

論 文 要 旨

Plasmacytoid dendritic cells have a rational cytokine-producing capacity to enhance
ICOS ligand-mediated IL-10 production during T-cell priming

(形質細胞様樹状細胞は、ICOS リガンドによる IL-10 産制御性 T 細胞誘導
を促進するサイトカイン産生能を有する)

関西医科大学内科学第一講座
(指導：野村 昌作 教授)

尾形 誠

樹状細胞 (dendritic cell:DC) は強力な抗原提示機能を有し、特殊な分子やサイトカインの発現を介して、ナイーブ CD4 陽性 T 細胞を、各種エフェクターヘルパー T 細胞へと分化誘導することで、生体防御として、病原微生物や異物の侵入に対して応答する細胞である。DC サブセットのうち、ヒト形質細胞様 DC (plasmacytoid DC:pDC) は、免疫応答初期には I 型 IFN 産生細胞として機能するが、その後、成熟して抗原提示細胞として機能する。この成熟 pDC が分化誘導する T 細胞は、IL-10 産生制御性 T 細胞 (Treg) であることが判明している。この特徴は、pDC が炎症免疫応答病態ではなく、むしろ末梢寛容に貢献するという報告が集積されつつあることと一致する。

pDC は、TLR 刺激あるいは IL-3 による刺激により成熟活性化する。TLR リガンドによる刺激では、IL-10 と IFN- γ を産生する Th1 型 T 細胞を誘導し、一方、IL-3 によって成熟した場合は、IL-4/IL-5/IL-13 と IL-10 を産生する古典的 Th2 型 T 細胞を誘導する。このように、いずれの場合にも誘導される T 細胞は IL-10 を発現し、regulatory function を有する。いずれの成熟刺激の場合においても、pDC は ICOS リガンドを発現し、この B7 ファミリー分子によって、この IL-10 産生 T 細胞分化が誘導されることが判明している。一方、pDC は ICOS リガンドの発現以外に、刺激活性化に伴い、I 型 IFN, IL-6, TNF α というサイトカインを産生するが、この ICOS リガンドによる IL-10 産生 Treg 誘導に、これらサイトカインが、どのような作用をきたすかは不明であった。

我々はこの点を検討し、pDC の持つサイトカイン産生能も、ICOS リガンドによる IL-10 産生 Treg 誘導に合理的に作動していることを明らかにした。

【結果】

1. TLR リガンドによって pDC が産生する I 型 IFN は、それ単独では、T 細胞分化における IL-10 産生増強能は弱いですが、ICOS リガンド存在下で、ICOS リガンドの持つ IL-10 産生 Treg 誘導能を増強する。

2. 一方、pDC の産生する IL-6 は、Th2 環境で IL-10 産生 Treg 誘導を増強するが、Th1 環境では、T 細胞分化において IL-10 産生に寄与しない。これは、IL-3 成熟 pDC は前述のとおり古典的 Th2 細胞を誘導するが、この Th2 分化誘導時の IL-10 産生 Treg 誘導を補助するものと考えられる。また、IL-6 は T 細胞に対して、ICOS 発現を増強することも確認し、ICOS リガンドによる効果を増強する一因と考えられる。

3. pDC の産生する TNF α は、従来より pDC 自身に対するオートクラインの成熟因子として認識されていたが、ICOS リガンドの発現に対してもオートクラインの増強因子として機能していることを証明した。

これらサイトカインによる T 細胞分化における IL-10 産生増強は、その Treg としての regulatory function に一致していることも検定している。

【考察】

pDC は抗原提示細胞としては、ICOS リガンドを発現することにより Treg 分化誘導を行うことに特化した細胞と言えるが、pDC の産生するサイトカインも、この Treg 分化誘導を補助するように合理的に機能する。すなわち、pDC は ICOS リガンドを発現するのみならず、そのサイトカイン産生能も Treg 分化誘導に寄与するように精巧に作られている細胞であると考えられた。