

【目的】 Natural Killer T (NKT) 細胞は、CD1d 分子上に提示された「糖脂質」を認識する多様性の乏しいインバリアント T 細胞抗原受容体 (TCR) (V α 14J α 18/V β 8,7,2) を有する細胞集団である。抗原認識により迅速にサイトカイン産生などの様々なエフェクター機能を発揮することで、感染症や腫瘍形成に対して防御的に働く一方で、自己免疫疾患やアレルギー・生活習慣病などの免疫関連疾患に対しては、対象疾患により防御的な反応もしくは有害な反応を示すことが知られている。最近の研究により、NKT 細胞は、IFN γ を産生する NKT1 細胞、IL-4 を産生する NKT2 細胞、IL-17 を産生する NKT17 細胞の 3 つの異なるサブセットが存在することが明らかとなった。そして興味深いことに、これらのエフェクター機能を有する各 NKT 細胞サブセット (*i.e.* NKT1, NKT2, NKT17 細胞) への分化運命決定は、胸腺内での分化過程で起こることがわかった。しかし、その分化のメカニズムの詳細は良くわかっていない。

【方法】 CD69 分子は、胸腺内の分化の過程にある細胞に発現することが知られている。そこで胸腺内における各 NKT 細胞サブセットへの分化運命決定に、CD69 分子が関わっているかを調べる目的で、CD69 欠損マウスを用いて解析を行った。また CD69 は S1P₁ の発現を抑制し、胸腺細胞の胸腺外への移出を防ぐ働きをする。そこで、S1P₁ アゴニストである FTY720 を CD69 欠損マウスに投与し、S1P₁ の発現を抑制することによる NKT 細胞サブセット分化への影響について解析した。

【結果】 CD69 欠損マウスでは、胸腺内 NKT2 細胞の分化が顕著に低下することがわかった。一方で、NKT1 細胞の分化、NKT17 細胞の分化に違いは見られなかった。また CD69 欠損による NKT2 細胞の分化低下は、CD24⁺NKT2 前駆細胞が S1P₁ を発現することにより、早期に胸腺外に排出されてしまうことが原因であることが判明した。つまり、CD24⁺NKT2 前駆細胞は、CD69 を発現することで S1P₁ の発現を抑制し胸腺内に留まることが、NKT2 細胞の分化完遂に重要であると考えられる。さらに、NKT2 細胞は胸腺内にて強い TCR シグナルを受け取っていることが判明した。すなわち、強い TCR シグナルを受けた細胞は、CD69 を高発現する NKT2 前駆細胞へと分化し、PLZF^{hi} の NKT2 細胞へと分化する。一方、弱い TCR シグナルを受けた細胞は、CD69 非依存的に NKT1 細胞へと分化を遂げることが示唆された。この結果は、NKT 細胞の各サブセットへの運命決定は、正の選択を受ける際の TCR のシグナルの強弱、もしくは長短によってなされ、従来考えられていたよりも早い段階で、運命決定がされることを示唆するものである。また、CD69 が、成熟分化過程にある細胞の胸腺内での滞在時間を制御することで、その分化成熟に寄与することを初めて示したものであり、科学的な意義は大きいと考える。

NKT 細胞の胸腺内分化運命決定機構

