



令和4年9月1日



## がんを引き起こすウイルスの退治にはヘルパーT細胞もキラーT細胞となる

## 論文掲載

## 【本研究成果のポイント】

- ◆ EBウイルス感染細胞を認識したヘルパーT細胞が本来とは異なるキラーT細胞へと機能転換することをマウスとヒトの実験で確認した。
- ◆ その際、2万個ほどある遺伝子の大半がヘルパーT細胞とキラーT細胞の両方で類似した制御を受けていることが明らかになった。
- ◆ T細胞の機能的分類のあり方について今後見直しが必要になるかもしれない。

## 【概要】

広島大学大学院医系科学研究科免疫学、同研究科小児科学、マックスデルブリュック分子医学センター（ドイツ）、シャリテベルリン医科大学（ドイツ）などからなる国際共同研究チームは、人類に普遍感染するがんウイルスの一種、EBウイルス<sup>\*1</sup>に感染した細胞の抑え込みに重要なT細胞<sup>\*2</sup>とよばれる免疫細胞について解析を進めました。マウスおよびヒトの細胞を用いた培養実験で検討したところ、EBウイルス感染細胞を認識して活性化したヘルパーT細胞が本来とは機能的に異なるキラーT細胞へと機能転換することを確認しました。そのようなヘルパーT細胞由来のキラーT細胞では、遺伝子領域全体が本来のキラーT細胞と酷似した転写制御<sup>\*3</sup>を受けていることが判明しました。

ヘルパーT細胞とキラーT細胞はMHC<sup>\*4</sup>と呼ばれる分子を介してウイルス感染細胞を見分けていることが知られていますが、それぞれ限られたMHC分子しか認識できないという問題点がありました。今回見出された仕組みによって、T細胞が従来考えられていたよりも広範なエピトープ<sup>\*5</sup>を認識してウイルス感染細胞の排除にあたっている可能性が示唆されました。このような現象はこれまでのT細胞の機能的な分類に当てはまらないことから、T細胞の機能的分類のあり方について今後見直しが必要になるかもしれません。

本研究成果は、ロンドン時間の8月25日午後2時に学術誌「Cancers」誌に掲載されました。

## 〈発表論文〉

論文タイトル：Concomitant cytotoxic effector differentiation of CD4<sup>+</sup> and CD8<sup>+</sup> T cells in response to EBV infected B cells.

著者：田村結実<sup>1</sup>、山根慶大<sup>1</sup>、河野洋平<sup>1</sup>、Lars Bullinger<sup>2</sup>、Tristan Wirtz<sup>3,4</sup>、Timm Weber<sup>3,5</sup>、Sandrine Sander<sup>3,6</sup>、大木駿<sup>1</sup>、北嶋康雄<sup>1</sup>、岡田賢<sup>7</sup>、Klaus Rajewsky<sup>3</sup>、保田朋波流<sup>1,3\*</sup> ※責任著者

<sup>1</sup> 広島大学大学院医系科学研究科免疫学

<sup>2</sup> Department of Hematology, Oncology and Tumor Immunology,

Charité-Universitätsmedizin Berlin, Corporate Member of Freie Universität Berlin,

Humboldt-Universität zu Berlin, 13353 Berlin, Germany.

<sup>3</sup> Immune Regulation and Cancer, Max-Delbrück-Center for Molecular Medicine in the Helmholtz Association (MDC), 13125 Berlin, Germany.

<sup>4</sup> Pfizer Inc., San Diego, CA 92121, USA.

<sup>5</sup> Laboratory of Experimental Immunology, Institute of Virology, Faculty of Medicine and University Hospital Cologne, University of Cologne, 50931 Cologne, Germany.

<sup>6</sup> Adaptive Immunity and Lymphoma, German Cancer Research Center (DKFZ) and National Center for Tumor Diseases (NCT), 69120 Heidelberg, Germany.

<sup>7</sup> 広島大学大学院医系科学研究科小児科学

掲載雑誌： *Cancers*, 2022, 14(17), 4118.

DOI 番号： <https://doi.org/10.3390/cancers14174118>

## 【背景】

EB ウイルスは成人の9割程度が感染歴を有し、人に潜伏感染するがんウイルスである。幼小児での感染はほとんどが無症状であるが、成人期での初感染は比較的重度な伝染性単核球症をひき起こす。感染から回復後も EB ウイルスはごく少数の B 細胞に潜伏感染し生涯に渡り維持される (図1)。通常は免疫細胞による監視下におかれ感染細胞の増殖が抑制されているが (これを免疫監視と呼ぶ)、免疫抑制状態 (臓器移植、HIV 感染、加齢性免疫不全、先天性遺伝子異常など) に陥るとウイルスが再活性化し、慢性炎症や腫瘍を引き起こし致命的になる場合がある。近年では初感染の高年齢化や各種自己免疫疾患との関連が指摘されている。EB ウイルス感染キャリアは社会全体に及び、また関係する疾患が多岐にわたることから社会的影響が大きい。

免疫監視を中心的に担っているのは主に2種類の T 細胞で、ヘルパー T 細胞とよばれる CD4 陽性 T 細胞とキラー T 細胞とよばれる CD8 陽性 T 細胞である。それぞれ司令塔として免疫反応を補助する役割と、武装化してウイルスなどに感染した細胞を殺して排除する役割に機能が区別されているとされてきた (図2左)。

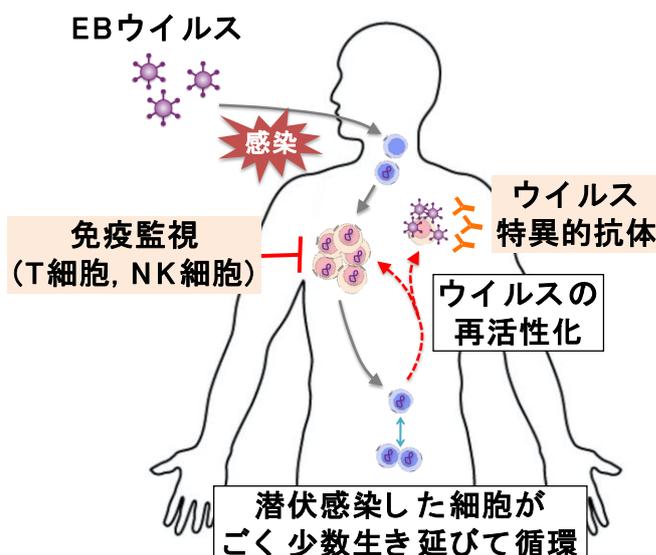


図1 EBウイルス感染と免疫系による監視

EBウイルスは経口感染するとB細胞に感染する。感染B細胞は免疫監視を担うT細胞やNK細胞によって抑制排除される。しかしながら、ウイルス感染したごく少数の細胞は排除を逃れることで長期に渡る潜伏感染が成立する。ウイルス再活性化の抑制には抗体を介した免疫も寄与する。

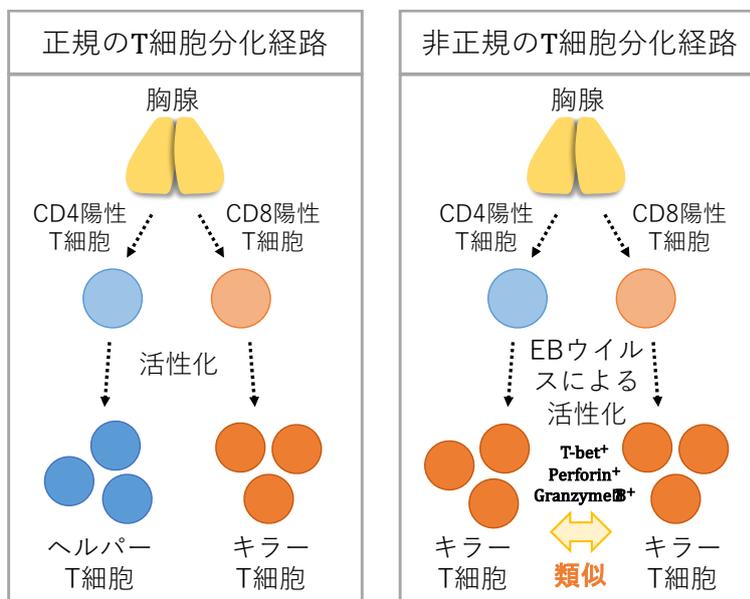
## 【研究成果の内容】

EB ウイルスに感染した多くの人が特異的な免疫を獲得し、それによってほぼ生涯にわたってウイルス感染細胞を抑え込んでいる。これまでヘルパー T 細胞とよばれる CD4 陽性 T 細胞群の中に、細胞傷害活性をもった T 細胞が存在することが示唆されていたが、EB ウイルス感染細胞に対して特異的に誘導されるそれら細胞の実態や分子レベルでの特徴はよくわかっていなかった。

今回 EB ウイルス感染を模倣したマウス細胞に対して CD4 陽性 T 細胞と CD8 陽

性 T 細胞それぞれから特異的エフェクター T 細胞<sup>※6</sup> を分化誘導し、それらの表現型や細胞傷害活性について比較検討を行った。その結果、どちらの細胞種からもエフェクターメモリー<sup>※6</sup> 様表現型を示す T 細胞が誘導され、いずれも極めて高い細胞傷害活性を有していることが確認された（図 2 右）。同様の結果が、ヒトの末梢血 T 細胞と EB ウイルス感染 B 細胞を用いた実験からも確認された。今回見出された細胞傷害性 CD4 陽性 T 細胞は、一般的なキラー T 細胞と同じくグランザイムやパーフォリンといった細胞傷害分子を高発現しており、再刺激直後には脱顆粒マーカーである CD107a を上昇するなど、パーフォリン-グランザイム経路により細胞傷害機能を発揮している可能性が強く示唆された。

興味深いことに、これら 2 つの T 細胞群は細胞傷害活性に関連する遺伝子群だけでなく、遺伝子の全体に渡って非常に似通った発現パターンを示していることが初めて明らかとなった。また遺伝子発現を制御する転写因子である T-bet の発現が、蛋白質レベルでグランザイム B やパーフォリンと良く相関することもわかった。以上のことから、EB ウイルス特異的な細胞傷害性 CD4 陽性 T 細胞の分化は、一般的なキラー T 細胞である CD8 陽性 T 細胞と共通したメカニズムによって制御されている可能性が考えられた。このような分化の方向づけは T 細胞の種類に必ずしも束縛されるものではなく、ウイルス感染などの環境要因によっても可塑的に決定され誘導されている可能性が示唆された。



**図2 EBウイルス感染細胞によって方向づけられるCD4 陽性T細胞のキラーT細胞分化**

胸腺から発生するCD4 陽性T細胞は本来ヘルパーT細胞になるよう運命づけられているが、EBウイルス感染細胞に遭遇して反応するとキラーT細胞へと分化誘導される。このようなCD4 陽性キラーT細胞は通常のCD8 陽性キラーT細胞と機能的に類似するが、MHC拘束性のみが異なる。

### 【今後の展開】

EB ウイルスが潜伏感染する細胞はがん化する能力を備えています。そのためがんに対する免疫監視のモデルとしてもこれまで EB ウイルス感染細胞に対する免疫監視機構について精力的に研究が進められてきました。EB ウイルス関連以外のがんにおいても CD4 陽性細胞傷害性 T 細胞が誘導されるのか、またそれらがどの程度がんの免疫監視に寄与しているのかなど今後明らかにしていく必要があります。加えて CD4 陽性細胞傷害性 T 細胞を任意に誘導する技術の開発は、がん治療に新たな選択肢をもたらす可能性があります。

### 【研究資金】

本研究は科学研究費助成事業 研究活動スタート支援 (17H06937), 基盤研究(B) (18H02669), 挑戦的研究(萌芽) (19K22538), 基盤研究(B) (21H02751), 先進医薬研究振興財団、日本白血病研究基金、研究大学強化促進事業「オルガネラ疾患研究拠点」、ERC Advanced Grant (No. 268921)によって実施されました。

## 【語句説明】

- ※1 EB ウイルス：ヘルペスウイルスの仲間です。世界中に分布しています。ヘルペスウイルスは人類の誕生以前から地球上に存在したと考えられており、様々な動物種に特有のヘルペスウイルスが存在します。EB ウイルスは人類と共生するウイルスの一種です。また、EB ウイルスは、バーキットリンパ腫など一部の悪性リンパ腫や、上咽頭がんの発生と関連があることが明らかになっています。
- ※2 T 細胞：免疫を担当するリンパ球の一種で、胸腺（Thymus）でつくられるため T 細胞とよばれています。細胞表面に CD4 分子を発現するヘルパー T 細胞と CD8 分子を発現するキラー T 細胞の 2 種類が獲得免疫において重要な T 細胞です。CD4 と CD8 はそれぞれクラス II とクラス I という異なる MHC を認識します。ヘルパー T 細胞は免疫反応を舵取りする司令塔の役割、キラー T 細胞は武装化してウイルスや細菌に感染した細胞を殺して排除する役割をそれぞれ担っています。
- ※3 転写制御：細胞が機能を発揮するためにはゲノムにコードされた遺伝子から蛋白質をつくらなければいけません。約 2 万ある遺伝子がコードする蛋白質のうち、どの蛋白質を、どの程度の量、どれだけの期間つくるかは mRNA と呼ばれる中間分子の転写を制御することによってもコントロールされています。
- ※4 MHC：人の細胞には基本的に MHC とよばれる分子が発現し、細胞内や細胞外の蛋白質を分解した一部を MHC 上に提示することで、T 細胞にその細胞が自己か非自己かを識別させています。
- ※5 エピトープ：抗原決定基のことで、T 細胞が認識するエピトープは 8～17 アミノ酸程度の長さの蛋白質の断片（ペプチド）です。ウイルス感染細胞では、ウイルス由来の蛋白質の一部がエピトープとして MHC 上に提示されることから、ウイルスに感染していることが T 細胞によって感知され、排除されます。
- ※6 エフェクター（メモリー）T 細胞：T 細胞は活性化刺激を受けない限りは、他の細胞を攻撃することはありません。ウイルス感染などによって異物を感知し T 細胞が活性化すると T 細胞自身が増殖し、特有の機能をもったエフェクター細胞へと分化して機能を発揮するようになります。それらの一部はメモリー T 細胞となって長期間生存することで、同一の病原体が再度侵入した際に速やかに免疫応答することを可能にしています。

## 【お問い合わせ先】

大学院医系科学研究科免疫学 保田 朋波流 Tel：082-257-5175 FAX：082-257-5179 E-mail：yasudat@hiroshima-u.ac.jp
---

発信枚数：A4版 4枚（本票含む）