

腸管免疫学って おもしろい!

連載 第22回

メモリー T 細胞は 炎症性疾患の中枢?

石川 大

順天堂大学 消化器内科・細菌叢再生学講座

はじめに

われわれの体に備わる免疫システムは、基本的に自然免疫と獲得免疫の2つでなり立っています。自然免疫とは病原体などの異物が侵入するとただちにはたらく免疫です。おもに好中球やマクロファージ、樹状細胞といった食細胞やナチュラルキラー（natural killer: NK）細胞などが主役で、つねに全身をパトロールして外敵が侵入すると即座に攻撃するいわば最前線の戦士達です。

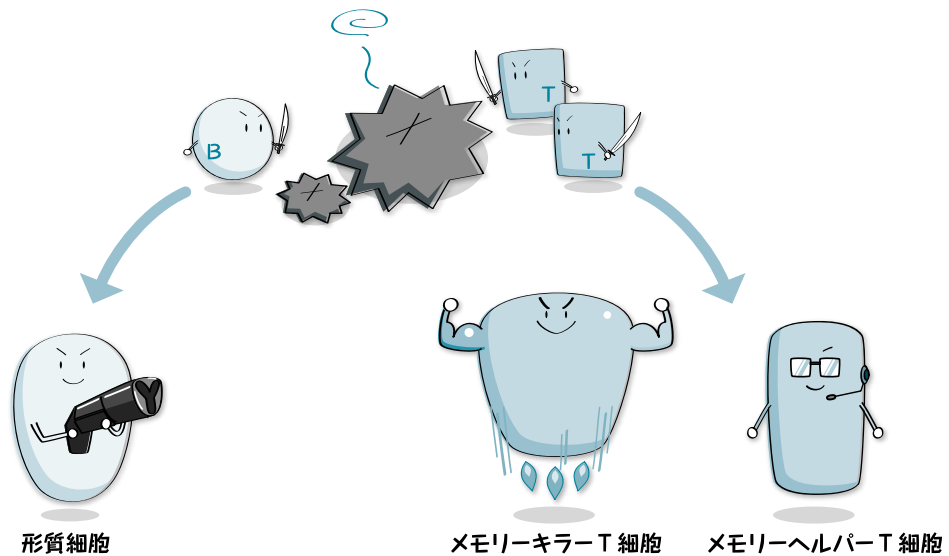
自然免疫につづいてはたらくのが、強い破壊力をもつ獲得免疫で、今回のテーマである「メモリー T 細胞」はこの免疫システムの中枢です。

メモリー T 細胞の役割とは?

免疫は一度感染した病原体に再度感染したときに、初回よりも迅速に病原体を攻撃する「免疫記憶」という機能をもっています。たとえるのであれば、過去の病原体との戦いにおいて最前線で戦った戦士たちのなかで生き残った細胞の一部が「メモリー細胞」として生きつづけ、過去の戦闘記録を頼りに同じ敵（病原体）が再び侵入した際に迅速に戦闘態勢に入ります。メモリー B 細胞は以前に戦った敵が侵入するとすぐに、その敵に対する特異的な抗体をつくり出す「形質細胞」へと変化し、抗体を多量につくって外敵を効率よく排除します。

一方でメモリー T 細胞は2種類存在し、メモリーキラー T 細胞は俊敏肉体派 T 細胞で、最初の敵との戦闘方法を覚えており、敵が侵入した途端素早く活性化し、死滅させることができるキラー T 細胞です。メモリーヘルパー T 細胞は頭脳派 T 細胞です。一度目の感染の後に生き残ったヘルパー T 細胞で、前回の敵との戦闘の記憶をもとに、同じ病原体が入ってくるとすぐにほかの免疫細胞に攻撃の司令を出す役割を担っています。

ここで、われわれの一生とメモリー T 細胞との関係を見てみましょう。出生時および幼児期には、T 細胞は末梢血中に存在しナイーブ T 細胞とよばれています。まだ敵に会って



おらず右も左も分からないまさに子供のイメージです。そして生まれてから20～25歳ごろまでつづくメモリー生成期には、保育園や学校などさまざまな社会活動のなかではじめての病原菌にさらされつづける時期です。ここで幾度も新しい敵である病原体と出会い、さまざまな戦闘方法を覚え部隊を構築していくことでメモリー T 細胞の集団が蓄積されていきます。つぎに来るメモリー恒常性維持期では、新しい敵との出会いは極端に減るためメモリー T 細胞の数は横ばい状態になり、免疫機能は恒常性維持によって安定化していきます。その後、高年期以降加齢とともに免疫機能は低下していきます。

免疫記憶はどのくらい？ そのメカニズムとは？

さて、メモリー細胞の免疫記憶はどれくらいもつのでしょうか。天然痘のワクチンを受けた人の、天然痘ウイルスに対する免疫反応は75年後にも維持されていたそうです。天然痘は撲滅されていますので、この免疫記憶は自然界に存在する天然痘ウイルスにさらされ新しい免疫を得つづけることで維持されていたのではなく、最初のワクチンでつくられた免疫記憶が維持されていたということになります。すごい記憶力です。この免疫記憶の持続期間は最初の免疫応答の強さによっても変わりますし、どんな抗原に対する T 細胞が増殖したかによっても変わると思いますが、免疫記憶の半減期は8～15年といわれています。

その理由として細胞の死の一種であるアポトーシスに対し、メモリー T 細胞は抗アポトーシス分子を発現することができ、自分の寿命を延ばすことができる長命な細胞であるからと言われています。そして再び抗原に曝露されると、メモリー T 細胞はすみやかにエフェクター T 細胞に分化、増殖し、敵に対しいままでの記憶をもとに効率的な攻撃をするというわけです。メモリー細胞の寿命は比較的長く、細胞達のなかでは知識が豊富な長老のような存在です。体内で重要な役割をもつ長老メモリー T 細胞は細胞分裂により一定の数は生体内に存在するようになっており、メモリーのクローン集団はゼロにならないように定期的に一部が分裂して数を維持しています。

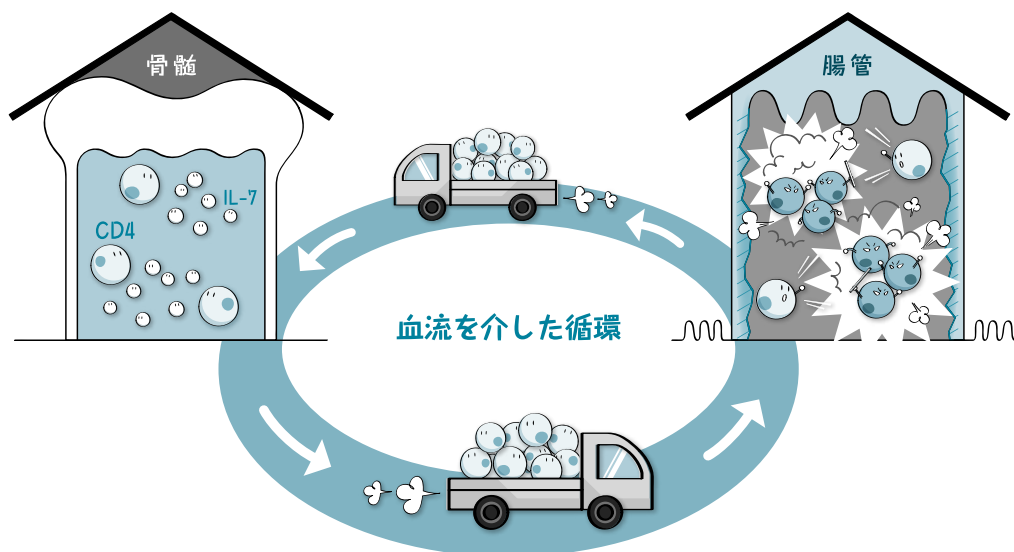
腸管免疫におけるメモリー T 細胞と免疫記憶

腸管免疫はきわめて特殊であり、免疫の中核であることが注目されています。どこが特殊なのかというと、病原体は口や鼻などから侵入し腸管へと到達するので、それに対抗するために免疫細胞の約70%が存在するといわれているからです。敵との戦闘が終了すると一度活性化された T 細胞の約90%は死滅し、残りはセントラルメモリー T 細胞、エフェクターメモリー T 細胞に分かれます。そして、セントラルメモリー T 細胞は二次リンパ器官という待機所においてつぎの敵の侵入に備えています。そして再度敵が侵入した際にはサイトカインを産生し増殖するとともに、一部はエフェクターメモリー T 細胞へと分化します。一方、エフェクターメモリー T 細胞は炎症のある場所（たとえば腸管粘膜局所）に存在します。このように戦いを終えた T 細胞が再度の戦闘に備えて腸管内に長くとどまることで、同じ敵が侵入したときにすみやかに戦闘態勢に入ることができます。

炎症性腸疾患と免疫記憶

炎症性腸疾患（inflammatory bowel disease: IBD）は、難治性疾患であり、いわゆる根本治療はまだないのが現状です。生物製剤の登場により飛躍的に寛解導入率は上昇しましたが、中止することで再燃することも報告されており、半永久的に治療を継続することになります。この永続性メカニズムに関与している一つがメモリー T 細胞系の腸管免疫バランスといわれています。

リンパ球は骨髄でつくられますが、その後リンパ球の学校である胸腺へ移動し教育され成熟します。その際にリンパ球の分化・増殖をつかさどる IL-7 が腸管上皮細胞からも産生されており、教育を終え胸腺学校を卒業し現場ではたらくことになった腸管粘膜内のリンパ球は末梢血リンパ球と異なる特有の反応を示し、これによって粘膜局所の免疫応答がコントロールされていることがわかっています¹⁾。



IL-7を高発現させるように遺伝子組み換えをしたIL-7トランスジェニックマウスを作製したところ、大腸炎症部の腸管粘膜にIL-7がその力を発揮するために必要な細胞膜上のIL-7受容体(IL-7R)陽性細胞の著明な浸潤を伴う大腸炎を自然発症したり²⁾、ほかの大腸炎モデルにおいても、IL-7Rを高発現するCD4⁺T細胞が大腸粘膜炎症部位に多数浸潤しており³⁾、IL-7/IL-7Rが慢性大腸炎の発症と遷延における重要な因子であると考えられています⁴⁾。

腸内細菌療法の可能性

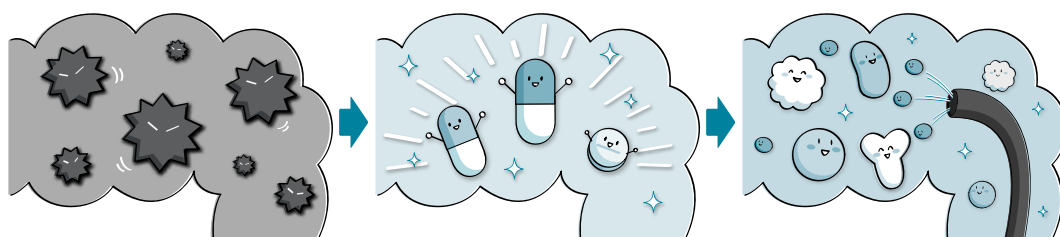
約1,000種、数40兆個以上の腸内細菌がヒト腸内細菌叢を構成していて、腸内細菌分析法の発展により研究が進むなかで、腸内細菌叢全体の遺伝子組成や機能特性が解明されつつあり、腸内細菌叢の乱れ(dysbiosis)がIBDの発症や増悪に関与していることが明らかになってきました。

近年、このdysbiosisの改善を目的とした便移植療法(fecal microbiota transplantation: FMT)に注目が集まっています。2013年にFMTが抗菌薬を長期服用すること起因する*Clostridioides difficile*感染性腸炎(clostridium difficile infection: CDI)に対してきわめて高い奏功率を示したことが報告され⁵⁾、CDIだけでなく、dysbiosisに関連している疾患(IBD、アレルギー、腸脳相関関連疾患)に対して幅広く臨床研究がおこなわれて、治療効果が明らかになってきています。われわれも潰瘍性大腸炎に対して有効な腸内細菌療法の確立をめざし、3種類の抗菌剤を併用する、抗菌剤療法併用FMT(Antibiotic FMT: A-FMT)の臨床研究を世界に先駆けて開始し、①効果的な移植効率と高い治療効果、②有効菌種・菌株の移植・定着が治療効果と関連すること、③ドナーと患者のマッチングが治療効果に大きく関与することを報告してきました⁶⁾⁷⁾。

おわりに

IBDの根本治療をめざすうえで、dysbiosisは重要な治療ターゲットといえます。IBDのdysbiosisを慢性感染症に近いものと考えるのであれば、免疫記憶をつかさどる、IL-7/IL-7Rシグナルを標的とした腸炎惹起性メモリーT細胞を除去することが一つの有効な治療方法になりうる可能性があります。

また、腸内細菌層を免疫中枢とみなした場合は、dysbiosisそのものを是正するFMTや



有効菌種のマイクロバイオーム製剤が新規治療として期待されており，その双方向からの総合的なメモリー T 細胞制御—腸内細菌療法も大いに期待がもてるところです。

文 献

- 1) Surh CD, Sprent J : Homeostasis of naïve and memory T cells. *Immunity* **29** : 848-862, 2008
- 2) Watanabe M, Ueno Y, Yajima T *et al* : Interleukin 7 transgenic mice develop chronic colitis with decreased interleukin7 protein accumulation in the colonic mucosa. *JExp Med* **187** : 389-402, 1998
- 3) Yamazaki M, Yajima T, Tanabe M *et al* : Mucosal T cells expressing high levels of IL-7 receptor are potential targets for treatment of chronic colitis. *J Immunol* **171** : 1556-1563, 2003
- 4) 根本泰宏, 渡辺守 : 炎症性腸疾患における真の治療ターゲット—腸炎惹起性メモリー CD4+T 細胞. *実験医学* **29** : 2908-2914, 2011
- 5) Van Nood E, Vrieze A, Nieuwdorp M *et al* : Duodenal Infusion of Donor Feces for Recurrent *Clostridium difficile*. *N Engl J Med* **368** : 407-415, 2013
- 6) Ishikawa D, Haga K, Osada T *et al* : Changes in Intestinal Microbiota Following Combination Therapy with Fecal Microbial Transplantation and Antibiotics for Ulcerative Colitis. *Inflamm Bowel Dis* **23** : 116-125, 2017
- 7) Okahara K, Ishikawa D, Nomura K *et al* : Matching between Donors and Ulcerative Colitis Patients Is Important for Long-Term Maintenance after Fecal Microbiota Transplantation. *J Clin Med* **9** : 1650, 2020