



# 制御性T細胞について 教えてください

前田優香 Yuka MAEDA

国立がん研究センター研究所腫瘍免疫研究分野



## 自己免疫寛容と 制御性T細胞の発見

19世紀初頭、細菌学者であるP. Ehrlichにより、自己の免疫系は自分自身を攻撃しないが、これは何らかのシステムにより制御されているという「自己中毒回避：horror autotoxicus」という概念が提唱された<sup>1)</sup>。その後の検討により原因不明の疾患の多くが自己免疫によるものであることが明らかになった。(自己)免疫寛容(immunological self-tolerance)とは、ある特定の(自己)抗原に対して免疫応答を起こさない状態(不応答状態：anergy)である。空気中や食べ物に含まれるような無害な抗原に対して免疫応答を引き起こさないために重要な機構であり、この働きによりヒトは恒常性を保つことができる。とくに、免疫寛容のなかでも重要なものの1つが自己免疫寛容である。自己免疫寛容が破綻すると、正常であれば非自己に対して惹起される免疫応答が自己に対して生じ自己免疫疾患(全身性自己免疫：膠原病など、臓器特異的疾患：クローン病など)が誘発されてしまう<sup>2,3)</sup>。T細胞における免疫寛容メカニズムは中枢性寛容と末梢性寛容の2つに分けられる。中枢性寛容では、T細胞は胸腺内で教育を受ける。自己反応性のT細胞レセプター(T cell receptor：TCR)を持つ禁止クローンと呼ばれる細胞集団は負の選択を受けてアポトーシスに陥り、末梢へ漏出することはないとされている。また、自己抗原に対して低いTCRアフィニティを持つクローンや胸腺内に発現していない抗原に

対するTCRを有するクローンは負の選択を免れ、末梢へプールされる。末梢での免疫寛容に重要な役割を果たしているのが制御性T細胞(regulatory T cell：Treg)である<sup>4)</sup>。1995年、Sakaguchiらは、正常マウスの脾臓から分離したT細胞からCD25という表面マーカーを発現するCD4<sup>+</sup>T細胞を除去し、同系のT細胞欠損マウスにこの細胞群を移入すると、2～3カ月の間に自己免疫性甲状腺炎、自己免疫性胃炎、1型糖尿病などの自己免疫疾患が高頻度に自然発生することを見出した<sup>2)</sup>。また、少量のCD25<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>T細胞の同時移入によりこれらの自己免疫疾患の発症は抑制された。CD25<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>T細胞は正常個体の末梢では約10%程度存在し、これらの細胞群は自己に対する免疫応答を制御する制御性T細胞と名付けられた。

## マスター遺伝子FOXP3の同定

FOXP3は重篤な自己免疫疾患を引き起こすIPEX (immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, and X-linked) 症候群の原因遺伝子として同定されていた<sup>5,6)</sup>。IPEX症候群と同様にFOXP3の異常から自己免疫により生後3～4週で死亡するScurfyマウスを用いた検討などから、①FOXP3がTregに選択的に発現していること、②conventional T細胞にFOXP3を強制発現させるとTregに性質転換すること、③Scurfyマウスでは機能的Tregの発生・分化が行われないこと、④Scurfyマウスの自己免疫は機能的Tregの欠損であることなどが明らかにされた<sup>7)</sup>(図1)<sup>8)</sup>。