

## ガンマデルタ T 細胞のマラリアに対する防御免疫応答メカニズムを解明 ～ガンマデルタ T 細胞が樹状細胞活性化に関与～

### 本研究成果のポイント

- ・ガンマデルタ T 細胞がマラリア感染防御に必須
- ・ガンマデルタ T 細胞がマラリア原虫感染後の樹状細胞の活性化を促進
- ・様々な感染症の感染防御免疫メカニズムの解明の手がかりに

### <概要>

杏林大学・医学部・感染症学講座(寄生虫学部門)の小林富美恵 教授と井上信一 助教らは、自然免疫リンパ球の一種であるガンマデルタ T 細胞が樹状細胞を活性化させるメカニズムを発見し、その機能がマラリアに対する防御的な免疫反応に必須であることを明らかにしました。

マラリアは、HIV/エイズや結核とともに、人類にとって最も脅威を与えている感染症とされています。マラリア原虫に感染すると、ガンマデルタ T 細胞が末梢血や脾臓において増加することなどから、ガンマデルタ T 細胞がマラリアにおいて何かしらの働きがある事が示唆されてきました。しかし、それが具体的にどのように働いているのかについては明らかにされていませんでした。

今回、小林富美恵教授らの研究グループは、遺伝子改変によって作製されたガンマデルタ T 細胞をもたないマウスにマラリア原虫を感染させ、その免疫的機能を詳細に解析しました。その結果、ガンマデルタ T 細胞をもたないことにより、マラリア原虫に対する防御免疫機能が著しく低下することがわかり、ガンマデルタ T 細胞がマラリアに対して防御的に働いていることが明らかとなりました。また、ガンマデルタ T 細胞が抗原提示細胞である樹状細胞の活性化を強く促進することで、マラリアに対する免疫機能を向上させていることを突き止めました。

マラリア原虫は宿主の免疫機構を回避する巧妙な仕組みをもっていて、人類は未だに有効なワクチンの開発に成功していません。今回、マラリア原虫に対する宿主の防御免疫のメカニズムの一端を解明したことにより、ワクチン開発の重要な手がかりとなる可能性があります。また、ガンマデルタ T 細胞はマラリアのみならず細菌やウイルスの感染症においても防御免疫作用をもつことが示唆されていますが、そのメカニズムは明らかにされておらず、今回の発見により、様々な感染症の防御免疫メカニズムに関する研究を大きく前進させることが期待されます。

本研究は科学研究費補助金(基盤研究 C, 若手研究 B)、国際科学技術財団と守谷育英会の研究助成金により支援されました。本研究成果は米国科学アカデミー紀要「**Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America (PNAS)**」の電子版(2012年7月9日付け)に掲載されます。

## 【研究の背景】

マラリアは HIV/エイズや結核とともに世界三大感染症とされています。全世界で年間 2 億人以上の患者、100 万人近い死者が報告され、世界各国の協力した対策が必要とされています。人類は未だに有効なマラリアワクチンの開発に成功していません。この状況を打破するには、マラリア原虫に対する宿主\*<sup>1</sup> の防御免疫応答の全容を明らかにすることが重要となります。

生体は、自然免疫応答\*<sup>2</sup> と獲得免疫応答\*<sup>3</sup> を協調的に働かせることで病原体を排除し、感染症の発症や病態悪化を防いでいます。自然免疫細胞の 1 つである樹状細胞は、病原体を捕食・分解して、その病原体のタンパク質情報（抗原）などを他の免疫細胞に提示することが出来ます。この樹状細胞から受け取った病原体情報をもとに、ヘルパー T 細胞をはじめとする獲得免疫細胞が機能します。同じ T 細胞の中には、自然免疫細胞として分類されるガンマデルタ T 細胞（ $\gamma\delta$  T 細胞）が存在します。これまでのマラリア研究において、 $\gamma\delta$  T 細胞がマラリア患者の末梢血中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推測されてきました（図 1）。しかし、その詳細は明らかにされていませんでした。

小林富美恵教授らは、 $\gamma\delta$  T 細胞を欠損したマウスにマラリア原虫を感染させたものを詳細に解析することにより、 $\gamma\delta$  T 細胞の機能を明らかにすることを試みました。

## 【研究の内容】

非致死性のマウスマラリア原虫である *Plasmodium (P.) berghei* XAT は、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\*<sup>4</sup> の割合が幾度かの上昇下降を繰り返した後に最終的に免疫的に排除されます。一方、 $\gamma\delta$  T 細胞欠損マウス(TCR  $\delta$  KO マウス)に *P. berghei* XAT を感染させたところ、感染赤血球が高率となり、全ての個体が死に至りました。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りました(図 2)

$\gamma\delta$  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  $\delta$  KO マウスを比較解析しました。野生型マウスに *P. berghei* XAT を感染させると、脾臓\*<sup>5</sup> の樹状細胞が一過性に活性化状態となりました。TCR $\delta$  KO マウスでも活性化はみられましたが、活性化がかなり減弱されることが明らかとなりました。また、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インターフェロン-ガンマ (IFN- $\gamma$ ) \*<sup>6</sup> を大量に産生するようになるヘルパー T 細胞が重要な役割をもつことが知られています。しかし、 $\gamma\delta$  T 細胞が欠損するとヘルパー T 細胞の IFN- $\gamma$  産生が弱まり、末梢 IFN- $\gamma$  レベルが低下することがわかりました。さらに、原虫感染後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- $\gamma$  を産生し、CD40 リガンドを発現するようになることが明らかとなりました。これらの結果から、宿主体内では、マラリア原虫の感染により $\gamma\delta$  T 細胞は CD40 リガンド/CD40 シグナル伝達経路\*<sup>7</sup> によって樹状細胞の活性化を促進し、その下流のヘルパー T 細胞の IFN- $\gamma$  産生を誘導することにより、マラリア原虫の排除をおこなっていることが明らかとなりました（図 3）。

## 【今後の展開】

今回、宿主体内でのマラリア原虫感染に対する免疫応答において、 $\gamma\delta$  T 細胞が樹状細胞を活性化させるといった重要な役割を担っていることを明らかにしました。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ります。また、 $\gamma\delta$  T 細胞はマラリアのみならず細菌やウイルスの感染症においても防御免疫機能をもつことが示唆されていますが、やはりそのメカニズムは明らかにされていません。したがって、今回の発見により、様々な感染症の防御免疫メカニズムに関する研究を大きく前進させることが期待されます。

## (用語の補足説明)

### \*1: 宿主

寄生虫、細菌、ウイルスなどの寄生生物（病原体）が感染（寄生）する相手の生物

### \*2: 自然免疫応答

病原体を直接的に認識することができる自然免疫細胞により引き起される免疫応答。免疫の初動に重要な役割を担う。自然免疫細胞には、樹状細胞、マクロファージ、 $\gamma\delta$  T 細胞、ナチュラルキラー細胞などがある。

### \*3: 獲得免疫応答

樹状細胞などにより提示される抗原情報をもとに、間接的に病原体が認識されて引き起こされる免疫応答。この免疫応答によって、抗体産生細胞から病原体特異的な抗体が作られるようになる。

### \*4: 感染赤血球

マラリア原虫はヒトやマウスなどの宿主に感染した後、発育期のある段階で赤血球に感染するようになる。

### \*5: 脾臓

末梢リンパ組織の一つであり、マラリアの感染防御のために重要な臓器。

### \*6: インターフェロン-ガンマ

炎症を引き起こすサイトカインの一つ。マラリア原虫の排除に重要。

### \*7: CD40 リガンド/CD40 シグナル伝達経路

樹状細胞の細胞表面のCD40分子と他の細胞の細胞表面のCD40リガンドが結合することにより、樹状細胞に活性化を強く誘導するシグナルが伝達される。

原論文情報：

Inoue S-I, Niikura M, Takeo S, Mineo S, Kawakami Y, Uchida A, Kamiya S, Kobayashi F. “Enhancement of dendritic cell activation via CD40 ligand-expressing  $\gamma\delta$  T cells is responsible for protective immunity to *Plasmodium* parasites”, *PNAS* (米国科学アカデミー紀要), 2012

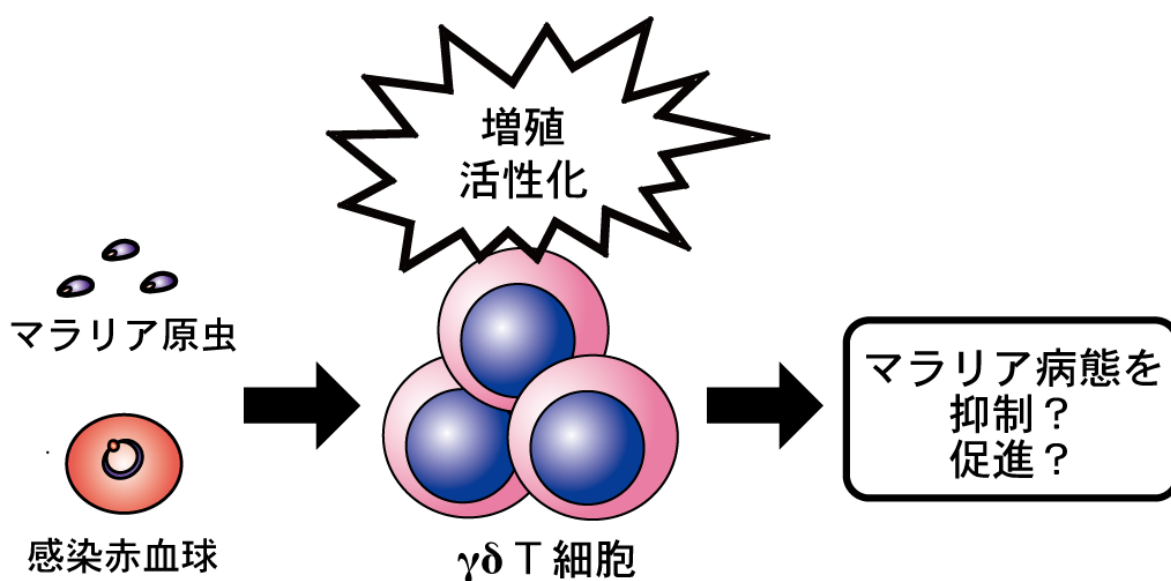


図 1:  $\gamma\delta$  T 細胞とマラリア

これまでに、マラリアに感染した患者の末梢血で $\gamma\delta$  T 細胞が増加していることと、マラリア原虫抗原に対して $\gamma\delta$  T 細胞が活性化をすることが示されたことから、 $\gamma\delta$  T 細胞とマラリアの関連性が推測されてきた。

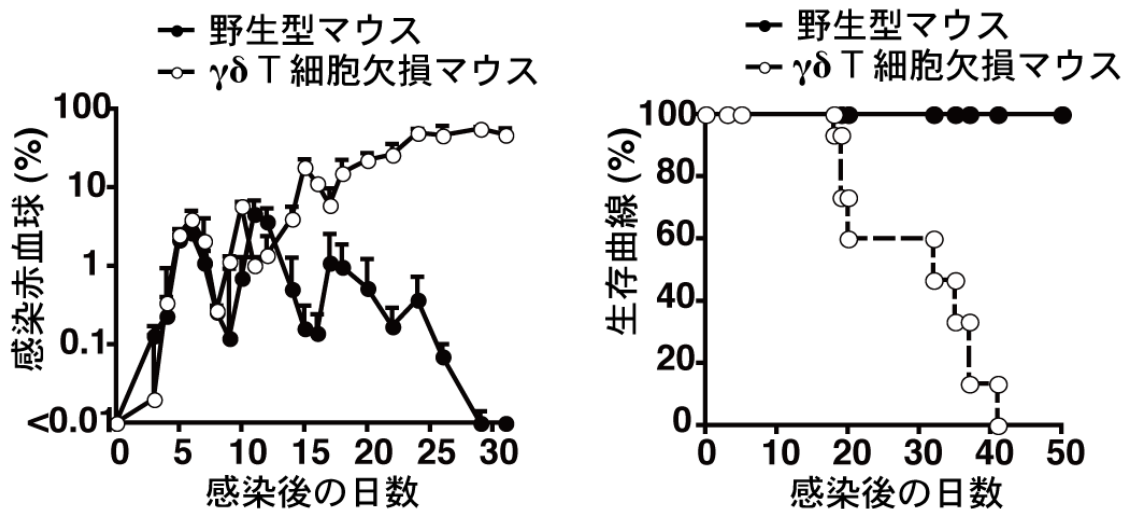


図 2:  $\gamma\delta$  T 細胞欠損マウスと野生型マウスへのマラリア原虫の感染実験

野生型マウスに *P. berghei* XAT を感染させても、最終的に排除されて生存するが、 $\gamma\delta$  T 細胞欠損マウスでは *P. berghei* XAT の排除がうまくいかずに死に至る。すなわち、 $\gamma\delta$  T 細胞がマラリア感染防御免疫において必須であるといえる。

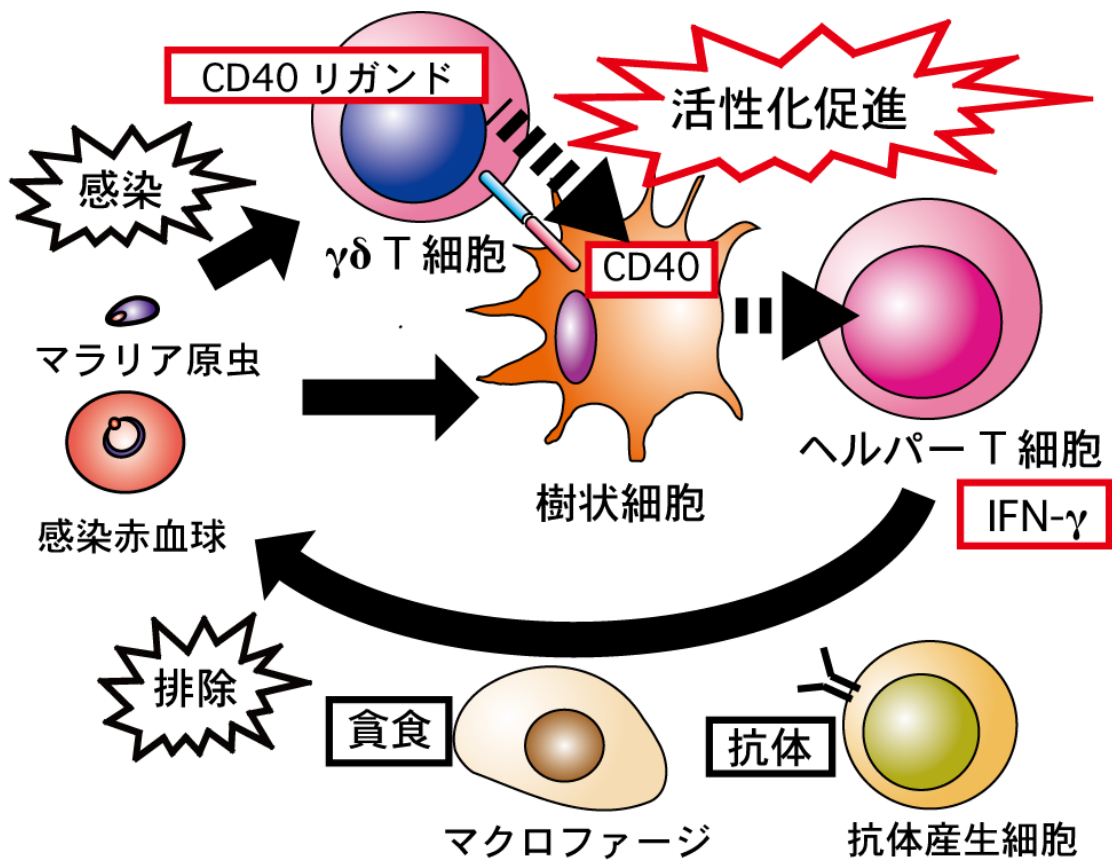


図 3:  $\gamma\delta$  T 細胞のマラリアに対する防御免疫応答メカニズムのモデル図

マラリア原虫感染後に、 $\gamma\delta$  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。 $\gamma\delta$  T 細胞のこの機能により、ヘルパー T 細胞が十分に活性化誘導を受けて大量の IFN- $\gamma$  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のだと考えられる。