特集：慢性炎症と自己免疫疾患

総 説

慢性炎症疾患病態形成と病原性 CD4 T 細胞

熊谷 仁, 平原 潔, 中山 俊憲

Pathogenic Th cell subsets in chronic inflammatory diseases

Jin KUMAGAI, Kiyoshi HIRAHARA and Toshinori NAKAYAMA

Department of Immunology, Graduate School of Medicine, Chiba University

(Accepted February 16, 2016)

summary

CD4⁺ T cells play central roles to appropriate protection against pathogens. While, they can also be pathogenic driving inflammatory diseases. Besides the classical model of differentiation of T helper 1 (Th1) and Th2 cells, various CD4⁺ T cell subsets, including Th17, Th9, T follicular helper (Tfh) and T regulatory (Treg) cells, have been recognized recently. In this review, we will focus on how these various CD4⁺ T cell subsets contribute to the pathogenesis of immune-mediated inflammatory diseases. We will also discuss various unique subpopulations of T helper cells that have been identified. Recent advancement of the basic immunological research revealed that T helper cells are plastic than we imagined. So, we will focus on the molecular mechanisms underlying the generation of the plasticity and heterogeneity of T helper cell subsets. These latest finding regarding T helper cell subsets has pushed us to reconsider the etiology of immune-mediated inflammatory diseases beyond the model based on the conventional Th1/Th2 balance. Toward this end, we put forward another model, “the pathogenic Th population disease induction model”, as a possible mechanism for the induction and/or persistence of immune-mediated inflammatory diseases.

Key words——asthma; T cell diversity; T cell plasticity; Memory CD4⁺ T cells; pathogenic CD4⁺ T (Tpath) cells

抄 録

CD4 T 細胞は宿主防御の適切な適応免疫応答に重要である一方、多くの慢性炎症疾患の病態形成に深く関与している。CD4 T 細胞は、1980 年代に同定された T ヘルパー (Th) 1 細胞と Th2 細胞に加え、近年では、Th17 や Th9、濾胞ヘルパー T (Tfh) 細胞、制御性 T (Treg) 細胞など多様なサブセットからなっている。また、ひとつのサブセットの中でも様々な性質を持つ T 細胞が存在すること (T 細胞の多様性) や、ヘルパー T 細胞は一度分化した後も周囲の環境で容易にその性質が変化すること (ヘルパー T 細胞の可塑性 (plasticity)) が明らかになった。本総説では、CD4 T 細胞サブセットの多様性および可塑性が、どのように免疫関連慢性炎症性疾患に関与しているのかについて、多発性硬化症や乾癬、気管支喘息などを例にあげて概説する。また、近年明らかになってきた CD4 T 細胞可塑性の背景にある分子メカニズムについて述べる。近年の CD4 T 細胞研究の進歩により、かつて提唱された “Th1/Th2 バランス破綻” に基づいた免疫関連慢性炎症性疾患の病態形成モデルは再考が必要である。そこで、われわれが近年提唱した免疫関連慢性炎症性疾患の病態形成における “病原性 Th 細胞疾患誘導モデル” を最後に紹介する。

1. はじめに

CD4 T 細胞は、生体にとって有害な病原微生物に対する免疫防御反応において獲得免疫系の中心的な役割を担う。CD4 T 細胞は、B 細胞からの抗体産生をはじめとする他の免疫担当細胞の働きを助けることからヘルパー T 細胞と呼ばれている。一方、CD4

T 細胞の一部の亜集団 (サブセット) は、自己免疫疾患や気管支喘息をはじめとする慢性炎症性疾患の病態形成に深く関与している。

1980 年代の Th1, Th2 細胞の同定以降、免疫関連慢性炎症性疾患の病態形成における CD4 T 細胞の関与は、“Th1/Th2 バランス破綻疾患誘導モデル” に基づいて理解されてきた。一方で、近年の精力的な研究の結果、CD4 T 細胞の多様性や可塑性が明らかとなり、“Th1/Th2 バランス破綻疾患誘導モデル”

では慢性炎症性疾患に対する CD4 T 細胞の病態形成への関与が十分に説明できないことが明らかになった。

本稿では、免疫関連慢性炎症性疾患と CD4 T 細胞 (Th1, Th2, Th17, Th9, Th22, 濾胞ヘルパー T (Tfh) 細胞, 制御性 T (Treg) 細胞) の多様性の関わりについて概説する。また, CD4 T 細胞の可塑性に影響を与えるエピジェネティック調節についても述べる。これらの新たな知見をふまえ, われわれが近年提唱した免疫関連慢性炎症性疾患の病態形成における“病原性 Th 細胞疾患誘導モデル”を紹介する。免疫関連慢性炎症性疾患に関する新しい病態モデルの提唱は, 現在の治療に抵抗性である様々な免疫関連慢性炎症性疾患の新たな治療戦略を考えていく上で非常に重要である。

2-1. Th1/Th2 バランス破綻疾患誘導モデル

20 年以上前に, CD4 T 細胞は産生するサイトカインと関与する病態からヘルパー T (Th) 1 細胞と Th2 細胞に分類されてきた¹⁾。IL-12 は Th1 細胞分化, IL-4 は Th2 細胞の分化を誘導するサイトカインとして知られている。Th1 細胞は細胞内病原体 (リーシュマニア, 結核菌など) に対する宿主防御に重要である²⁾。一方, Th2 細胞は寄生虫 (蟻虫など) の排除に重要である³⁾。“Th1/Th2”の枠組みは, さまざまな微生物を排除する生体の免疫応答を分類するのに有用である。

2-2. Th1 細胞と慢性炎症疾患

IFN- γ 産生 Th1 細胞は 1 型糖尿病や多発性硬化症などの臓器特異的な自己免疫疾患の発症に深く関与する⁴⁻⁶⁾。実際, 実験的自己免疫性脳脊髄炎 (experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE); 多発性硬化症のマウスモデル) をはじめとした様々な疾患モデルマウスにおいて, Th1 細胞の病原性が示されている⁶⁾。EAE を誘導したマウスへ Th1 細胞を養子細胞移入することで病態が悪化することも示されている⁷⁾。さらに, Th1 細胞分化の主要な転写因子である T-bet の遺伝子発現を低下させることで, EAE の病勢が抑えられることも明らかになっている⁸⁾。

2-3. Th17 細胞と慢性炎症疾患

2000 年代の前半に, EAE の病態形成に IL-23 が重要であることが明らかとなり, Th1 細胞とは明らかに異なる CD4 T 細胞サブセットが神経の慢性

炎症疾患に関与していることが示唆された⁹⁾。IL-12 と IL-23 はともにヘテロ二量体のサイトカインで, IL-12 は p40-p35 から, IL-23 は p40-p19 からなる。IL-12 の p35 サブユニットを欠く遺伝子改変マウスでは, EAE の症状は重症化する。それとは明らかに異なり, IL-23 特異的なサブユニットである p19 を欠損したマウスでは EAE の病勢が弱まる⁹⁾。1990 年代後半から, 関節リウマチにおける IL-17A の関連が報告されていたにもかかわらず¹⁰⁾、近年になりようやく Th1 細胞, Th2 細胞とは異なる CD4 T 細胞サブセットからの IL-23 刺激による選択的な IL-17 産生が明らかとなった¹¹⁾。これらの発見により IL-17 産生 CD4 T 細胞が認識され, Th17 細胞と名付けられるきっかけとなった^{9, 12-14)}。Th17 細胞の発見により EAE における各種遺伝子改変マウスの表現型はより理解しやすくなった。

皮膚や関節における免疫関連慢性炎症性疾患である乾癬は Th1 細胞と Th17 細胞の両方が関連する別の代表的疾患の例である¹⁵⁾。乾癬は鱗屑を伴う丘疹などを特徴とする疾患である。約 1/3 の乾癬患者では, いわゆる乾癬性関節炎を発症し, 時に重篤な関節破壊を伴う¹⁶⁾。IFN- γ や TNF を分泌する IL-12 産生樹状細胞や Th1 細胞細胞の存在から, 乾癬の病態誘導の主な機構は 1 型免疫反応であると考えられてきた^{17, 18)}。しかし, 最近の研究から, 乾癬の病態において IL-17 産生 Th17 細胞が病態形成の主な役割を担っていることが明らかになり¹⁵⁾、実際イクセキズマブやセクキヌマブといった IL-17A に結合して機能を阻害するモノクローナル抗体を投与すると乾癬の症状が軽減することが示されている^{19, 20)}。

以上のように, Th17 細胞はヒトの自己免疫疾患や様々な自己免疫疾患モデルマウスにおいて, 非常に重要な役割を果たしている。一方, Th17 細胞は細胞外微生物である *Staphylococcus aureus* や *Klebsiella pneumoniae*, 真菌などに対する宿主防御にも関与している^{21, 22)}。

2-4. Th2 細胞と慢性アレルギー性炎症疾患

ヒトの気管支喘息や気道炎症マウスモデルなどの慢性アレルギー性炎症では, Th2 細胞から産生される IL-4, IL-5, IL-13 などのサイトカインが病態形成に重要である²³⁻²⁶⁾。気道炎症において, Th2 サイトカインが炎症局所への好酸球浸潤, 粘液の過剰産生, 線維化などと関連していることが明らかとなっている²⁷⁻²⁹⁾。Th2 細胞に加え, IL-9 産生 Th9 細胞は,

新たなサブセットとして確立してきており、気道炎症との関連が示唆されている^{30, 31)}。さらに、Th17細胞が気管支喘息などの慢性気道炎症において重要な役割を果たしていることが近年の知見から明らかになってきた³²⁻³⁶⁾。ステロイド抵抗性の気管支喘息の臨床的特徴として知られている炎症局所への多量の好中球浸潤が、IL-17Aによることが明らかになった^{32-35, 37-40)}。また、IL-17Aは、アレルギー性気道炎症において、気道平滑筋に直接作用する³⁵⁾。

気管支喘息患者の気道上皮細胞の解析結果から、Th2細胞とTh17細胞にそれぞれ特徴的な遺伝子群の発現は相互に排他的であることが示された。つまり気管支喘息患者において、Th2細胞とTh17細胞は互いに抑制しあう可能性が示唆される⁴¹⁾。一方、興味深いことに、Th17分化を正に制御するサイトカインであるIL-21は⁴²⁾、ハウスダストを用いた気管支喘息モデルマウスにおいてIL-25と共にTh2応答も促進する⁴³⁾。

Th17細胞は、肺や腸などの粘膜上皮バリア機能を担うサイトカインであるIL-22も産生する⁴⁴⁾。気管支喘息やアトピー性皮膚炎などのアレルギー性疾患の病勢とIL-22の発現レベルは正の相関を示す^{45, 46)}。ヒトにおいて、IL-22を産生するCD4 T細胞のうち、IL-17AやIL-4、IFN- γ を産生しないものはTh22細胞と呼ばれる⁴⁷⁾。上述の様々なCD4 T細胞サブセットが気管支喘息の病態形成に関与していることが、臨床的に気管支喘息が多様な表現型を示すこと^{41, 48, 49)}の理由のひとつと考えられる。

2-5. 濾胞ヘルパー T 細胞 (T_{fh}) と慢性炎症疾患

濾胞ヘルパー T 細胞 (T_{fh}) は、B細胞の働きを助け抗体産生を促すことで宿主の免疫防御に寄与する一方、免疫関連慢性炎症性疾患の病態形成にも関与する。T_{fh}細胞は生体内では胚中心に存在しCXCケモカイン受容体5 (CXCR5) とPD-1の発現によって同定される⁵⁰⁾。T_{fh}細胞の宿主の免疫防御の一例として、同細胞はヒト免疫不全ウイルス (human immune deficiency virus; HIV) に対する中和抗体産生に必須である^{51, 52)}。一方、T_{fh}細胞はそれぞれのCD4 T細胞サブセットに特異的なサイトカインであるIFN- γ やIL-4、IL-17なども産生し、免疫関連慢性炎症性疾患に関与している⁵⁰⁾。例えば、IgEは気管支喘息やアレルギーにおいて重要な役割を果たすことが知られているが⁵³⁾、T_{fh}細胞はIgE産生形質細胞の分化を促進する。さらに、全身性エリテマ

トーデス (SLE) 患者では、IL-17産生CD4 T細胞が増加しており、B細胞の抗体産生を促し、腎臓への免疫細胞浸潤を促進する^{54, 55)}。最近の研究で、抗原提示細胞におけるOX40リガンド (OX40L) の発現がT_{fh}細胞の活性化を抑制しSLEの病勢を制御する可能性があることが示されている⁵⁶⁾。

2-6. 制御性 T 細胞 (T_{reg}) と慢性炎症疾患

これまで紹介してきたエフェクターCD4 T細胞のサブセットとは対照的に、制御性T細胞 (T_{reg}) は自己免疫寛容や様々な自己免疫疾患の発症予防に不可欠である⁵⁷⁻⁶¹⁾。このことは、特にFoxp3の欠損によりT_{reg}細胞の質的・量的異常を呈している患者や遺伝子改変マウスにおいて、重篤な自己免疫疾患が発症することからも明らかである⁵⁸⁻⁶¹⁾。T_{reg}細胞は、胸腺由来のtT_{reg}細胞 (thymus-derived T_{reg}細胞) と、末梢由来のpT_{reg}細胞 (peripherally induced T_{reg}細胞) に分類される⁶²⁾。これら2種類のT_{reg}細胞はNeuropilin 1やHeliosなどのいくつかのマーカーで区別される⁶³⁻⁶⁵⁾。pT_{reg}細胞は、肺や腸管などの粘膜上皮におけるアレルギー性炎症を制御することが知られている⁵⁹⁾。IL-2の消費やCTLA-4発現などの様々なメカニズムによってT_{reg}細胞はその抑制性の機能を発揮すると考えられている^{58, 66)}。

以上、CD4 T細胞の様々なサブセットが、生体防御における免疫応答に働く一方、免疫関連慢性炎症性疾患の病態形成に重要な役割を果たしていることを概説した。これらの新たな知見は、免疫関連慢性炎症性疾患の病態の理解を深め、新たな治療法の確立に必ず寄与すると考えられる。

3-1. CD4 T 細胞の多様性と慢性炎症疾患

これまで述べてきたとおり、CD4 T細胞には、Th1細胞、Th2細胞、Th17細胞、Th9細胞、Th22細胞、T_{fh}細胞、T_{reg}細胞など様々なサブセットが存在する^{31, 50, 58, 67, 68)}。CD4 T細胞の適切な分化には、サイトカインをはじめとする環境因子が重要である。なぜなら、これら環境刺激がsignal transducers and activators of transcription (STATs) を介した転写因子を活性化するからである⁶⁹⁾。T細胞受容体刺激とSTATシグナルの両者がCD4 T細胞のサブセット特異的な転写因子の誘導に重要である⁶⁹⁾。Th1細胞はT-betを、Th2細胞はGATA3、Th17細胞はRor γ t、Th9細胞はPU.1、T_{fh}細胞はBcl6、T_{reg}細胞はFoxp3を主要な転写因子として発現している^{14, 70-74)}。また、

これらの転写因子以外にも、CD4 T 細胞分化を制御する転写因子がいくつか存在する。例えば、Runx3 は Th1 細胞分化に必要であり、Blimp-1 は Tfh 細胞の分化抑制に必須である^{73, 75)}。

これと同時に、CD4 T 細胞のそれぞれのサブセットは機能的には固定したものではなく、サイトカイン等の周囲環境によって容易にその機能を変化しうること（可塑性）がわかってきた⁷⁶⁻⁷⁸⁾。事実、CD4 T 細胞は「サブセット特異的」とされてきた転写因子を同時に複数発現することがある。例えば、Gata3 陽性 Th2 細胞や Ror γ t 陽性 Th17 細胞、Foxp3 陽性 Treg 細胞、Bcl6 陽性 Tfh 細胞が T-bet を同時に発現することがある⁷⁹⁻⁸²⁾。複数の転写因子を同時に発現することで、その CD4 T 細胞は特異的な機能を有するようになる。Treg 細胞を例にとると、生体内で、Foxp3 と T-bet、Gata3、Bcl6、STAT3 をそれぞれ共発現している Treg 細胞集団は、Th1、Th2、Tfh、Th17 応答をそれぞれ制御することが示されている^{81, 83-86)}。例えば、IL-10 受容体を発現した Treg 細胞は IL-10 刺激に応答し、STAT3 が活性化され、Th17 の免疫応答を抑制する⁸⁵⁾。

IL-1 ファミリーに属する IL-33 は粘膜上皮細胞に発現し、組織障害に反応し、生体内出のタンパク量が上昇する⁸⁷⁾。IL-33 受容体 (ST2) を発現した腸管の Treg 細胞は GATA3 を共発現しており、IL-33 刺激で腸管炎症を制御することが示されている⁸⁶⁾。また、肺において、ST2 陽性 Treg 細胞は、IL-33 刺激によって、組織修復を促すタンパク質であるアンフィレグリンを誘導し、肺におけるウイルス感染に防御的に働く^{88, 89)}。その他のタイプの Treg 細胞として、Ror γ t 陽性 Foxp3 陽性 pTreg 細胞が、腸内細菌叢と腸のビタミン A によって誘導され、腸管粘膜の 2 型免疫応答を制御することが知られている^{90, 91)}。

3-2. 記憶型 CD4 T 細胞の多様性と臓器特異的慢性炎症性疾患について

CD4 T 細胞のサブセットは、われわれが当初想像していた以上に多様であり、かつ可塑性に富んでいることが明らかになってきた。また、近年の急速な研究技術の進歩により、幹細胞、癌などをはじめとする様々な細胞において“single cell”での遺伝子発現解析が可能になった^{92, 93)}。免疫細胞においても、“single cell”での遺伝子発現解析の結果から、記憶型 CD8 T 細胞が予想以上に多様な細胞からなっていることがわかった⁹³⁾。一方、記憶型 CD4 T 細胞

に関しては、われわれの研究室をはじめとする幾つかの研究室の研究結果から、その構成集団が様々な性質を持った細胞の集まりであることが明らかになってきている^{92, 94-97)}。とくに、IL-5 を多量に産生する記憶型 CD4 T 細胞が慢性炎症性疾患の病原性に深く関与していることが、ヒトとマウスの両方で示されている⁹⁴⁻¹⁰¹⁾。CXCR3 と CD62L の発現が低く、ST2 発現が高い記憶型 Th2 細胞は大量の IL-5 を産生し、慢性アレルギー性気道炎症の病態形成に非常に重要な役割を果たす^{94, 95)}。このサブセットは、「記憶型病原性 Th2 (Tpath2) 細胞」と名付けられた。IL-33 は、生体内において記憶型 Tpath2 細胞を誘導する⁹⁵⁾。一方、CCR8 陽性記憶型 Th2 細胞は皮膚の慢性炎症において大量の IL-5 を産生し、病態形成の重要な位置を占めている^{96, 102)}。さらにリンパ球の輸送に関わる受容体として知られている G 蛋白共役受容体 15 (GPR15) は¹⁰³⁾、潰瘍性大腸炎患者の結腸における記憶型 Th2 細胞で発現が上昇していることが最近示された¹⁰⁰⁾。

これらの知見から、臓器間での多様な記憶型 Th2 細胞が、免疫関連慢性炎症性疾患の病態形成に重要である可能性が示唆される。CD4 T 細胞は著者らが考えていたよりもはるかに可塑性が高く、多様な細胞集団からなっていることが次々と明らかになってきており、CD4 T 細胞の性質を正確に評価することなくして、免疫関連慢性炎症性疾患の新たな治療アプローチを発展させることはできないといっても過言ではない。

3-3. CD4 T 細胞の“可塑性”に関わる分子機構

もともと「エピジェネティック (epigenetic)」という用語は、DNA 配列の変化なしに生じる遺伝子発現変化として定義された¹⁰⁴⁾。しかし、現在ではヒストンの修飾や DNA のメチル化、クロマチンの構造変化や相互反応などを指すことが一般的となっている。例えば、ヒストン H3 の 36 番目のリジン (K) のトリメチル化 (H3K36me3) は、プロモーター領域の活性化と関連する。同様に、H3K4me1 と H3K4me2 はエンハンサー領域に存在するヒストン修飾である。一方、H3K27me3 や H3K9me3 は同領域の遺伝子発現が抑制されていることを表す。

CD4 T 細胞の可塑性と矛盾せず、分化の鍵となる転写因子をコードする遺伝子 (*Tbx21*, *Gata3*, *Bcl6*, *Runx3*, *Prdm1* など) 領域は、活性化・抑制化の相反するヒストン修飾が認められる¹⁰⁵⁾。この両方向性

図1 「古典的」Th1/Th2 バランス破綻疾患誘導モデル」(上段)と「病原性Th細胞疾患誘導モデル」(下段)の模式図
「病原性Th細胞疾患誘導モデル」においては、ヘルパーT細胞のサブセット間のバランスには関係なく、病原性の高いT細胞亜集団が病態の形成に深く関与している。

の調節機構がCD4 T細胞の可塑性の背景にある機構のひとつと考えられる。これらのヒストンの修飾はポリコーム・トライソラックス複合体などの酵素複合体によって調節される¹⁰⁶⁻¹¹⁰⁾。ポリコーム・トライソラックス複合体を介したエピジェネティック調節が、CD4 T細胞の機能に重要であることが明らかになってきた^{107, 108)}。例えば、ポリコーム・タンパク質である Me1-18 や Bmi-1, Ring1B を欠損するCD4 T細胞は、Th2細胞への分化能が阻害される¹¹¹⁻¹¹³⁾。一方、別のポリコームタンパク質である Ezh2 を欠損したCD4 T細胞は、Th2サイトカインの過剰産生が出現する。その結果、アレルギー気道炎症モデルにおいて Ezh2 の欠損マウスはより重篤な症状を示す¹¹⁴⁾。また、トライソラックス・タンパク質の欠損により、記憶型Th2細胞はサイトカイン産生能を維持することができなくなることが知られている¹¹⁵⁾。

遺伝子発現を決定する他の重要なエピジェネティック機構としてDNAメチル化がある。DNAメチル化を調節するタンパク質である Uhrf1 は Cdkn1a 遺伝子の発現を抑制することで、腸管のTreg細胞の恒常性を調節する¹¹⁶⁾。DNAメチル化の他には、シスエレメントが遺伝子発現を調節する遺伝子構成要素の一つである。non-coding DNA領域に存在する様々な遺伝子発現調節領域でも、エンハンサー領域は適

切な遺伝子発現を行ううえで重要な役割を担う。エンハンサーは標的遺伝子の転写を高め、それ自体は遺伝子情報を有さないDNA領域である。もともとエンハンサー領域は保存非コード配列 (conserved noncoding sequences: CNS) と DNase 高感受性領域 (DNase hypersensitivity site: DHS) で同定されていた¹¹⁷⁾。現在では、CNS や DHS の他に、ヒストン H3K4 のモノメチル化 (H3K4me1) やジメチル化 (H3K4me2) などのいくつかのクロマチン修飾がエンハンサー領域に特異的に存在することが明らかになってきた。さらに、アセチルトランスフェラーゼの p300 の結合も活性化エンハンサー領域に関与している。

これらのシス領域のエピジェネティック調節はヒトの疾患とも密接に関連していることが最近のデータから分かってきた¹¹⁸⁻¹²¹⁾。例えば、ヒストン修飾のゲノムワイドな研究により、気管支喘息患者のCD4 T細胞において、疾患関連エンハンサーが同定された¹¹⁹⁻¹²¹⁾。また、気管支喘息患者由来のCD4 T細胞はTh2細胞への分化の過程で、H3K3me2修飾が、喘息関連SNPs部位に増えることも明らかにされた¹²⁰⁾。このように、様々なエピジェネティック調節機構は協調的に作用し、転写因子の遺伝子領域への結合を調節することで、適切な遺伝子発現を促す。緻密に調節された機構の破綻は、免疫関連慢性炎症

性疾患の病因となりうるため、CD4 T 細胞の運命決定の背景にある分子機構を解明することが重要である。

4. “病原性 Th 細胞疾患誘導モデル” について

CD4 T 細胞サブセットの多様性や可塑性に関する知見が増してきたことで、免疫関連慢性炎症性疾患の病態モデルとして、古典的な「Th1/Th2 バランス破綻疾患誘導モデル」を超えた新たなモデルを再考する必要がある。特に、CD4 T 細胞サブセットの多様性は、特異的な細胞集団の病態への関与を示唆する。近年、著者らは免疫関連慢性炎症性疾患の病態を理解するうえで、「病原性 Th 細胞疾患誘導モデル」を提示した¹²²⁾。つまり、免疫関連慢性炎症性疾患は、CD4 T 細胞のサブセット間のバランス破綻で引き起こされるのではなく、ある特定の条件で生じてくる病原性を有する特異的な細胞集団（病原性 CD4 T 細胞；Tpath 細胞）によって引き起こされる（図 1）。例えば、気管支喘息や慢性皮膚炎、好酸球性食道炎などの 2 型炎症では、IL-5 を多量に産生する Tpath2 細胞がその病態に深く関与している。

5. おわりに

これまで種々の CD4 T 細胞サブセットと免疫関連慢性炎症性疾患の関連に関する近年の研究の進歩について述べてきた。Tpath 細胞をはじめとする様々な CD4 T 細胞の多様性が明らかになってきている。Tpath 細胞は、免疫関連慢性炎症性疾患の多くで認められる、現在の治療法への抵抗性に深く関与している可能性が示唆される。様々な免疫関連慢性炎症性疾患の新規治療法を開発するためにも、Tpath 細胞の性質をより詳細に理解することが免疫学の研究者および臨床医家にとって求められている。

文 献

- 1) Mosmann, T.R., Coffman, R.L.: TH1 and TH2 cells: different patterns of lymphokine secretion lead to different functional properties. *Annual review of immunology*. **7**: 145–173, 1989.
- 2) Reiner, S.L., Locksley, R.M.: The regulation of immunity to *Leishmania major*. *Annu Rev Immunol*. **13**: 151–177, 1995.
- 3) Pulendran, B., Artis, D.: New paradigms in type 2 immunity. *Science*. **337**: 431–435, 2012.
- 4) Szabo, S.J., et al.: Molecular mechanisms regulating Th1 immune responses. *Annu Rev Immunol*. **21**: 713–758, 2003.
- 5) Christen, U., von Herrath, M.G.: Manipulating the type 1 vs type 2 balance in type 1 diabetes. *Immunologic research*. **30**: 309–325, 2004.
- 6) Sospedra, M., Martin, R.: Immunology of multiple sclerosis. *Annu Rev Immunol*. **23**: 683–747, 2005.
- 7) McDonald, A.H., Swanborg, R.H.: Antigen-specific inhibition of immune interferon production by suppressor cells of autoimmune encephalomyelitis. *J Immunol*. **140**: 1132–1138, 1988.
- 8) Szabo, S.J., et al.: A novel transcription factor, T-bet, directs Th1 lineage commitment. *Cell*. **100**: 655–669, 2000.
- 9) Cua, D.J., et al.: Interleukin-23 rather than interleukin-12 is the critical cytokine for autoimmune inflammation of the brain. *Nature*. **421**: 744–748, 2003.
- 10) Attur, M.G., et al.: Interleukin-17 up-regulation of nitric oxide production in human osteoarthritis cartilage. *Arthritis Rheum*. **40**: 1050–1053, 1997.
- 11) Aggarwal, S., et al.: Interleukin-23 promotes a distinct CD4 T cell activation state characterized by the production of interleukin-17. *The Journal of biological chemistry*. **278**: 1910–1914, 2003.
- 12) Veldhoen, M., et al.: TGFbeta in the context of an inflammatory cytokine milieu supports de novo differentiation of IL-17-producing T cells. *Immunity*. **24**: 179–189, 2006.
- 13) Bettelli, E., et al.: Reciprocal developmental pathways for the generation of pathogenic effector TH17 and regulatory T cells. *Nature*. **441**: 235–238, 2006.
- 14) Ivanov, I.I., et al.: The orphan nuclear receptor RORgamma directs the differentiation program of proinflammatory IL-17+ T helper cells. *Cell*. **126**: 1121–1133, 2006.
- 15) Belge, K., et al.: Advances in treating psoriasis. *F1000prime reports*. **6**: 4, 2014.
- 16) Perera, G.K., et al.: Psoriasis. *Annual review of pathology*. **7**: 385–422, 2012.
- 17) Yawalkar, N., et al.: Expression of interleukin-12 is increased in psoriatic skin. *The Journal of investigative dermatology*. **111**: 1053–1057, 1998.
- 18) Ghoreschi, K., et al.: Interleukin-4 therapy of psoriasis induces Th2 responses and improves human autoimmune disease. *Nat Med*. **9**: 40–46, 2003.
- 19) Langley, R.G., et al.: Secukinumab in plaque psoriasis—results of two phase 3 trials. *N Engl J Med*. **371**: 326–338, 2014.

- 20) Griffiths, C.E., et al.: Comparison of ixekizumab with etanercept or placebo in moderate-to-severe psoriasis (UNCOVER-2 and UNCOVER-3): results from two phase 3 randomised trials. *Lancet*. **386**: 541–551, 2015.
- 21) Ye, P., et al.: Requirement of interleukin 17 receptor signaling for lung CXC chemokine and granulocyte colony-stimulating factor expression, neutrophil recruitment, and host defense. *J Exp Med*. **194**: 519–527, 2001.
- 22) Stockinger, B., et al.: Th17 T cells: linking innate and adaptive immunity. *Seminars in immunology*. **19**: 353–361, 2007.
- 23) Wills-Karp, M.: Interleukin-13 in asthma pathogenesis. *Immunol Rev*. **202**: 175–190, 2004.
- 24) Cohn, L., et al.: Asthma: mechanisms of disease persistence and progression. *Annu Rev Immunol*. **22**: 789–815, 2004.
- 25) Umetsu, D.T., DeKruyff, R.H.: The regulation of allergy and asthma. *Immunol Rev*. **212**: 238–255, 2006.
- 26) Hirahara, K., et al.: Repressor of GATA regulates TH2-driven allergic airway inflammation and airway hyperresponsiveness. *J Allergy Clin Immunol*. **122**: 512–520 e511, 2008.
- 27) Finkelman, F.D., et al.: Importance of cytokines in murine allergic airway disease and human asthma. *J Immunol*. **184**: 1663–1674, 2010.
- 28) Rothenberg, M.E., Hogan, S.P.: The eosinophil. *Annu Rev Immunol*. **24**: 147–174, 2006.
- 29) Wills-Karp, M., et al.: Interleukin-13: central mediator of allergic asthma. *Science*. **282**: 2258–2261, 1998.
- 30) Kerzerho, J., et al.: Programmed cell death ligand 2 regulates TH9 differentiation and induction of chronic airway hyperreactivity. *J Allergy Clin Immunol*. **131**: 1048–1057, 1057 e1041–1042, 2013.
- 31) Kaplan, M.H., et al.: The development and in vivo function of T helper 9 cells. *Nat Rev Immunol*. **15**: 295–307, 2015.
- 32) McKinley, L., et al.: TH17 cells mediate steroid-resistant airway inflammation and airway hyperresponsiveness in mice. *J Immunol*. **181**: 4089–4097, 2008.
- 33) Wilson, C.B., et al.: Epigenetic control of T-helper-cell differentiation. *Nat Rev Immunol*. **9**: 91–105, 2009.
- 34) Alcorn, J.F., et al.: TH17 cells in asthma and COPD. *Annu Rev Physiol*. **72**: 495–516, 2010.
- 35) Kudo, M., et al.: IL-17A produced by alphabeta T cells drives airway hyper-responsiveness in mice and enhances mouse and human airway smooth muscle contraction. *Nat Med*. **18**: 547–554, 2012.
- 36) Watanabe, Y., et al.: Trithorax complex component Menin controls differentiation and maintenance of T helper 17 cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. **111**: 12829–12834, 2014.
- 37) Molet, S., et al.: IL-17 is increased in asthmatic airways and induces human bronchial fibroblasts to produce cytokines. *J Allergy Clin Immunol*. **108**: 430–438, 2001.
- 38) Gibson, P.G., et al.: Heterogeneity of airway inflammation in persistent asthma: evidence of neutrophilic inflammation and increased sputum interleukin-8. *Chest*. **119**: 1329–1336, 2001.
- 39) Laan, M., et al.: Free, soluble interleukin-17 protein during severe inflammation in human airways. *Eur Respir J*. **19**: 534–537, 2002.
- 40) Chakir, J., et al.: Airway remodeling-associated mediators in moderate to severe asthma: effect of steroids on TGF-beta, IL-11, IL-17, and type I and type III collagen expression. *J Allergy Clin Immunol*. **111**: 1293–1298, 2003.
- 41) Choy, D.F., et al.: TH2 and TH17 inflammatory pathways are reciprocally regulated in asthma. *Sci Transl Med*. **7**: 301ra129, 2015.
- 42) Korn, T., et al.: IL-21 initiates an alternative pathway to induce proinflammatory T(H)17 cells. *Nature*. **448**: 484–487, 2007.
- 43) Coquet, J.M., et al.: Interleukin-21-Producing CD4(+) T Cells Promote Type 2 Immunity to House Dust Mites. *Immunity*. **43**: 318–330, 2015.
- 44) Sonnenberg, G.F., et al.: Border patrol: regulation of immunity, inflammation and tissue homeostasis at barrier surfaces by IL-22. *Nat Immunol*. **12**: 383–390, 2011.
- 45) Zhao, Y., et al.: Th17 immunity in patients with allergic asthma. *Int Arch Allergy Immunol*. **151**: 297–307, 2010.
- 46) Czarnewicki, T., et al.: Severe atopic dermatitis is characterized by selective expansion of circulating TH2/TC2 and TH22/TC22, but not TH17/TC17, cells within the skin-homing T-cell population. *J Allergy Clin Immunol*. **136**: 104–115 e107, 2015.
- 47) Duhon, T., et al.: Production of interleukin 22 but not interleukin 17 by a subset of human skin-homing memory T cells. *Nat Immunol*. **10**: 857–863, 2009.
- 48) Haldar, P., et al.: Cluster analysis and clinical asthma phenotypes. *Am J Respir Crit Care Med*. **178**: 218–224, 2008.

- 49) Moore, W.C., et al.: Identification of asthma phenotypes using cluster analysis in the Severe Asthma Research Program. *Am J Respir Crit Care Med.* **181**: 315–323, 2010.
- 50) Crotty, S.: Follicular helper CD4 T cells (TFH). *Annual review of immunology.* **29**: 621–663, 2011.
- 51) Locci, M., et al.: Human circulating PD-1+CXCR3-CXCR5+ memory Tfh cells are highly functional and correlate with broadly neutralizing HIV antibody responses. *Immunity.* **39**: 758–769, 2013.
- 52) Yamamoto, T., et al.: Quality and quantity of TFH cells are critical for broad antibody development in SHIVAD8 infection. *Sci Transl Med.* **7**: 298ra120, 2015.
- 53) Busse, W.W., et al.: Randomized trial of omalizumab (anti-IgE) for asthma in inner-city children. *N Engl J Med.* **364**: 1005–1015, 2011.
- 54) Crispin, J.C., et al.: Expanded double negative T cells in patients with systemic lupus erythematosus produce IL-17 and infiltrate the kidneys. *J Immunol.* **181**: 8761–8766, 2008.
- 55) Doreau, A., et al.: Interleukin 17 acts in synergy with B cell-activating factor to influence B cell biology and the pathophysiology of systemic lupus erythematosus. *Nat Immunol.* **10**: 778–785, 2009.
- 56) Jacquemin, C., et al.: OX40 Ligand Contributes to Human Lupus Pathogenesis by Promoting T Follicular Helper Response. *Immunity.* **42**: 1159–1170, 2015.
- 57) Sakaguchi, S., et al.: Immunologic self-tolerance maintained by activated T cells expressing IL-2 receptor alpha-chains (CD25). Breakdown of a single mechanism of self-tolerance causes various autoimmune diseases. *J Immunol.* **155**: 1151–1164, 1995.
- 58) Sakaguchi, S., et al.: Regulatory T cells and immune tolerance. *Cell.* **133**: 775–787, 2008.
- 59) Josefowicz, S.Z., et al.: Regulatory T cells: mechanisms of differentiation and function. *Annual review of immunology.* **30**: 531–564, 2012.
- 60) Ohkura, N., et al.: Development and maintenance of regulatory T cells. *Immunity.* **38**: 414–423, 2013.
- 61) Ramsdell, F., Ziegler, S.F.: FOXP3 and scurfy: how it all began. *Nat Rev Immunol.* **14**: 343–349, 2014.
- 62) Abbas, A.K., et al.: Regulatory T cells: recommendations to simplify the nomenclature. *Nat Immunol.* **14**: 307–308, 2013.
- 63) Yadav, M., et al.: Neuropilin-1 distinguishes natural and inducible regulatory T cells among regulatory T cell subsets in vivo. *J Exp Med.* **209**: 1713–1722, S1711–1719, 2012.
- 64) Weiss, J.M., et al.: Neuropilin 1 is expressed on thymus-derived natural regulatory T cells, but not mucosa-generated induced Foxp3+ T reg cells. *The Journal of experimental medicine.* **209**: 1723–1742, 2012.
- 65) Hansen, W., et al.: Neuropilin 1 deficiency on CD4+Foxp3+ regulatory T cells impairs mouse melanoma growth. *J Exp Med.* **209**: 2001–2016, 2012.
- 66) Wing, K., et al.: CTLA-4 control over Foxp3+ regulatory T cell function. *Science.* **322**: 271–275, 2008.
- 67) Korn, T., et al.: IL-17 and Th17 Cells. *Annu Rev Immunol.* **27**: 485–517, 2009.
- 68) Akdis, M., et al.: TH17 and TH22 cells: a confusion of antimicrobial response with tissue inflammation versus protection. *J Allergy Clin Immunol.* **129**: 1438–1449; quiz1450–1431, 2012.
- 69) O'Shea, J.J., et al.: Genomic views of STAT function in CD4+ T helper cell differentiation. *Nature reviews. Immunology.* **11**: 239–250, 2011.
- 70) Szabo, S.J., et al.: Distinct effects of T-bet in TH1 lineage commitment and IFN-gamma production in CD4 and CD8 T cells. *Science.* **295**: 338–342, 2002.
- 71) Zheng, W., Flavell, R.A.: The transcription factor GATA-3 is necessary and sufficient for Th2 cytokine gene expression in CD4 T cells. *Cell.* **89**: 587–596, 1997.
- 72) Chang, H.C., et al.: The transcription factor PU.1 is required for the development of IL-9-producing T cells and allergic inflammation. *Nat Immunol.* **11**: 527–534, 2010.
- 73) Johnston, R.J., et al.: Bcl6 and Blimp-1 are reciprocal and antagonistic regulators of T follicular helper cell differentiation. *Science.* **325**: 1006–1010, 2009.
- 74) Hori, S., et al.: Control of regulatory T cell development by the transcription factor Foxp3. *Science.* **299**: 1057–1061, 2003.
- 75) Djuretic, I.M., et al.: Transcription factors T-bet and Runx3 cooperate to activate Ifng and silence Il4 in T helper type 1 cells. *Nat Immunol.* **8**: 145–153, 2007.
- 76) O'Shea, J.J., Paul, W.E.: Mechanisms underlying lineage commitment and plasticity of helper CD4+ T cells. *Science.* **327**: 1098–1102, 2010.
- 77) Kanno, Y., et al.: Transcriptional and epigenetic control of T helper cell specification: molecular mechanisms underlying commitment and plasticity. *Annu Rev Immunol.* **30**: 707–731, 2012.

- 78) Bonelli, M., et al.: Helper T cell plasticity: impact of extrinsic and intrinsic signals on transcriptomes and epigenomes. *Current topics in microbiology and immunology*. **381**: 279–326, 2014.
- 79) Hegazy, A.N., et al.: Interferons Direct Th2 Cell Reprogramming to Generate a Stable GATA-3+ T-bet+ Cell Subset with Combined Th2 and Th1 Cell Functions. *Immunity*. **32**: 116–128, 2010.
- 80) Ghoreschi, K., et al.: Generation of pathogenic T(H)17 cells in the absence of TGF-beta signaling. *Nature*. **467**: 967–971, 2010.
- 81) Koch, M.A., et al.: The transcription factor T-bet controls regulatory T cell homeostasis and function during type 1 inflammation. *Nat Immunol*. **10**: 595–602, 2009.
- 82) Oestreich, K.J., et al.: The lineage-defining factors T-bet and Bcl-6 collaborate to regulate Th1 gene expression patterns. *J Exp Med*. **208**: 1001–1013, 2011.
- 83) Wohlfert, E.A., et al.: GATA3 controls Foxp3(+) regulatory T cell fate during inflammation in mice. *J Clin Invest*. **121**: 4503–4515, 2011.
- 84) Chung, Y., et al.: Follicular regulatory T cells expressing Foxp3 and Bcl-6 suppress germinal center reactions. *Nat Med*. **17**: 983–988, 2011.
- 85) Chaudhry, A., et al.: CD4+ regulatory T cells control TH17 responses in a Stat3-dependent manner. *Science*. **326**: 986–991, 2009.
- 86) Schiering, C., et al.: The alarmin IL-33 promotes regulatory T-cell function in the intestine. *Nature*. **513**: 564–568, 2014.
- 87) Palmer, G., Gabay, C.: Interleukin-33 biology with potential insights into human diseases. *Nat Rev Rheumatol*. **7**: 321–329, 2011.
- 88) Arpaia, N., et al.: A Distinct Function of Regulatory T Cells in Tissue Protection. *Cell*. **162**: 1078–1089, 2015.
- 89) Zaiss, D.M., et al.: Emerging functions of amphiregulin in orchestrating immunity, inflammation, and tissue repair. *Immunity*. **42**: 216–226, 2015.
- 90) Ohnmacht, C., et al.: MUCOSAL IMMUNOLOGY. The microbiota regulates type 2 immunity through RORgammat(+) T cells. *Science*. **349**: 989–993, 2015.
- 91) Sefik, E., et al.: MUCOSAL IMMUNOLOGY. Individual intestinal symbionts induce a distinct population of RORgamma(+) regulatory T cells. *Science*. **349**: 993–997, 2015.
- 92) Mahata, B., et al.: Single-cell RNA sequencing reveals T helper cells synthesizing steroids de novo to contribute to immune homeostasis. *Cell Rep*. **7**: 1130–1142, 2014.
- 93) Arsenio, J., et al.: Early specification of CD8+ T lymphocyte fates during adaptive immunity revealed by single-cell gene-expression analyses. *Nat Immunol*. **15**: 365–372, 2014.
- 94) Endo, Y., et al.: Eomesodermin controls interleukin-5 production in memory T helper 2 cells through inhibition of activity of the transcription factor GATA3. *Immunity*. **35**: 733–745, 2011.
- 95) Endo, Y., et al.: The interleukin-33-p38 kinase axis confers memory T helper 2 cell pathogenicity in the airway. *Immunity*. **42**: 294–308, 2015.
- 96) Islam, S.A., et al.: Mouse CCL8, a CCR8 agonist, promotes atopic dermatitis by recruiting IL-5+ T(H)2 cells. *Nat Immunol*. **12**: 167–177, 2011.
- 97) Mitson-Salazar, A., et al.: Hematopoietic prostaglandin D synthase defines a proeosinophilic pathogenic effector human T2 cell subpopulation with enhanced function. *J Allergy Clin Immunol*. 2015.
- 98) Upadhyaya, B., et al.: Hierarchical IL-5 expression defines a subpopulation of highly differentiated human Th2 cells. *J Immunol*. **187**: 3111–3120, 2011.
- 99) Wambre, E., et al.: Differentiation stage determines pathologic and protective allergen-specific CD4+ T-cell outcomes during specific immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*. **129**: 544–551, 551 e1–7, 2012.
- 100) Nguyen, L.P., et al.: Role and species-specific expression of colon T cell homing receptor GPR15 in colitis. *Nat Immunol*. **16**: 207–213, 2015.
- 101) Iinuma, T., et al.: Interleukin-25 and mucosal T cells in noneosinophilic and eosinophilic chronic rhinosinusitis. *Annals of allergy, asthma & immunology: official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology*. **114**: 289–298, 2015.
- 102) Islam, S.A., Luster, A.D.: T cell homing to epithelial barriers in allergic disease. *Nat Med*. **18**: 705–715, 2012.
- 103) Joost, P., Methner, A.: Phylogenetic analysis of 277 human G-protein-coupled receptors as a tool for the prediction of orphan receptor ligands. *Genome Biol*. **3**: RESEARCH0063, 2002.
- 104) Goldberg, A.D., et al.: Epigenetics: a landscape takes shape. *Cell*. **128**: 635–638, 2007.
- 105) Wei, G., et al.: Global Mapping of H3K4me3 and H3K27me3 Reveals Specificity and Plasticity in Lineage Fate Determination of Differentiating CD4+ T Cells. *Immunity*. **30**: 155–167, 2009.

- 106) Schuettengruber, B., et al.: Genome regulation by polycomb and trithorax proteins. *Cell*. **128**: 735–745, 2007.
- 107) Nakayama, T., Yamashita, M.: Initiation and maintenance of Th2 cell identity. *Curr Opin Immunol*. **20**: 265–271, 2008.
- 108) Nakayama, T., Yamashita, M.: Critical role of the Polycomb and Trithorax complexes in the maintenance of CD4 T cell memory. *Semin Immunol*. **21**: 78–83, 2009.
- 109) Onodera, A., Nakayama, T.: Epigenetics of T cells regulated by Polycomb/Trithorax molecules. *Trends in molecular medicine*. **21**: 330–340, 2015.
- 110) Onodera, A., et al.: Spatial interplay between Polycomb and Trithorax complexes controls transcriptional activity in T lymphocytes. *Molecular and cellular biology*, 2015.
- 111) Kimura, M., et al.: Regulation of Th2 cell differentiation by mel-18, a mammalian polycomb group gene. *Immunity*. **15**: 275–287, 2001.
- 112) Yamashita, M., et al.: Bmi1 regulates memory CD4 T cell survival via repression of the Noxa gene. *J Exp Med*. **205**: 1109–1120, 2008.
- 113) Suzuki, A., et al.: Polycomb group gene product Ring1B regulates Th2-driven airway inflammation through the inhibition of Bim-mediated apoptosis of effector Th2 cells in the lung. *J Immunol*. **184**: 4510–4520, 2010.
- 114) Tumes, D.J., et al.: The polycomb protein Ezh2 regulates differentiation and plasticity of CD4(+) T helper type 1 and type 2 cells. *Immunity*. **39**: 819–832, 2013.
- 115) Yamashita, M., et al.: Crucial role of MLL for the maintenance of memory T helper type 2 cell responses. *Immunity*. **24**: 611–622, 2006.
- 116) Obata, Y., et al.: The epigenetic regulator Uhrf1 facilitates the proliferation and maturation of colonic regulatory T cells. *Nat Immunol*. **15**: 571–579, 2014.
- 117) Bulger, M., Groudine, M.: Functional and mechanistic diversity of distal transcription enhancers. *Cell*. **144**: 327–339, 2011.
- 118) Hawkins, R.D., et al.: Global chromatin state analysis reveals lineage-specific enhancers during the initiation of human T helper 1 and T helper 2 cell polarization. *Immunity*. **38**: 1271–1284, 2013.
- 119) Gerasimova, A., et al.: Predicting cell types and genetic variations contributing to disease by combining GWAS and epigenetic data. *PLoS One*. **8**: e54359, 2013.
- 120) Seumois, G., et al.: Epigenomic analysis of primary human T cells reveals enhancers associated with TH2 memory cell differentiation and asthma susceptibility. *Nat Immunol*. **15**: 777–788, 2014.
- 121) Farh, K.K., et al.: Genetic and epigenetic fine mapping of causal autoimmune disease variants. *Nature*. **518**: 337–343, 2015.
- 122) Endo, Y., et al.: Pathogenic memory type Th2 cells in allergic inflammation. *Trends Immunol*. **35**: 69–78, 2014.