

免疫制御研究グループ

Laboratory for Immune Regulation

グループディレクター 谷口 克
TANIGUCHI, Masaru

当研究グループでは、免疫調節機構を明らかにし疾患の発症と制御のメカニズムを明らかにするため、NKT 細胞の研究を行っている。NKT 細胞の生体内での役割で不明であったもののうち、「なぜ NKT 細胞は炎症誘導作用とともに免疫抑制性を示すのか」という課題について本年度検討した。NKT 細胞と樹状細胞・ケモカイン・ケモカインレセプターなどとの関係を解析した結果、NKT 細胞が炎症誘導・抑制両面の機能を発揮できるいくつかの知見を得た。また、NKT 細胞の機能解析を進め、BCG 投与によって NKT 細胞は IL-21 を産生し、B 細胞からの IgE 産生を抑制して花粉症などのアレルギー症状を抑制できることを明らかにした。また、より効果的な免疫制御を可能にする NKT 細胞特異的の活性化糖脂質の合成にも取り組み、いくつかの新規化合物を取得した。

(本年度より、研究室名を免疫制御研究チームから免疫制御研究グループへ変更)

1. NKT 細胞活性化に伴う制御性樹状細胞の誘導 (香城, 若尾, 清野, 原田, 渡会, 椋本, 関根, 坂田, 長田, 谷口)

NKT 細胞特異的リガンド α -galactosylceramide の投与により様々な免疫反応や病態の改善が可能であることがこれまで示されてきた。 α -galactosylceramide の単回投与では炎症誘導反応が生じ Th1 型の免疫反応が起こるが、繰り返し投与すると免疫抑制的な反応が引き起こされる。我々はこの違いが樹状細胞の形質と機能の変化によってもたらされることを見いだしてきた。すなわち、 α -galactosylceramide の単回投与では樹状細胞は急速に成熟し IL-12 産生性となる。一方、同リガンドを頻回投与した場合、樹状細胞は IL-10 産生性を獲得し、免疫抑制性となることを見いだした。さらに後者の樹状細胞を用いると実験的アレルギー性脳脊髄炎の発症が抑制できた。この免疫抑制性樹状細胞はさらに CD4T 細胞中に制御性 T 細胞を誘導することで最終的に病態を改善していた。本研究により、樹状細胞を介した NKT 細胞の免疫制御のメカニズムの一端が明らかにされた。

2. NKT 細胞機能を制御するケモカイン・ケモカインレセプターに関する研究 (清野, JIANG*, 原田, 香城, 若尾, 渡会, 椋本, 関根, 坂田, 長田, 谷口)

他のリンパ球に比し NKT 細胞に特別高く発現するケモカインレセプターとして CXCR6 がある。このリガンドは CXCL16 である。これまで同細胞は可溶性 CXCL16 により実際に遊走することを試験管内の実験で観察していたが、本年は CXCL16 が膜型ケモカインであることを考慮し、細胞間の接着に関与するかどうかについて検討を加えた。膜型 CXCL16 発現トランスフェクタントを作成しこれに対する NKT 細胞の接着を見ると、CXCL16/CXCR6 依存的な強固な接着が見られた。この反応は抗 CXCL16 抗体で抑制された。NKT 細胞の存在が重要である移植免疫寛容のマウス実験系において抗 CXCL16 抗体を投与すると、寛容の維持は不可能となった。寛容となっているマウス体内の移植臓器 (心臓) 中の mRNA を調べると、CXCL16 ならびに V α 14J α 281 (NKT 細胞を示す) が比較的多く存在

した。NKT 細胞のサイトカイン産生パターンは慢性的に刺激を受けたことを示すように IL-10 産生が高まっており、寛容臓器内で長期にわたって刺激を受けることが重要であると考えられた。その結果、制御性樹状細胞ならびに制御性 T 細胞を誘導し (上記)、免疫寛容という重要な生命現象に寄与していると考えられた。

3. NKT 細胞の産生する IL-21 による BCG を介した IgE 産生の制御 (原田, 香城, 若尾, 清野, 渡会, 関根, 坂田, 長田, 谷口)

これまで BCG 投与によって喘息などのアレルギー症状を抑制できることが知られてきたが、そのメカニズムについては不明であった。我々は NKT 細胞機能と BCG 投与を介した IgE 抑制との関係を解析した。その結果、NKT KO マウスでは BCG による IgE 産生抑制は観察されず、NKT 細胞が必須の存在であることが判明した。また、BCG 投与後 NKT 細胞は IL-21 を産生し、この IL-21 が B 細胞に直接働き IgE 産生を抑制していることが明らかとなった。さらにこの NKT/IL-21 システムはヒトでも存在することを突き止め、BCG によるアレルギー制御の臨床試験を行う上で重要な知見を得た。

4. 新規 NKT 細胞糖脂質リガンドの合成と評価 (田代, 富宿, 清野, 原田, 香城, 若尾, 渡会, 関根, 坂田, 長田, 谷口)

これまで NKT 細胞を特異的に活性化する物質として α -galactosylceramide が知られてきたが、我々はよりよい免疫制御法を可能にするような新規糖脂質の合成に取り組んでいる。これまでに約 20 種の新規糖脂質の合成を終え、いくつかの物質については NKT 細胞からのサイトカイン産生を確認している (特許申請中)。今後さらに生体内での機能などについて検討していく予定である。

* 研修生

Aim of our studies is on the regulation of immune functions and responses mediated by NKT cells. The malfunction of NKT cells causes various autoimmune diseases such as rheumatoid arthritis, SLE, type I diabetes, systemic sclerosis, and allergic diseases. In the case of organ transplantation, the control of NKT cells is required for succeed in the induction of allograft tolerance.

The following results were obtained:

1. Induction of regulatory dendritic cells by manipulation of NKT cell function

Treatment of NKT cells with α -galactosylceramide, a specific ligand, manipulates immune responses and leads to the amelioration of various disease conditions. α -galactosylceramide caused rapid maturation and activation of dendritic cells to mediate protective immune responses. By contrast, following repeated treatment with α -galactosylceramide, dendritic cells acquired properties of regulatory cells. The induced regulatory dendritic cells could suppress the development of experimental autoimmune encephalomyelitis. Taken together, our results shed light upon the interaction between NKT cells and dendritic cells in immunoregulation.

2. NKT cell functions regulated by CXCL16/CXCR6

We have identified the chemokine/chemokine receptor pair, CXCL16/CXCR6, as a regulator of NKT cell function. CXCL16 induces both chemotaxis and cell adhesion in NKT cells, since CXCR6 is selectively expressed on NKT cells under unstimulated conditions. In a model system of transplant tolerance induction, the injection of anti-CXCL16 antibody prevented NKT cell migration to the transplanted tissues and thus resulted in the rejection of grafted tissues. In fact, relatively high levels of CXCL16 as well as of $V\alpha 14J\alpha 281$ (a marker for NKT cells) mRNA were detected in the transplanted tissues where operational tolerance had been achieved, while not in the rejected tissues. The results suggest that the migration of NKT cell in the transplanted tissues is important for induction of immune tolerance.

3. Critical role of IL-21 produced by NKT cells in BCG-mediated IgE suppression

It has been known that BCG can suppress IgE production and allergic responses. We have examined whether NKT cells are involved in this suppression. In NKT KO mice, the BCG vaccination could not suppress IgE production, indicating that NKT cells are required for the BCG-mediated IgE suppression. We further identified that BCG-activated NKT cells produced IL-21, which induced B ϵ cell apoptosis and suppressed IgE production. The NKT/IL-21 system was also observed in humans. Therefore, TLR/IL-12/NKT/IL-21 cascade is important pathway to regulate IgE responses rather than Th1/Th2 pathway.

4. Synthesis of new α -galactosylceramide analogues

To have a better NKT cell ligand than α -galactosylceramide, we have started to synthesize α -galactosylceramide analogues. So far, we have synthesized about 20 new analogues and found that some of those induce cytokine production from NKT cells.

Staff

Laboratory Head

Dr. Masaru TANIGUCHI

Research Scientist

Dr. Ken-ichiro SEINO

Dr. Hiroshi WAKAO

Dr. Hiroshi WATARAI

Dr. Michishige HARADA

Dr. Satoshi KOJO

Dr. Takuya TASHIRO

Dr. Ken-ichi FUHSHUKU

Technical Staff

Ms. Etsuko SEKINE

Ms. Sakura SAKATA

Ms. Hiromi MUKUMOTO

Ms. Yuko NAGATA

Ms. Ryou UEKI

Ms. Yoko MOCHIMARU

Assistant

Ms. Norie TAKEUCHI

Trainees

Mr. Xiao Feng JIANG (Grad. Sch. Med., Univ. Tsukuba)

誌 上 発 表 Publications

[雑誌]

(原著論文) *印は査読制度がある論文

Shimizu E., Koike J., Wakao H., Seino K., Koseki H., Kakiuchi T., Nakayama T., and Taniguchi M.: "Role of a NK receptor, KLRE-1, in bone marrow allograft rejection: analysis with KLRE-1-deficient mice", *Blood* **104**, 781–783 (2004). *

Seino K. and Taniguchi M.: "Functional roles of NKT cells in the immune system", *Front. Biosci.* **9**, 2577–2587 (2004). *

Kondo N., Ishii Y., Son A., Sakakura-Nishiyama J., Kwon Y., Tanito M., Nishinaka Y., Matsuo Y., Nakayama T., Taniguchi M., and Yodoi J.: "Cysteine-dependent immune regulation by TRX and MIF/GIF family proteins", *Immunol. Lett.* **92**, 143–147 (2004). *

Seino K., Yamauchi T., Shikata K., Kobayashi S., Nagai M., Taniguchi M., and Fukao K.: "Prevention of acute and chronic allograft rejection by a novel retinoic acid receptor- α -selective agonist", *Int. Immunol.* **16**, 665–673 (2004). *

Watanabe H., Shimizu T., Nishihira J., Abe R., Nakayama T., Taniguchi M., Sabe H., Ishibashi T., and Shimizu H.: "Ultraviolet A-induced production of matrix metalloproteinase-1 is mediated by macrophage migra-

- tion inhibitory factor (MIF) in human dermal fibroblasts”, *J. Biol. Chem.* **279**, 1676–1683 (2004). *
- Inami M., Yamashita M., Tenda Y., Hasegawa A., Kimura M., Hashimoto K., Seki N., Taniguchi M., and Nakayama T.: “CD28 costimulation controls histone hyperacetylation of the interleukin 5 gene locus in developing Th2 cells”, *J. Biol. Chem.* **279**, 23123–23133 (2004). *
- Katsumoto T., Kimura M., Yamashita M., Hosokawa H., Hashimoto K., Hasegawa A., Omori M., Miyamoto T., Taniguchi M., and Nakayama T.: “STAT6-dependent differentiation and production of IL-5 and IL-13 in murine NK2 cells”, *J. Immunol.* **173**, 4967–4975 (2004). *
- Yamauchi T., Ishibashi A., Shikata K., Tokuhara N., Seino K., Kobayashi S., and Nagai M.: “Effect of E6060[4-{5-[7-fluoro-4-(trifluoromethyl)benzo[b]furan-2-yl]-1H-2-pyrrolyl}benzoic acid], a novel subtype-selective retinoid, on lupus-like nephritis in female (NZB×NZW)F1 mice”, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **312**, 938–944 (2004). *
- Seino K. and Taniguchi M.: “NKT cells: A regulator in both innate and acquired immunity”, *Curr. Med. Chem.* **4**, 59–64 (2005). *
- (総説)
- Seino K., Harada M., and Taniguchi M.: “NKT cells are relatively resistant to apoptosis”, *Trends Immunol.* **25**, 119–221 (2004).
- 清野研一郎, 谷口克: “iNKT 細胞による自然免疫および獲得免疫応答の制御”, *Ann. Rev. 免疫* 2004, pp. 126–134 (2003).
- 谷口克: “NKT 細胞の機能”, *学術月報* **56**, 1054–1057 (2003).
- 清野研一郎, 谷口克: “NKT 細胞による免疫制御”, *実験医学* **21**, 2179–2183 (2003).
- 谷口克: “今後の免疫アレルギー研究”, *LABIO* 21, No. 15, pp. 4–5 (2004).
- 谷口克: “理化学研究所 免疫・アレルギー科学総合センターにおける創薬研究の基盤”, *ファルマシア* **40**, 935–939 (2004).
- 谷口克: “特集 I/免疫制御を担うリンパ球の多様性: 序文”, *炎症と免疫* **12**, 253–254 (2004).
- 清野研一郎: “NKT 細胞による免疫制御のメカニズム”, *炎症と免疫* **12**, 280–285 (2004).
- [単行本・Proc.]
- (総説)
- 若尾宏: “新規 NK 受容体 KLRE1 による同種移植拒絶”, *Annual Review 免疫* 2005, 中外医学社, 東京, pp. 93–101 (2005).
- 谷口克: “免疫研究最前線”, *理科年表*, 丸善, 東京, p. 886 (2005).
- CIS, Montreal, Canada, July (2004).
- Seino K.: “Biology of NKT - an innate regulatory mechanism”, 20th Int. Congr. of The Transplantation Soc. (Vienna 2004), Vienna, Austria, Sept. (2004).
- Seino K., Kojo S., and Taniguchi M.: “Induction of regulatory DC by the interaction with NKT cells repeatedly stimulated by alpha-GalCer”, 3rd Int. Workshop on NKT Cells and CD1, Heron, Australia, Sept. (2004).
- Taniguchi M.: “NKT cells”, 7th FISMA/ASI Adv. Training Course in Immunology, Adelaide, Australia, Dec. (2004).
- Kojo S., Seino K., and Taniguchi M.: “Regulatory mechanisms mediated by V α 14 NKT cells”, 8th Int. Conf. on Human Leucocyte Differentiation Antigens/34th Ann. Scientific Meet. of the Australasian Society for Immunology (HLDA8/ASI34), Adelaide, Australia, Dec. (2004).
- Watarai H.: “Molecular characterization of three novel triggering receptors on mouse splenic DCs”, *Keystone Symp. on Dendritic Cells at the Center of Innate and Adaptive Immunity: Eradication of Pathogens and Cancer and Control of Immunopathology (B2)*, Vancouver, Canada, Feb. (2005).
- (国内会議)
- 谷口克: “免疫・アレルギー研究戦略”, *RCAI 完成記念式典記念講演会*, 横浜, 4 月 (2004).
- 谷口克: “NKT 細胞とアレルギー制御”, 第 16 回日本アレルギー学会春季大会, 前橋, 5 月 (2004).
- 谷口克: “自然免疫系の研究”, 上原記念生命科学財団特定研究助成「自然免疫」中間報告会, 下田, 6 月 (2004).
- 谷口克: “免疫療法はガン克服の第 4 の道となるか”, *東京テクノフォーラム* 21 第 78 回研究交流会, 東京, 6 月 (2004).
- 谷口克: “RCAI の戦略”, *科学論説懇談会*, 東京, 7 月 (2004).
- 谷口克: “BCG によるアレルギー制御メカニズム”, 第 32 回 BCG・BRM 療法研究会, 東京, 7 月 (2004).
- 谷口克: “NKT 細胞による自己免疫疾患制御”, *Ten Topics in Rheumatology* 2004, 札幌, 8 月 (2004).
- 谷口克: “アレルギーとたたかう”, 「からだ博」シンポジウム, (日本経済新聞社, 日本放送協会), 東京, 8 月 (2004).
- 谷口克: “NKT 細胞によるアレルギー疾患制御”, 第 6 回徳島呼吸器疾患セミナー, 徳島, 8 月 (2004).
- 谷口克: “自然免疫と獲得免疫系の橋渡しをする NKT 細胞”, *日本免疫学会・免疫サマースクール* 2004 「21 世紀免疫学の新しい挑戦」, 木更津, 8 月 (2004).
- 谷口克: “アレルギー制御戦略”, *バイオジャパン* 2004, 東京, 9 月 (2004).
- 谷口克: “NKT 細胞による免疫制御機構”, *京都大学ウイルス研究所学術講演会*, 京都, 10 月 (2004).
- 谷口克: “花粉症は克服できるか”, *新世代研究所公開講座: 第 23 回 ATI フォーラム*, 東京, 10 月 (2004).
- 谷口克: “NKT 細胞によるがん免疫戦略”, 第 17 回日本バイオセラピー学会シンポジウム, 小倉, 11 月 (2004).
- 谷口克: “NKT 細胞による免疫制御”, 第 19 回ヒューマンサイエンス総合研究セミナー, 東京, 11 月 (2004).
- 谷口克: “アレルギー克服に向けての基礎的戦略”, 第 54 回

口頭発表 Oral Presentations

(国際会議等)

- Taniguchi M.: “Regulatory function of NKT cells”, 12th Int. Congr. of Immunology and 4th Ann. Conf. of FO-

日本アレルギー学会総会, 横浜, 11 月 (2004).
谷口克: “NKT 細胞の臨床応用”, 日本消化器病学会北陸支部例会第 12 回教育講演会, 金沢, 11 月 (2004).
原田通成, 清野研一郎, 真柄久美子, 石井保之, 香城諭, 若尾宏, 渡会浩志, 中山俊憲, 谷口克: “BCG 投与による活性化 V α 14 NKT 細胞の IgE 産生抑制”, 第 34 回日本免疫学会総会・学術集会, 札幌, 12 月 (2004).
谷口克: “NKT 細胞”, 第 34 回日本免疫学会総会・学術集会, 札幌, 12 月 (2004).
清野研一郎, 島岡猛士, 谷口克, 米原伸: “SR-PSOX/CXCL16 ノックアウトマウスは肝臓の NKT 細胞数が減少し ConA 誘導肝炎も抑制される”, 第 34 回日本免疫学会総会・学術集会, 札幌, 12 月 (2004).
香城諭, 清野研一郎, 原田通成, 渡会浩志, 若尾宏, 内田哲郎, 中山俊憲, 谷口克: “活性化 NKT 細胞による寛容誘導性樹状細胞の誘導”, 第 34 回日本免疫学会総会・学術集会, 札幌, 12 月 (2004).

富宿賢一: “化学-生物相補的手法による光学活性物質の合成および天然物合成への展開”, 日本農芸化学会創立 80 周年記念企画: 関東支部若手シンポジウム, 府中, 1 月 (2005).
清野研一郎: “NKT 細胞による免疫制御”, 第 1 回宮崎サイエンスキャンプ, 宮崎, 2 月 (2005).
香城諭, 清野研一郎, 谷口克: “活性化 NKT 細胞による調節性樹状細胞の誘導”, 第 1 回宮崎サイエンスキャンプ, 宮崎, 2 月 (2005).
谷口克: “NKT 細胞療法”, 第 14 回大阪肺癌研究会, 大阪市, 2 月 (2005).
富宿賢一, 田代卓哉, 森謙治: “免疫制御を志向した環状構造を有するスフィンゴ糖脂質の合成研究”, 日本農芸化学会 2005 年度大会, 札幌, 3 月 (2005).
谷口克: “肺がんの免疫療法 (NKT 細胞療法): 基礎から臨床応用まで”, 医科学応用研究財団第 47 回学術講演会, 千葉, 3 月 (2005).