

## 特別講演

主催 埼玉医科大学 リウマチ・膠原病科, 後援 埼玉医科大学 卒後教育委員会  
平成18年12月20日 於 埼玉医科大学 第五講堂

## NKT細胞と樹状細胞の免疫応答と癌免疫療法への応用

藤井 眞一郎

(理化学研究所 免疫アレルギー科学総合研究センター  
免疫細胞移植戦略研究ユニット・ユニットリーダー)

## (1) はじめに

Natural Killer T (NKT) 細胞はNK レセプターと共にインバリアント鎖T細胞レセプター (マウスではV $\alpha$ 14-J $\alpha$ 18, ヒトではV $\alpha$ 24-J $\alpha$ 18) を有する<sup>1)</sup>. 末梢血単核球中の細胞数としては低頻度でありその解析は困難であったが, 1997年にCD1d分子に提示されるリガンドとして $\alpha$ -galactosylceramide ( $\alpha$ -GalCer)が同定されたこと<sup>2)</sup>, その機能的研究が進みこの分野が発展するきっかけとなった. NKT細胞は, 細胞学的にはNK, T, 樹状細胞 (dendritic cell; 以下DC) と共に自然免疫の代表的な細胞であり, 腫瘍免疫, 感染免疫, 自己免疫に深く関与している. NKT細胞は特異な生体内分布を示し, 骨髄, 肺, 肝臓, 脾臓には多いがリンパ節には少なく, CD44, CD69, CD122陽性の活性化T細胞の表現型を呈している<sup>1)</sup>. NKT細胞はCD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> regulatory T細胞 (Treg) と同様に免疫調節細胞として知られている. Treg細胞は末梢性トランスを司る細胞で免疫を抑制する方向にのみ働くが, NKT細胞はその活性化の仕方により免疫を促進する場合と抑制する場合がありTreg細胞と異なる.

## (2) NKT細胞による抗腫瘍免疫機構

NKT細胞の抗原認識機構は, 通常のTリンパ球とは異なり主要組織適合抗原 (MHC) には非拘束的で, CD1d分子上に発現している抗原を認識して活性化する. Th1, Th2両方のタイプのサイトカインを産生するため, 自己免疫疾患, アレルギー, 腫瘍など様々な疾患の病因, 病態に深く関与し重要な役割を果たしている免疫調節細胞として注目を受けている. 抗原提示細胞のCD1d分子上にリガンドである $\alpha$ -ガラクトシルセラミド ( $\alpha$ -GalCer)がNKT細胞に提示されると, NKT細胞が活性化して抗腫瘍効果を発揮できる

ようになる. この抗腫瘍免疫機構としては, 自然免疫によるものと獲得免疫によるものが存在する. 自然免疫の賦活化は, NKT細胞による直接的な抗腫瘍効果のみならずNKT細胞の産生するIFN- $\gamma$ によるもの, 更には二次的に産生されるIL-12などの炎症性サイトカインにより刺激を受けたNK細胞の活性化からなる (図1)<sup>3,4)</sup>. 一方, 我々は $\alpha$ -GalCerによる活性化NKT細胞により生体内の樹状細胞が完全成熟することを利用して獲得免疫としてT細胞免疫の誘導, 抗腫瘍効果の誘導が可能であることを示した (図1)<sup>4)</sup>. つまり,  $\alpha$ -GalCerをマウスに投与するとNKT細胞が活性化し, 短時間で脾臓中の樹状細胞の副刺激分子とMHCクラスIIの発現が増強され完全成熟化が見られ, この成熟化が起こる際に外来抗原を共投与すると, 抗原特異的なCD4とCD8陽性のIFN- $\gamma$ 産生性T細胞が認めら

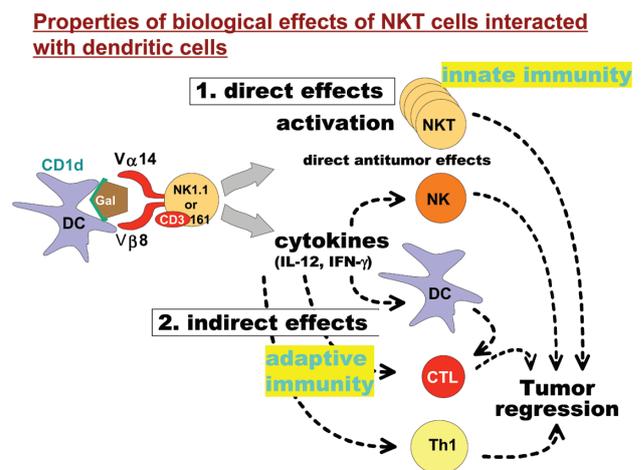


図1. NKT細胞は, リガンドにより活性化した後, 直接効果のみならず, そのサイトカイン産生やNKT細胞上の分子により, T細胞へのアジュバント効果として間接的抗腫瘍効果を発揮できる.

れ特異的な抗腫瘍効果が誘導できる訳である。このように樹状細胞の生体内での成熟化がT細胞の免疫応答に深く関与している。この樹状細胞の完全成熟化の分子的機構には、炎症性シグナルとCD40Lからのシグナルの両方が関与している。特にCD40のシグナルの欠損マウスを用いて同様に免疫すると樹状細胞レベルでは副刺激分子とMHCクラスIIの発現が増強されているにも関わらずT細胞免疫を誘導できなくなることが判明した<sup>5)</sup>。この現象は血中に産生されたサイトカインにより脾臓中の樹状細胞の表現型での成熟化は認められるが、これでは免疫誘導を惹起するには機能的に不十分であることを意味し、樹状細胞による免疫誘導の際にこれまで提唱されてきたシグナルI, IIの理論のみでは説明がつかない場合がありうることを示唆している。実際、投与するリガンドの特性、力価の違いによりNKT細胞、樹状細胞、獲得免疫の免疫誘導を比較すると、獲得免疫の効率はNKT細胞上のCD40Lの発現に強く相関していることが判明した。このように自然免疫を利用して効率よく獲得免疫を誘導する際には、樹状細胞の成熟化シグナルの性質の違いを検討することが大変重要であると考えられる。

### (3) おわりに

NKT細胞の細胞頻度は健常人において末梢血リンパ球中の約0.05%程度である。通常CTLの末梢血細胞頻度はCD8 T細胞の0.001%以下であることから、NKT細胞数は絶対数として決して少なくない<sup>6)</sup>。またCTLはMHC上のペプチドを認識し抗腫瘍活性を発揮する為HLA拘束性により患者が制限されるのに対し、NKT細胞は、CD1d分子上に提示された糖脂質抗原を認識する。このCD1d分子が同種間で共通であることはHLA拘束性などを考える必要がなく、NKT細胞を中心とした細胞療法が様々な対象疾患へ応用可能であることを示唆している。

### 参考文献

- 1) Taniguchi M, Harada M, Kojo S, et al. The regulatory role of Va14 NKT cells in innate and acquired immune response. *Annu Rev Immunol.* 2003;21:483.
- 2) Kawano T, Cui J, Koezuka Y, et al. CD1d-restricted and TCR-mediated activation of Va14NKT cells by glycosylceramides. *Science* 1997;278:1626.
- 3) Fujii S, Shimizu K, Kronenberg M, Steinman RM. Prolonged interferon- $\gamma$  producing NKT response induced with  $\alpha$ -galactosylceramide-loaded dendritic cells. *Nat Immunol.* 2002;3:867-74.
- 4) Fujii S, Shimizu K, Hemmi H, et al. Glycolipid  $\alpha$ -C-galactosylceramide is a distinct inducer of dendritic cell function during innate and adaptive immune responses of mice. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2006; 103:11252-7.
- 5) Fujii S, Shimizu K, Smith C, et al. Activation of natural killer T cells by  $\alpha$ -galactosylceramide rapidly induces the full maturation of dendritic cells in vivo and thereby acts as an adjuvant for combined CD4 and CD8 T cell immunity to a co-administered protein. *J Exp Med.* 2003;198:267.
- 6) Fujii S, Liu K, Smith C et al. The linkage of innate to adaptive immunity via maturing dendritic cells in vivo requires CD40 ligation in addition to antigen presentation and CD80/86 costimulation. *J Exp Med.* 2004;199:1607.
- 7) Germeau C, Ma W, Schiavetti F et al: High frequency of antitumor T cells in the blood of melanoma patients before and after vaccination with tumor antigens. *J Exp Med.* 2005;201:241.

(文責 藤井眞一郎, 秋山雄次)