

#### c) 能動的抑制

抗原に遭遇した T 細胞, 特に CD4<sup>+</sup>T 細胞は, 起炎性 T 細胞および抗炎症性 T 細胞の両サブセットへと分化する。起炎性 T 細胞は Th1 サブセットに属し, IL-2 やインターフェロン- $\gamma$  (IFN $\gamma$ ) を産生して, オプソニン作用のある抗体の産生を増強しマクロファージを活性化して, 局所炎症や臓器破壊を惹起する。一方, 持続性の抗原刺激に反応して Th1 より遅れて誘導される Th2 サブセットは, IL-4 や IL-5 を産生し IgE 産生や好酸球活性化を増強するとともに, Th1 により活性化されたマクロファージを抑制する。重要な点は, この両サブセットは互いに他の活性化と分化を抑制することである。

自己組織に対しても破壊的に作用するのは起炎性の Th1 であり, 持続性の自己抗原刺激により惹起された Th2 がこれを抑制することが実験的に示されている。このように, 末梢自己抗原に特異的な Th1 タイプの CD4<sup>+</sup>T 細胞が, 持続性の自己抗原刺激により惹起された Th2 タイプの CD4<sup>+</sup>T 細胞により能動的に抑制される機構が存在する。

### 4. B 細胞の自己トレランスの機構

#### 1) 中枢性トレランス

T 細胞の場合と同様に, B 細胞においても, 中枢性リンパ臓器(骨髄)で未熟 B 細胞が自己抗原を認識すると抗原に対する反応の阻止が起きる。この中枢性トレランスに感受性のある B 細胞は表面 IgM 陽性 B 細胞である。対応する抗原に骨髄内で遭遇しなかった未熟 B 細胞は, 成熟して IgM+IgD を発現して, 末梢へと移行する。

#### 2) 末梢性トレランス

B 細胞が認識して抗体を産生する抗原には T 細胞依存性抗原と非依存性抗原とがある。後者に対する末梢性 B 細胞トレランスには抗原の性格が関与し, 多価抗原(抗原決定基を多数保有する抗原分子)に高親和性で結合する B 細胞クローンがトレランスに感受性である。ABO 血液型物質等の糖脂質は代表的な多価抗原であり, 自己の血液型物質に対するトレランスがこれで説明される。一方, T 細胞依存性抗原に特異的な B 細胞クローンが存在しても, その抗原に対するヘルパー T 細胞のトレランスによって高親和性病的抗体の産生には至らず, 事実上, B 細胞トレランスが成立する。

#### 3) B 細胞の自己トレランスの機構

Tg マウスの実験から, B 細胞の自己トレランスの機構にアネルギーおよび除去のいずれも存在することが明らかになっている。

##### a) アネルギー

卵白リゾチーム(hen egg lysozyme: HEL)遺伝子を導入発現させた Tg マウスおよび抗 HEL 抗体遺伝子を B 細胞に強制発現させた Tg マウスを交配させると, 両者のダブル Tg マウスがで

きる。このマウスでは HEL が可溶性自己蛋白として存在し, また, すべての B 細胞が抗 HEL 抗体を発現するはずである。しかし, このマウスでは, 末梢の大半の成熟 B 細胞の表面に抗 HEL 抗体が発現しているにもかかわらず, 血清中には抗 HEL 抗体は検出されず, HEL を外から免疫しても抗 HEL 抗体産生は起きなかった。しかし, このダブル Tg マウスの脾細胞を正常マウスに移入して HEL を外から免疫すると抗 HEL 抗体産生がみられることから, 自己抗原(HEL)に反応性のある B 細胞が可逆的なアネルギーになっていることがわかる(図 I-1-4)。

##### b) クローン除去

H-2K<sup>b</sup> という MHC クラス I に対する抗体遺伝子の Tg マウスを H-2<sup>d</sup> マウスで作製すると, B 細胞は成熟して抗 H-2K<sup>b</sup> 抗体を産生する。しかし, この Tg マウスを H-2<sup>b</sup> マウスで作製すると, 末梢 B 細胞は減少し生存する B 細胞も抗 H-2K<sup>b</sup> 抗体を産生しない。この Tg マウスでは, H-2K<sup>b</sup> 反応性の未熟 B 細胞が細胞表面の H-2K<sup>b</sup> 分子と反応してクローン除去に至っている(図 I-1-5)。

先述の HEL/抗 HEL 抗体ダブル Tg マウスにおいて, HEL が膜結合性蛋白として細胞表面に発現するように HEL 遺伝子を構築すると, HEL 反応性 B 細胞が不可逆的なクローン除去に至る。この 2 つの例のように, 膜表面抗原は多価抗原として B 細胞表面の抗原レセプターと高親和性に結合してクローンの除去を起こすようである。

##### c) 制御機構からの逃避

自己赤血球表面抗原に反応性の B 細胞も, 前述したクローン除去の機構でトレランスになる。しかし, これらの制御機構から逃避した B 細胞は, 自己抗体を産生する。

New Zealand Black (NZB) マウスは全例が抗赤血球自己抗体を産生し自己免疫性溶血性貧血を起こす。NZB マウス由来の単クローン性抗赤血球自己抗体(IgM)遺伝子の H 鎖および L 鎖のそれぞれの Tg マウスの交配により, 抗赤血球抗体 Tg マウスが作製された。この Tg マウスでは約半数に抗赤血球抗体産生と, それによる自己免疫性溶血性貧血がみられた。発病 Tg マウスの骨髄, 脾臓, リンパ節には抗赤血球抗体陽性 B 細胞は存在せず, このような自己反応性 B 細胞はクローン除去を受けていた。しかし, 発病 Tg マウスの腹腔内には抗赤血球抗体陽性 B 細胞が生存し, 溶血性貧血の程度に相関した抗赤血球抗体の産生を認めた。この腹腔 B 細胞の大半は自己再生能の強い CD5<sup>+</sup>B 細胞であった。これらのことから, 中枢性トレランスから免れて末梢に移行した抗赤血球抗体陽性 B 細胞の一部が赤血球の存在しない腹腔内へまぎれ込み, クローン除去やアネルギーから逃避して, 特に自己再生能の強い CD5<sup>+</sup>B 細胞だけが生き残って自己抗体産生に至ったと思われる。

以上, T 細胞および B 細胞における自己トレランスについて述べたが, これらを表 I-1-1 に要約する。

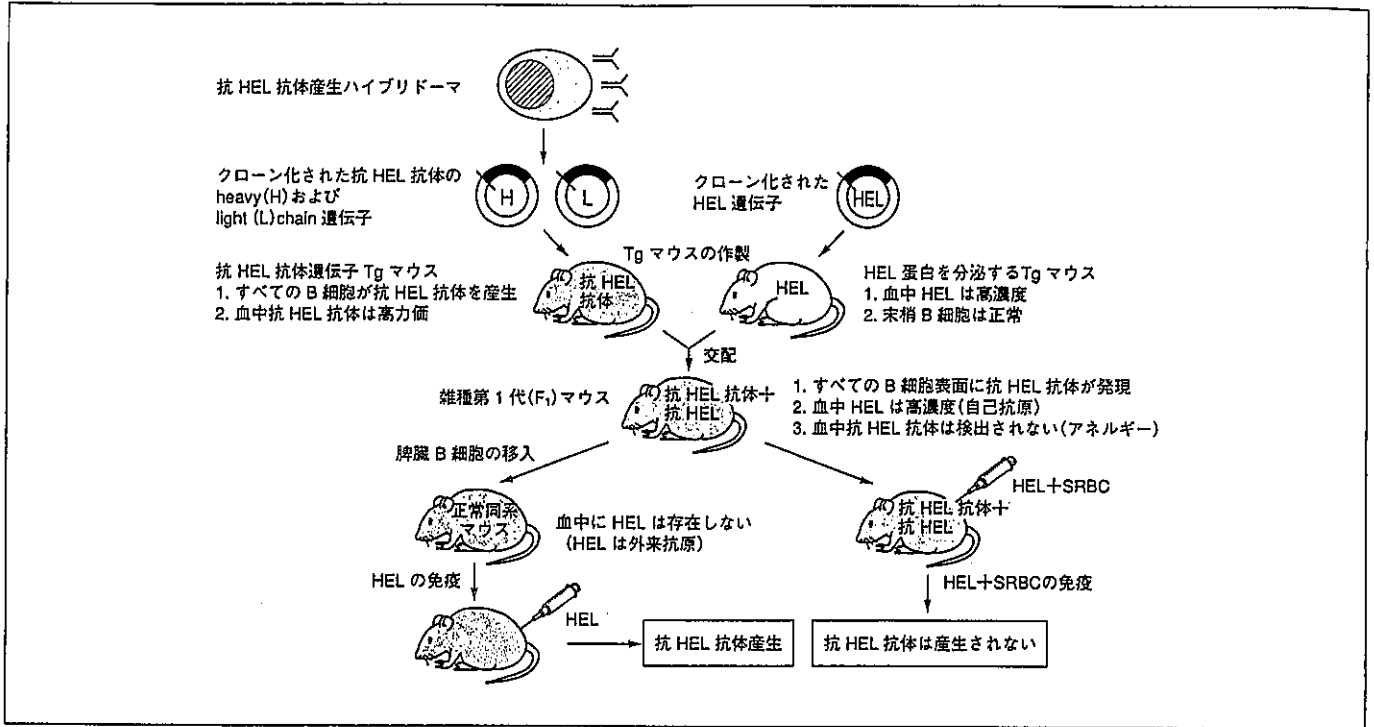


図 I-1-4 可溶性自己抗原に特異的な自己抗体を発現する B 細胞はアレルギーの状態となる  
卵白リゾチーム (hen egg lysozyme: HEL) 遺伝子を導入・発現させた Tg マウス, および抗 HEL 抗体遺伝子を B 細胞に強制発現させた Tg マウスを交配させると, 両者のダブル Tg マウスができる。このマウスでは HEL が可溶性自己抗原として存在し, またすべての B 細胞が抗 HEL 抗体を発現する筈である。確かにこのマウスでは, 末梢の大半の成熟 B 細胞の表面に抗 HEL 抗体が発現している。しかし, それにもかかわらず, 血清中には抗 HEL 抗体は検出されなかった。このマウスにはヒツジ赤血球 (SRBC) を認識するヘルパー T 細胞が存在するので, HEL と SRBC を結合させたものを外から免疫したところ, それでも抗 HEL 抗体産生は起きなかった (右下図)。しかし, このダブル Tg マウスの脾細胞を正常同系マウスに移入して HEL を外から免疫すると, 抗 HEL 抗体産生が見られた (左下図)。これらのことから, 可溶性自己抗原 (HEL) に反応性のある B 細胞が, 可逆的なアレルギーになっていたことがわかる。

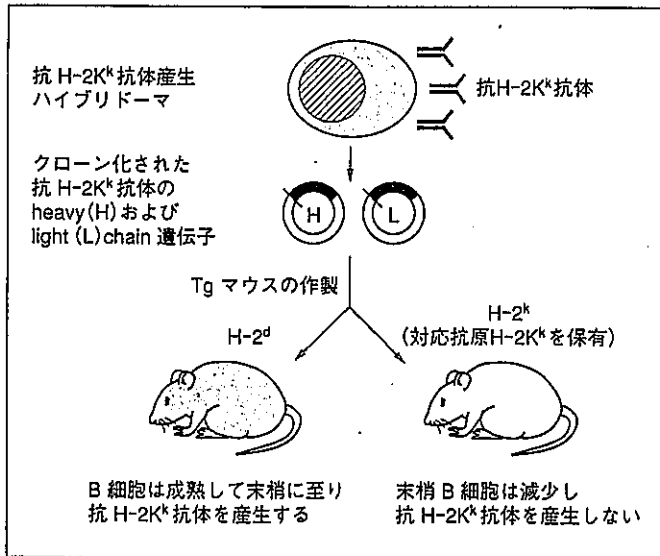


図 I-1-5 膜表面の自己抗原に特異的な B 細胞は成熟段階で除去される  
クラス II MHC はすべての細胞の膜表面に発現している。H-2 K<sup>k</sup> というクラス II MHC 分子に対する抗体遺伝子の Tg マウスを H-2<sup>d</sup> マウスで作製すると, B 細胞は成熟して抗 H-2 K<sup>k</sup> 抗体を産生する (左)。しかし, この Tg マウスを H-2<sup>k</sup> で作製すると, 末梢 B 細胞は減少し, 生存する B 細胞も抗 H-2 K<sup>k</sup> 抗体を産生しない (右)。この Tg マウスでは, H-2 K<sup>k</sup> 反応性の未熟 B 細胞が, 成熟段階で細胞表面の H-2 K<sup>k</sup> 分子と反応してクローン除去に至っている。

表 I-1-1 T 細胞と B 細胞における自己トレランス (文献 3) より改変)

	T 細胞トレランス	B 細胞トレランス
主要なトレランス誘導場所	胸腺 (皮質) および末梢	骨髄および末梢 (?)
トレランス誘導に対する感受性の高い成熟過程	CD4 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup> T 細胞 (TCR <sup>low</sup> CD3 <sup>low</sup> )	膜表面 IgM <sup>+</sup> IgD <sup>+</sup> B 細胞
トレランス誘導刺激	中枢性トレランス ・高親和性抗原/MHC ・骨髄由来の胸腺内抗原提示細胞 末梢性トレランス ・costimulator を欠損した抗原提示細胞からの抗原提示	高親和性抗原の結合 ・多価抗原 ・ヘルパー T 細胞からのヘルプ欠如
トレランスの機序 ・クローン除去 ・アレルギー	アポトーシス IL-2 遺伝子の転写阻害	アポトーシス 表面免疫グロブリンの減少
トレランスの持続 トレランス誘導のための抗原濃度	長期間持続 比較的低濃度	比較的短期間 比較的高濃度

## 5. 自己トレランスの破綻と自己免疫

### 1) 中枢性トレランスの破綻

正常のリンパ球成熟過程で起きるはずの自己反応性クローンの除去/不活化という負の選択が起きなければ、自己に対する病的応答が惹起されるはずである。しかし、この異常が実際のヒトまたは実験動物の自己免疫病で起きているという証拠はない。ただし、MHC 遺伝子が胸腺での T 細胞の正の選択に影響を与えて、これが将来の自己免疫に関与する可能性は示されている。例えば、関節リウマチ *rheumatoid arthritis* (RA) における HLA-DR4 の shared epitope がその例である。

RA 患者においては HLA-DR4 ハプロタイプの陽性率が健康者のそれよりも有意に高い。なかでも HLA-DR の  $\beta$  鎖の 70 番目から 74 番目のアミノ酸がグルタミン-リジン-アルギニン-アラニン-アラニンという配列をとる遺伝子型を有する患者が多い。この配列を shared epitope という。DR $\beta$  鎖の 70 番目から 74 番目の部分は抗原結合部の端にあたる部分で、対応する T 細胞のレパトアに影響を与える。近年、shared epitope の配列が大腸菌蛋白や EB ウイルス蛋白の一部にも存在することが見出された。このことから、shared epitope を有する RA 患者では、あるレパトアの T 細胞が胸腺で正の選択を受け末梢へ到達し、何らかの感染を契機に活性化されて滑膜炎の発症につながる機序が推定されている。

### 2) 末梢性トレランスの破綻

#### a) 末梢性 T 細胞トレランスの破綻

自己反応性 T 細胞のアネルギーが解除されると末梢の自己抗原に対する T 細胞応答が生じる。多くの末梢自己抗原は co-stimulator を欠く抗原提示細胞により CD4<sup>+</sup>T 細胞に提示されるため、T 細胞にアネルギーをもたらしている。したがって、co-stimulator を発現するほどに活性化された抗原提示細胞は末梢性トレランスの破綻を招く。この状態は感染や局所炎症で引き起こされる。また、アネルギーに陥った T 細胞を IL-2 存在下で刺激すると反応性が回復することから、局所炎症はこのような機序をも介して末梢性トレランスの破綻をきたすと思われる。また、アジュバントとして知られる物質はマクロファージを活性化して co-stimulator を発現させる。実験的自己免疫性臓器炎の多くは、自己抗原を強力なアジュバントとともに免疫することによって動物に発症させることができる。

もう一つの末梢性トレランスの破綻機序はクローン除去の欠損である。前述したように、末梢自己抗原に反応性を有する CD4<sup>+</sup>T 細胞が自己抗原刺激により活性化されると Fas 分子を表現する。これにより、調節性 T 細胞表面の FasL 分子からのアポトーシスのシグナルを受け、細胞死に至る(活性化による T 細胞死)。この Fas/FasL 系に欠損があると自己反応性 T 細胞の蓄積が起き自己免疫疾患が発症する。マウスでは Fas 遺伝子の機能欠損変異として *lpr*、FasL 遺伝子の機能欠損変異として *gld* が知られる。これらのいずれかをホモでもつマウス、例えば MRL-*lpr/lpr* マウスや MRL-*gld/gld* マウスは、CD4-CD8-T 細胞の蓄積による全

身リンパ節腫脹とともに、種々の自己抗体産生、糸球体腎炎、関節炎、血管炎等の全身性エリテマトーデス様症状を発症する。

#### b) 末梢性 B 細胞トレランスの破綻

T 細胞のアネルギーがない状態で抗原を認識した自己反応性 B 細胞はアネルギーになっている。かかる B 細胞がヘルパー T 細胞で刺激されることによって B 細胞トレランスの破綻が起きる。一方、ヘルパー T 細胞のトレランスにより自己反応性 B 細胞が抗体産生へ向かわない状態も、適当なヘルパー T 細胞の出現により打破される。このような T 細胞の一つは、同じ自己抗原に特異的なヘルパー T 細胞である。これ以外にも、自己抗原と外来抗原とが同一分子上に乗っているような多価抗原の刺激によって、外来抗原特異的なヘルパー T 細胞により自己抗原特異的な B 細胞が活性化され、トレランスの破綻が起きる。

トレランスとその破綻の分子機構は近年の分子生物学・遺伝子工学の発展により解明が進んだ。今後、これらを応用した自己免疫病の治療の進歩が期待される。

(尾崎承一)

### 文 献

- 1) Davidson A, Diamond B: Autoimmune diseases. *N Engl J Med* 345: 340-350, 2001
- 2) Peakman M, Vergani D: Tolerance and mechanisms of autoimmunity. *Basic and Clinical Immunology*, Churchill Livingstone, New York, 1997, p 117-130
- 3) Abbas AK, Lichtman AH and Pober JS: Self-tolerance and autoimmunity. *Cellular and Molecular Immunology*, 2nd ed (Abbas AK et al eds), WB Saunders, Philadelphia, 1994, p 376-392
- 4) Goodnow CC, Cyster JG, Hartley SB et al: Self-tolerance checkpoints in B lymphocyte development. *Adv Immunol* 59: 279-368, 1995
- 5) Lenschow DJ, Walunas TL, Bluestone JA: CD28/B7 system of T cell costimulation. *Ann Rev Immunol* 14: 233-258, 1996

## 2. 免疫疾患と T 細胞

獲得免疫系 acquired immunity の主たる目的の一つは、免疫原(細菌、ウイルス等の外来抗原)の多様性に対応し、かつ抗原特異的な免疫応答を、効率よく誘導することである。この獲得免疫系の最も重要な特徴である抗原特異性を決定しているのが、T 細胞である。したがって、免疫系(特に獲得免疫系)が関与していると考えられている、自己免疫疾患やアレルギー疾患、免疫性神経疾患、癌免疫においては、T 細胞の重要性が認識されている。したがって、これらの免疫疾患で T 細胞が、具体的にどのような抗原を認識して、どのように病態形成に関わるのかという問題が明らかにされなければ、正しい病態の理解に、そしてさらに単なる免疫抑制薬だけでなく、T 細胞の抗原特異性を生かした、より特異性の高い副作用の少ない治療を展開することができないであろう