

「生体防御のメカニズム」

平成8年度採択研究代表者

谷口 克

(千葉大学大学院医学研究科 教授)

「自己免疫制御の分子基盤」

## 1. 研究実施の概要

- ① NKT細胞のリガンドがスフィンゴ糖脂質であり、NKT細胞を活性化し、極めて強力な抗腫瘍活性を出すことができる。さらに種属に種類しかないモノモルフィックな CD1d 分子によって提示を受けることから、一つのリガンドをすべて共通に投与できる点で治療までの開発研究の可能性を示した。
- ② CD3 $\epsilon$ -V $\beta$ 8-TCR+ NKT細胞前駆細胞を同定した。この前駆細胞から成熟型NKT細胞へ分化させる最終段階には GM-CSF 受容体からのシグナルによってアルファ鎖遺伝子再構成が起こる事を証明した。

## 2. 研究実施内容

### (1) V $\alpha$ 14 受容体構造研究グループ

V $\alpha$ 14NKT細胞抗原受容体リガンドは $\alpha$ -ガラクトシルセラミド( $\alpha$ -GalCer)であることを証明したが、構造的な特徴であるスフィンゴ脂肪の3位のOH基がCD1d分子a2ヘリックスの153Aspへの結合および糖鎖2位のOH基179Argあるいは180Aspとの結合に重要であることが、コンピューターグラフィックスからも確かめられた。

### (2) V $\alpha$ 14 受容体遺伝子進化研究グループ

#### ① V $\alpha$ 14 受容体塩基配列

哺乳類21純系マウス、野生マウス、ラット、ハムスター、ヒトなどにおけるV $\alpha$ 14受容体遺伝子の塩基配列を決定し、変異部位を特定するとともにfamily treeを書き、祖先V $\alpha$ 14受容体の配列を調べた。

#### ② V $\alpha$ 14 遺伝子とダーウィン選択

ある種分化でV $\alpha$ 14受容体がダーウィンの選択仮説に当てはまる分子進化を遂げていることを見いだした。

### (3) NKT細胞機能研究グループ

NKT細胞のリガンドがスフィンゴ糖脂質であり、NKT細胞を活性化し、極めて強力な抗腫瘍活性を出すことができる。今年度は樹上細胞にリガンドをパルス

し、担がん動物に投与するとすでに成長したがん塊にも効果を発揮し、治療法開発への期待ができた。さらに種属に一種類しかないモノモルフィックな CD1d 分子によって提示を受けることから、一つのリガンドをすべて共通に投与できる点でも治療開発研究の可能性を示している。

#### (4) NKT 細胞初期分化研究グループ

CD3 $\epsilon$ -V $\beta$ 8 TCR+ NKT 細胞前駆細胞を同定した。NKT 細胞前駆細胞は GM-CSF 受容体を細胞表面に持つことを発見したが、これは NK 細胞や T 細胞と区別する重要なマーカーとなるとともに、この前駆細胞から成熟型 NKT 細胞へ分化させる最終段階には GM-CSF 受容体からのシグナルによってアルファ鎖遺伝子再構成が起こる事を証明した。

### 3. 主な研究成果の発表 (論文発表)

- Kawano, T., Cui, J., Koezuka, Y., Taura, I., Kaneko, Y., Sato, H., Kondo, E., Harada, M., Koseki, H., Nakayama, T., Tanaka, Y., and Taniguchi, M. NK-like nonspecific tumor cell lysis mediated by specific ligand-activated Va14 NKT cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 95:5690-5693, 1998.
- Burdin, N., Brossay, L., Koezuka, Y., Smiley, S. T., Grusby, M. J., Gui, M., Taniguchi, M., Hayakawa, K., and Kronenberg, M. Selective ability of mouse CD1 to present glycolipids: a-galactosylceramide specifically stimulates Va14+ NK T lymphocytes. *J. Immunol.*161:3271-3281, 1998.
- Tetsu, O., Ishihara, H., Kannno, R., Kamiyasu, M., Inoue, H., Tokuhisa, T., Taniguchi, M., and Kanno, M. mel-18, a p15<sup>INK4</sup> group gene, negatively regulates cell cycle progression upon B cell antigen receptor stimulation through a cascade leading to c-myc/cdc25. *Immunity*, 9: 439-448, 1998.
- Sumida, T., Maeda, T., Taniguchi, M., Nishioka, K., and Stohl, W. TCR AV24 gene expression in double negative T cells in systemic lupus erythematosus. *LUPUS*, 7: 565-568, 1998.