

論文の要旨

Fas/FasL 経路は古くから知られるアポトーシス誘導経路ですが、実際生体内では免疫応答におけるどのタイミング、どの細胞集団で働いているかの詳細は不明でした。

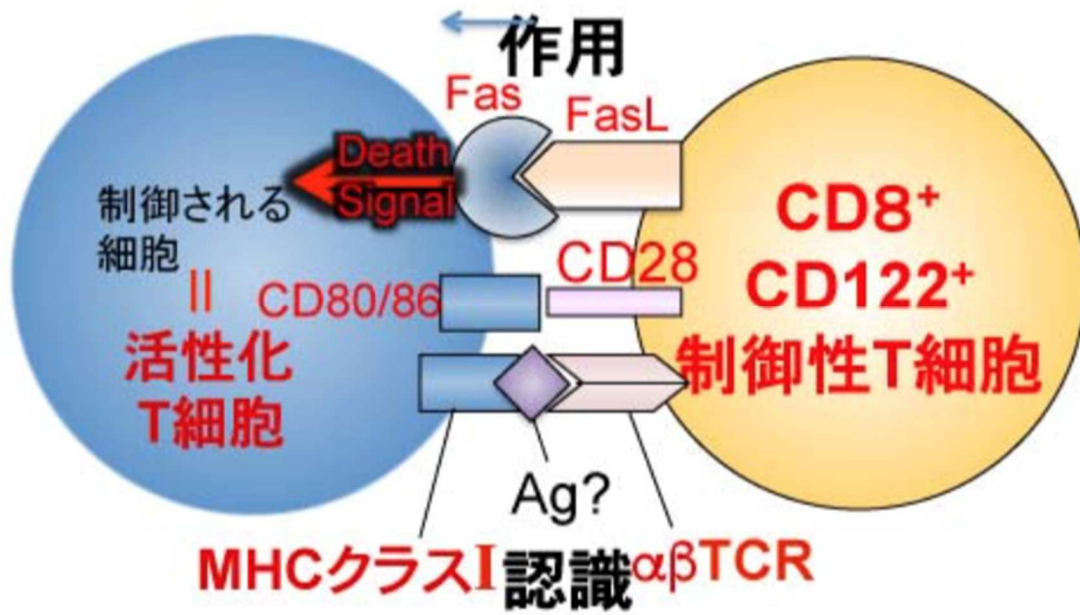
私どもは、まず細胞増殖の制御を測定するための *in vitro* 細胞培養実験系を構築し、さらに *in vivo* に於いてはマウスの全身状態を反映するアッセイを行い、CD8⁺T 細胞のどの分画が制御活性を持つかを慎重に検討しました。その結果、*in vitro*、*in vivo* ともに CD8⁺CD122⁺CD49d^{low} 分画に制御活性が高いことを発見しました。続いて Fas 分子の働かない *lpr* マウスと FasL の働かない *gld* マウスを用いて、Fas/FasL 経路に異常があると、この制御経路が働かないことを *in vitro* と *in vivo* 双方において証明しました。これらの結果から、Fas 及び FasL は活性化 T 細胞と CD8⁺CD122⁺CD49d^{low} 制御性 T 細胞との間で働き、免疫反応の収束時に活性化 T 細胞にアポトーシスを誘導して数を減らす作用が重要だとわかりました。さらに、MHC class I 分子を欠損する CD8⁺T 細胞はこの抑制作用を受けないことから、CD8⁺制御性 T 細胞が働くには TCR と MHC class I との相互作用が必要であることが証明されました。

論文の重要性

Fas/FasL 経路の働きと免疫制御、特に制御性 T 細胞によってなされる制御との関係を初めて明らかにしました。

研究の発展・展開

この制御性 T 細胞を利用した、疾患の治療を目指した応用展開が見込まれます。疾患には、アレルギー・自己免疫疾患などの免疫異常を基盤とした疾患、この場合は制御性 T 細胞を取り出し、*in vitro* の培養で刺激しながら数を増やし、制御活性を高めた上で元の個体に戻してやると言った手法により、個体にとって好ましくない免疫応答を抑えてやるのが適応となると考えられます。がんを対象とした場合には、逆に制御性 T 細胞に特徴的に発現する細胞表面分子に対する抗体を投与し、その制御性 T 細胞を排除してしまうことによってがん細胞に対する免疫応答、特に CD8⁺CTL (キラー細胞) の働きが抑制されないようにしてやるのが有効になる可能性があります。いずれにしましても、このたびの研究成果は、CD8⁺制御性 T 細胞が確かに存在し、幾つかのマーカーを組みあわせることによってかなり絞り込むことができる、臨床応用を目指すための準備が整ったことをアピールするという意義も大きいと思われます。



私どもの同定した CD8+制御性 T 細胞（右側）の作用模式図。左側の標的細胞（制御される細胞）との間で働く分子を模式図的に示した。