

# 新規の循環型 iNKT 細胞を発見

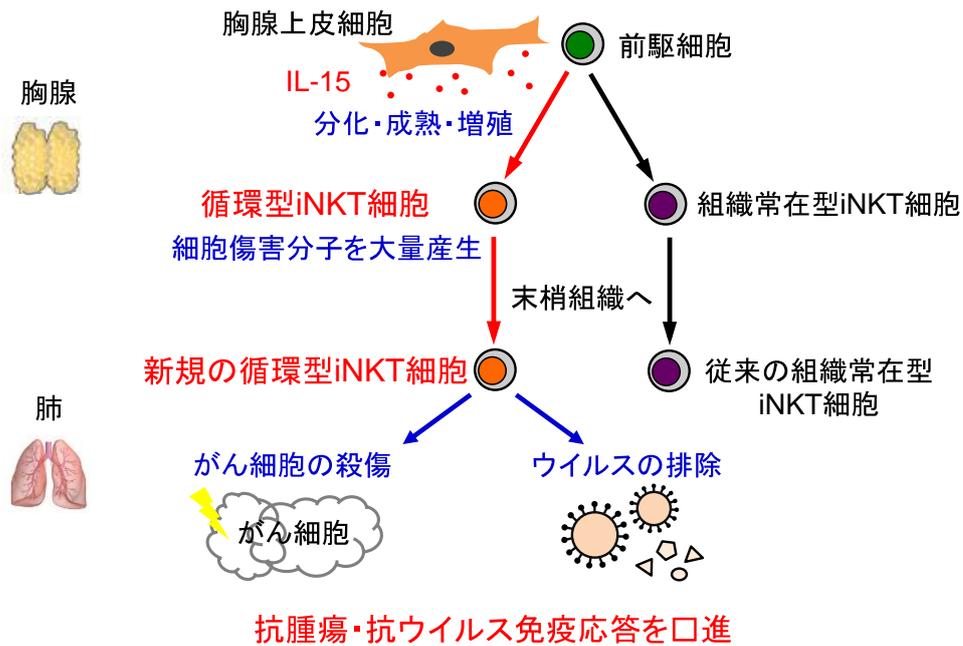
—抗腫瘍・抗ウイルス感染効果の高い免疫細胞療法の開発への貢献に期待—

## 概要

京都大学医生物学研究所 崔广为 助教と生田宏一 同教授らの研究グループは、抗腫瘍免疫と抗ウイルス免疫において重要な役割を担う新規の循環型 インバリエントナチュラルキラーT (iNKT) 細胞を発見しました。

iNKT 細胞は免疫応答の初期に働き、自然免疫と獲得免疫を橋渡す役割を持つ自然免疫様 T リンパ球であり、がんや感染症、慢性炎症、自己免疫疾患などの様々な病気に関係しています。本研究では、遺伝子改変マウスや網羅的遺伝子発現解析を用い、これまで知られていた組織常在型 iNKT 細胞が T 細胞に近い性質を持っていたのに対し、循環型 iNKT 細胞はサイトカイン<sup>\*1</sup>や細胞傷害分子を大量に産生するなど NK 細胞に近い特徴を示すことを明らかにしました。さらに、循環型 iNKT 細胞は胸腺の髄質上皮細胞由来のインターロイキン 15 (IL-15) により分化が誘導され、メラノーマ細胞<sup>\*2</sup>の肺転移やインフルエンザウイルスの感染に対して強い防御作用を持っていました。本研究成果は、今後、iNKT 細胞を用いた効果の高い免疫細胞療法の開発につながることを期待されます。

本成果は、2022 年 10 月 21 日 (現地時刻) に、国際学術誌「Science Immunology」にオンライン掲載されました。



図：循環型 iNKT 細胞は抗腫瘍・抗ウイルス免疫応答を促進する

## 1. 背景

インバリアントナチュラルキラーT (iNKT) 細胞は免疫応答の初期に糖脂質抗原を認識し、サイトカインや細胞傷害分子を迅速かつ大量に産生することで、自然免疫と獲得免疫をつなぐ役割を果たしています。iNKT 細胞は組織常在性リンパ球として知られ、がんや感染症、慢性炎症、自己免疫疾患といった様々な疾患に関与しています。そのため、iNKT 細胞は免疫細胞治療における有用な細胞の一つとして注目されています。一方、インターロイキン 15 (IL-15) は iNKT 細胞の分化、維持、および応答に重要なサイトカインです。私たちはこれまでに様々な組織における IL-15 産生細胞を同定しましたが、各 IL-15 産生細胞がどのように iNKT 細胞の不均一性や機能を制御しているかは不明でした。

## 2. 研究手法・成果

本研究ではまず NK 細胞受容体 CD244 (2B4) とケモカイン受容体<sup>\*3</sup>CXCR6 を用い、マウス胸腺<sup>\*4</sup>内 iNKT 細胞が新たに CD244<sup>+</sup>CXCR6<sup>+</sup>iNKT 細胞 (循環型 iNKT 細胞、C2 iNKT 細胞)、CD244<sup>-</sup>CXCR6<sup>+</sup>iNKT 細胞 (組織常在型 iNKT 細胞、C1 iNKT 細胞) および CD244<sup>-</sup>CXCR6<sup>-</sup> iNKT 細胞 (前駆細胞、C0 iNKT 細胞) に分画できることを発見しました。胸腺上皮細胞特異的な IL-15 欠損マウスにおいて循環型 iNKT 細胞がほぼ消失していたことから、胸腺上皮細胞が産生する IL-15 が前駆細胞から循環型 iNKT 細胞への分化に必須であることを明らかにしました。網羅的遺伝子発現解析などにより、これまで知られていた組織常在型 iNKT 細胞は T 細胞に近い性質を持っていたのに対し、循環型 iNKT 細胞はインターフェロン $\gamma$ などのサイトカインやグランザイムなどの細胞傷害分子を強く発現し NK 細胞に近い特徴を示しました。また、胸腺において、循環型 iNKT 細胞が加齢や腸内細菌の影響により変動することや、免疫寛容に関係する転写因子である AIRE<sup>\*5</sup> の発現調節に関わっていることがわかりました。

末梢組織において、並体結合 (パラビオーシス、parabiosis) 実験<sup>\*6</sup>により、循環型 iNKT 細胞は従来知られていた組織常在性の iNKT 細胞と異なり、血流によって全身を移動する新たな iNKT 細胞であることを見出しました。機能面では、メラノーマ細胞の肺転移やインフルエンザウイルスの気道感染などの実験により、循環型 iNKT 細胞が抗腫瘍免疫と抗ウイルス感染免疫において重要な役割を果たしていることを明らかにしました。さらに、ヒト末梢血中においてもマウスと同様な細胞傷害活性の高い CD244<sup>+</sup>CXCR6<sup>+</sup> iNKT 細胞が存在することを発見しました。今後はヒトにおける循環型 iNKT 細胞の詳細な機能解析が期待されます。

以上の結果から、胸腺の IL-15 に強く依存する新規の循環型 iNKT 細胞の存在を発見し、抗腫瘍免疫と抗ウイルス免疫に重要であることを明らかにしました。

## 3. 波及効果、今後の予定

本研究では、新規の循環型 iNKT 細胞の分化経路、細胞動態、免疫機能などを明らかにしたことで、iNKT 細胞の不均一性に新しい視点をもたらしました。循環型と組織常在型の 2 種類の集団が協働することで、iNKT 細胞がより効率的な免疫応答を引き起こす可能性があり、今後、より詳細な機能解析が進むことが期待されます。さらに、がんや感染症治療において、iNKT 細胞を標的とする効果が高い免疫細胞療法の確立につながることを期待されます。

## 4. 研究プロジェクトについて

本研究は、日本学術振興会 (JSPS) 科学研究費助成事業 (19K16687 「2B4 陽性新規 iNKT 細胞の分化・維持機構と機能の解析」、17K15721 「IL-15 産生性免疫微小環境による免疫担当細胞の制御と生体防御機構」、20H03501 「自然免疫系リンパ球を支える IL-15 産生性微小環境の同定と病態における役割」、16H05172 「サイトカイン産生性免疫微小環境による自然免疫系細胞と慢性炎症・感染防御の制御」、18H05411 「シンギュラリティ細胞の内部状態を同定するための細胞操作 & 遺伝子発現解析法の開発」)、武田科学振興財団、清水免疫

学・神経科学振興財団、科学技術振興機構（JST）戦略的創造研究推進事業、京都大学ウイルス・再生医科学研究所（現：医生物学研究所）ウイルス感染症・生命科学先端融合的共同研究拠点の支援を受け、実施しました。

#### <用語解説>

※1 **サイトカイン**：細胞から分泌される可溶性タンパク質で、細胞間の情報伝達の役割を担っています。主に標的細胞の分化・増殖・生存を誘導または抑制します。インターロイキン 15 (IL-15) は NKT 細胞、NK 細胞、一部の T 細胞の分化と維持に重要なサイトカインです。

※2 **メラノーマ細胞**：皮膚がんの一種の悪性黒色腫（メラノーマ）の細胞。メラニン色素を形成する色素細胞（メラノサイト）が癌化したもの。

※3 **ケモカイン受容体**：細胞の誘引（遊走）を引き起こす活性を持つサイトカインをケモカインと総称し、その受容体がケモカイン受容体である。白血球はさまざまなケモカイン受容体を発現し、炎症組織への遊走などに用いられる。

※4 **胸腺**：胸骨と心臓の間に存在する T 細胞が作られる臓器。骨髄から T 前駆細胞が胸腺に入り、T 細胞（NKT 細胞を含む）に分化・成熟した後に、末梢組織へ移動し機能を発揮します。

※5 **AIRE**：胸腺の上皮細胞に発現する転写因子で、通常は末梢組織でしか発現しないような遺伝子（例、インスリン）を転写しタンパク質として発現させる。これにより、自己のタンパク質と反応する T 細胞を除くことができる。

※6 **並体結合（パラビオーシス、parabiosis）実験**：2匹のマウスの側腹部の皮膚を縫い合わせることで、皮下組織を接着させ血流の相互交流をおこなわせる動物実験。血液内の白血球は、2匹のマウス由来の細胞が1：1の割合で混ざり合っている。一方、完全に組織に留まっている白血球は混じり合わない。この関係性から、組織の白血球がどの程度全身を循環しあるいは組織に留まるのかを推測する。

#### <研究者のコメント>

近年、難治性のがんに対して CAR-T 細胞を代表とする革新的な免疫細胞療法が開発されました。がん局所での迅速な免疫応答能とがん微小環境の調節機能を有する iNKT 細胞を元にして、遺伝子導入技術を用いてより効果が高い免疫細胞療法の開発に発展することが期待されます。（崔广为）

#### <論文タイトルと著者>

タイトル：A circulating subset of iNKT cells mediates antitumor and antiviral immunity（新規末梢循環型 iNKT 細胞の同定と抗腫瘍・抗ウイルス感染免疫における機能）

著者：Guangwei Cui, Akihiro Shimba, Jianshi Jin, Taisaku Ogawa, Yukiko Muramoto, Hitoshi Miyachi, Shinya Abe, Takuma Asahi, Shizue Tani-ichi, Johannes M. Dijkstra, Yayoi Iwamoto, Kirill Kryukov, Yuanbo Zhu, Daichi Takami, Takahiro Hara, Satsuki Kitano, Yan Xu, Hajime Morita, Moyu Zhang, Lynn Zreka, Keishi Miyata, Takashi Kanaya, Shinya Okumura, Takashi Ito, Etsuro Hatano, Yoshimasa Takahashi, Hiroshi Watarai, Yuichi Oike, Tadashi Imanishi, Hiroshi Ohno, Toshiaki Ohteki, Nagahiro Minato, Masato Kubo, Georg A. Holländer, Hideki Ueno, Takeshi Noda, Katsuyuki Shiroguchi, and Koichi Ikuta

掲載誌：Science Immunology DOI：10.1126/sciimmunol.abj8760