

ワクチン接種反応における制御性 T 細胞の働きを解明

-抗体産生を起こすワクチン開発や自己免疫病の新しい治療法に光-

❖ 概要

大阪大学免疫学フロンティア研究センターの坂口志文教授とジェームズ・ウイング助教は制御性 T 細胞^{*1}が、免疫制御性 CTLA-4 分子^{**}を使うことで、抗体産生に重要な濾胞性ヘルパー T 細胞^{**3}を抑えることを発見しました(図)。この発見は、より効果的に抗体産生を起こすワクチンの開発や抗体産生が原因となる自己免疫病の新しい治療法の開発に重要です。

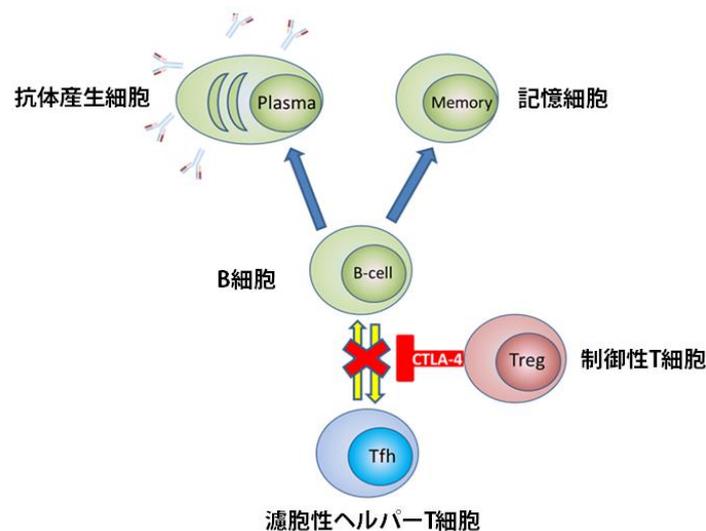


図 制御性 T 細胞が CTLA-4 を用い抗体の産生を抑制する。

❖ 研究の背景

感染やワクチン接種後、宿主を守るため免疫系はウイルスや細菌などの病原菌を攻撃する抗体を産生しなければなりません。しかしながら免疫系の過剰な反応は自己に対する抗体を産生して SLE(全身性紅斑性狼瘡)や関節リウマチのような自己免疫病を起こします。制御性 T 細胞は、他の細胞の活性化を抑える特異な細胞群で、その機能欠損は致死的自己免疫を起こします。即ち、制御性 T 細胞は病原菌やワクチン接種後の抗体産生は抑制しない一方で宿主に対する自己抗体の産生は抑制する必要があります。しかしながら抗体産生 B 細胞に対する制御性 T 細胞の役割についてはほとんどわかっていません。

❖ 研究の成果

坂口教授らはワクチン接種後の抗体産生制御における制御性 T 細胞の役割を解析しました。

制御性 T 細胞や濾胞性制御性 T 細胞を除去すると、B 細胞を抗体産生プラズマ B 細胞へ分化させる濾胞性ヘルパー T 細胞の数が増えます。制御性 T 細胞を短期間除去すると抗原特異的細胞を増加させますが、制御性 T 細胞を長期間除去すると自己抗体の産生が増強されます。

さらに制御性 T 細胞の除去によりメモリー B 細胞が増加し、2 回目以降のワクチン接種による抗体産生を亢進させます。つまり最初のワクチン接種時の一時的制御性 T 細胞除去により長期間の安定的な免疫増強が可能です。

制御性 T 細胞がいかんして濾胞性ヘルパー T 細胞数を制御するかは、抗原提示細胞(B 細胞を含む)の表面から共抑制性分子 CTLA-4 を介した刺激性分子の除去によります。実際 CTLA-4 分子を阻害するとワクチン接種による抗体産生を増強します。制御性 T 細胞特異的に CTLA-4 分子を欠損したマウスでは濾胞性ヘルパー T 細胞と杯中心 B 細胞の自増殖が見られ、それらがプラズマ細胞やメモリー B 細胞の増加につながります。

この結果は、制御性 T 細胞の機能減弱によるワクチン接種反応の増強や、制御性 T 細胞の機能増強による自己抗体の産生阻害、それにもとづく自己免疫病の治療法の開発につながるという点で重要です。

用語解説

※1 制御性 T 細胞 (Regulatory T cell :Treg) :

様々な免疫応答を負に制御する T 細胞。とくに自己抗原に対する免疫応答を抑制することで、免疫系の恒常性の維持で重要な働きをしています。

※2 CTLA-4(Cyto Cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen-4):

T 細胞上に発現する免疫抑制性分子。免疫共刺激分子である CD28 と競合することにより過剰な免疫応答を抑制しています。

※3 濾胞性ヘルパー T 細胞(Follicular helper CD4 T cells; Tfh)

T 細胞の中でも、T 細胞の集合場所(T 細胞領域)から濾胞へ移動して B 細胞の働きを補助できるような細胞。細胞表面に存在する分子を介した相互作用や、サイトカインと呼ばれる液性因子を分泌して B 細胞の働きを調節する。

❖ 掲載論文・雑誌

James Badger Wing, Wataru Ise, Tomohiro Kurosaki, and Shimon Sakaguchi.

“Regulatory T Cells Control Antigen-Specific Expansion of Tfh Cell Number and Humoral Immune Responses via the Coreceptor CTLA-4”

Immunity

2014年 12月19日(金) オンライン掲載 (米国東部: 12月18日)

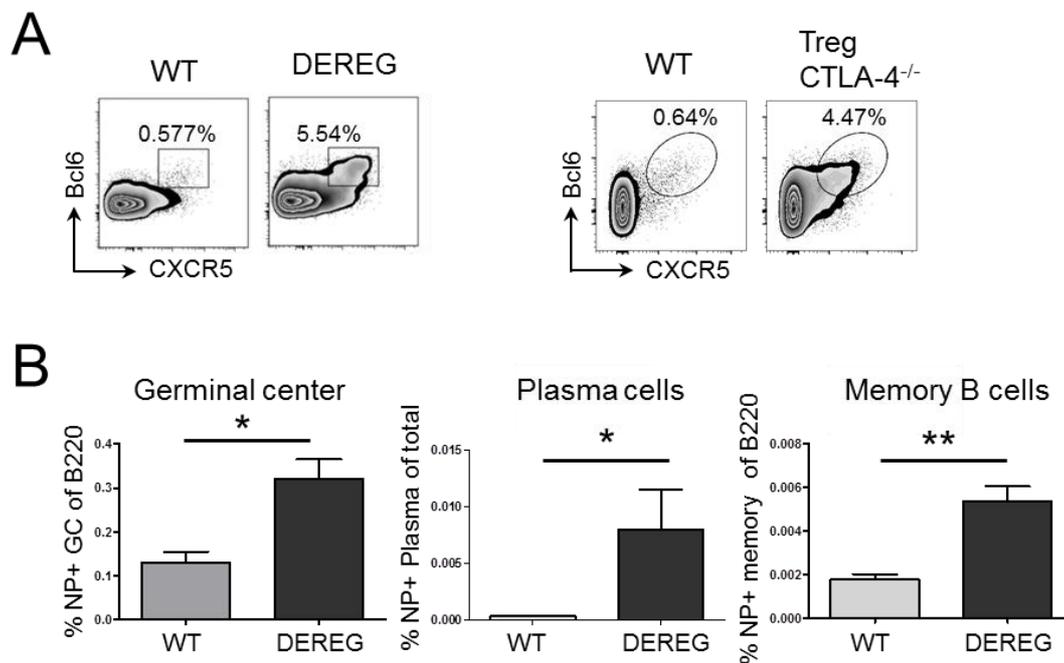


図 1 制御性 T 細胞が濾胞性ヘルパー T 細胞(Tfh)を制御している

- A) 正常マウス(WT)と制御性 T 細胞欠損(DEREG)マウスあるいは、制御性 T 細胞特異的 CTLA4 欠損マウスにおける濾胞性ヘルパー T 細胞(Tfh/BCL6 陽性 CXCR5 陽性)の生成。
- B) 制御性 T 細胞欠損(DEREG)マウスにおける B 細胞胚中心、プラズマ細胞、メモリー B 細胞の増加。