

NK細胞におけるJAK3阻害による新しい自己免疫疾患治療戦略

柳川 芳毅 [北海道大学遺伝子病制御研究所 / 助教]

背景・目的

Natural killer (NK) 細胞は、T細胞とNK細胞の機能をあわせもつユニークなリンパ球であり、生体防御反応の増強、自己免疫反応の抑制、自然免疫から獲得免疫への架橋など様々な免疫反応を制御している。NK細胞からのIL-4産生を選択的に誘導することができれば、有害な自己免疫反応を効果的に抑制することができる。本研究の目的は、Janus kinase (JAK) 3に着目しNK細胞からのIL-4産生を選択的に誘導する方法を確立し、自己免疫疾患の新しい治療戦略を構築することである。

内容・方法

-GalCerはもともと抗癌剤として開発されたが、現在ではNK細胞を最も強く活性化する抗原として広く用いられている。本研究では、-GalCer、JAK3阻害剤を組み合わせることによりNK細胞からのIL-4産生を選択的かつ強力に誘導する方法をin vivoおよびマウスin vivoにおいて確立する。I型糖尿病(インスリン依存性糖尿病)は、膵細胞に対する自己免疫反応により発症する自己免疫疾患の一種であり、近年免疫抑制剤による治療が試みられている。最近、NK細胞からのIL-4が、膵細胞に対する自己免疫反応を抑制し、糖尿病の発症を制御していることが示唆されている。また、nonobese diabetic (NOD) マウスはI型糖尿病(インスリン依存性糖尿病)自然発症することから、I型糖尿病の動物モデルとして広く用いられている。そこで、上記の方法により、NODマウスにおけるNK細胞からのIL-4産生を選択的かつ強力に誘導し、I型糖尿病の効果的な治療法を確立する。

結果・成果

T細胞は抗原刺激を受けると、おもにTh1細胞またはTh2細胞に分化し、それぞれIFN- またはIL-4を産生する。一方、NK細胞は抗原刺激によってIFN- およびIL-4を同時かつ速やかに産生する。T細胞のサイトカイン産生メカニズムについては、これまでに多くの知見が得られている。NK細胞はT細胞とは異なりIFN- およびIL-4を同時に産生することから、T細胞とは異なる機構によりその産生が制御されていると考えられる。しかしながら、NK細胞におけるサイトカイン産生メカニズムについては不明な点が多い。本研究を通じて、JAK3阻害剤がNK細胞からのIFN- 産生を選択的に抑制し、IL-4産生には影響を示さないことを見出した。現在、NK細胞からのIL-4産生を増強する因子としてIL-7が知られているが、我々はさらにthymic stromal lymphopoietin (TSLP) が、NK細胞からのIL-4産生を選択的に著しく増

強することを発見した。本研究では、-GalCer、JAK3阻害剤、TSLPを組み合わせることによりNK細胞からのIL-4産生を選択的かつ強力に誘導する方法をin vivoにおいて確立した。

一方、こういったNK細胞のIFN- およびIL-4産生バランスの制御メカニズムを解析する課程において、樹状細胞(dendritic cells, DC)のH2-D^d分子とNK細胞のLy49分子の結合が、NK細胞からのIL-4産生を促進することを見出した。すなわち、DCによるNK細胞への抗原提示の際、H2-D^d分子とLy49との結合を抗体でblockすることにより、NK細胞からのIL-4産生が選択的かつ強力に阻害され、逆に、IFN- 産生は増加することを見出した。今回我々が見出した知見は、NK細胞のTh1/Th2サイトカイン産生バランスの制御をターゲットとした各種病態における免疫治療の確立において、重要かつ先見的な基盤となる。

今後の展望

本研究で得られたin vivoでの結果をもとに、-GalCer、JAK3阻害剤、TSLPを組み合わせることによりNK細胞からのIL-4産生を選択的かつ強力に誘導する方法をマウスin vivoにおいて確立する。また、NK細胞上のLy49分子からのシグナルはIL-4産生を誘導することが見出されたが、Ly49には多くのサブセットがあり、どの分子がIL-4産生に重要なのかは、まだ不明である。したがって、トランスジェニックやノックダウンの技術によって、NK細胞からのIL-4産生に重要なLy49サブセットを同定する。以上の実験結果から得られた知見をもとに、最終的には、NK細胞からのIL-4産生を選択的かつ強力に誘導し、I型糖尿病の効果的な治療法を確立する。