

研究課題名：『炎症反応分子機構の IL8、接着因子を中心とした解析』  
研究代表者：松島 綱治

「ケモカインによる炎症・免疫反応制御」  
東京大学大学院医学系研究科分子予防医学 松島綱治

1987年の研究代表者らによるケモカインのプロトタイプ IL 8ならびに MCP- 1の発見とそれに引き続く様々な炎症疾患モデルにおける病態生理作用の確立により初めて炎症時の特異的白血球浸潤が説明可能になった。現在、ケモカインとそれらの受容体を分子標的にした炎症・免疫疾患治療のためのアンタゴニストの開発が世界的に展開されている。一方、最近の新規クローニング法ならびにゲノム情報を基にした免疫担当細胞(T, B, 樹状細胞)サブセット特異的ケモカインの発見により炎症/免疫反応のみならず生理的条件下でのリンパ組織形成時のダイナミックな免疫担当細胞の移動もケモカインにより制御されている可能性がでてきた。本シンポジウムでは免疫制御因子としてのケモカインに関する私達の動物モデルでの実証例として2つの解析結果を紹介する。

1) マウス肝炎モデルでは、まず *Propionibacterium acnes* 投与後肉芽形成過程はサイトカイン、ケモカイン産生、浸潤細胞のケモカイン受容体発現より Th 1 優位な phaseであることを証明し、LPS 投与により肉芽周囲を中心に強い肝傷害が生じる時、肉芽構成細胞(後に樹状細胞と同定)により TARC が産生され CCR4+細胞の浸潤が起こり Th 1 と Th 2 細胞の混合反応が FasL と TNF $\alpha$  の高発現をもたらす組織傷害を引き起こすことを証明した(J. Clin. Invest.)。さらに、*P. acnes* 投与後数時間以内に大量の CD11c 陽性樹状細胞(DC)前駆体が血中に出現し、肝臓類洞における肉芽形成に参画することを見出した(炎症反応に伴って血中に出現する樹状細胞前駆体の最初の同定、肉芽に DC が存在することを証明した最初の報告)。しかも、この遊走がケモカイン MIP1 $\alpha$  で制御され、肉芽部位で活性化/成熟した DC が門脈領域に移動し最初の抗原特異的免疫応答を誘発する(portal tract associated lymphoid tissue, PALT の発見)がこの移動もケモカイン SLC により制御されていることを確立した(J. Exp. Med.)。最近、PALT ならびに所属リンパ節である hepatic lymphnode に移動した樹状細胞(IDC)は初期(day 2)には MDC を後期(day 5-7)には IP10 を主に産生し所属リンパ節における DC-T cell clustering に関与し Th 1 polarization を制御すること、所属リンパ節から efferent lymphatics へのメモリー Th 1 細胞の移行が IP 10 により調整されていること、そして最終的にはメモリー Th 1 リンパ球の肝臓類洞へのホーミングにより初めて肉芽部位での Th 1 細胞の増殖が起こり肉芽が完成するという慢性炎症としてのサルコイドーシスの原因とされる *P. acnes* による肉芽形成メカニズムのほぼ全貌を明らかにすることができた。

2) Graft-versus-host disease(GVHD)における allogeneic CTL の Graft-versus-host disease(GVHD)は allogeneic bone marrow transplantation における致死的併発疾患であり主に腸

管上皮、胆管上皮、皮膚上皮が標的と成る。GVHDにおいて主に donor 由来 CD8<sup>+</sup> T リンパ球が host DC による刺激を受けて CTL になり臓器傷害をもたらすとされているが、生体のどこで CTL 誘導が起こるのか、何故上記の上皮細胞が共通標的と成るのか全く不明である。私達は、最近 C57BL/6 (B6,H-2b) マウス脾臓 CD8<sup>+</sup> T リンパ球を C57BL/6XDBA/2 (BDF1,H-2b\*d) に移入することにより引き起こされる急性 GVHD モデルを解析することにより、移入 donor CD8<sup>+</sup> T リンパ球が非常に選択的にパイエル板の SED 領域に入り、host DC と cluster を作り、増殖、allo-specific CTL 活性を獲得することを見出した。この SED での反応は IFR 領域、腸間膜リンパ節、脾臓などよりも遙かに早期に起こること、また、CTL 誘導に関わる donor CD8<sup>+</sup> T の増殖にはケモカイン受容体 CCR5 が決定的役割を有することを私達が作成した CCR5<sup>-/-</sup> マウスを用いて証明すると共に、GVHD に関わる primary な CTL 誘導が SED であり、必須であることは抗 MadCAM-1 抗体により GVHD が shut down されることによっても確認された。さらに、in vitro にて CCR5 が allo-MLR においても必須であることが確認された。

(現在のところ、何故 allo-CD8<sup>+</sup> T cells だけが (CD4<sup>+</sup>ならびに syngeneic CD8<sup>+</sup> T cells では観られない) SED 領域の DC に trap されるのかは、不明だが CD8<sup>+</sup> T cells が  $\alpha 4\beta 7$  を発現すること、DC-CD8<sup>+</sup> T cell (CCR5<sup>+</sup>) interaction 後直ちに DC が CCR5 ligand, RANTES を、SED の血管内皮細胞が MadCAM-1 を発現することにより部分的に説明できる) これらの知見は、GVHD が CCR5 ならびに MadCAM-1 を分子標的にすることにより回避できることを示唆するのみならず、臓器移植の拒絶 (この時は GVHD とは反対に移植臓器から持ち込まれる donor DC が host CD8<sup>+</sup> T リンパ球を刺激し allo-CTL を誘導する) も CCR5 を分子標的にすることにより軽減できることを意味する。