

総 説

CD1 分子群によって規定された自然免疫と MHC 分子群によって拘束された獲得免疫： エイズワクチン開発のための新たな指標

Species-Specific CD1-Restricted Innate Immunity and Individual-Specific MHC-Restricted Acquired Immunity： A New Notion for the Development of HIV Vaccine

高橋 秀実

Hidemi TAKAHASHI

日本医科大学微生物学免疫学教室

Department of Microbiology and Immunology, Nippon Medical School

はじめに

我々は体表面のバリアを介して外界に存在する様々な微生物群と接触している。このバリアには体表面を覆う皮膚における角化細胞（ケラチノサイト）や消化管，気道，泌尿生殖器などを覆う粘膜の上皮細胞群が存在し，様々な微生物の侵入を阻んでいる。これら微生物群の中にはバリアの破壊に乗じて体内に侵入するものと，体表面に構築されたバリア細胞群に潜入しそれら細胞群の破壊や機能不全を誘発し体内に潜伏するものが存在する。前者の主体は自己増殖・複製能を有する細菌群であり，後者の主体は細胞内でのみ増殖するウイルス群である。

インフルエンザウイルスのように気道粘膜細胞内に潜入した微生物群は細胞内で複製・増殖するが，こうしたウイルス感染細胞の存在をキャッチし，その情報を記憶・定着させ再度の病原体の侵入に備えるのが，バリア細胞群の内側に存在する生体防御システムとしての免疫系である。この免疫系は，侵入微生物そのもの，あるいは微生物の侵入した感染細胞の存在をキャッチし，その微生物を捕捉・分解することによって，それらを構築する特徴的な断片を MHC 分子のような抗原提示分子とともに提示し，断片に対する特異的な記憶形成を促す自然免疫（innate immunity）と，その提示抗原を特異的に認識応答するレセプターを発現する獲得免疫（acquired immunity）に大別される。

自然免疫系を担当する細胞群は，微生物群の侵入部位である皮膚や粘膜などの体表面に局在し，主としてその中枢

を担う樹状細胞群とそれらを取り囲むように存在するナチュラルキラー T (NKT) 細胞及び $\gamma\delta$ 型 T 細胞からなる。これに対し，獲得免疫系を担当する細胞群は，MHC 分子を介して提示されたペプチド群を認識する T 細胞と，異物に特異的に結合する抗体の産生を担う B 細胞からなる。一般にウイルス等の微生物の侵入を受けた細胞群では，クラス I MHC 分子の発現が低下することがあるが，その発現低下を認識し活性化される細胞としてナチュラルキラー (NK) 細胞がある。MHC 分子によって規定される細胞を獲得免疫担当細胞群と呼ぶならば，NK 細胞もまた獲得免疫系に属するものと考えられる（図 1）。

自然免疫を担う樹状細胞上には獲得免疫系に情報を提示する MHC 分子群とともに，クラス I MHC 分子に酷似した構造を有する CD1 分子群が発現している。この CD1 分子群はさらにグループ I CD1 (CD1a, CD1b, CD1c) とグループ II CD1 (CD1d) に大別され， $\gamma\delta$ 型 T 細胞の一部は CD1c 分子¹⁾，NKT 細胞は CD1d 分子²⁾ によって規定されること，すなわち自然免疫担当細胞群は CD1 分子群によって統御されている可能性が推測されている。こうした CD1 分子群は，個々の個体内で異なる MHC 分子群とは違い，ヒトという種族の中では全く同一の遺伝子配列からなる。我々はこれまで HIV-1 由来の nef 遺伝子が，ヒト CD1 分子群の内 CD1a 及び CD1d 分子の発現低下を惹起すること³⁾，CD1d 分子の遺伝子配列がヒトとサルの間ではかなりの差が認められるものの，ヒトとチンパンジーの間ではほとんど差異が認められないことを明らかにしてきた⁴⁾。

一般的に，HIV がヒトならびにチンパンジーという種族において感染しアカゲザルやアフリカミドリザル等のサル

著者連絡先：〒113-8602 東京都文京区千駄木 1-1-5

2009 年 9 月 8 日受付

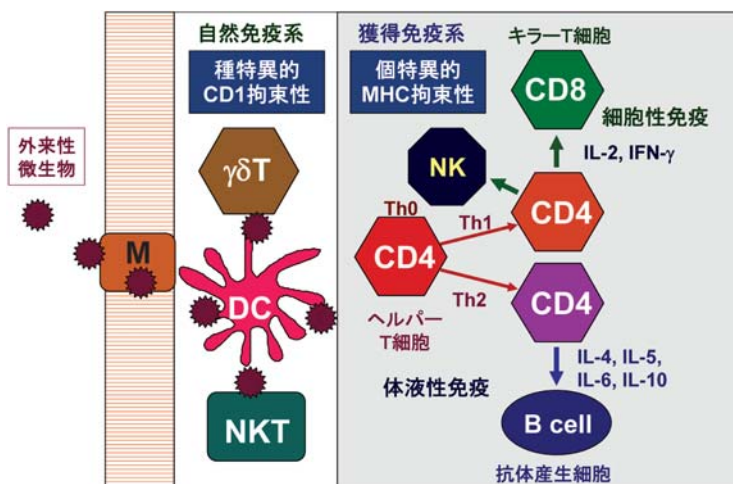


図 1 自然免疫と獲得免疫

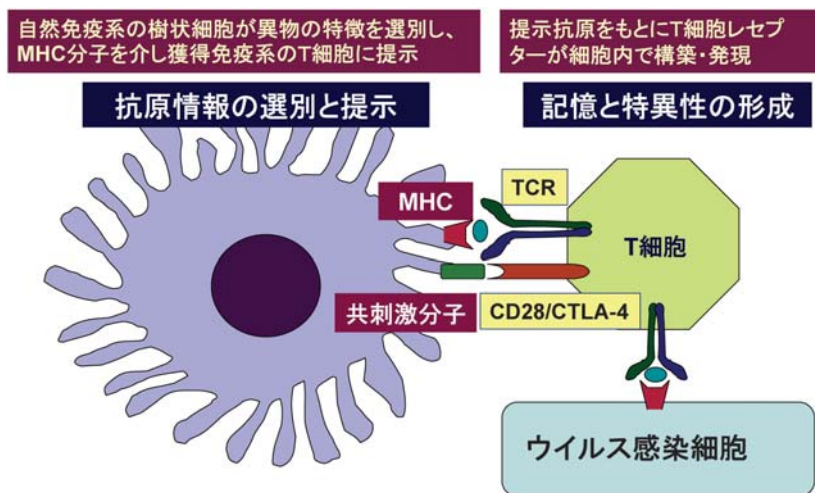


図 2 自然免疫系による抗原提示と獲得免疫系の特異性形成

族には感染しないのに対し、SIV がサル族には感染するもののヒト及びチンパンジーには感染しない事実は、種族内で保存されている CD1 分子群がウイルスに対する感受性と密接に関与することを示唆している。現在問題となっているインフルエンザウイルスも、ネコやイヌあるいはウマやウシには感染しないものの、ヒトやブタあるいはトリには感染する事実は、ウイルス等の微生物に対する感受性が、この種属間で保存されている CD1 分子群によって規定された自然免疫の応答性と関連があることを物語っている。本稿では、種特異的な CD1 分子群によって規定されている自然免疫系細胞群と個特異的な MHC 分子群によって拘束されている獲得免疫群という視点に立脚し、どちらの免疫システムの優れた活性化が HIV-1 感染の制御において重要であるか、ワクチン開発の立場も含め考えてみたい。

1. 自然免疫系により制御されている獲得免疫

一般に自然免疫系を担当する細胞群では、侵入微生物に対する認識応答がそれらに初めてであらう状況であっても比較的速やかに誘発されるにも関わらず、同じ微生物が何度侵入してもそれらに対する記憶や特異性が形成されることはなく、常に同じトーンの応答状態が繰り返される。これに対し獲得免疫系の細胞群は、初めて出会った病原微生物には全く応答できないにも関わらず、一旦異物特異的なレセプターが構築された場合には、同一の病原微生物に遭遇する度に応答性が亢進する。これが免疫記憶であり、この記憶により同一微生物の再度の侵入が見られた場合、その微生物は速やかに体内から排除される。すなわち、自然免疫による適切な抗原提示とそれを特異的に認識する獲得免

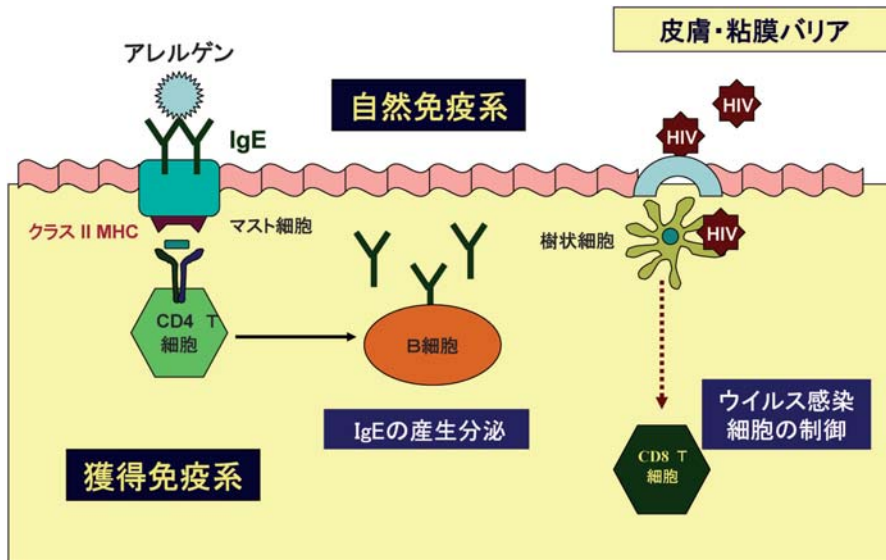


図 3 自然免疫系のマスト細胞による IgE 産生制御機構

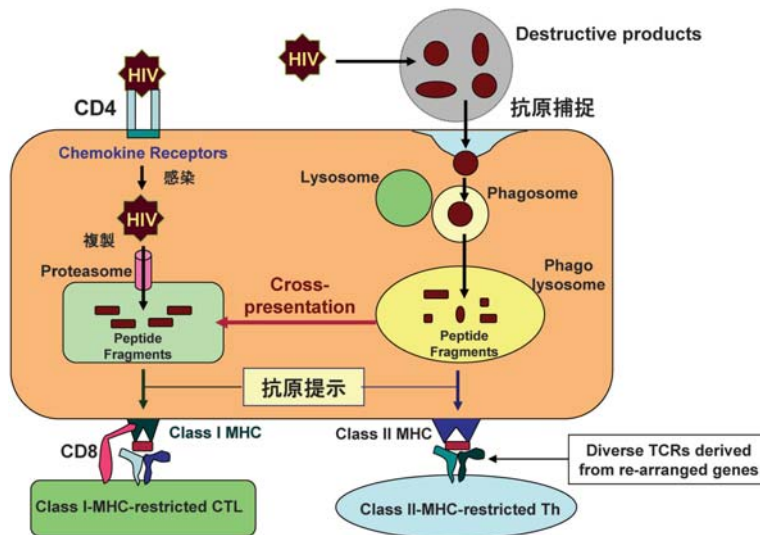


図 4 樹状細胞による Cross-presentation と抗原提示
*文献 11) より改変

疫担当細胞によるレセプター構築により異物に対する記憶形成が誘導される (図 2)。

こうした例は IgE という特異的な抗体を介したアレルギー病態の場合にも認められる。この IgE という抗体は獲得免疫システムに属する B リンパ球が産生するものであるが、この B 細胞にアレルギーの原因物質 (アレルゲン) を提示し特異的な IgE の産生を促すのが、原因物質に対する記憶は有していないものの速やかに侵入アレルゲンをキャッチする、体表面に配置された自然免疫系に属するマスト細胞であることが判明してきた⁵⁾。このマスト細胞は自らの

表面に構築を指示した IgE を提示するためのレセプター、IgE-FcR を発現し、アレルゲンが体内に侵入しようとした場合、それらを特異的に効率良く捕捉し、自らに発現したクラス II MHC 分子を介して Th2 タイプのヘルパー T 細胞を刺激し、IgE 産生の準備状態にある B 細胞に同一の個体産生を命ずる (図 3)。このようにして体内に侵入したアレルゲンに遭遇する度に、アレルゲン特異的な IgE を産生する抗体産生細胞が刺激され、IgE の産生・放出が加速される。それ故、血清中の IgE が高値を示す患者はアレルゲンによる頻回の暴露があったことを物語っている。

このように我々の獲得免疫系は、自然免疫の中心に存在する記憶を持たない樹状細胞あるいは体表面に局在するマスト細胞からの情報提示、特に MHC 分子を介した情報提示を介して誘導される。その意味で MHC 分子は獲得免疫系への記憶を促すための、自然免疫担当細胞に設置された個体内情報提示分子と考えられる。

2. 自然界に存在する自然免疫系活性化物質と cross-presentation

我々は以前、ウイルスを構成する核酸群を代表する dsRNA としての Poly(I : C) がウイルス蛋白を取り込んだ自然免疫系の樹状細胞群に発現した Toll-like receptor (TLR) 3 を刺激し、自らのクラス I MHC 分子を介して獲得免疫系の CD8T 細胞に記憶すべきウイルス断片を提示し、特異的なレセプター発現を誘導することを報告した⁶⁾。一般に、細胞から取り込まれた蛋白質は断片化されクラス II MHC とともに細胞表面に提示され、CD4 分子を発現したヘルパー T 細胞を活性化すると考えられていた⁷⁾が、このようにウイルス自体に内在する核酸群の存在によってあたかも細胞内で産生されたウイルス蛋白断片のようにクラス I MHC から提示され、CD8 陽性のキラー T 細胞を誘導することが判明した。このような現象を樹状細胞内で誘発される「cross-presentation」と呼ぶ。我々は、こうした「cross-presentation」が、抗原蛋白を細菌外毒素としての「コレラ毒素」⁸⁾や、樹皮から抽出したサポニン由来の「ISCOM (immunostimulating complex)」⁹⁾とともに生体に投与した場合にも誘発されることを見いだした。

こうした事実は、自然界に存在する様々な微生物や植物には、自然免疫系、特にその中枢を担う樹状細胞群に作用し捕捉した抗原分子をクラス I MHC から選択的に提示し、感染細胞そのものの制御を担う微生物特異的な CD8 陽性キラー T 細胞を誘導する機構が内在していることを物語っている (図 4)。異物に直接的に遭遇する樹状細胞が有する特殊な機能である「cross-presentation」を介して誘導された CD8 陽性キラー T 細胞は、再度の微生物の侵入を侵入細胞上に発現しているクラス I MHC 分子を介して効率良くキャッチし、速やかに感染細胞を制御する。ただし、このキラー T 細胞に遺伝子再配列 (re-arrangement) を介して異物特異的な記憶形成を誘発することができるのは単なる感染細胞ではなく、共刺激分子を発現した樹状細胞群であると考えられる。

3. MHC 分子と CD1 分子

これまで述べてきたように、樹状細胞の表面には 2 種類の異なる抗原提示分子が発現している。一つは、蛋白ペプチド抗原を提示し獲得免疫担当 T 細胞群に働きかけるこ

とによって、特異的なレセプターを細胞内遺伝子群の再構築 (re-arrangement) を介して誘導する MHC 分子群であり、もう一つは自然免疫担当 T 細胞群 ($\gamma\delta$ 型 T 細胞, NKT 細胞, そして一部の CD1-拘束性 T 細胞) に予め発現している固定型レセプター群 (invariant chain) に脂質・糖脂質抗原を提示し、それらを活性化する CD1 分子群である。

この MHC 分子はそれぞれの個体内で同一であるものの、個体が異なれば千差万別 (individually-restricted) であることから、個体内における情報伝達分子であると考えられる。従って、MHC 分子が異なる細胞の混入は、体内情報伝達障害をもたらすものと想定される。その故に、各個体内では僅かな変異を有した細胞の混入も許容しないようなシステムが構築されており、それが拒絶反応を誘発するものと推測される。これら MHC 分子が体内侵入微生物由来のペプチド断片を提示する場合、その提示抗原は抗原を捕捉・分解した抗原提示細胞に由来するため、通常は個々の個体で異なると考えられる。また同一個体内にあっても、存在する抗原提示細胞の状態あるいは種類によって、提示される異物情報であるペプチド断片が全く同一のものであるか否かは今後の検討を待たねばならない。何れにせよ、体内に侵入した微生物に対する獲得免疫発動の鍵を握るのは、自然免疫の中枢を担う樹状細胞群であり、この樹状細胞の指令によってどのような抗原分子に対する記憶を形成するかが規定される。

これに対し CD1 分子群は、脂質・糖脂質抗原を提示し異物の侵入を、自分の直接的な配下とも言うべき自然免疫担当細胞群に伝達する。これまでのところ、微生物由来の脂質・糖脂質抗原の実体に関しては、樹状細胞に感染性を有する結核菌由来の物質以外は全く明らかになっておらず、自然免疫担当細胞群が CD1 分子群を介して提示されたどのような抗原を認識し活性化するのか、更なる解明を期待したい。筆者等は最近、BCG 感染樹状細胞によって活性化された NKT 細胞および $\gamma\delta$ T 細胞が、膀胱癌の増殖抑制あるいは腫瘍破壊に強く関与することを報告した¹⁰⁾。こうした事実は、体表面の皮膚組織あるいは粘膜組織に発生した腫瘍細胞の制御に、活性化した自然免疫担当細胞が多大な効果を有することを示しており、体表面から侵入し初めて遭遇したウイルスの制御においても、重要な意義を有することを示唆している。

おわりに : 自然免疫活性化を考慮したエイズワクチン開発の重要性

以上より、ウイルスに対するワクチン開発を考える場合、体内獲得免疫を誘発するためにも、また初期侵入時における侵入微生物を制御するためにも、こうした自然免疫応答を増強・活性化することが非常に重要であり、これま

で人類が多くの伝染病を克服してきた経緯を考えた場合、その鍵は侵入微生物そのものに内在していることを念頭に置くべきであろう¹¹⁾。この際、腫瘍細胞そのものでは特異的な CD8 陽性キラー T 細胞を主体とした獲得免疫が誘導できなかったように、ウイルス感染細胞そのものでは効率的な獲得免疫応答は誘発できない可能性を想定しワクチンの開発を進めることが肝要である。従って、樹状細胞をも標的とするエイズウイルスに対するワクチンを考えた場合、樹状細胞の機能を保持しつつ、初期侵入ウイルス制御のための CD1 分子を介した自然免疫を活性化し、かつウイルス感染細胞の制御を担う MHC 分子を介した獲得免疫の誘導する必要がある。このような視点から、果たしてこれまでのワクチン候補が自然免疫の活性化を抑制するような作用は無かったか、また真に各個体内で樹状細胞が提示する可能性のあるエピトープペプチドを用いたものであったか、再考する必要がある。

こうした中、我々は母乳中の樹状細胞前駆細胞群が HIV の感染伝播の鍵を握ること¹²⁾、HAART 治療 HIV-1 感染者において末梢血中のウイルスは検出感度以下であっても粘膜樹状細胞中にはウイルス粒子が検出されること（論文投稿中）、そして HIV-1 由来の nef 遺伝子産物が樹状細胞表面の MHC 分子のみならず CD1 分子群の発現低下を引き起こし抗原提示能を阻害すること³⁾を見いだすとともに、nef 遺伝子の発現を抑制したウイルス粒子を作製し、それらが抗原提示分子の発現抑制をしないことを確認した¹³⁾。またサルモデルにおいて nef 遺伝子を欠損させた SHIV を接種した場合、同一ウイルスの攻撃接種に対し強い抵抗力が誘導されることを観察している¹⁴⁾。

さらに最近筆者等は、担癌マウスにおいて樹状細胞の機能を選択的に高め、癌細胞に僅かなダメージを与えることによって、効率的な獲得免疫が自然に誘発されることを見いだした（論文 Revised）。このことは、樹状細胞を刺激・活性化した状態に制御可能な微量ウイルス粒子を接種することによって、各個体の中で「cross-presentation」された抗原分子による適切な獲得免疫が誘発されることを示唆している。共通の CD1 分子を有する種が同じ感染症に罹患すること、そしてこれまで多くの感染症を共通の CD1 分子群を有した人類が克服してきた事実は、樹状細胞活性化による CD1 分子群を介した自然免疫の活性化を介した侵入微生物に対するダメージが誘発されれば、おのずと適切な獲得免疫が体内誘発される、といったワクチン開発に対する考え方のパラダイムシフトが必要となってきたことを物語っている。

文 献

1) Gumperz JE, Brenner MB : CD1-specific T cells in mi-

crobial immunity. *Curr Opin Immunol* 13 : 471-478, 2001.

- 2) Cohen NR, Garg S, Brenner MB : Antigen presentation by CD1 lipids, T cells, and NKT cells in microbial immunity. *Adv Immunol* 102 : 1-94, 2009.
- 3) Shinya E, Owaki A, Shimizu M, Takeuchi J, Kawashima T, Hidaka C, Satomi M, Watari E, Sugita M, Takahashi H : Endogenously expressed HIV-1 nef down-regulates antigen-presenting molecules, not only class I MHC but also CD1a, in immature dendritic cells. *Virology* 326 : 79-89, 2004.
- 4) Saito N, Takahashi M, Akahata W, Ido E, Hidaka C, Ibuki K, Miura T, Hayami M, Takahashi H : Analysis of evolutionary conservation in CD1d molecules among primates. *Tissue Antigens* 66 : 674-682, 2005.
- 5) Sokol CL, Chu NQ, Yu S, Nish SA, Laufer TM, Medzhitov R : Basophils function as antigen-presenting cells for an allergen-induced T helper type 2 response. *Nat Immunol* 10 : 713-720, 2009.
- 6) Fujimoto C, Nakagawa Y, Ohara K, Takahashi H : Polyribonucleosinic polyribocytidylic acid [poly(I : C)]/TLR3 signaling allows class I processing of exogenous protein and induction of HIV-specific CD8+ cytotoxic T lymphocytes. *Int Immunol* 16 : 55-63, 2004.
- 7) Takahashi H : Antigen presentation in vaccine development. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis* 26 : 309-328, 2003.
- 8) Wakabayashi A, Nakagawa Y, Shimizu M, Moriya K, Nishiyama Y, Takahashi H : Suppression of an already established tumor growing through activated mucosal CTLs induced by oral administration of tumor antigen with cholera toxin. *J Immunol* 180 : 4000-4010, 2008.
- 9) Takahashi H, Takeshita T, Morein B, Putney S, Germain RN, Berzofsky JA : Induction of CD8+ cytotoxic T cells by immunization with purified HIV-1 envelope protein in ISCOMs. *Nature* 344 : 873-875, 1990.
- 10) Higuchi T, Shimizu M, Owaki A, Takahashi M, Shinya E, Nishimura T, Takahashi H : A possible mechanism of intravesical BCG therapy for human bladder carcinoma : involvement of innate effector cells for the inhibition of tumor growth. *Cancer Immunol Immunother* 58 : 1245-1255, 2009.
- 11) Takahashi H : Species-specific CD1-restricted innate immunity for the development of HIV vaccine. *Vaccine*, 2009, in press.
- 12) Satomi M, Shimizu M, Shinya E, Watari E, Owaki A, Hidaka C, Ichikawa M, Takeshita T, Takahashi H :

- Transmission of macrophage-tropic HIV-1 by breast-milk macrophages via DC-SIGN. *J Infect Dis* 191 : 174–181, 2005.
- 13) Shinya E, Hidaka C, Owaki A, Shimizu M, Li Y, Watanabe K, Watari E, Hayami M, Klatzmann D, Takahashi H : Augmentation of *Helicobacter pylori* urease activity by its specific IgG antibody : implications for bacterial colonization enhancement. *Biomed Res* 26 : 35–42, 2005.
- 14) Enose Y, Ui M, Miyake A, Suzuki H, Uesaka H, Kuwata T, Kunisawa J, Kiyono H, Takahashi H, Miura T, Hayami M : Protection by intranasal immunization of a nef-deleted, nonpathogenic SHIV against intravaginal challenge with a heterologous pathogenic SHIV. *Virology* 298 : 306–316, 2002.