

NK-T 細胞の分化と免疫制御で働く分子の同定
Identification of molecules involved in
differentiation and immune regulation by NK-T cells

小野江 和則 (ONOE Kazunori)
北海道大学・遺伝子病制御研究所・教授



研究の概要

T 細胞と NK 細胞を繋ぐ位置にあると考えられる NK-T 細胞の分化に関与する組織、細胞、分子を明らかにする。また NK-T 細胞に脂質抗原を提示する樹状細胞との相互反応による、NK-T 細胞の機能修飾を試験管内、および生体内において解析し、種々の免疫異常に伴う疾患治療法の基盤を創出する。

研究分野/科研費の分科・細目/キーワード

医学 / 病理・実験病理 / NK-T 細胞、樹状細胞、サイトカイン、Th1/Th2 バランス、免疫制御、動脈硬化症、自己免疫病、ネガティブフィードバック制御

1. 研究開始当初の背景・動機

1987 年に米国 NIH のグループより奇妙な胸腺細胞が発見された。その後、我々は CD4 陽性、CD4,8 両陰性胸腺細胞中に NK マーカーを持つ細胞を発見し、当時千葉大の谷口博士のグループもいわゆる V14T 細胞を報告した。これらは現在、NK-T 細胞として認定されている。しかし、これらの産生・抗原認識機構、機能など全く不明であった。我々は NK-T 細胞が刺激後早期に著明なサイトカイン産生能を有すること、Fas を介して未熟胸腺細胞を傷害すること等を世界に先駆けて報告し、これら NK-T 細胞の生体内役割を解明しようと、本プロジェクトを立ち上げた。

2. 研究の目的

- (1) どのような細胞・分子機構によって NK-T 細胞が産生されるのか明らかにする。
- (2) 樹状細胞 (DC) と NK-T 細胞間の反応修飾により、NK-T 細胞の機能を自由に制御する基盤を形成する。また、その間働く細胞内シグナル伝達分子について明らかにする。
- (3) 実際、疾患モデルを用い、NK-T 細胞の生体内機能を解明するとともに、NK-T 細胞を標的とした疾患治療法を開発する。

3. 研究の方法

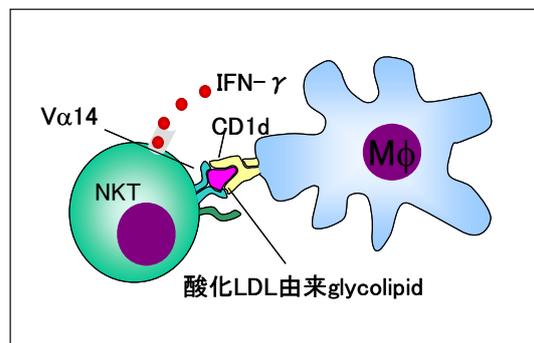
- (1) NK-T 細胞産生異常マウスを用い、これら異常の原因分子を解析した。
- (2) DC と NK-T 細胞間の反応を種々の条件下で観察し、NK-T 細胞の機能修飾

の基盤を開発すると同時に、その際働く細胞内、細胞外分子を解明した。培養細胞の観察装置と培養装置を設備として購入した。

- (3) 種々の疾患モデルで DC と NK-T 細胞の役割を解析した。

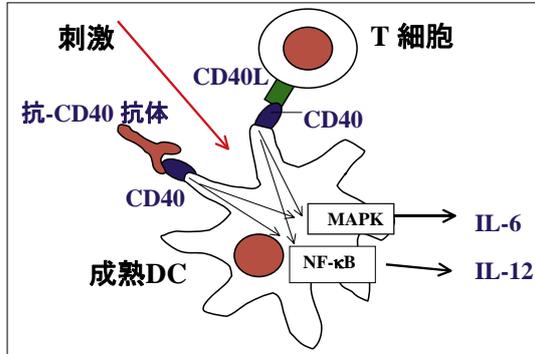
4. 研究の主な成果

- (1) NK-T 細胞産生異常を示す新規のマウス系統、SL/Kh、を発見した。これらの NK-T 細胞の分化は中期で停止したが、IL-15、T-bet、CD1d 発現などに異常は認められなかった。
- (2) NK-T 細胞が変性脂質抗原に反応して IFN- γ を産生し、動脈硬化症を増悪させることを明らかにした (下図)⁶⁾。

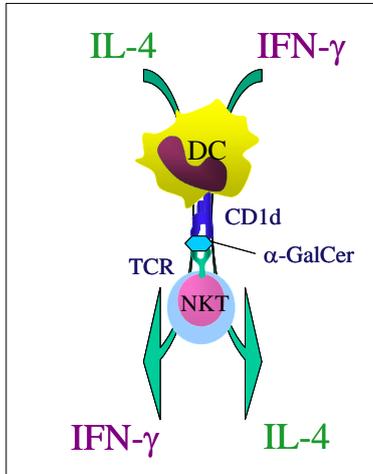


- (3) コラーゲン誘導関節炎においては、NK-T 細胞が発症を抑制することを明らかにした³⁾。しかし、肝炎、自己免疫性ブドウ膜炎モデル (EAU) ではオステオポンチン産生を介して病状を増悪させた^{2, 7)}。

(4) NK-T細胞に最も強い抗原提示機能を示すDCの研究を開始し、DCに対するケモカインの新規の役割、種々のDC機能に関与する個々のシグナル伝達系を明らかにした^{1, 5, 8)}。下にCD40を介する刺激後のシグナル伝達系と、産生されるサイトカインの関係の一例を示す。



(5) DCとNK-T細胞間でサイトカインを介するネガティブフィードバック機構が働くこと、すなわち免疫バランスが両細胞間で保たれているという新規の免疫制御機構を発見した(下図)⁴⁾。実際この仕組みを応用して、抗腫瘍免疫の増強に成功した。これらの研究成果は、NHK TVニュース、新聞等でも取り上げられた。



5. 得られた成果の世界・日本における位置づけとインパクト

現在NK-T細胞の研究は世界中で行われており、競争は熾烈である。今回世界に先駆けて明らかにできたこととして、NK-T細胞が動脈硬化症の増悪因子となっていること、DCとNK-T細胞間でネガティブフィードバック機構という新規の免疫制御が働くことを発見したことがあげられる。

6. 主な発表論文

(研究代表者は太字、研究分担者には下線)

1. Yanagawa, Y., and **Onoé, K.**: Enhanced IL-10 production by TLR4 and TLR2 primed dendritic cells upon TLR restimulation. **J. Immunol.** (in press)
2. Kitamura, M., Iwabuchi, K., Kitaichi, N., Kon, S., Kitamei, H., Namba, K., Yoshida, K., Denhardt, D.T., Rittling, S., Ohno, S., Uede, T. and **Onoé, K.**: Osteopontin aggravates experimental autoimmune uveoretinitis in mice. **J. Immunol.** (in press)
3. Takagi, D., Iwabuchi, K., Maeda, M., Nakamaru, Y., Furuta, Y., Fukuda, S., Van Kaer, L., Nishihira, J. and **Onoé, K.**: Natural killer T cells ameliorate antibody-induced arthritis in macrophage migration inhibitory factor transgenic mice. **Int. J. Mol. Med.** 18, 829-836, 2006.
4. Minami, K., Yanagawa, Y., Iwabuchi, K., Shinohara, N., Harabayashi, T., Nonomura, K. and **Onoé, K.**: Negative feed back regulation of T helper type 1 (Th1)/Th2 cytokine balance via dendritic cell and natural killer T cell interactions. **Blood**, 106, 1685-1693, 2005.
5. Iijima, N., Yanagawa, Y., Clingan, J.M. and **Onoé, K.**: CCR7-mediated c-Jun N-terminal kinase activation regulates cell migration in mature dendritic cells. **Int. Immunol.** 17, 1201-1212, 2005.
6. Nakai, Y., Iwabuchi, K., Fujii, S., Ishimori, N., Watano, K., Mishima, T., Iwabuchi, C., Tanaka, S., Dashtsoodol, N., Nakayama, T., Taniguchi, M., Miyake, S., Yamamura, T., Kitabatake, A., Joyce, S., Van Kaer, L. and **Onoé, K.**: Natural killer T cells accelerate atherogenesis in mice. **Blood**, 104, 2051-2059, 2004.
7. Diao, H., Kon, S., Iwabuchi, K., Kimura, C., Morimoto, J., Ito, D., Segawa, T., Maeda, M., Hamuro, J., Nakayama, T., Taniguchi, M., Yagita, H., Van Kaer, L., **Onoé, K.**, Denhardt, D., Rittling, S. and Uede, T.: Osteopontin as a mediator of NK-T cell function in T cell mediated liver diseases. **Immunity**, 21, 539-550, 2004.
8. Yanagawa, Y. and **Onoé, K.**: CCR7 ligands induce rapid endocytosis in mature dendritic cells with concomitant up-regulation of Cdc42 and Rac activities. **Blood**, 101, 4923-4929, 2003.

ホームページ等

<http://www.igm.hokudai.ac.jp/byo-ri/index.html>