



樹状細胞と細胞療法

安田 尚史 *Hisafumi Yasuda* (神戸大学大学院保健学研究科地域保健学領域健康科学分野教授)

Key Words

1型糖尿病
樹状細胞
免疫寛容
制御性T細胞
細胞療法

はじめに

1型糖尿病 (type 1 diabetes : T1D) は、膵β細胞破壊に伴い絶対的インスリン欠乏に至る糖尿病である。膵β細胞破壊の成因により、自己免疫の関与が考えられる群は自己免疫性 (1A型)、一方、内因性インスリン分泌の低下を認めるものの自己抗体を認めず自己免疫の関与が証明できない群は特発性 (1B型) に分類される。また、発症様式により、急性型、緩徐進行型、劇症型の3つの型にも分類され、急性型と緩徐進行型は膵島関連自己抗体陽性であることより1A型に、劇症型は、多くは自己免疫の関与が証明されないため1B型に分類される¹⁾。

T1Dの典型である1A型の発症メカニズムでは、獲得免疫系のT細胞、特に自己反応性T細胞 (Teff) や制御性T細胞 (Treg) にこれまで焦点が当てられてきた。しかし、近年、自然免疫系の樹状細胞 (dendritic cell: DC)、マクロファージ、NK細胞、NKT細胞および好中球などの関与を示す知見が集積されてきており、本稿では特にDCに焦点を当てて概説する。

I. 免疫寛容 (トレランス) と自己免疫疾患

免疫寛容は、中枢性免疫寛容 (central tolerance) と末梢性免疫寛容 (peripheral tolerance) に大別される。中枢性免疫寛容にはT細胞レパトアの胸腺での負の選択 (negative selection) による除去 (clonal deletion)、末梢性免疫寛容には、末梢でのアポトーシスによるT細胞の除去、不活性化 (clonal anergy) および制御性T細胞 (Treg) による自己反応性T細胞 (Teff) の抑制 (active suppression) などの機序が存在する。

本来、T細胞はウイルスなど非自己の外來抗原を排除するよう反応すべき細胞であるが、Teffは、胸腺での負の選択により排除されるべきT細胞がその免疫寛容を免れ、自己抗原に対する強い反応性を保持して末梢に存在するT細胞群である。Teffは健常人の末梢血中にも存在するが、これに対する免疫制御が破綻した結果、細胞傷害の主役となり自己免疫疾患を誘導する。一方、Tregは、Teffを制御するT細胞群で免疫寛容の維持に重要な役割を果たして