

マラリア原虫感染防御における $\gamma\delta$ (ガンマデルタ) T 細胞の役割

井上 信一

杏林大学医学部感染症学教室寄生虫学部門

マラリアはエイズや結核と並ぶ世界三大感染症の一つで、全世界で年間約2億人が罹患し、約70万人が死亡している。マラリア根絶のためにワクチンの開発が切望されているものの、現在のところ開発成功に至っていない。この現状を打破するためには、マラリア原虫が感染した際の防御免疫機構を詳細に解明することが極めて重要である。これまでのマラリア研究において、自然免疫細胞のひとつである $\gamma\delta$ T 細胞がマラリア患者の末梢血中や脾臓において増加していること、さらにマラリア原虫抗原の刺激によって $\gamma\delta$ T 細胞が活性化することなどから、 $\gamma\delta$ T 細胞はマラリア原虫感染に対して何かしらの影響を及ぼしていることが示唆されていたが、その詳細は明らかにされていなかった。我々は、マウスマラリアモデルを用いて、マラリアにおける $\gamma\delta$ T 細胞の役割の解明を目指して研究を行った。

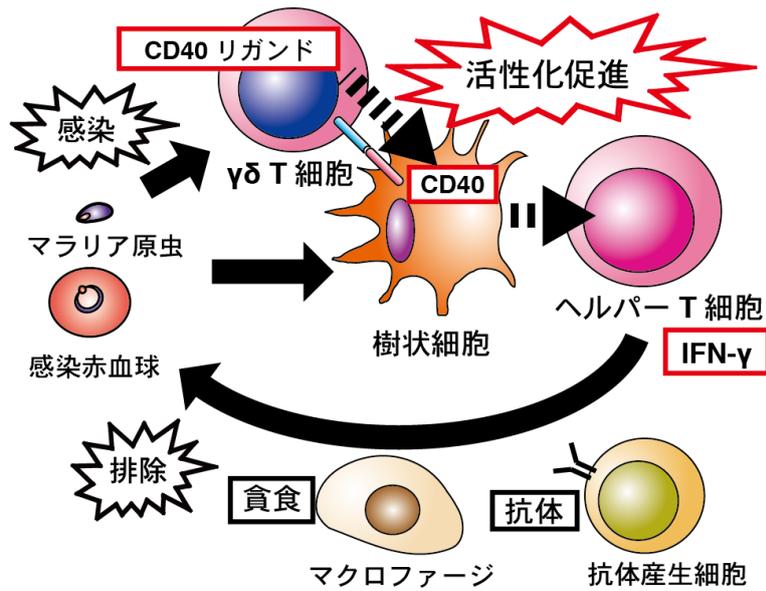
弱毒性マウスマラリア原虫である *Plasmodium berghei* XAT を野生型マウスに感染させると末梢血中における感染赤血球の割合が幾度かの上昇下降を繰り返した後、原虫は最終的に排除され、マウスは全個体が生き残る。しかし、この *P. berghei* XAT を $\gamma\delta$ T 細胞欠損マウス (TCR- δ KO マウス) に感染させたところ、感染赤血球が高率となり全個体が死亡した。したがって、宿主からのマラリア原虫排除には $\gamma\delta$ T 細胞が必須であることが明らかとなった。さらに、 $\gamma\delta$ T 細胞を介したマラリア感染防御免疫メカニズムについての詳細を明らかにするため、*P. berghei* XAT を感染させた野生型マウスと TCR- δ KO マウスを比較解析した。野生型マウスに *P. berghei* XAT を感染させると、脾臓に局在する樹状細胞が一過性に活性化状態となった。一方、TCR- δ KO マウスでも樹状細胞の活性化はみられたが、活性化が減弱していた。樹状細胞は、病原体を捕食・分解してその病原体の抗原情報をヘルパー T 細胞に提示することで獲得免疫を機能させるという、免疫の初動における重要な役割を担っている。そして、マラリア原虫の排除には、活性化樹状細胞からの働きかけによって分化する IFN- γ 産生性ヘルパー T 細胞 (Th1 細胞) が重要な役割をもつことが知ら

れている。そこで、マラリア原虫感染後の IFN- γ 産生について調べたところ、TCR- δ KO マウスでは Th1 細胞の IFN- γ 産生が弱まるとともに、末梢 IFN- γ レベルが低下することがわかった。さらに、原虫感染初期の樹状細胞が活性化するタイミングにおいて、 $\gamma\delta$ T 細胞は IFN- γ を産生するとともに、CD40 リガンドを発現するようになることが明らかとなった。CD40 リガンドは樹状細胞状の CD40 と結合して樹状細胞の活性化を促進する作用を持つ分子である。そこで、*P. berghei* XAT を感染させた TCR- δ KO マウスに抗 CD40 アゴニスト抗体を投与し、CD40 リガンド / CD40 シグナルを人為的に増強させたところ、約7割の TCR- δ KO マウスが $\gamma\delta$ T 細胞欠損状態でも原虫を排除するようになった。この結果は、 $\gamma\delta$ T 細胞における CD40 リガンド発現が免疫防御に重要であることを強く示唆している。一連の実験結果から、マラリア原虫の感染により宿主の $\gamma\delta$ T 細胞は、CD40 リガンド / CD40 シグナル伝達経路によって樹状細胞の活性化を促進し、その下流の Th1 細胞の IFN- γ 産生を誘導することでマラリア原虫を排除するというメカニズムが明らかとなった⁽¹⁾。

我々の研究は、マラリア原虫感染に対する宿主防御免疫応答において、 $\gamma\delta$ T 細胞が働くメカニズムを解明した。この発見はマラリアワクチン開発の手がかりとなる可能性がある。また、 $\gamma\delta$ T 細胞は、マラリア以外の原虫や細菌やウイルスが引き起す感染症、さらにはがんに対する防御免疫機能をもつことが示唆されているものの、そのメカニズムは不明であるものが多い。我々の発見した防御免疫機構は、様々な免疫研究の手がかりになると期待される。

参考文献

1. Inoue, S-I. *et al.* (2012) Enhancement of dendritic cell activation via CD40 ligand-expressing $\gamma\delta$ T cells is responsible for protective immunity to *Plasmodium* parasites. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 109 (30): 12129-12134.



γδ T 細胞のマラリアに対する防御免疫応答メカニズムのモデル図

マラリア原虫感染後に、γδ T 細胞は CD40 リガンドを発現させ、「CD40 リガンド / CD40 シグナル」によって樹状細胞の活性化を促進している。γδ T 細胞のこの機能により、ヘルパー T 細胞は十分に活性化誘導を受けて大量の IFN-γ を産生するようになる。その結果、マラリア原虫排除に必要な貪食細胞や抗体産生細胞が働くようになると考えられる。