える直前に至り、1994 年 Albert Einstein 医学校の Barry Bloom と Harvard 大学医学部の Michel Brenner ら³⁾は、従来の α 鎖と β 鎖双方を発現した $\alpha\beta$ 型 TCR を発現したものは異なる、 $\gamma\delta$ 型の TCR を発現した T 細胞の認識抗原が従来のタンパク質抗原とは違うことを報告した。翌 1995 年には、この $\gamma\delta$ T 細胞、ことにヒトにおける $V\gamma2 V\delta2$ 型の TCR を発現した 2 型 $\gamma\delta$ T 細胞群の認識抗原が、コレステロールの誘導過程において散見されるメバロン酸由来のイソペンテニル二リン酸 (iso-pentenyl pyrophosphate : IPP) あるいは、その異性体であるジメチルアリル二リン酸 (di-methyl-aryl-pyrophosphate : DMAPP) であることを、明らかとした。その結果、コレステロ-

ル関連脂質抗原が $V\gamma2 V\delta2$ タイプの $\gamma\delta$ T 細胞によって認識されることが明らかとなった⁴⁾。

その後、上述したようなメバロン酸由来のコレステロール関連脂質の研究が、Harvard 大学医学部の Michel Brenner や Jack Bukowski らによって精力的に進められ、ヒトにおける $V\gamma2 V\delta2$ タイプの $\gamma\delta$ T 細胞が、お茶由来のテアニンや risedronate やゾレドロン酸 (zoledronic acid) を含む、さまざまな骨粗鬆症の治療に用いられるアミノビスホスホネート製剤によっても活性化され⁵⁾、こうした薬剤群が 2 型の $\gamma\delta$ T 細胞を介して腫瘍内リンパ球を活性化し、抗腫瘍作用を示すことが明らかとなってきた。

4. $V\gamma1 V\delta1$ 型 $\gamma\delta$ T 細胞の認識抗原

ヒトにおける $\gamma\delta$ T 細胞は、上述したような $V\gamma2 V\delta2$ タイプの細胞と $V\gamma1 V\delta1$ タイプの 2 群に大別されるが、残念ながら $V\gamma1 V\delta1$ タイプの TCR を発現した細胞群の認識抗原については、その後 20 年以上にわたり解明が進まなかった。2019 年に至り、図 2 に示すように、筆者ら⁶⁾は人為的に $V\gamma1 V\delta1$ の TCR を発現した T 細胞 (クローン 1C116) と $V\gamma2 V\delta2$ の TCR を発現した T 細胞 (クローン 2C21) の作成に成功し、それぞれが脂質抗原に特異的に応答しインターロイキン-2 (IL-2) を放出することを確認し、その認識抗原を比較検討した (表 1)。その結果、クローン 2C21 が実際にコレステロール前駆体である、IPP あるいはその関連物質であるエチルアミンさらにはアミノビスホスホネート製剤である、Risedronate によって活性化されることが確認できた (図 3)⁵⁾⁷⁾。また、種々の糖化フラボノイド群によって活性化された $V\gamma1 V\delta1$ 型 $\gamma\delta$ T 細胞が、実際にヒト免疫不全ウイルス 1 型 (Human immunodeficiency virus : HIV-1) の増殖を抑えることを見出した (図 4)⁸⁾。その後、こうした糖分子の結合したフラボノイド脂質が、実際に漢方薬中に含まれる陳皮 (ちんぴ) や枸杞 (くこ) あるいは菊花 (きくか) などの成分で

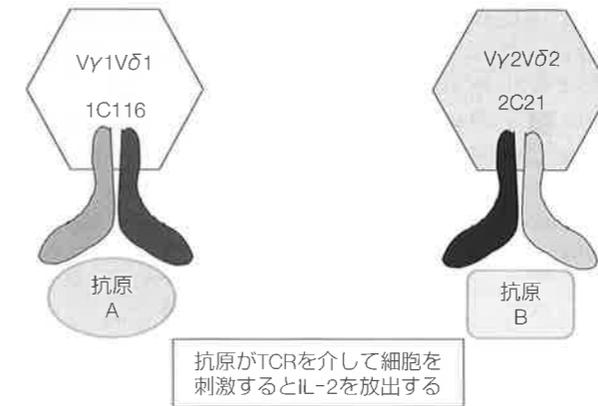


図 2. 実験に用いた TCR 遺伝子発現細胞群
TCR-deficient Jurkat T cell line J.RT3-T3.5 に TCR 遺伝子を導入し作成した抗原探索細胞群。
(Yonekawa M *et al.*, 2019⁶⁾より引用)

表 1. $\gamma\delta$ T 細胞クローン 1C116 および 2C21 からの IL-2 分泌刺激活性フラボノイドのスクリーニング

サンプル	1C116 からの IL-2 分泌 (U/mL)	2C21 からの IL-2 分泌 (U/mL)
DMSO	0.01 ± 0.01	0.05 ± 0.01
ケルセチン	0.81 ± 0.01	0.05 ± 0.01
イソロイホリン	0.05 ± 0.01	0.02 ± 0.01
アピゲニン	0.05 ± 0.01	0.01 ± 0.01
ヘスベリジン	72.61 ± 0.01	0.07 ± 0.04
ヘスベレチン	0.81 ± 0.01	0.00 ± 0.00
リナリン	76.60 ± 0.01	0.00 ± 0.00
アカセチン	12.00 ± 0.37	0.00 ± 0.00
ケンペロール	0.36 ± 0.02	0.00 ± 0.00

DMSO : ジメチルスルホキシド (コントロール)

(Yonekawa M *et al.*, 2019⁶⁾より引用)

あることが明らかとなった。

おわりに

以上、漢方薬から熱水抽出された糖化フラボノイドが、実際に自然免疫システムの $V\gamma1 V\delta1$ 型 $\gamma\delta$ T 細胞を活性化し、HIV-1 の増殖を抑制するこ

とが確認できた。また、強い免疫抑制活性をもつ、グルココルチコイド (糖質ステロイド) が、 $V\gamma2 V\delta2$ 型 $\gamma\delta$ T 細胞の活性化を介して腫瘍増殖を抑制する可能性が示唆された。このように、生薬から抽出された (糖) 脂質群によって、衛気である $\gamma\delta$ T 細胞を活性化することができるならば、さま

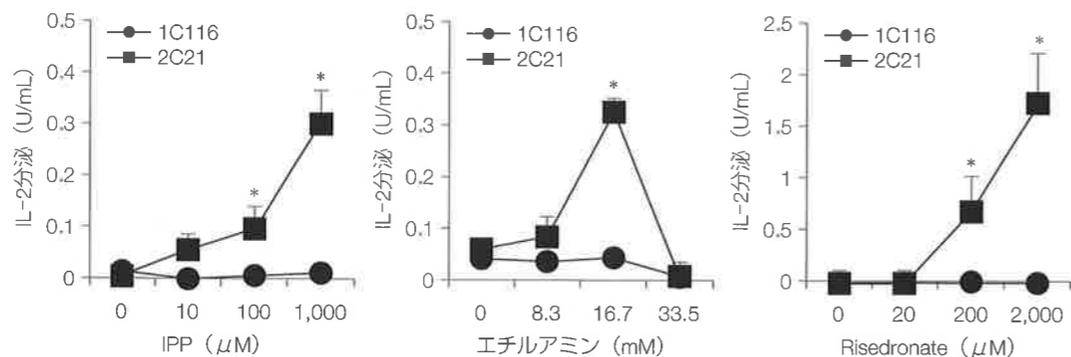


図3. $V\gamma 2V\delta 2$ 陽性クローン 2C21 の応答性の検討
アルキルピロリン酸の代表例がIPP, アルキルアミンの代表例がエチルアミン, Risedronate は骨粗鬆症の治療薬
(Yonekawa M *et al.*, 2019⁶)より引用)

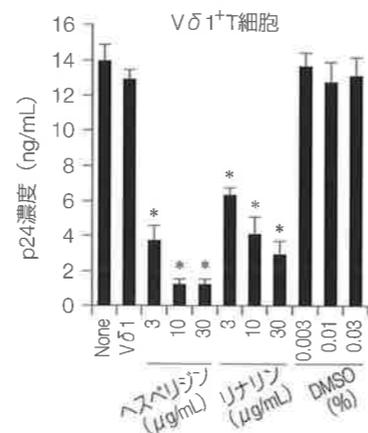
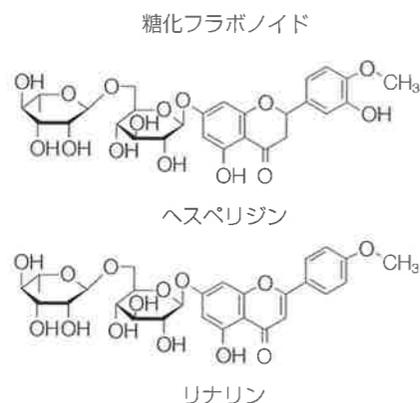


図4. 糖化フラボノイド, ヘスペリジンおよびリナリンによって活性化された $V\delta 1^+$ T 細胞による $CD4^+$ NKT 細胞の HIV R5 型の抑制
イソフラボン類はポリフェノールの一つで, イソフラボンを基本骨格とするフラボノイドである. 上記に示した二つの化合物は共にフラボノイド骨格を有するポリフェノールの一種で, ヘスペリジンは陳皮の有効成分であり抗酸化作用や血流改善効果, 発がん抑制効果などが認められるビタミンPの一つであり, リナリンは枸杞や菊花などの生薬中に認められる.

(Yonekawa M *et al.*, 2019⁶)より引用)

さまざまなウイルスおよび腫瘍が関与する難病を糖脂質を用いて科学的に制御できる時代の到来が期待される。

文献

1) Otsuka Y *et al.* : Differentiation of langerhans

cells from monocytes and their specific function in inducing IL-22-specific Th cells. *J Immunol* 201 : 3006-3016, 2018

2) Ichikawa T *et al.* : α -Galactosylceramide-activated murine NK1.1⁺ invariant-NKT cells in the myometrium induce miscarriages in mice. *Eur J Immunol* 46 : 1867-1877, 2016

3) Tanaka Y *et al.* : Nonpeptide ligands for human gamma delta T cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 91 : 8175-8179, 1994
4) Tanaka Y *et al.* : Natural and synthetic non-peptide antigens recognized by human $\gamma\delta$ T cells. *Nature* 375 : 155-158, 1995
5) Das H *et al.* : $V\gamma 2 V\delta 2$ T-cell receptor-mediated recognition of aminobisphosphonates. *Blood* 98 : 1616-1618, 2001
6) Yonekawa M *et al.* : Suppression of R5-type of

HIV-1 in $CD4^+$ NKT cells by $V\delta 1^+$ T cells activated by flavonoid glycosides, hesperidin and linarin. *Sci Rep* 9 : 7506, 2019
7) Bukowski JF *et al.* : Human $\gamma\delta$ T cells recognize alkylamines derived from microbes, edible plants, and tea : implications for innate immunity. *Immunity* 11 : 57-65, 1999
8) Omi K *et al.* : Inhibition of R5-tropic HIV type-1 replication in $CD4^+$ natural killer T cells by $\gamma\delta$ T lymphocytes. *Immunology* 141 : 596-608, 2014