

# New aspects and development of innate type T cells

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2021-12-16 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: Watarai, Hiroshi メールアドレス: 所属:
URL	<a href="https://doi.org/10.24517/00064505">https://doi.org/10.24517/00064505</a>

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 3.0 International License.



## 【研究紹介】

## 自然T細胞の新しい展開

渡 会 浩 志

金沢大学医薬保健研究域医学系 幹細胞免疫制御学分野

## New aspects and development of innate type T cells

Hiroshi Watarai

T細胞は長らく主要組織適合遺伝子複合体 (major histocompatibility complex: MHC) 分子に提示されるペプチド抗原を認識し、様々な抗原に対応する「多様性に富んだ」細胞集団 (ヘルパーT細胞, キラーT細胞など) であると考えられてきた。ところが近年、糖脂質、脂質、リポペプチド、代謝物など多様な抗原がT細胞に認識されることが分かってきた。こうしたT細胞群は、最近になって自然免疫型T細胞 (自然T細胞: innate type T cells) と総称されるようになり、MHCクラスI, IIとは異なる抗原提示分子に提示される「一風変わった」抗原を認識する一群として明確化されつつある<sup>1), 2)</sup>。自然T細胞のT細胞抗原受容体 (T cell receptor: TCR) は偏ったレパトアの $\alpha\beta$ 鎖や $\gamma\delta$ 鎖で構成され、特定の病原体抗原を認識する例も多い。結核菌の脂質抗原を認識する一連のT細胞群はその代表例である<sup>3)</sup>。これらはヒトに存在し、マウスには存在しない抗原提示分子CD1a, CD1b, CD1cに提示される脂質などを認識するセミインバリエントな自然T細胞である。遺伝子再構成を経るにもかかわらず、病原体専用にあえて「多様性の低い」TCRをあらかじめ準備しておく戦略は、むしろ自然免疫におけるパターン認識受容体 (pattern recognition receptor: PRR) に近い。実際これらの自然T細胞は外界との接触面や組織に局在する上、メモリー型の表現型を有しその応答も迅速である。自然T細胞は、このような自然免疫と獲得免疫の中間的な性質を有することで、時空間的な生体防御網の弱点を補っているように見える。また、TCR非依存的にサイトカインなどの周辺環境にも応答して活性化できる能力は、抗原受容体をもたない自然リンパ球 (innate lymphoid cell: ILC) にも共通する。

自然T細胞の分化はT細胞と同じく胸腺で起こるとされ、あらかじめ生体防御の最前線 (消化管・肺粘膜、肝臓 (消化管の引き込み構造)、皮膚などの外界との境界に展開するバリア組織) に移住するように運命づけられ組織常在性をもつこと (接着分子・ケモカイン受容体の発現による)、その場に適したエフェクター機

能 (感染防御・変異細胞除去・組織修復など) が備わっている。しかしながらこれら自然T細胞の特性はどのようにして獲得されるのか不明な点が多い。選択リガンドとしての自己抗原が必要なはずであるものの、多くの自然T細胞に関してはまだ明確でない。末梢での維持、プライミングに寄与すると考えられる自己抗原の実体も不明である。

自然T細胞の研究や臨床応用の対象や標的としては、CD1d拘束性のインバリエント・ナチュラル・キラーT (invariant natural killer T: iNKT) 細胞やMR1 (MHC class I related protein) 拘束性の粘膜関連インバリエントT (mucosal-associated invariant T: MAIT) 細胞が代表として挙げられる。このうちiNKT細胞は、筆者が (株) キリンビール勤務時代に海綿由来の新規抗腫瘍化合物 $\alpha$ -ガラクトシルセラミド ( $\alpha$ -galactosylceramide:  $\alpha$ -GC, KRN7000)<sup>4)</sup>がiNKT細胞の糖脂質抗原であることが見いだされたことが契機となった<sup>5)</sup>。iNKT細胞のTCRは多様性に乏しく、TCR $\alpha$ 鎖はヒト (Va24-Ja18) でもマウス (Va14-Ja18) でも1種類のみである。その後、微生物由来の糖脂質抗原が次々と同定され、スフィンゴモナス属、ボレリアなどに由来する $\alpha$ 結合型の糖脂質を一連のリガンドとして生体防御反応や免疫制御を担うという位置付けの細胞である<sup>6)</sup>。ヘルパーT細胞はナイーブT細胞からエフェクター機能を獲得する際にTh1, Th2, Th17, T<sub>H</sub>のように機能に特化した細胞に分化するが、iNKT細胞には少なくともiNKT1, iNKT2, iNKT17のサブセットが存在し<sup>7)</sup>、胸腺分化段階で運命づけられている<sup>8), 9), 10)</sup>。上述のように胸腺内での分化成熟や末梢での維持には何らかの生体内糖脂質抗原を認識することが必要であるが、その詳細はよくわかっていない<sup>11)</sup>。一方、MAIT細胞に対するMR1に提示されるリガンドが同定されたのは比較的最近で、葉酸 (ビタミンB9) の光分解産物である6-formylpterin (6-FP) などの拮抗性リガンドはMAIT細胞を活性化せず、細菌や真菌由来のリボフラビン (ビタミンB2) 生合成経路中間体は活性化能がある<sup>12)</sup>。MAIT細

胞のTCRも、TCR $\alpha$ 鎖はヒト (*Va7.2-Ja33*) でもマウス (*Va19-Ja33*) でも多様性に乏しい。iNKT細胞と異なり無菌飼育下のマウスにMAIT細胞は存在せず、常在菌がリボフラビン合成経路依存性にMAIT細胞の分化や増殖を促す<sup>13)</sup>。この事実は微生物由来のMR1リガンドが胸腺における正の選択に直接関わることも示しており興味深い。MAIT細胞では主にMAIT1とMAIT17が主要なサブセットであること、MAIT細胞のリガンドが明らかになったことで、肺炎桿菌、大腸菌、マイコバクテリウム・アプセサス、レジオネラ菌などの排除を促進することも明らかとなってきた。

このように、自然T細胞は、古典的MHC拘束性T細胞のルールを大きく逸脱しており、例外も多い。このような例外を許容し柔軟に選択することで、生体が生存のために反応すべき、しかし従来のやり方では認識できない「一風変わった」抗原に対する活性化能を獲得できたのかもしれない。実際、自然T細胞や拘束分子には種差も大きくそれぞれの種を脅かした病原体に特

化した合目的な進化を遂げているようにも見える。具体的には、iNKT細胞はマウスに多くヒトに少ない一方、MAIT細胞は逆である。また、マウスはCD1a, CD1b, CD1cを持たないが、ヒト分子のトランスジェニックマウスによって、これら分子拘束性の自然T細胞を人為的に誘導することも可能である<sup>14)</sup>。

疾患とのかかわりに関する知見も蓄積している。多様なヒト白血球抗原 (human leukocyte antigen: HLA) ハプロタイプと対称的に、自然T細胞の抗原提示分子には個体差が少ないことから、臨床応用におけるハードルは著しく低く実際に様々な試みが進行中である。例えば、iNKT細胞のリガンドであるKRN7000のアジュバント効果を利用して感染症のみならず肺がんや頭頸部がんの臨床試験が進められている<sup>15), 16)</sup>。iNKT細胞はマウスに比べヒトで少ない傾向にあり、特にがん患者においては顕著であるため、iNKT細胞補充療法を目指して、iPS細胞からiNKT細胞を効率的に分化誘導させる技術を開発し<sup>17)</sup>、頭頸部がんを対象とした臨床試

表1.  $\alpha\beta/\gamma\delta$ 型 CD1 MR1 拘束性・反応性T細胞一覧

抗原提示分子		対応細胞	TCR	天然リガンド	天合成リガンド
CD1a	ヒト	CD1a拘束性 $\alpha\beta$ T	diverse	皮脂, 脂質, LPC, DDM	スクアレン・ワックスエステル
		CD1a拘束性 $\gamma\delta$ T	TRDV1	phosphatidyl ethanolamine	
	マウス			(-)	
CD1b	ヒト	CD1b拘束性 $\alpha\beta$ T	diverse	スルホ糖脂質	
		GEM T	TRAV1-2_TRAJ9	GMM	
		LDN5-like T	TRBV4-1	GMM	
	マウス			(-)	
CD1c	ヒト	CD1c拘束性 $\alpha\beta$ T	diverse	脂質	ホスホミコケチド・メチルリゾホスファチジン酸
		CD1c拘束性 $\gamma\delta$ T	TRDV1	脂質	
	マウス			(-)	
CD1d	ヒト	type I NKT (iNKT)	TRAV10_TRAJ18/TRBV25	$\alpha$ -GC	$\alpha$ -GC, OCH, $\alpha$ -carba-GC, $\alpha$ -C-GC
		type II NKT	?	sulfatide	PPBFs
		CD1d拘束性 $\gamma\delta$ T	?	$\alpha$ -GC, sulfatide	
	マウス	type I NKT (iNKT)	Trav11_Traj18/Trbv13, 29, 1	$\alpha$ -GC	$\alpha$ -GC, OCH, $\alpha$ -carba-GC, $\alpha$ -C-GC
		type II NKT	?	sulfatide	PPBFs
	CD1d反応性 $\gamma\delta$ T	?	cardiolipin		
MR1	ヒト	MAIT	TRAV1-2_TRAJ33, 12, 20/TRBV6, 20	リボフラビン・ホルミルプテリン	5-OP-RU, 5-OE-RU
		MR1 $\alpha$ 3-docking $\gamma\delta$ T	diverse	MR1 $\alpha$ 3	
	マウス	MAIT	Trav1_Traj33/Trbv19, 13	リボフラビン・ホルミルプテリン	5-OP-RU, 5-OE-RU

文献2) を図表を参考に改変・追記した。略語は次の通り。LPC: lysophosphatidylcholine, DDM: dideoxymycobactin, GEM: germline- encoded mycolyl lipid-reactive, GMM: glucose monomycolate, OCH: (2S, 3S, 4R)-1-O-( $\alpha$ -D-galactopyranosylamino)-N-hexacosanoyl-2-amino-1, 3, 4-nonanetriol, PPBFs: phenyl pentamethyldihydrobenzofuran sulfonates, 5-OP-RU: 5-(2-oxopropylideneamino)-6-D-ribitylaminouracil, 5-OE-RU: 5-(2-oxoethylideneamino)-6-D-ribitylaminouracil

験を開始し、安全性・有効性を確認している段階である。MAIT細胞は多くの免疫疾患における関与が指摘されている。多発性硬化症 (multiple sclerosis: MS), 全身性エリテマトーデス (systemic lupus erythematosus: SLE), 強直性脊椎炎 (ankylosing spondylitis: AS), 潰瘍性大腸炎 (ulcerative colitis: UC), リウマチ性多発筋痛症 (polymyalgia rheumatic: PMR), 気管支喘息, サルコイドーシスなどの患者で末梢血中MAIT細胞は減少している (恐らく炎症局所に集積しているため) が, 残存するMAIT細胞の活性化状態は亢進しており, 疾患活動性や重症度と関連している<sup>18)</sup>。ウイルス感染でもMAIT細胞の病態への関与が示唆されており, インフルエンザ感染ではMAIT細胞の欠損により重症化する。COVID-19患者では血中のMAIT細胞の活性化マーカーの発現, IL-17A, TNF, Granzyme Bの産生が亢進している<sup>19)</sup>。

iNKT細胞やMAIT細胞は感染症, がん, 免疫疾患以外にも2型糖尿病や肥満などとの関連性が示されている<sup>20)</sup>。このように自然T細胞分野では新たな発見が相次いでおり, 存在意義や治療標的となりつつある今, 生物学的にも臨床的にもその興味は尽きない。

## 謝 辞

これまでご指導いただきました多くの先生方, 共同研究者の先生方にこの場をお借りして深謝いたします。寄稿の機会を与えていただきました金沢大学十全医学会に御礼申し上げます。

## 参 考 文 献

- 1) Bendelac A, Bonneville M, Kearney JF. Autoreactivity by design: innate B and T lymphocytes. *Nat Rev Immunol* 1(3): 177-186, 2001
- 2) Godfrey DI, Uldrich AP, McCluskey J, et al. The burgeoning family of unconventional T cells. *Nat Immunol* 16(11): 1114-1123, 2015
- 3) Legoux F, Salou M, Lantz O. Unconventional or preset  $\alpha\beta$  T cells: Evolutionarily conserved tissue-resident T cells recognizing nonpeptidic ligands. *Annu Rev Cell Dev Biol* 33: 511-535, 2017
- 4) Natori T, Koezuka Y, Higa T. Agelasphins, novel  $\alpha$ -galactosylceramides from the marine sponge *Agelas mauritanus*. *Tetrahedron Lett* 34: 5591-5592, 1993
- 5) Kawano T, Cui J, Koezuka Y, et al. CD1d-restricted and TCR-mediated activation of valpha14 NKT cells by glycosylceramides. *Science* 278(5343): 1626-1629, 1997
- 6) Crosby CM, Kronenberg M. Tissue-specific functions of invariant natural killer T cells. *Nat Rev Immunol* 18(9): 559-574, 2018
- 7) Terashima A, Watarai H, Inoue S, et al. A novel subset of mouse NKT cells bearing the IL-17 receptor B responds to IL-25 and contributes to airway hyperreactivity. *J Exp Med* 205(12): 2727-2733, 2008
- 8) Watarai H, Sekine-Kondo E, Shigeura T, et al. Development and function of invariant natural killer T cells producing Th2- and Th17-cytokines. *PLoS Biol* 10(2): e1001255, 2012
- 9) Dashtsoodol N, Shigeura T, Aihara M, et al. Alternative pathway for the development of  $V\alpha 14^+$  NKT cells directly from CD4<sup>+</sup> CD8<sup>-</sup> thymocytes that bypasses the CD4<sup>+</sup> CD8<sup>+</sup> stage. *Nat Immunol* 18(3): 274-282, 2017
- 10) Bortoluzzi S, Dashtsoodol N, Engleitner T, et al. Brief homogeneous TCR signals instruct common iNKT progenitors whose effector diversification is characterized by subsequent cytokine signaling. *Immunity* 54(11): 1-17, 2021
- 11) Kain L, Webb B, Anderson BL, et al. The identification of the endogenous ligands of natural killer T cells reveals the presence of mammalian  $\alpha$ -linked glycosylceramides. *Immunity* 41(4): 543-554, 2014
- 12) Kjer-Nielsen L, Patel O, Corbett AJ, et al. MR1 presents microbial vitamin B metabolites to MAIT cells. *Nature* 491(7426): 717-723, 2012
- 13) Chen Z, Wang H, D'Souza C, et al. Mucosal-associated invariant T-cell activation and accumulation after in vivo infection depends on microbial riboflavin synthesis and co-stimulatory signals. *Mucosal Immunol* 10(1): 58-68, 2017
- 14) Felio K, Nguyen H, Dascher CC, et al. CD1-restricted adaptive immune responses to Mycobacteria in human group 1 CD1 transgenic mice. *J Exp Med* 206(11): 2497-2509, 2009
- 15) Motohashi S, Nagato K, Kunii N, et al. A phase I-II study of alpha-galactosylceramide-pulsed IL-2/GM-CSF-cultured peripheral blood mononuclear cells in patients with advanced and recurrent non-small cell lung cancer. *J Immunol* 182(4): 2492-2501, 2009
- 16) Kunii N, Horiguchi S, Motohashi S, et al. Combination therapy of in vitro-expanded natural killer T cells and alpha-galactosylceramide-pulsed antigen-presenting cells in patients with recurrent head and neck carcinoma. *Cancer Sci* 100(6): 1092-1098, 2009
- 17) Watarai H, Fujii S, Yamada D, et al. Murine induced pluripotent stem cells can be derived from and differentiate into natural killer T cells. *J Clin Invest* 120(7): 2610-2618, 2010
- 18) Chiba A, Murayama G, Miyake S. Mucosal-associated invariant T cells in autoimmune diseases. *Front Immunol* 9: 1333, 2018
- 19) Flament H, Rouland M, Beaudoin L, et al. Outcome of SARS-CoV-2 infection is linked to MAIT cell activation and cytotoxicity. *Nat Immunol* 22(3): 322-335, 2021
- 20) Ren Y, Sekine-Kondo E, Shibata R, et al. A novel mouse model of iNKT cell-deficiency generated by CRISPR/Cas9 reveals a pathogenic role of iNKT cells in metabolic disease. *Sci Rep* 7(1): 12765, 2017