

特集：生体防御メカニズムの分子基盤

T 系列リンパ球の生成メカニズムと機能

小野 江 和 則

獲得免疫は膨大なレパートリーの抗原レセプターを持つ 2 種のリンパ球, T 細胞と B 細胞によって担われている. T 細胞には多くのサブセットがあるが, いずれもがん免疫, 移植免疫, 感染免疫などにおいて最前線の兵士として働くと同時に, 司令官として自己と非自己を識別し, 免疫応答を制御する. 従って, T 細胞の分化と生体内機能の理解は, 免疫学の中心課題である免疫応答, 免疫寛容の誘導メカニズム解明と, 種々の免疫関連疾患の制御法開発に必須のプロセスである. 本小論では T 細胞の分化と機能, およびこれらに参与する細胞膜分子群について解説し, 次にこの研究の過程で新たに同定した NKT 細胞の特徴, 疾患における役割, そして T 系列細胞に抗原提示する樹状細胞との関わりについて紹介する.

1. はじめに

免疫系は, 骨髄, 胸腺のような中枢リンパ組織と, リンパ節, 脾臓などの末梢リンパ組織から構成される. しかし免疫細胞はこれら以外に, 肝臓, 腸管上皮, 血液, リンパ液, そして全身の結合組織に広く分布しており, 全てを 1 箇所に集めると, 肝臓をはるかに凌駕する巨大器官となる. 免疫系が体中に分散するのは, 体外からあらゆるルートで侵入する微生物に対抗する機能と密接に関連する. 一方, 多くの免疫細胞が特定の臓器に定着せず, 体内を循環するため, これらの免疫細胞は細胞表面に様々なレセプターとそれに結合するリガンド分子を発現し, 有事にはこれらの分子間相互反応により多様な免疫細胞が協調して, 効率的に反応を生ずる. これらの免疫関連分子の中で最も重要な機能を果たす分子は, おおむね免疫グロブリン (Ig) スーパーファミリーに属する. 抗体, または B 細胞抗原レセプター (BCR), T 細胞抗原レセプター (TCR), 主要

組織適合複合体 (MHC) 分子, そして CD4, CD8 分子などがその代表である. 小論では, 自己, 非自己認識で中心的役割を果たす T 細胞に焦点を当て, これらの分化過程, T 細胞固有の細胞表面分子を駆使する抗原認識機構, そしていくつかの疾患との関係について論じる.

2. 自然免疫と獲得免疫

免疫には自然免疫と獲得免疫がある. この 10 年ほどで自然免疫で働く細胞, レセプター, シグナル伝達分子の解明が急速に進み, 重要性が再認識されつつある. 自然免疫については本特集で, 他の複数の著者が触れると思われることもあり, 本稿では抗原特異的生体反応である獲得免疫に関わる細胞, 分子について紹介する. 獲得免疫の最大の特徴は, 外来微生物などの抗原を厳密に見分ける抗原レセプターの存在である. このような抗原レセプターは, 自然免疫系に属するナチュラルキラー (NK) 細胞以外のリンパ球上に発現する.

獲得免疫に関わるリンパ球は, T 細胞と B 細胞に大別される. リンパ球に T, B 細胞系があることを確立したのは R.A. Good である¹⁾. Good はまた, 世界で初めて (1968 年) 骨髄移植 (BMT) によって重症複合免疫不全症 (SCID) 患児を完治させた小児科医としても知られている²⁾. 骨髄移植で SCID が治療できるのは, 免疫系の分化・成立の本態と深く関係している.

北海道大学遺伝子病制御研究所病態研究部門免疫生物分野 (〒060-0815 札幌市北区北 15 条西 7 丁目)

Generation of T-lineage cells and their functions

Kazunori Ono¹ (Division of Immunobiology, Department of Pathophysiology, Institute for Genetic Medicine, Hokkaido University, Kita-ku, Kita-15, Nishi-7, Sapporo 060-0815, Japan)

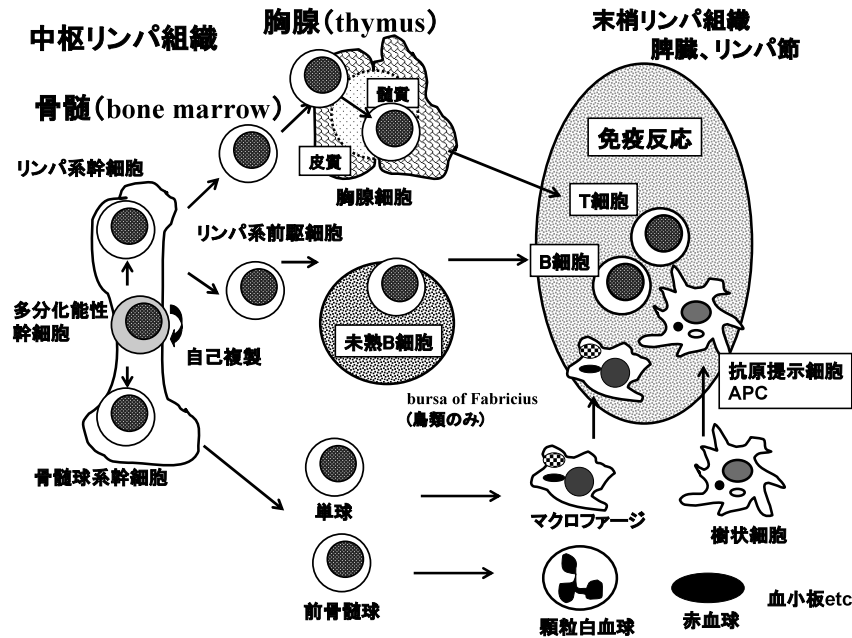


図1 多能性幹細胞から免疫系・造血系細胞の分化

免疫系を創る大元の細胞は骨髄にあり、多分化能性幹細胞と呼ばれる(図1)³⁾。例えば、幹細胞が胸腺 thymus の中で分化するとT細胞と呼ばれるリンパ球になる。幹細胞は自己複製を行いつつ種々の方向に分化するので、理論上は1個の幹細胞があれば、全ての造血系・免疫系の細胞ができあがることになる。リンパ節や脾臓といった全身の末梢リンパ組織には、これらT、B細胞、樹状細胞(DC)、マクロファージなどが移住して、免疫反応を起こす体制が準備される(図1)。DCは病原体などを取り込み、分解処理した情報をT細胞に効率よく提示するので、professional抗原提示細胞(APC)とも呼ばれる。つまり前述のGoodは、骨髄幹細胞移入により全ての免疫細胞が再建されることを看破して、免疫系を欠くSCID患児に世界で最初のBMT治療を行ったのである。

3. T細胞の役割

T細胞にはCD4⁺ヘルパー(Th)、CD8⁺キラー(Tc)、CD4⁺CD25⁺制御性(Treg)、NKT細胞などのサブセットがあり、Th細胞は産生するサイトカインによって、さらにTh1、Th2、Th17に分類される。これらのサブセットはそれぞれ異なる機能を持つが、共通の役割として細胞性免疫応答の最前線の兵士として働くと同時に、司令官として自己と非自己を識別し、免疫応答を制御する。つまり免疫系の基本、自己抗原無反応性と自己細胞間でのみ認められる相互反応は、おおむねT細胞レベルで規定される。ただしこれらのT細胞は、時に自己免疫疾患、劇症肝炎のように生体にとって有害な反応を生ずることがある。近年同定されたTh17細胞の自己免疫における役割が注目されてい

る⁴⁾。

T細胞の抗原認識で最も重要な分子としてTCRとMHCがあげられる。MHCにはクラスIとIIの2種がある(図2)。ヒトではHLAと呼ばれるいわゆる白血球型抗原がこれに相当し、個人個人によって異なる(多型性)。多型性によって、一般には数万人に一人くらいの割合しか同一のHLAを持つヒトは存在せず、HLAは自分であることを証明する最高の身分証明書となる。

MHCは細胞膜に発現されるが、表面側に病原体などのタンパク質抗原が分解したペプチド抗原を結合する溝を持つ。Tc細胞のTCRはMHCクラスIとペプチド抗原複合体に結合、Th細胞のTCRはクラスIIとペプチド抗原複合体に結合し、抗原を認識する。すなわちB細胞と異なり、T細胞は細菌やウイルスなどの抗原単独を識別するのではなく、抗原を取り込み、処理したAPC上のMHC分子に提示されるペプチド抗原を識別する。さらに、Tc細胞上のCD8分子はAPC上のMHCクラスIの定常域と、Th細胞のCD4分子はクラスII分子の定常域に結合し、TCR-ペプチド-MHCからなる三分子複合体形成を補強する(図2)。

ここで強調すべきは、T細胞はMHCに提示される自己ペプチド抗原には反応しないこと(自己寛容)、T細胞は自己MHCと外来抗原由来ペプチド抗原には反応するが、非自己MHC上に提示されたペプチド抗原を識別できない(自己MHC拘束)ことである⁵⁾。

胸腺にはNKマーカーを発現するNKT細胞も少数存在する。これらはT系列細胞に属するが、通常のT細胞とは別の分化過程をとり、自己反応性TCRを発現するもの

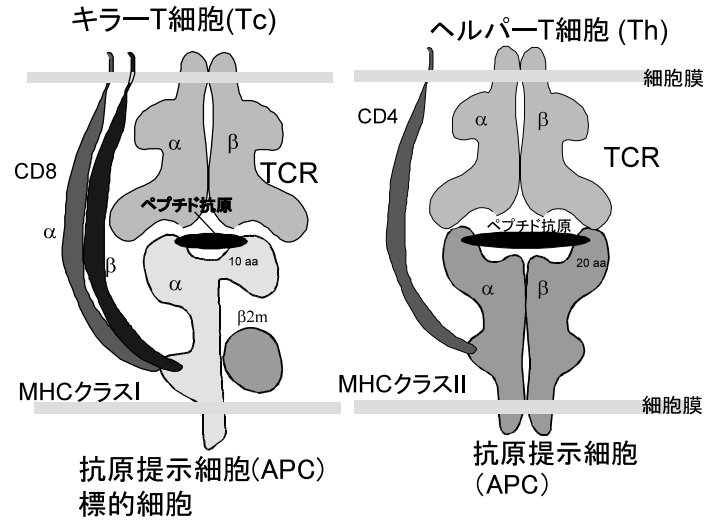


図2 T細胞の抗原認識機構

APC上の自己MHCクラスIまたはクラスII分子によって提示されるペプチド抗原に、それぞれTcまたはTh細胞のTCRが結合する。

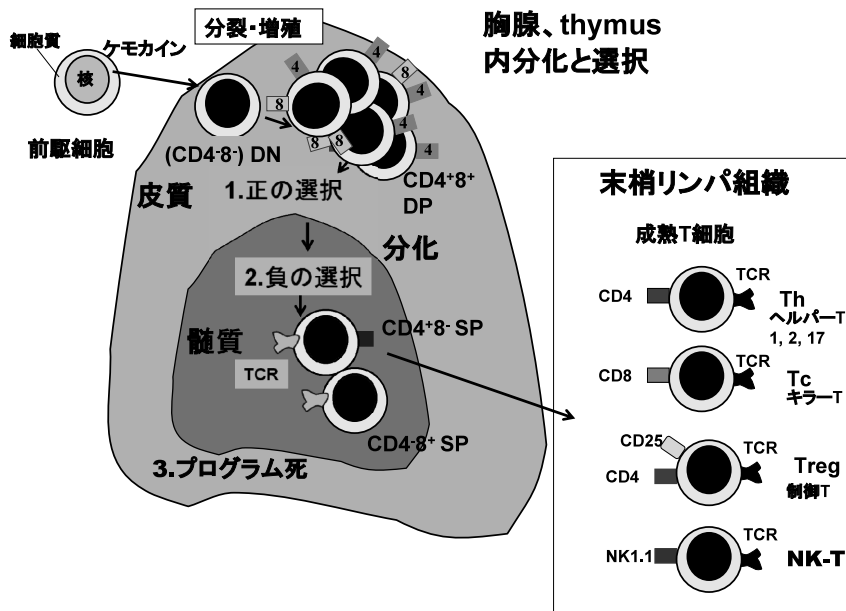


図3 胸腺におけるT細胞分化と選択

DN: CD4, 8 double negative (両陰性), DP: CD4, 8 double positive (両陽性), SP: CD4 または CD8 single positive (いずれか陽性)

があるのが特徴である。NKT細胞は刺激後早期の著明なサイトカイン産生能を介し、免疫応答の促進、制御など、様々な機能を示す^{6,7)}。

4. T細胞の分化

胸腺の模式図を図3に示す³⁾。骨髄から前駆細胞が胸腺の外側、皮質に入ると猛烈な勢いで分裂・増殖し、次に胸腺内側の髄質で成熟化する。この過程で、胸腺リンパ球はCD4⁺8⁻から、CD4⁺8⁺期を経てCD4⁺8⁻のTh細胞、または

CD4⁺8⁺のTc細胞に分化する(図3)。また分化の間、TCR遺伝子の再構成・転写・翻訳が生じ、リンパ球膜上に徐々にTCRタンパク質を発現すると同時に、T細胞は正の選択、負の選択、プログラム死など厳しい選抜を受け、90%以上は胸腺内で死滅する。

自己MHC拘束は正の選択、positive selectionによって獲得される。また、胸腺内ではいったん自己抗原反応性T細胞が創られるが、これらは負の選択、negative selectionによって除去される。TCR遺伝子の再配列に失敗し、機

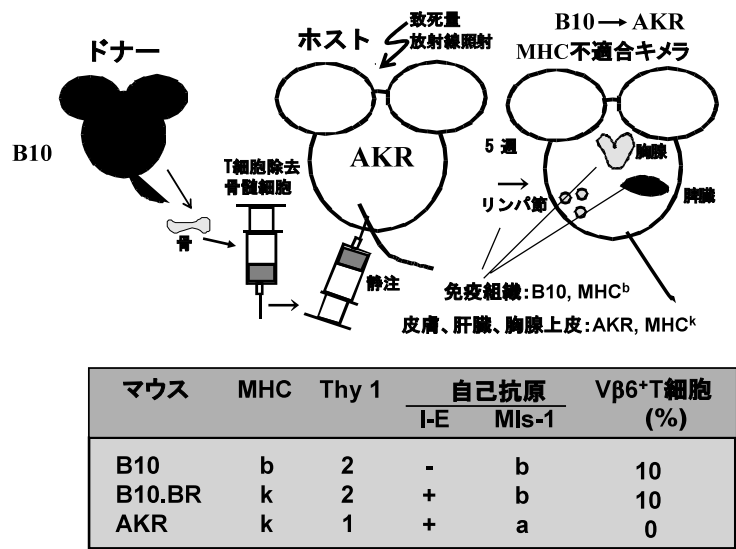


図 4 放射線照射骨髓キメラマウスの作製
下表に用いたマウスの遺伝型を示す．(Thy 1：マウス汎 T 細胞アロ抗原；I-E：MHC クラス II 抗原；Mls-1：内因性スーパー抗原)

ヒツジ赤血球 (SRBC)、胸腺依存抗原、またはDNP-Ficoll、
胸腺非依存抗原に対する 一次抗体反応 (in vivo)

マウス	MHC		抗-SRBC 抗体産生細胞数	抗-TNP-SRBC 反応
	ドナー	ホスト		
B10		b	50,000	15,000
B10 ⇨ AKR	b	k	50	12,000
B10.BR ⇨ AKR	k	k	48,000	15,000

図 5 骨髓キメラ (脾臓) における抗体反応
胸腺非依存抗原の DNP-Ficoll に対する抗体反応は TNP-SRBC で検出する．

能的 TCR を発現しない T 細胞は胸腺内で処理され、通常は末梢リンパ組織には出現しない (プログラム死)．このような過酷な 3 種の選抜試験をパスした T 細胞のみが末梢で機能するが、これらの選択機構は、正常なヒトや実験動物を調べても解明することが従来はできなかった．

(1) 正の選択

胸腺内の T 細胞選択のメカニズムを明らかにした第一の貢献者は、骨髓移植キメラと呼ばれる実験動物である (図 4)^{8,9)}．AKR マウス (MHC^k) に致死量の放射線を照射し、B10 マウス (MHC^b) の骨髓細胞を移植 (BMT) する．B10 ドナーの幹細胞から造血が生じて AKR ホストは死を免れる．5 週後には免疫細胞はほぼドナー B10 由来の MHC^b 発現細胞、皮膚・肝臓などの放射線抵抗性組織は AKR の MHC^k 発現細胞と、遺伝的に異なる 2 種の細胞で構成されるキメラマウスができあがる．これを B10→AKR MHC 不適合キメラと呼ぶ．コントロールとして、B10 と同じ遺伝的形質を持つが、MHC だけは AKR と同じ MHC^k の B10.BR マウスをドナーとする B10.BR→AKR

MHC 適合キメラも作製する (図 4 下表)．

次に、正常 B10 マウスと 2 種のキメラをヒツジ赤血球 SRBC、または DNP-Ficoll で免疫し、抗体産生反応を解析した．SRBC は胸腺依存性抗原で、抗体産生には Th 細胞と B 細胞、APC が必要だが、DNP-Ficoll は Th 細胞なしで B 細胞の抗体産生を誘導する．

結果を図 5 に示すが、B10→AKR MHC 不適合キメラでは SRBC に対して抗体反応が全く生じないが、B10.BR→AKR MHC 適合キメラでは、正常 B10 マウスと同等な反応が認められた．しかし、胸腺非依存抗原の DNP-Ficoll に対する反応は、3 群とも同レベルの反応を示した (図 5)．以上の結果は、MHC 不適合キメラでは Th 細胞と APC、または B 細胞間の協力がうまく働かないことを示唆する．この結果の説明として以下の仮説を立てた．

B10→AKR キメラにおいては、B10 マウスの幹細胞は AKR 胸腺内で分化成熟する (図 6)．ここで重要なのは、胸腺皮質の上皮細胞は放射線抵抗性でホスト側の MHC^k を発現することである．AKR 胸腺内では皮質上皮細胞上

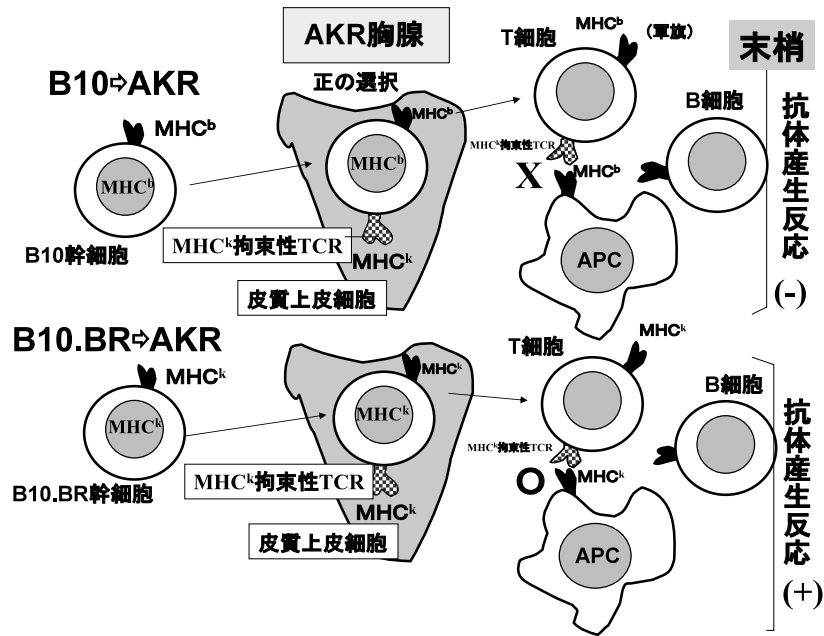


図6 骨髓キメラ胸腺におけるT細胞の正の選択と、末梢リンパ組織におけるB細胞、APCとの共同反応 (×: 反応なし, ○: 反応あり)

のMHC^kを自己と見る, すなわちMHC^k拘束性のTCRを持ったT細胞のみが正の選択を受け, 末梢に出る。しかし, 末梢リンパ組織のAPC, B細胞もB10ドナー幹細胞由来で, あくまで遺伝的自己MHC^bを発現するため, MHC^k拘束性のB10由来Th細胞は, これらとうまく協力できない。一方B10.BRがドナーの場合, 同様にMHC^k拘束性のTh細胞が末梢に出現し, AKR胸腺上皮と同じMHC^kを発現するB10.BR幹細胞由来のAPC, B細胞と協力して抗体反応が生じる。

この仮説を証明するためにB10→AKRキメラよりT細胞を精製し, ドナーと同じB10 (MHC^b) のB細胞, APC, またはホストと同じMHC^kを持つB10.BRのB細胞, APCの混合培養中にSRBC抗原を加えて反応を見た。その結果, B10→AKRキメラのTh細胞は遺伝的自己のB10ではなく, ホスト側のMHC^kを発現するB10.BRマウスのAPC, B細胞と協力して抗SRBC抗体産生を誘導することが判明した¹⁰⁾。

以上を要約する。骨髓由来の幹細胞は胸腺に入り, TCRを発現する。この中で, 胸腺皮質の上皮細胞に発現されるMHCと自己ペプチド抗原に適当な親和性を示すTCRを発現する胸腺リンパ球のみが増殖し, 結果として胸腺内と同じMHC分子に提示される外来抗原由来ペプチドに反応するT細胞が末梢に散布される (図6)。つまり自身はMHC^bを発現するキメラT細胞にとって自己MHCとは遺伝的自己ではなく, 胸腺内分化の過程で遭遇した胸腺皮質上皮のMHC^kによって*a posteriori*に決定されると結論された。通常の個体では, 胸腺と免疫系の細胞が異なるMHCを発

現することはあり得ない。このようなメカニズムはMHC不適合キメラを用いて初めて明らかになったと言える¹¹⁾。

(2) 負の選択

メジャーなTCRは, α , β 鎖よりなるヘテロダイマーである。例えば, β 鎖遺伝子はV, D, J, Cに分散し, それぞれに部品となる遺伝子断片が複数存在する。これらの断片の一つがランダムに再構成し, β 鎖遺伝子(VDJC)ができる。従って β 鎖遺伝子数は, これら部品数のかけ算によって決定される。また遺伝子再構成の際DNA塩基のずれが生じ, 多様性は飛躍的に増加する(junctional diversity)。同様な仕組みは α 鎖でも働き, 結果として1,000億種類ものTCRが創られ, T細胞は膨大な数の抗原を認識できるようになったが, 一方これらの中には必ず一定の割合で自己抗原反応性のものが出現する。そこで今度は負の選択が働く。

我々が研究を進めている時期に, 自己反応性のT細胞を視覚的に捕らえるシステムが開発された。TCRのV β 6を発現するT細胞は, Mls-1^a抗原とMHCクラスIIのI-E抗原に反応し, この反応には他の β 鎖領域と α 鎖は全く関与しない (図7)。重要なことは, これらの抗原を自己抗原として発現するマウス系統が実際存在することである。すなわちV β 6陽性T細胞は, 自己抗原としてMls-1^a抗原とI-E抗原を持つマウスにおいては自己反応性細胞ということになる。これら自己反応性T細胞を抗V β 6単クローン抗体によってトレースすることが可能である。

そこでV β 6陽性T細胞の出現パターンを, 図4に示したと同じキメラを用いて追跡した。B10はI-EとMls-1^aが

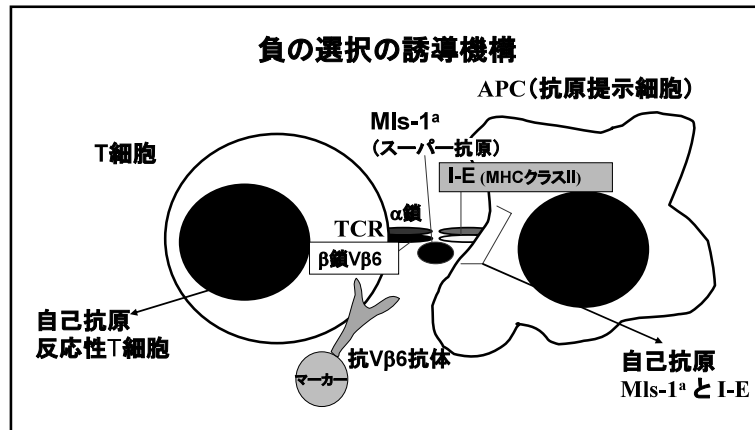


図7 特定のTCRによる抗原反応性
Vβ6に対する単クローン抗体によってI-EおよびMls-1^a反応性のVβ6陽性T細胞の負の選択を解析することができる。

両者とも陰性で成熟T細胞の約10%がVβ6陽性である(図4)。B10.BRはI-E抗原を発現しているがMls-1^a陰性で、この場合もVβ6陽性T細胞が認められる。しかし、AKRマウスはI-EとMls-1^aが両者とも陽性で、Vβ6陽性T細胞が全く認められない。BMT後B10.BR→AKRキメラの胸腺を免疫組織学的に解析すると、BMT2週目の胸腺髄質にはVβ6強陽性T細胞が多数認められた。つまりこの時点では、Vβ6を発現する細胞がB10.BR由来の前駆細胞から分化・成熟し、髄質に残存していることを示す。ところがBMT3週目の胸腺髄質では、Vβ6強陽性T細胞が完全に消滅した^{12,13)}。

これらの結果をフローサイトメトリーで確認したのが図8である。胸腺組織の結果と一致して、BMT2週後のB10.BR→AKRキメラには一定の割合のVβ6陽性T細胞が認められたが、3週後にはこれらのT細胞クローンがほぼ消滅した。ただし、ドナーがB10マウスの場合には、BMT3週後でも負の選択が認められなかった(図8下)。B10.BRとB10マウスの違いはI-E抗原の有無である(図4)。

この後いろいろ実験が行われ、結論として得られた結果をまとめたのが図9である。まず、B10.BR→AKRキメラでは、B10.BR幹細胞がAKR胸腺に入り、成熟・分化してVβ6陽性T細胞が出現し、これらは髄質のAPC上のI-E抗原と遭遇する。ここで注意すべきは、胸腺上皮と異なり、髄質内APCはB10.BRの幹細胞から分化することである。ただしMls-1^aのB10.BR由来APCはI-E抗原陽性だがMls-1^a抗原を発現しない。Vβ6陽性T細胞にとって自己抗原となるMls-1^aは、わずかにキメラに残存する放射線抵抗性の宿主AKRT細胞から供給されることが後に判明した^{13,14)}。胸腺髄質内で、B10.BR由来APC上のI-Eと宿主由来のMls-1^a抗原に結合したVβ6陽性T細胞は、BMT2~3週の間にアポトーシスで死滅する。

キメラ	ドナー		ホスト		Vβ6/CD3 %
	I-E	Mls-1	I-E	Mls-1	
B10.BR → AKR BMT 2週後	+	b	+	a	4.3 ± 0.5
3週後					0.6 ± 0.2
B10 → AKR BMT 3週後	-	b	+	a	4.6 ± 0.3

図8 フローサイトメトリーによる骨髄移植キメラ胸腺におけるVβ6陽性T細胞のクローン消去解析

一方、I-E陰性系統のB10マウスがドナーの場合は、B10由来のAPC上にはI-E分子が発現されないためMls-1^a抗原を提示できず、Vβ6陽性T細胞の消去が生じない(図9左)。しかし、Mls-1^a抗原量が多い場合は、放射線抵抗性の胸腺上皮細胞も負の選択に関与することが後に判明した¹⁵⁾。同様の結果はごく最近も発表されている¹⁶⁾。

(3) プログラム死 (programmed cell death)

次に出来損ないのTリンパ球処理について触れる。T細胞の胸腺内分化の研究の過程で、NK細胞、T細胞の性格を併せ持つNKT細胞を同定した^{17,18)}。NKT細胞は、NKマーカーのNK1.1やT細胞マーカー(TCR)両者を発現する。ただし、NKT細胞のTCRレパートリーは限定されており、主として非多型性のCD1分子に提示される脂質抗原に反応することが後に判明した^{19,20)}。

マウスのNKT細胞をCD4⁺8⁺未熟胸腺細胞と混合すると、NKT細胞上のFasリガンド(L)と未熟胸腺細胞上のFasとの反応によって未熟胸腺細胞にdeath signalが入る(図10)。しかし自己免疫を起こすlprマウスではFas遺伝子異常のために、またlprマウスと類似の自己免疫病を発症するgldマウスにおいてはFasL遺伝子に点突然変異が生じ、この死の仕組みが機能しない¹⁸⁾。gldやlprマウスでは、異常リンパ球が胸腺内で除去されずに末梢に出現する。その結果、末梢リンパ組織で異常リンパ球が大増殖

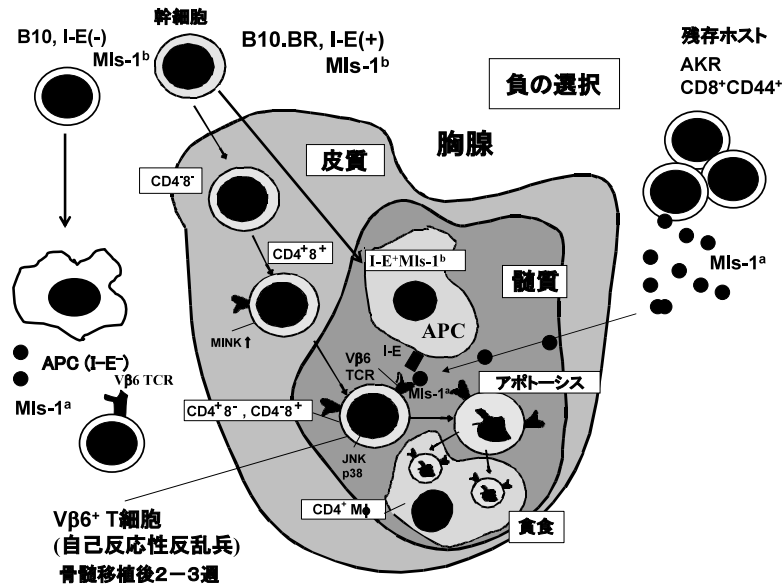


図9 胸腺内における負の選択モデル
胸腺髄質内 APC が重要である。

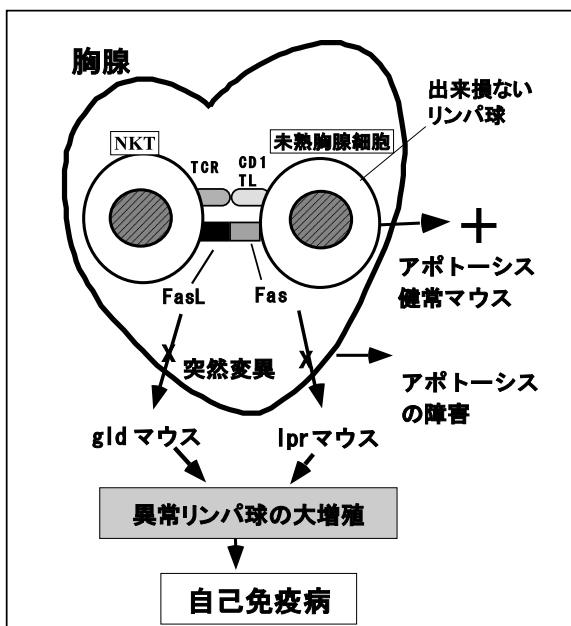


図10 NKT細胞によるCD4⁺8⁺胸腺細胞のアポトーシス誘導

し、最終的に自己免疫病によって早期に死亡すると考えられる (図10)。胸腺内ではTCR遺伝子の再構成に失敗するなど、役立たずのリンパ球が多数できる。正常マウスにおいては、NKT細胞は異常リンパ球を除去し、恒常性維持に貢献すると考えている。

このような異常は実験動物だけではなく、実際ヒトでもFas変異によって自己免疫を発症する例が報告された。また、自己免疫患者や、自己免疫モデルマウスの場合、NKT細胞が減少する症例が多数報告されている。通常で

は、負の選択の網からのがれた自己反応性T細胞は、末梢組織において自己抗原で持続的に活性化されてFasを発現し、FasL陽性NKT細胞によって除去されるが、これらの自己免疫疾患ではこのメカニズムが有効に働かないと考えられる。

5. 樹状細胞 (DC) と NKT 細胞間で働く ネガティブフィードバック

次にNKT細胞の機能修飾を応用した治療戦略の例を示す。DC上のCD1にNKT細胞の強力な抗原、 α -galactosylceramide (α -GalCer)を結合させてNKT細胞を刺激すると、超急性に大量のTh1、Th2タイプのサイトカインが産生される^{6,21)}。Th1タイプのIFN- γ はある種の感染防御、がん免疫などでは有効だが、特定の自己免疫疾患²²⁾、動脈硬化症などの増悪因子となる²³⁾。一方、Th2タイプのIL-4は、寄生虫感染では重要な働きを示すが、アレルギーの増悪因子となる。我々はDC機能を修飾して、NKT細胞の産生するサイトカインをコントロールするシステム開発を目指した。これらTh1、Th2反応を自由にコントロールできれば、多くの免疫疾患の治療につながる。

この実験ではあらかじめDCをIL-4またはIFN- γ で処理し、次にこの前処理DCと α -GalCerでNKT細胞を刺激し、産生されるサイトカインを定量した (図11)。その結果、Th2型のIL-4で処理したDCによって刺激されたNKT細胞からはTh1型のIFN- γ が、IFN- γ 処理DC刺激ではTh2型のIL-4が主として産生された^{21,24)}。つまりDCとNKT細胞間では、Th1、Th2サイトカインを介するネガティブフィードバックが働くことが判明した。

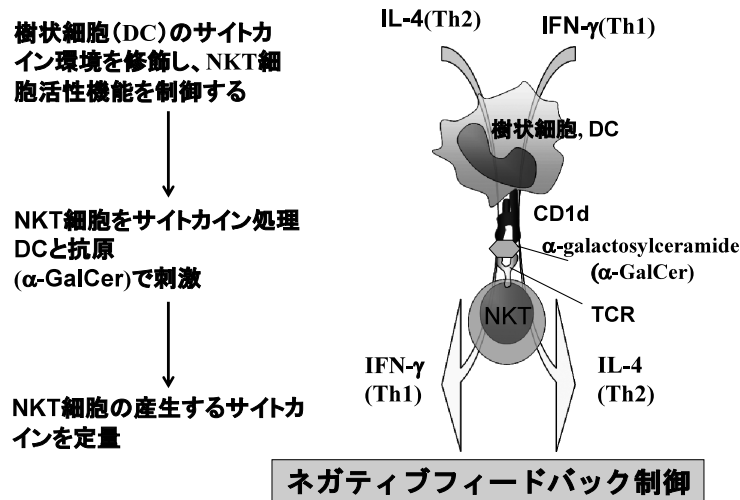


図11 サイトカインを介する樹状細胞 (DC) と NKT 細胞間のネガティブフィードバック機構

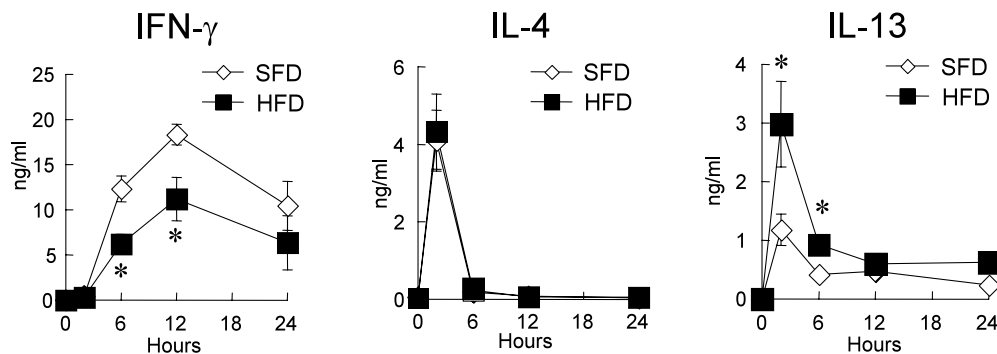


図12 高脂肪食による NKT 細胞の Th2 シフト (SFD: 標準食マウス; HFD: 高脂肪食マウス)

そこでこのフィードバックをがんの転移抑制に応用できないか調べた。マウスにあらかじめ IL-4 を投与し、次に α -GalCer と腎臓がんを静脈注射し、肺への転移数を定量した。無処置、または IL-4 単独投与群では肺に猛烈ながん転移が認められた。 α -GalCer 投与群では NKT 細胞活性化のため肺転移数が有意に抑えられたが、あらかじめマウスを IL-4 で処理し、NKT 細胞が IFN- γ を大量に産生するように処置したマウスでは、 α -GalCer 投与による腎臓がんの肺転移抑制がさらに強められた²¹⁾。 DC-NKT 細胞間のネガティブフィードバックに基づく免疫系の修飾は、種々の免疫異常疾患に応用可能と考えられる。

6. メタボリック症候群と NKT 細胞

近年、わが国において食事の西欧化とともにメタボリック症候群が話題になっている。我々は動脈硬化症食を摂取したマウスでは NKT 細胞が変性脂質抗原に反応して IFN- γ を産生し、動脈硬化症を悪化させることを報告している²³⁾。また、狭心症患者では末梢血液の NKT 細胞の割合が減少していることが判明した²⁵⁾。そこで、マウスにコレ

ステロールなどを添化した動脈硬化食ではなく、脂肪成分のみを増加させた高脂肪食を与えた。これらのマウスに α -GalCer を投与し、血中サイトカインを定量したところ、標準食マウスと比べ IFN- γ 産生量が低下、IL-13 量の増加が認められた (図 12)。すなわち、高脂肪食マウスでは動脈硬化食マウスと逆に Th1 反応が抑制され、Th2 側にシフトした NKT 細胞反応が誘導された²⁶⁾。同様の条件下にあるヒトの割合は、本邦ではますます増加すると思われる。 NKT 細胞の同定、 *in vitro* 機能の測定は比較的簡単にできる。 NKT 細胞の反応性シフト解析が、患者等の免疫状態を把握する指標として有効ではないかと考えている。

7. おわりに

小論では、胸腺における分化の過程で、T 細胞が後天的に自己認識機構を獲得するメカニズムを示した。また NKT 細胞は、まだ不明な点が多いが、造血系と免疫系の恒常性維持で重要な役割を果たすと同時に、多量の脂肪成分の食事摂取によって、免疫系に様々な影響を与えられられる。さらに最近、NKT 細胞の産生するオステオポ

ンチンの多様な役割が明らかになりつつある^{7,27)}。今後これら未解決の領域にチャレンジし、多くの難治性疾患の治療に結びつく方向の研究が必要と考えられる。

文 献

- 1) Good, R.A., Dalmaso, A.P., Martinetz, C., Archer, O.K., Pierce, J.C., & Papermaster, B.W. (1962) *J. Exp. Med.*, **116**, 773–803.
- 2) Good, R.A. (1991) *Immunology Today*, **12**, 283–287.
- 3) 小野江和則 (2008) 医科免疫学 (菊地, 上出, 小野江監修), pp. 19–70, 南江堂, 東京.
- 4) Harrington, L.E., Hatton, R.D., Mangan, P.R., Turner, H., Murphy, T.L., Murphy, K.M., & Weaver, C.T. (2005) *Nat. Immunol.*, **6**, 1123–1132.
- 5) Zinkernagel, R.M. & Doherty, P.C. (1974) *Nature*, **251**, 547–548.
- 6) Arase, H., Arase, N., Nakagawa, K., Good, R.A., & Onoé, K. (1993) *Eur. J. Immunol.*, **23**, 307–310.
- 7) Diao, H., Kon, S., Iwabuchi, K., Kimura, C., Morimoto, J., Ito, D., Segawa, T., Hamuro, J., Nakayama, T., Taniguchi, M., Yagita, H., Van Kaer L., Onoé, K., Denhardt, D., Rittling, S., & Uede, T. (2004) *Immunity*, **21**, 539–550.
- 8) Onoé, K., Fernandes, G., & Good, R.A. (1980) *J. Exp. Med.*, **151**, 115–132.
- 9) Onoé, K., Yasumizu, R., Oh-ishi, T., Kakinuma, M., Good, R.A., & Morikawa, K. (1981) *J. Exp. Med.*, **153**, 1009–1014.
- 10) Onoé, K., Yasumizu, R., Noguchi, M., Iwabuchi, K., Ogasawara, M., Kakinuma, M., Okuyama, H., Good, R.A., & Morikawa, K. (1985) *Immunobiology*, **169**, 60–70.
- 11) Onoé, K., Gotohda, T., Nishihori, H., Aranami, T., Iwabuchi, C., Iclozan, C., Morohashi, T., Ogasawara, K., Good, R.A., & Iwabuchi, K. (2003) *Transplant Immunol.*, **12**, 79–88.
- 12) Fukushi, N., Wang, B., Arase, H., Ogasawara, K., Good, R.A., & Onoé, K. (1990) *Eur. J. Immunol.*, **20**, 1153–1160.
- 13) Onoé, K., Arase, N., Arase, H., Takayanagi, T., Nishihori, H., Iwabuchi, K., Ogasawara, K., & Good, R.A. (1997) *Transplant Immunol.*, **5**, 75–82.
- 14) Arase-Fukushi, N., Arase, H., Ogasawara, K., Good, R.A., & Onoé, K. (1993) *J. Immunol.*, **151**, 4445–4454.
- 15) Arase, H., Arase, N., Ogasawara, K., Good, R.A., & Onoé, K. (1992) *Int. Immunol.*, **4**, 75–82.
- 16) McCaughy, T.M., Baldwin, T.A., Wilken, M.S., & Hogquist, K.A. (2008) *J. Exp. Med.*, **205**, 2575–2584.
- 17) Arase, H., Arase, N., Ogasawara, K., Good, R.A., & Onoé, K. (1992) *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **89**, 6506–6510.
- 18) Arase, H., Arase, N., Kobayashi, Y., Nishimura, Y., Yonehara, S., & Onoé, K. (1994) *J. Exp. Med.*, **180**, 423–432.
- 19) Kawano, T., Cui, J., Koezuka, Y., Toura, I., Kaneko, Y., Motoki, K., Ueno, H., Nakazawa, R., Sato, H., Kondo, E., Koseki, H., & Taniguchi, M. (1997) *Science*, **278**, 1626–1629.
- 20) van Kaer, L. (2007) *Curr. Opin. Immunol.*, **19**, 1–11.
- 21) Minami, K., Yanagawa, Y., Iwabuchi, K., Shinohara, N., Hara-bayashi, T., Nonomura, K., & Onoé, K. (2005) *Blood*, **106**, 1685–1693.
- 22) Miyamoto, K., Miyake, S., & Yamamura, T. (2001) *Nature*, **413**, 531–534.
- 23) Nakai, Y., Iwabuchi, K., Fujii, S., Ishimori, N., Watano, K., Mishima, T., Iwabuchi, C., Tanaka, S., Dashtsoodol, N., Nakayama, T., Taniguchi, M., Miyake, S., Yamamura, T., Kitabatake, A., Joyce, S., Van Kaer, L., & Onoé, K. (2004) *Blood*, **104**, 2051–2059.
- 24) Onoé, K., Yanagawa, Y., Minami, K., Iijima, N., & Iwabuchi, K. (2007) *Immunol. Res.*, **38**, 319–332.
- 25) Andoh, Y., Fujii, S., Iwabuchi, K., Yokota, T., Inoue, N., Nakai, Y., Mishima, T., Yamashita, T., Nakagawa, T., Kitabatake, A., Onoé, K., & Tsutsui, H. (2006) *Coron. Artery Dis.*, **6**, 523–528.
- 26) Miyazaki, Y., Iwabuchi, K., Iwata, D., Miyazaki, A., Kon, Y., Niino, M., Kikuchi, S., Yanagawa, Y., van Kaer, J., Sasaki, H., & Onoé, K. (2008) *Scand. J. Immunol.*, **67**, 230–237.
- 27) Diao, H., Iwabuchi, K., Li, L., Onoe, K., Van Kaer, L., Kon, S., Saito, Y., Morimoto, J., Denhardt, D.T., Rittling, S., & Uede, T. (2008) *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **105**, 15884–15889.