

スフィンゴシン-1-リン酸による免疫バランスの制御

京都大学大学院薬学研究科 博士後期課程 1年 森本 和志

The S1P₁-mTOR axis directs the reciprocal differentiation of T_H1 and T_{reg} cells

Guangwei Liu, Kai Yang, Samir Burns et al.

Nature Immunology, **11**, 1047-1056 (2010)

適応免疫を制御する中心的な細胞である CD4⁺ helper T 細胞は、抗原提示の刺激により naïve T 細胞から分化する T_H1、T_H2、T_H17、T_{reg} の 4 種類の細胞系列からなる。このうち前三者は免疫反応を促進する役者であるのに対し、T_{reg} はこれらに拮抗し免疫寛容を誘導して、自己免疫反応を抑制する。一方、T_{reg} による過度な免疫抑制は病原体や癌への脆弱性を来すため、他の T とのバランスが重要と考えられるが、これら 4 つの細胞系列への分化がいかにして調節されるかは、ほとんど分かっていない。今回、Liu らは、スフィンゴシン-1-リン酸受容体 1(S1P₁)の T 細胞特異的トランスジェニックマウス(S1P₁-Tg)を用いた解析から、S1P₁ 受容体が T_H1 細胞の分化を促進し、逆に T_{reg} 細胞の分化を抑制することを見出した。

筆者らは以前、naïve T 細胞での S1P₁ 受容体発現が T_H1、T_H2 への分化に伴い消失することから、S1P₁ 受容体に着目した解析を進め、胸腺での naturally occurring T_{reg} 細胞の分化が、S1P₁-Tg マウスでは抑制され、逆に CD4⁺T 細胞特異的 S1P₁ 欠損(KO)マウスでは亢進することを報告した。(Nat. Immunol., **10**, 769-777 (2009))

そこで本論文では、これら Tg 及び KO の効果が naïve T 細胞から抗原提示により末梢で分化する induced T_{reg}(iT_{reg})細胞にも認められるかを解析した。まず、OT-II Rag1^{-/-}(全ての T 細胞が卵白アルブミン(OVA)に特異的な T 細胞受容体(TCR)を発現する)マウスに OVA を経口で免疫し、腸管での iT_{reg} 細胞の誘導を野生型(WT)と S1P₁-Tg で比較したところ、Tg では iT_{reg} 細胞数が顕著に減少していた。さらに、*in vitro* で naïve T 細胞を α-CD3/α-CD28/IL-2/TGF-β で処理したときの iT_{reg} 細胞誘導も、S1P₁-Tg では顕著に減少していた。また *in vitro* でタモキシフェン誘導系により S1P₁ 受容体を欠損させた naïve T 細胞では、iT_{reg} 細胞の分化が亢進しており、S1P₁ 受容体シグナルが iT_{reg} 細胞への分化を抑制することが明らかとなった。

次に OVA 経口免疫 (腸管での iT_{reg} 細胞誘導) モデルにおいて、他の T 細胞分化への影響を調べたところ、S1P₁-Tg マウスでは、T_H1 細胞が増加していた。さらに *in vitro* で naïve T 細胞を α-CD3/α-CD28/IL-2 で処理したときの T_H1 細胞分化も、S1P₁-Tg で亢進、S1P₁-KO で減少しており、S1P₁ 受容体シグナルが T_H1 細胞への分化を促進することが明らかとなった。

それでは、S1P₁ 受容体はどのようなメカニズムで T 細胞の分化を調節しているのか

あろうか？ T_H1 細胞誘導条件(α -CD3/ α -CD28/IL-2/IL-12/ α -IL-4)にさらに TGF- β を添加すると、 T_H1 分化が抑制され、 T_{reg} 分化が誘導されること、また TGF- β 受容体のドミナントネガティブ体を発現させた naïve T 細胞でも、 $S1P_1$ -Tg 同様に、 T_H1 分化が亢進し、 T_{reg} 分化が抑制される。そこで筆者らは、TGF- β シグナルと $S1P_1$ シグナルの類似性に注目した。彼らは以前、 $S1P_1$ 受容体がその下流で Akt-mTOR シグナルを活性化することを明らかにしていたが、今回、 $S1P_1$ -Tg では TGF- β 下流で働く Smad3 のリン酸化が抑制されていること、これが mTOR 阻害剤 Rapamycin で回復することを見出し、 $S1P_1$ -mTOR シグナルが TGF- β -Smad3 シグナルを抑制することで、 T_H1 分化を亢進し、 T_{reg} 分化を抑制するものと結論づけた。実際、*in vivo* での OVA 経口免疫モデルでみられた $S1P_1$ -Tg による T_H1 分化亢進と T_{reg} 分化抑制は、ともに Rapamycin 投与により回復した。

最後に彼らは $S1P$ の産生細胞についても検討を加えた。TGF- β 存在下で T_{reg} を誘導すると、 $S1P$ 合成酵素 sphingosine kinase1 が顕著に誘導されること、 $S1P_1$ -Tg での T_{reg} 分化抑制が sphingosine kinase 阻害剤により回復することを見出した。従って、naïve T 細胞が T_{reg} 誘導性の刺激により $S1P$ を産生し、これが autocrine として自らに働いて $T_H1 \cdot T_{reg}$ 分化バランスを制御するものと考えられた。

今回の報告は、これまで全く作用点が異なると考えられていた FTY720($S1P$ 受容体を down regulation によりブロックする)と Rapamycin が実は同じ経路に作用している可能性を示唆するものであり、非常に興味深い。しかし、著者らは以前、10 週齢の $S1P_1$ -Tg マウスでは血清中の自己抗体が上昇することを報告していたが、 $S1P_1$ -Tg や、 $S1P_1$ -KO マウスが、自己免疫疾患や感染症の各モデルで実際に同様の表現型を示すのかを検討しておらず、今後の課題である。

