

<招 請 講 演>

結核病に見られる免疫応答とヘルパー T 細胞の多様性

(国立大学法人 千葉大学) 徳久 剛史

招請講演

結核病に見られる免疫応答とヘルパー T 細胞の多様性

徳久 剛史 (国立大学法人 千葉大学)

結核菌に対する免疫応答は、CD4陽性ヘルパー T 細胞の一つである Th1細胞がIL-2やIFN- γ などのサイトカインを産生し、マクロファージなどの自然免疫系細胞を活性化することにより誘導されるIV型アレルギーが中心となっています。結核菌の感染時にはTh2細胞も誘導されますが、Th2細胞から産生されるIL-4やIL-5により活性化された好酸球や好塩基球などによるIV型アレルギーは見られません。しかし、このTh2細胞はIL-4以外にもIL-10を産生することにより、結核病におけるTh1細胞やマクロファージの活性化を抑制しています。

これらのTh1細胞やTh2細胞は、CD4陽性の成熟 T 細胞が抗原提示細胞から産生されるIL-12やIL-4の刺激を受けて分化します。結核菌の感染では、結核菌を取り込んだマクロファージなどが抗原提示細胞として主にIL-12を産生することにより、Th1細胞が優位に誘導されてきます。逆にアトピー体質の人では遺伝的にTh2細胞への分化が優位になっていると考えられており、ツベルクリン反応などは減弱することが知られています。

Th1細胞やTh2細胞はまた、IFN- γ やIL-4などのサイトカインを産生することにより成熟 B 細胞の抗体産生をヘルプします。特にTh2細胞は多量のIL-4を産生することから、即時型アレルギー (I型アレルギー)の主役であるIgE抗体の産生に大きく関与しています。IL-4刺激は、成熟 B 細胞内で抗体遺伝子にIgMからIgEへのクラススイッチを誘導するからです。しかし、結核病においてはTh2細胞の分化誘導が弱いためアナフィラキシーなどは見られません。また、Th1細胞が産生するIFN- γ はIgMからIgGへのクラススイッチを誘導することから、特異的なIgG抗体の産生もみられますが、抗原抗体複合物に由来するIII型アレルギーは見られません。

一般に血中IgG抗体は、生体内に侵入した異物と反応した成熟 B 細胞がヘルパー T 細胞のヘルプを受けて活性化した後産生されます。この成熟 B 細胞が活性化する場がリンパ濾胞中に形成される胚中心 (Germinal Center) であることが明らかにされました。胚中心では、高親和性の抗体を産生する胚中心 B 細胞がヘルパー T 細胞のヘルプを受けて増殖し、IgM

からIgGへクラススイッチして、免疫記憶 B 細胞に分化します。最近になって、胚中心 B 細胞をヘルプする新たなCD4陽性ヘルパー T 細胞が同定されました。このヘルパー T 細胞は、胚中心が形成されるリンパ濾胞 (Follicle) への移動に必要なケモカインの受容体であるCXCR5を細胞表面に持つことから、Th1細胞やTh2細胞と区別され、濾胞ヘルパー T (Tfh: follicular helper T) 細胞と呼ばれます。

ウイルスなどの感染症に対する予防法としては、特異的なIgG抗体の産生を目的としたワクチンが作製されています。そのワクチン効果は、Tfh細胞の分化誘導を担う抗原提示細胞である樹状細胞の活性化の程度に大きく影響されます。結核菌は免疫学研究において、この樹状細胞の活性化を介して抗体産生を増強させるアジュバント (CFA) として使われていることから、特異的なIgG抗体の産生が見られます。その中でも結核菌のグライコリッピド (TBGL) に対するIgG抗体は結核感染の簡易診断に用いられます。しかし、このような特異的なIgG抗体には結核病に対する治療効果は見られません。実際に結核ワクチンとして使われているBCGはTh1細胞の誘導を目的としています。

このようにCD4陽性ヘルパー T 細胞にはTfh細胞、Th1細胞やTh2細胞など多様性があり、感染症に対するワクチン開発においては、その予防に最適なヘルパー T 細胞の効率的な分化誘導が重要になります。その分化誘導を決定づける抗原提示細胞の種類も生体内での感染部位により決まります。さらに抗原提示細胞により産生されるサイトカインの種類も感染菌からの刺激を受けるToll様受容体 (TLR1 ~ 10) の種類などにより決まります。そのため効果的なワクチンの開発には、生体内のどのような部位の細胞を抗原提示細胞とするかや、どのようなTLRに対する刺激により活性化させるかなどが重要となります。このような生体内での誘導部位を考慮したCD4陽性ヘルパー T 細胞群の分化制御に関する研究成果は、ウイルスや結核病などの感染症や喘息などのアレルギー疾患ばかりでなく、CD8陽性キラー T 細胞を用いたがんの免疫療法などへの新たな治療法の開発に道を拓くと考えられます。