総　説

ヘルパー T 細胞パラダイム
—Th17 細胞と Treg 細胞による疾患形成と制御—

野間　剛

Helper T cell paradigm : Th17 and regulatory T cells involved in autoimmune inflammatory disorders, pathogen defense and allergic diseases.

Takeshi NOMA, MD, PhD

Kitasato University Graduate School of Medical Science, Department of Pediatrics
1–15–1 Kitasato, Sagamihara, Kanagawa, Japan 228–8555

(Received September 3, 2010)

summary

The helper T cell paradigm, divided into two distinct subsets, Th1 and Th2 cells, characterized by distinct cytokine and functions, has been expanded to IL−17−producing Th17 cells.

Th1 cells producing IFN−γ are involved in delayed−type hypersensitivity, effective in intracellular pathogens defense, while Th2 cells secrete IL−4, IL−5, IL−13 and IL−25 and has a central role in IgE production, eosinophilic inflammation, and the protection for helminthic parasite infection.

Th17 cell lineages, expressing IL−17 family of cytokines and IL−23−mediated functions on T cells, plays a role in immune response to fungi and extracellular pathogens and autoimmune inflammatory disorders.

Th17 cells are required the combination of IL−6 and TGF−β and the transcription factors, RORC2/RORgt (mice) and STAT3 for differentiation, and produce IL−17, IL−22, IL−17F, IL−21 and CCL20. FOXP3＋ regulatory T (Treg) cells produce TGF−β and IL−10, which regulate effector T cells, and thus maintain peripheral tolerance.

Four functionally unique CD4＋ T cells, including the regulatory T (Treg) cells are now involved in the regulation of immune responses to pathogens, self−antigens and allergens. Any defect in the entire CD4＋T cell population might results in human diseases. In this review, the biology of Th17 cells and Treg cells and their role in immune diseases are presented.

Key words——Helper T cell paradigm ; T cell differentiation ; Th1 cells ; Th2 cells ; Th17 cells ; regulatory T cells ; IL−12 ; IFN−γ ; IL−4 ; TGF−β ; IL−1β ; IL−6 ; IL−23 ; IL−21 ; IL−22 ; IL−17 ; IL−17F ; IL−10 ; STAT3 ; T−bet ; GATA−3 ; FOXP3 ; RORC2 ; (ROR)γt ; CCR6 ; neutrophilia ; autoimmune inflammatory disorders ; pathogen defense ; allergic diseases ; hyper IgE syndrome ; Crohn disease ; IPEX syndrome

抄　録

炎症性疾患・アレルギー疾患の発症・病態形成には，組織に遊走する炎症細胞や組織居住細胞に作用する活性化 T 細胞が大きな役割をもつ．T 細胞が産生するサイトカインはカスケードを形成し Th 細胞パラダイムを展開する．

Th1，Th2 細胞は相互に制御してバランスをとり生命の恒常性を保つが，Th2 細胞優位のインバランスはマスト細胞による即時型アレルギー反応を誘導し，好酸球を中心とするアレルギー性炎症，気道過敏性，リモデリングを促進する．Th1 細胞は遅延型過敏反応など，細胞性免疫反応を誘導する．また，アポトーシスを促進し上皮細胞の剥離やアトピー性皮膚炎の海綿状形成を誘導する．Th17 細胞は，IL−17，IL−17F，IL−21，IL−22，IL−6，TNF−α を分泌して，Th1，Th2 細胞とは対照的に，組織の炎症に関わり，自己免疫疾患など炎症性疾患を誘導する．これらの反応は，好中球増多を招来し，病原菌防御に効果がある．アレルギー疾患では気道炎症でみられる好中球浸潤に伴う炎症に関わる．一方，アレルギーのリモデリング進行には有利に働き，また，気管支肺胞液中の IL−5 や気管支の好酸球増多を減弱し気道過敏性を抑制する．Treg 細胞は，TGF−β，IL−10 を分泌し樹状細胞やリンパ球系細胞を制御する．Th1，Th2，Th17，Treg 細胞の分化経路には正の増幅機能が存在し，また，相互の調節機構が存在する．持続的なバランスにより疾患の発症・病態が決定される．

北里大学大学院医療系研究科小児科学

はじめに

慢性炎症性疾患やアレルギー性疾患の発症，増悪，改善には，組織に遊走する炎症細胞や，組織の居住細胞に作用する活性化T細胞が大きな役割を担っている．T細胞が産生するサイトカインのカスケードは，インターロイキン-17（IL-17）を産生するTh17細胞と調節性T細胞/regulatory T（Treg）細胞の新たな発見と解析によって，T細胞分化と制御に新たなパラダイムを提唱した．これらの細胞の登場によって，また，Th1細胞の慢性炎症における役割が明らかとなった．

本稿では，Th17細胞を含めた新しいTh細胞パラダイムと調節性T細胞，及び疾患の免疫学的病態について紹介する．

1. Th1細胞 Th2細胞パラダイム

1980年代後半，Mosmann と Coffman らによりヘルパーT（Th）細胞は2種類のサブセットからなることが報告され，ヘルパーT細胞パラダイムが提唱された[1]．

即ち，IFN（interferon）-γを産生するTh1細胞は，遅延型アレルギー反応における炎症を含め細胞性免疫の誘導に，IL（interleukin）-3，IL-4，IL-5，IL-9，IL-13を産生するTh2細胞は液性免疫の誘導に関わっている．T細胞の増殖因子としてIL-2は両者の細胞から分泌される．また，IL-10が，ヒトの系では調節性（Treg ; regulatory T）細胞[2]から，マウス系ではTh2細胞[3]からも，産生される．

抗原暴露をうけた未分化T細胞はIL-12/IFN-γあるいはIL-4の作用を受け，それぞれ，遺伝的に規定された転写因子に従ってTh1，Th2細胞に分化する（図1, 2）．即ち，IL-4は，IL4座にある転写因子GATA-3を発現して遺伝子構造の変化を誘導する（図1）．

これらのT細胞の分化は，Th1，Th2細胞の相互制御によって誘導される．即ち，IL-4はIFN-γの発現を抑制する．また，IFN-γはIL-4の発現を抑

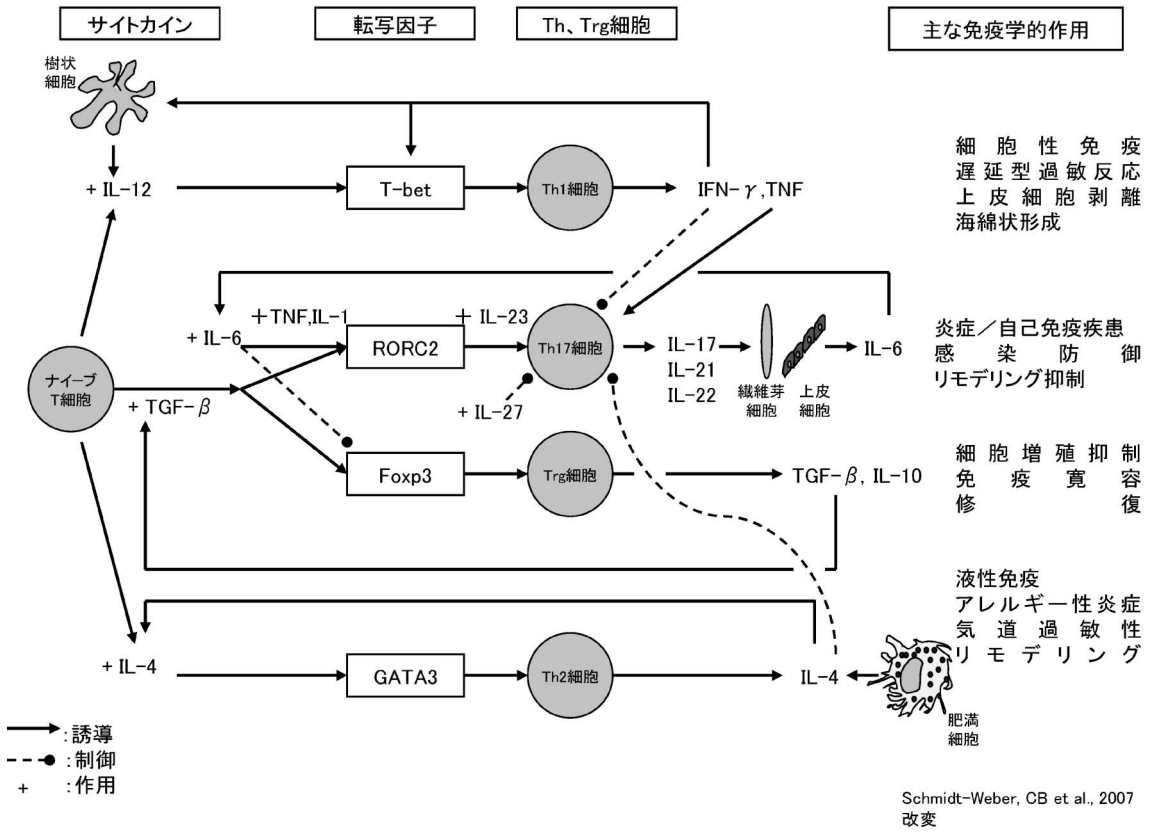

図1　Th細胞，Treg細胞の分化・増殖と疾患発症

Th17, Treg細胞は共通の未分化前駆細胞から分化する．TGF-βが作用しさらにIL-6, IL-21，あるいはIL-1βそしてIL-23が作用して分化増殖したTh17細胞は炎症性サイトカイン；IL-17, IL-21, IL22を分泌し自己免疫炎症を形成する．TGF-βのみが作用した前駆細胞はTreg細胞に分化し，IL-10, TGF-βを分泌し樹状細胞やリンパ球系細胞の増殖を抑制し免疫寛容を誘導する．両細胞のバランスの過多によって，炎症性疾患，自己免疫疾患は増悪あるいは緩解する．

制する[4]．即ち，IL−12 受容体の維持には IFN−γ が作用して Th1 細胞が誘導されるが，IL−4 は IL−12 受容体 β2 を抑制する[5]．一方，Th1 細胞を誘導する転写因子 T−bet は作用して，Th2 細胞を誘導する転写因子 GATA−3 の発現を抑制する[6]．

かくして，Th2 細胞は IL−4 を産生して作用し，CD40 で活性化した B 細胞を，IgM から IgE を産生する細胞に分化させる．Th1 細胞はマクロファージを活性化し遅延型過敏反応を誘導し，また，MHC−I の発現を誘導する．

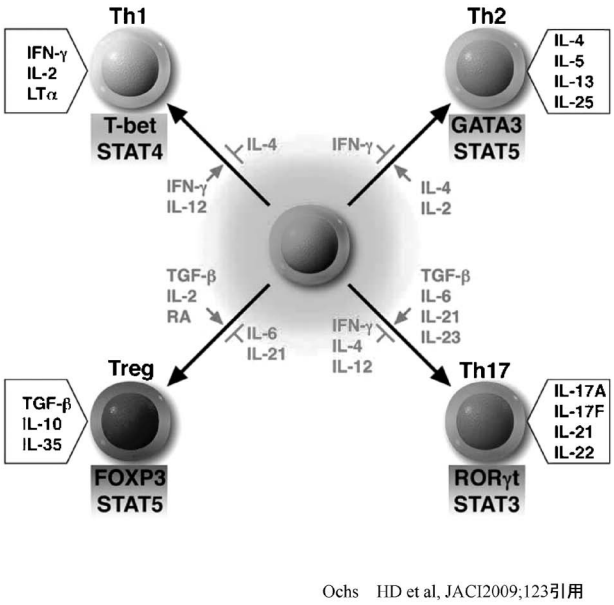

図 2 CD4＋ T 細胞の分化
Th1, Th2, Th17, Treg 細胞はサイトカインと転写因子により分化誘導される．
各細胞は固有のサイトカインを産生して特有の作用と臨床像を示すにいたる．

このように，Th1，Th2 細胞は相互に排他的に双方の細胞を抑制することにより相互にバランスをとり生命の恒常性を保つ．ひとたび Th2 細胞優位なインバランスがおこるとアレルギー性炎症が発症する．

アレルギー反応誘導因子と関連因子を表 1 に示す．

2. ヘルパー T（Th）細胞パラダイムの展開

新たな二種類の T 細胞，即ち，調節性 T（Treg）細胞にくわえて Th17 細胞が報告され[7]，Th1，Th2 細胞に加えて，免疫原生疾患の新たな解明の端緒になった（図 1, 2，表 2）．

(1) Th17 細胞の分化と作用

Th17 細胞は，1995 年，IL−17 サイトカイン[7]を分泌する新しいヘルパー T 細胞群として報告された．それまでは，IL−17 は，間質細胞から分泌されるとし，前炎症作用や造血作用[8]をもち，好中球の増殖や自然免疫及び獲得免疫に関わってきた[9]．

ヒトでは，臍帯血由来未分化 CD4＋ T 細胞が，TGF−β，IL−1β，IL−6，そして IL−23，あるいは IL−21 の作用で Th17 細胞に分化することが示された．分化には転写因子 RORC2（マウスでは RORgt）の発現が必要である[10]（図 1, 2）．特に IL−1β，IL−23 が分化には重要な役割を果たしている．

IL−6 は，STAT3 転写因子を発現して RORC2 を誘導するのに必要なサイトカインである．マウスの系でも，RORgt/RORC2 は未分化の CD4＋ T 細胞に直接作用して Th17 細胞に分化させる[11]．

ヒトにおける Th17 細胞の機能は，高 IgE 症候群

表 1 おもなアレルギー反応因子と関連疾患

Th2 細胞関連：
IL−4, IL−13：IgE スイッチ，関連疾患；気管支喘息，アトピー性皮膚炎，アレルギー性肉芽腫性血管炎，ライシュマニア寄生虫症
IL−5：好酸球増殖延命，関連疾患；アトピー性皮膚炎，好酸球増多症，好酸球性食道炎，ライシュマニア寄生虫症
IL−9：平滑筋を増殖　関連疾患；重症 RSV 細気管支炎，慢性気管支炎
IL−13：上皮細胞やケラチノサイトに作用し気道のリモデリング，関連疾患；気管支喘息，アトピー性皮膚炎，サルコイドーシス，高 IgE 症候群，肺気腫，アレルギー性肉芽腫性血管炎
IL−31：上皮細胞，ケラチノサイトに作用しアレルギー反応を誘導．関連疾患；アトピー性皮膚炎．掻痒誘導．また Th2 反応を制御
IL−21：IgE 産生抑制．ケラチノサイトに作用して組織修復
Th1 細胞関連：
IFN−γ：急性の皮膚病変（アトピー性皮膚炎；IFN−γ がケラチノサイトの細胞死を誘導・破壊して海綿状病変形成），良性紅皮症
TGF−β：細胞外支持蛋白を誘導して組織修復．
アクチビン：（TGF−β ファミリー）組織細胞の TGF−β 発現増幅．急性増悪・慢性アレルギー炎症増強．

表2　CD4＋T−細胞サブセットと分泌サイトカイン，及び関連疾患

	CD4＋T−細胞サブセット			
サブセット	Th1細胞	Th2細胞	Th17細胞	Treg細胞
固有サイトカイン	IFN−γ	IL−4	IL−17, IL−17F	TGF−β
付加サイトカイン	Lymphotoxin α, IL−2	IL−5, IL−13, IL−25	IL−21, IL−22	IL−10, IL−35
自己増殖サイトカイン	IFN−γ	IL−4	IL−21	TGF−β
STAT転写因子	STAT1, STAT4	STAT6, STAT5	STAT3	STAT5
特異転写因子	T−bet	GATA−3	RORC2/RORgt	POXP3
サブセット受容体	IL−12R, IL−18Ra, CXCR3	IL−4Ra, IL−33Ra, CCR3, CCR4, CCR8	IL−23R, CCR6, CCR4	CD25
関連免疫不全疾患	IFN−γ受容体1/2欠損	Omenn syndrome	AD−HIES（STAT3欠損）	IPEX（FOXP3−）
	IL−12/23受容体β1欠損	Allergic diathesis	IL−12/23受容体β1欠損	IPEX−like/SCID（CD25/IL−2受α欠損）
	IL−12 p40欠損	Th2細胞過表出	IL−12p40欠損	Laron dwarfism（STAT5β欠損）
	STAT1欠損			WAS（WASprotein）
				APECED（AIRE）
		T−SCID, 重症複合免疫不全症		

Ochs HD et al, JACI2009；123引用

により確認された．即ち，常染色体優勢遺伝形式をとる高IgE症候群（hyper−IgE syndrome；ADHIES）では，STAT3遺伝子のヘテロの変異によりSTAT3の機能不全をもち，結果，RORC2の表出とTh17細胞の分化が著しく損なわれている[12,13]．

TGF−β及びIL−6のほか，IL−1βもRORC2の誘導に関わり，IL−23によって増幅される[14,15]．マウスの系でもIL−23はIL−23受容体をもつ活性化T細胞に作用し，記憶細胞に（未分化細胞ではなく），作用してTh17細胞を誘導し，IL−17産生の増幅作用をもつことが示されている[16]．即ち，Th17細胞はTGF−β, IL−1β, IL−6によって誘導され，IL−21によって増幅し，IL−23によって存続・増殖する（図1, 2）（表2）．これらの事実から，IL−23も，自己免疫疾患や炎症性疾患を維持させるサイトカインであることが示された[17,18]．

TGF−β, IL−23，及び前炎症性サイトカインIL−1β, IL−6は，Th17細胞を分化させ，IL−17サイトカイン，IL−23受容体そして，RORC2/RORgt（マウス）を誘導して自己増幅し炎症の場に関わっていくことが明らかとなった．（図1, 2）（表2）[19]．

抗原特異的免疫反応は，T細胞，B細胞に発現する抗原特異受容体によって誘導され，免疫応答が始動するが，新しいT細胞亜群の登場により免疫応答と調節の概念は新しく展開した．また，免疫応答は抗原特異受容体を介するが，T細胞は，B細胞と異なり，上述のように，直接にアレルゲンと反応せず，免疫反応を始動することが出来る．

（2）　Th17細胞の産生するサイトカイン

Th17細胞はIL−17（IL−17A）及びIL−17Fを産生し両者はホモ，ヘテロダイマーを形成し，生物活性をもつ（表2）．分泌されたIL−17は転写因子NFkB（nuclear factor kB）を活性化し，自然免疫に関わる多くの遺伝子を転写する．

即ち，ケモカイン/CXCL8（IL−8），CCL20；サイトカイン/IL−6, TNF−α, G−CSF（granulocyte colony−stimulating factor），GM−CSF；急性期蛋白/CRP（C−reactive protein）；抗微生物ペプタイド/ムチンなどの産生を誘導する[20]．かくして，IL−17は好中球を増殖させ，また，抗微生物ペプタイドを産生し微生物に対する防御反応を示す[21]．

マウスの系では，IL−17に加えて，IL−21を産生し，オウトクラインにTh17細胞を分化する（表2）．IL−21は多種の細胞から分泌され，多機能をもつサイトカインである．その産生は，転写因子STAT3がTh17細胞のIL−21プロモーターに結合することによって調整される．IL−21産生はRORgt転写因子に依存していない．IL−21自身がRORgt，そしてIL−IL17の表出を維持する補助作用をもち，またIL−23受容体を誘導する．

即ち，IL−17細胞を増強し，Treg細胞機能を制

御する働きをもつ．ヒトにおいてはTh17細胞分化におけるIL-21の役割は明確でない[22,23]．

Th17細胞から産生される，他の前炎症サイトカイ/TNF-α，IL-22，IL-26はヒトにおいても，マウスの系でも自然免疫に関わり，IL-6はTh17細胞の分化因子である[24]．

IL-22はデフェンシ，急性期蛋白，炎症性サイトカインの産生と連動する[25,26]．

(3) Th17細胞の遊走

ケモカイン受容体CCR7は成熟樹状細胞，Treg細胞をはじめとするT細胞に発現しており，リガンドCCL19，CCL21が結合して，樹状細胞や未分化T細胞が二次リンパ組織に走化させる働きをもっている．結果，二次リンパ組織では樹状細胞により抗原の提示がなされ，エフェクターT細胞が分化する[27]．Th17細胞の多くも，ヒトもマウスも，CCR6を発現している[28,29]．CCR6によりTh17細胞は皮膚や粘膜に遊走し，IL-17を分泌し，多くの炎症性疾患/乾癬，潰瘍性大腸炎，気管支喘息，リウマチ性関節炎を発現させ，また疾患を持続させる．

CCR6のリガンドCCL20はTh17細胞から分泌され，また，IL-17の作用により間質細胞で分泌が増強され，炎症組織に新たなTh17細胞を遊走させて炎症を増幅させる作用がある[29]．

3. Th, Treg細胞の正の増幅機能

Th，Treg細胞の分化経路には正の増幅機能がある（図1）．オウトクライン・パラクラインにT細胞は分化，増殖する．即ち，Th1細胞はIFN-γを産生し，未分化のT細胞作用して転写因子T-betを誘導する．また，抗原提示細胞を介して間接的にIL-12産生を誘導する（図1）．IL-12は，T-bet誘導因子であり本来Th1細胞の誘導因子である．

Th2細胞はIL-4を産生し，オウトクラインに転写因子GATA-3を誘導して分化する．

さらにIL-4は肥満細胞や，微小環境中の細胞によって産生され，Th2細胞の分化をさらに増幅する．これらの組織環境因子は，組織の標的細胞から産生されるT細胞分化信号の誘導に重要な役割を担っている．

Treg細胞はTGF-βが作用すると転写因子FOXP3を表出する細胞に分化し，再度TGF-βを産生する（図1）．

Th17細胞の分化は，Treg細胞と対照的にTGF-βに加えて，さらに，IL-6を必要として，Treg細胞の分化から離れてTh17細胞に分化する．分泌されるIL-17は組織細胞に作用してIL-6産生を誘導し，さらにTh17細胞の分化を促進する（正フィードバック）（図1）．IL-23もTh17細胞を誘導し特異的にIL-22を産生する[30]．IL-6と同様に，IL-23はIL-17によって樹状細胞からも産生される[31]（正フィードバック）．上皮細胞からは産生されない．このようにTh17細胞は，上皮細胞と共同して，IL-6で誘導される正のフィードバックを形成し，また，樹状細胞と共同してIL-23で誘導される正のフィードバックを形成する．

Th17細胞，Treg細胞の分化はTGF-βに依存しているが，このようにTGF-βの産生源は重要な役割を担っている[32]．

即ち，すべてのTh細胞の形質は，独自に特異T細胞亜群を分化させ，リンパ球や組織細胞に存在する正のフィードバック機構を使って増幅する(図1)．

4. Th, Treg細胞の細胞相互依存機構

新しいTh17細胞の発見によって，細胞相互依存機構が明らかになった．

Th1細胞はTh2細胞[33]とTh17細胞[34]の誘導を抑制する．Th2細胞はTh1細胞の誘導を抑制する．このように，一分化過程を障害することは，他の分化過程の変化をもたらす．これらの相互反応は，T-bet，GATA-3，FOXP3，RORC2［マウスでは(ROR)γt］のような転写因子が各々特異的にTh1，Th2，Treg，Th17細胞を誘導することによっておこる（図1）[35~38]．

即ち，T-betはTh17細胞を阻害し，また，GATA-3が標的細胞に結合するのを抑制してTh2細胞を制御する[39]．一方，FOXP3＋Treg細胞の分泌するTGF-βは転写因子T-bet，GATA3を抑制する[40,41]．このようにしてTh1細胞，Th2細胞の分化を阻害する．

これらの競合は遺伝子の刷込みを起こしてクロマチンのリモデリングを起こす[42,43]．結果，前駆細胞のT細胞亜群の特異的遺伝子のクロマチン生成に影響を与える．

5. Th17細胞の機能と疾患

Th1細胞は，これまで，自己の産生するIFN-γを介してどのように炎症に関わっているのか疑問視されていた．IL-17を用いた研究により，自己免疫

疾患や炎症性疾患の組織の病態を説明することが可能になった．

Th17細胞は，ヒトでは，クローン病；CD（Crohn disease）の腸管と末梢血から同定された[46,47]．多発性硬化症（multiple sclerosis），クローン病，乾癬，リウマチ性関節炎などさまざまな自己免疫疾患患者の末梢血や炎症組織からIL−17やIL−23，また，他のTh17関連炎症性サイトカインが増加していることが明らかにされた[48]．

ヒトのTh17細胞はケモカイン受容体CCR6とIL−23受容体（IL−23R）を発現しTh17細胞は遊走し，前述のごとく炎症を増幅する[46,47,49]．

マウスの系ではIL−17を遮断すると，関節炎の改善，気管支喘息の好中球浸潤の減少[50]好酸球浸潤の増強が誘導される[51]．

また，IL−17によって肺胞の好酸球数と気道過敏性が抑制できる．これらの現象はIL−17がアレルギー反応を制御することを示唆している．Th1細胞の遮断ではこのような現象は見られない．

このように，Th17細胞による好中球浸潤は，Th1・Th2細胞の相互制御機構と同様に，Th2細胞（IL−5）を介する好酸球浸潤を制御する[52]．一方，アレルギー性疾患では，Th17細胞は，急性気道炎症/気管支喘息発作でみられる好中球浸潤に伴う炎症に関わっている．

新しく登場したTH17細胞の解析によって，Th1細胞が誘導する炎症は，IFN−γを産生しMHC−II表出を誘導し非プロフェッショナル抗原提示細胞を誘導する，あるいは，上皮細胞やケラチノサイトのアポトーシスを誘導することによって，誘導されることが明らかとなった．

Th17細胞は，自然免疫，特異免疫の両方のサイトカインを統合して，Th1，Th2細胞とは対照的に，組織の炎症に関わり，自己免疫現象を誘導する．即ち，好中球の浸潤と延命，マトリックスの破壊，組織居住細胞の前炎症性サイトカイン産生を誘導する．このようにして多くの炎症性疾患を誘導する．同時に，生体の細菌や真菌の防御機能を果たしている．

6. Foxp3（forkhead box protein 3）Treg細胞の機能と疾患

Treg細胞は機能から見いだされた細胞である．エフェクターT細胞の活性を制御して自己免疫系の寛容を維持する重要な作用をもっている[53]．

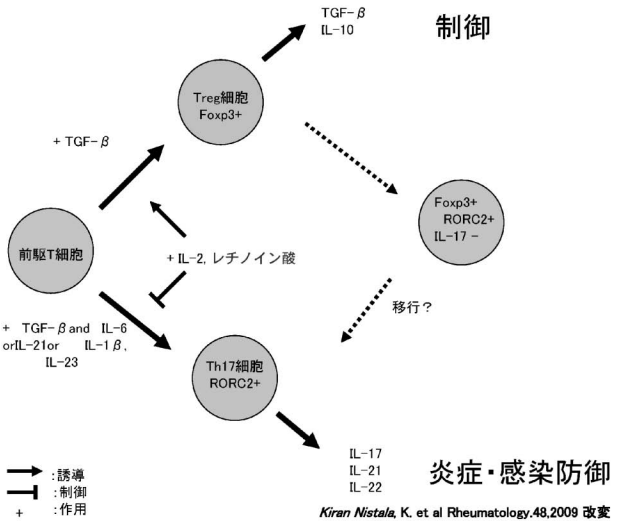

図3　Th17細胞による疾患発症とTreg細胞による制御

Treg細胞の増殖や機能が増せば，自己免疫疾患やアレルギー疾患の治療，同種移植組織の拒絶反応の抑制に有利であり，一方，Treg細胞の減少や機能の抑制は微生物や腫瘍に対する免疫が強化される．

Treg細胞は，胸腺で分化したあと末梢に放出され自然サプレッサー細胞として作用する．また，末梢でも，マウスの系では，未分化のCD4＋T細胞からTGF−βとIL−2の存在で，Foxp3（forkhead box protein 3）が発現し，伴ってTreg細胞が分化して抑制機能を発現する（図3）[54]．

IL−2は転写因子STAT5を活性化し，プロモーターに結合してFOXP3表出を維持する作用をもつ[55,56]．

さらにレチノイン酸により，Treg細胞の産生が誘導され，一方，Th17細胞の分化は抑制される（図3）[55,57]．

一方，Treg細胞を誘導するTGF−βは[58,59]繊維芽細胞など組織細胞から多く産生され，組織の修復に関わる．

また，Treg細胞が産生するTGF−βは，未分化のT細胞前駆細胞から，新しくCD4＋Foxp3＋T細胞を誘導する[60]．

転写因子FOXP3の表出を特徴とするTreg細胞の機能低下は，ヒトではFOXP3転写因子遺伝子の変異を示すIPEX（immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X−linked）症候群に見られる[61]．

この疾患では，末梢血，組織ともFOXP3＋Treg細胞が決失しており，多くの自己免疫疾患を発症す

る．即ち，腸管，皮膚，内分泌臓器，血液，関節に炎症をもたらす．

FOXP3 の過表出は Treg 細胞に作用し免疫不全状態を誘導する[62,63]．

多くの Treg 細胞は CD25（IL−2 受容体 α）を表出し，IL−2 の作用を受けて Treg 細胞の長期存続と競合を維持する．

Treg 細胞の抑制は TGF−β, IL−10, CTLA4（cytotoxic T lymphocyte−associated antigen 4），GITR（glucocorticoid−induced TNF receptor）を表出して機能を発現する．膜結合型 TGF−β は CTLA−4（cytotoxic T lymphocyte−associated antigen 4）によって表出され，活性が増強される[64,65]．TGF−β は免疫シナップスとしての役割を兼ね備えているといえる．

Treg 細胞は炎症部位へ走化する．マウスの系では CCR7 受容体が炎症性腸管疾患に，重要な働きをもっている．

FuT7（a−1, 3−fucosyltransferase VII）酵素/E−, P−セレクチンリガンドの炭水化物決定因子の欠損があると Treg 細胞の皮膚（のみ）への走化が減少し，重篤な皮膚の炎症が発症する[66]．

免疫応答は，組織適合抗原（クラス I/II）を介して[67〜69]，樹状細胞など抗原提示細胞によって Th1, Th2, Th17 細胞が活性化され始動する．一方，Treg 細胞はまたこれらの Th 細胞群と相互作用する．樹状細胞，エフェクター細胞（Th1/Th2/Th17 細胞）及び Treg 細胞の三者の相互作用は重要であるが，Th1/Th2/Th17 細胞及び Treg 細胞は好中球，B 細胞そして NK 細胞，NKT 細胞とも相互作用する．

抗原特異的 Treg 細胞の制御機構についてはいまだ不明な点が多い．

おわりに

同じ抗原/アレルゲンが生体内に侵入しても，異なる臓器ではアレルギー性鼻炎，気管支喘息，食物アレルギーの消化器症状，アトピー性皮膚炎などの違った症状が起こる．また，自己抗原に対する生体の炎症反応も然りである．

組織に順応して誘導された T 細胞が，免疫応答の大きさ，効果，型，そして適正な免疫誘導に影響を与えるからである．即ち，Th 細胞は他のリンパ球と補助的に作用する一方，組織細胞に対して作用し，アポトーシス，粘液の分泌，リモデリングなど非特異的な免疫機能，あるいは，ケモカインの分泌，MHC 分子の誘導，前炎症性サイトカインの誘導などによって炎症を増幅する．これらの反応は，病原菌防御に効果がある一方，特異臓器の状況に従って，免疫反応を調節して臓器機能を維持する．Th 細胞により誘導された組織の免疫応答は，粘液分泌（Th2, Th17 細胞），細胞外マトリックスの構築（Th2 細胞），破壊（Th17 細胞）などの非特異的免疫反応を誘導し局所の炎症を特徴づけている．例えば，気道アレルギー疾患では，例えば，個々の Th 細胞は気道の病態形成し，間質沈着による肺機能減弱などの特異な疾患の状況を作り出している．

文　献

1） Mosmann TR, Coffman RL. : TH1 and TH2 cells : different patterns of lymphokine secretion lead to different functional properties. *Annu Rev Immunol* **7** : 145−173, 1989.

2） Sornasse T., Larenas P. V., Davis K. A., de Vries J. E., Yssel H. : Differentiation and stability of T helper 1 and 2 cells derived from naive human neonatal CD4+ T cells, analyzed at the single−cell level. *J Exp Med* **184** : 473−483, 1996.

3） Schmidt−Weber C. B., Alexander S. I., Henault L. E., James L., Lichtman A. H. : IL−4 enhances IL−10 gene expression in murine Th2 cells in the absence of TCR engagement. *J Immunol* **162** : 238−244, 1999.

4） Nakamura T., Kamogawa Y., Bottomly K., Flavell R. A. : Polarization of IL−4− and IFN−gamma−producing CD4+ T cells following activation of naive CD4+ T cells. *J Immunol* **158** : 1085−1094, 1997.

5） Szabo S. J., Dighe A. S., Gubler U., Murphy K. M. : Regulation of the interleukin (IL)−12R beta 2 subunit expression in developing T helper 1（Th1）and Th2 cells. *J Exp Med* **185** : 817−824. 1997.

6） Hwang E. S., Szabo S. J., Schwartzberg P. L., Glimcher L. H. : T helper cell fate specified by kinase−mediated interaction of T−bet with GATA−3. *Science* **307** : 430−433, 2005.

7） Yao Z, Fanslow WC, Seldin MF, Rousseau AM, Painter SL, Comeau MR, et al. : Herpesvirus Saimiri encodes a new cytokine, IL−17, which binds to a novel cytokine receptor. *Immunity* **3** : 811−821, 1995.

8） Fossiez F, Djossou O, Chomarat P, Flores−

Romo L, Ait-Yahia S, Maat C, et al. : T cell interleukin-17 induces stromal cells to produce proinflammatory and hematopoietic cytokines. *J Exp Med* **183** : 2593-2603, 1996.

9) Matsuzaki G, Umemura M. : Interleukin-17 as an effector molecule of innate and acquired immunity against infections. *Microbiol Immunol* **51** : 1139-1147, 2007.

10) Manel N, Unutmaz D, Littman DR. : The differentiation of human T(H)-17 cells requires transforming growth factor-beta and induction of the nuclear receptor RORgammat. *Nat Immunol* **9** : 641-649, 2008.

11) Ivanov II, Zhou L, Littman DR. : Transcriptional regulation of Th17 cell differentiation. *Semin Immunol* **19** : 409-417, 2007.

12) Milner JD, Brenchley JM, Laurence A, Freeman AF, Hill BJ, Elias KM, et al. : Impaired T (H)17 cell differentiation in subjects with autosomal dominant hyper-IgE syndrome. *Nature* **452** : 773-776, 2008.

13) Ma CS, Chew GY, Simpson N, Priyadarshi A, Wong M, Grimbacher B, et al. : Deficiency of Th17 cells in hyper IgE syndrome due to mutations in STAT3. *J Exp Med* **205** : 1551-1557. 2008.

14) Acosta-Rodriguez EV, Napolitani G, Lanzavecchia A, Sallusto F. : Interleukins 1beta and 6 but not transforming growth factor-beta are essential for the differentiation of interleukin 17-producing human T helper cells. *Nat Immunol* **8** : 942-949, 2007.

15) Wilson NJ, Boniface K, Chan JR, McKenzie BS, Blumenschein WM, Mattson JD, et al. : Development, cytokine profile and function of human interleukin 17-producing helper T cells. *Nat Immunol* **8** : 950-957, 2007.

16) Aggarwal S, Ghilardi N, Xie MH, de Sauvage FJ, Gurney AL. : Interleukin-23 promotes a distinct CD4 T cell activation state characterized by the production of interleukin-17. *J Biol Chem* **278** : 1910-1914, 2003.

17) Langrish CL, Chen Y, Blumenschein WM, Mattson J, Basham B, Sedgwick JD, et al. : IL-23 drives a pathogenic T cell population that induces autoimmune inflammation. *J Exp Med* **201** : 233-240, 2005.

18) Yen D, Cheung J, Scheerens H, Poulet F, McClanahan T, McKenzie B, et al. : IL-23 is essential for T cell-mediated colitis and promotes inflammation via IL-17 and IL-6. *J Clin Invest* **116** : 1310-1316, 2006.

19) Volpe E, Servant N, Zollinger R, Bogiatzi SI, Hupe P, Barillot E, et al. : A critical function for transforming growth factor-beta, interleukin 23 and proinflammatory cytokines in driving and modulating human T(H)-17 responses. *Nat Immunol* **9** : 650-657, 2008.

20) Gaffen SL. : An overview of IL-17 function and signaling. *Cytokine* **43** : 402-407, 2008.

21) Sheerin KA, Buckley RH. : Antibody responses to protein, polysaccharide, and phi X174 antigens in the hyperimmunoglobulinemia E (hyper-IgE) syndrome. *J Allergy Clin Immunol* **87** : 803-811, 1991.

22) Onoda T, Rahman M, Nara H, Araki A, Makabe K, Tsumoto K, et al. : Human CD4+ central and effector memory T cells produce IL-21 : effect on cytokinedriven proliferation of CD41 T cell subsets. *Int Immunol* **19** : 1191-1199, 2007.

23) Peluso I, Fantini MC, Fina D, Caruso R, Boirivant M, MacDonald TT, et al. : IL-21 counteracts the regulatory T cell-mediated suppression of human CD4+ T lymphocytes. *J Immunol* **178** : 732-739, 2007.

24) Ouyang W, Kolls JK, Zheng Y. : The biological functions of T helper 17 cell effector cytokines in inflammation. *Immunity* **28** : 454-467, 2008.

25) Wolk K, Witte E, Wallace E, Docke WD, Kunz S, Asadullah K, et al. : IL-22 regulates the expression of genes responsible for antimicrobial defense, cellular differentiation, and mobility in keratinocytes : a potential role in psoriasis. *Eur J Immunol* **36** : 1309-1323, 2006.

26) Gaffen SL. : An overview of IL-17 function and signaling. *Cytokine* **43** : 402-407, 2008.

27) Sanchez-Sanchez N, Riol-Blanco L, Rodriguez-Fernandez JL. : The multiple personalities of the chemokine receptor CCR7 in dendritic cells. *J Immunol* **176** : 5153-5159, 2006.

28) Acosta-Rodriguez EV, Rivino L, Geginat J, Jarrossay D, Gattorno M, Lanzavecchia A, et al. : Surface phenotype and antigenic specificity of human interleukin 17-producing T helper memory cells. *Nat Immunol* **8** : 639-646, 2007.

29) Hirota K, Yoshitomi H, Hashimoto M, Maeda S, Teradaira S, Sugimoto N, et al. : Preferential recruitment of CCR6-expressing Th17 cells to inflamed joints via CCL20 in rheumatoid arthritis and its animal model. *J Exp Med* **204** : 2803-

2812, 2007.

30) Annunziato F., Cosmi L., Santarlasci V., Maggi L., Liotta F., Mazzinghi B., et al. : Phenotypic and functional features of human Th17 cells. *J Exp Med* **204** : 1849–1861, 2007.

31) Acosta–Rodriguez E.V., Rivino L., Geginat J., Jarrossay D., Gattorno M., Lanzavecchia A., et al. : Surface phenotype and antigenic specificity of human interleukin 17–producing T helper memory cells. *Nat Immunol* **8** : 639–646, 2007.

32) Boniface K., Blom B., Liu Y. J., de Waal Malefyt R. : From interleukin–23 to T–helper 17 cells : human T–helper cell differentiation revisited. *Immunol Rev* **226** : 132–146, 2008.

33) Wilson N. J., Boniface K., Chan J. R., McKenzie B. S., Blumenschein W. M., Mattson J. D., et al : Development, cytokine profile and function of human interleukin 17–producing helper T cells. *Nat Immunol* **8** : 950–957, 2007.

34) Bush K. A., Farmer K. M., Walker J. S., Kirkham B. W. : Reduction of joint inflammation and bone erosion in rat adjuvant arthritis by treatment with interleukin–17 receptor IgG1 Fc fusion protein. *Arthritis Rheum* **46** : 802–805, 2002.

35) Hellings P. W., Kasran A., Liu Z., Vandekerckhove P., Wuyts A., Overbergh L., et al. : Interleukin–17 orchestrates the granulocyte influx into airways after allergen inhalation in a mouse model of allergic asthma. *Am J Respir Cell Mol Biol* **28** : 42–50, 2003.

36) Schnyder–Candrian S., Togbe D., Couillin I., Mercier I., Brombacher F., Quesniaux V., et al. : Interleukin–17 is a negative regulator of established allergic asthma. *J Exp Med* **203** : 2715–2725, 2006.

37) Nakamura T., Kamogawa Y., Bottomly K., Flavell R. A. : Polarization of IL–4– and IFN–gamma–producing CD4+ T cells following activation of naive CD4+ T cells. *J Immunol* **158** : 1085–1094, 1997.

38) Rangachari M., Mauermann N., Marty R. R., Dirnhofer S., Kurrer M. O., Komnenovic V., et al. : T–bet negatively regulates autoimmune myocarditis by suppressing local production of interleukin 17. *J Exp Med* **203** : 2009–2019, 2006.

39) Szabo S. J., Kim S. T., Costa G. L., Zhang X., Fathman C. G., Glimcher L. H. : A novel transcription factor, T–bet, directs Th1 lineage commitment. *Cell* **100** : 655–669, 2000.

40) Yamashita M., Ukai–Tadenuma M., Miyamoto T., Sugaya K., Hosokawa H., Hasegawa A., et al. : Essential role of GATA3 for the maintenance of type 2 helper T (Th2) cytokine production and chromatin remodeling at the Th2 cytokine gene loci. *J Biol Chem* **279** : 26983–26990, 2004.

41) Khattri R., Cox T., Yasayko S. A., Ramsdell F. : An essential role for Scurfin in CD4+CD25+ T regulatory cells. *Nat Immunol* **4** : 337–342, 2003.

42) Ivanov, II, II, McKenzie B. S., Zhou L., Tadokoro C. E., Lepelley A., Lafaille J. J., et al. : The orphan nuclear receptor RORgammat directs the differentiation program of proinflammatory IL–17+ T helper cells. *Cell* **126** : 1121–1133, 2006.

43) Hwang E. S., Szabo S. J., Schwartzberg P. L., Glimcher L. H. : T helper cell fate specified by kinase–mediated interaction of T–bet with GATA–3. *Science* **307** : 430–433, 2005.

44) Akimzhanov A. M., Yang X. O., Dong C. : Chromatin remodeling of interleukin–17 (IL–17)–IL–17F cytokine gene locus during inflammatory helper T cell differentiation. *J Biol Chem* **282** : 5969–5972, 2007.

45) Yamashita M., Ukai–Tadenuma M., Miyamoto T., Sugaya K., Hosokawa H., Hasegawa A., et al. : ? Essential role of GATA3 for the maintenance of type 2 helper T (Th2) cytokine production and chromatin remodeling at the Th2 cytokine gene loci. *J Biol Chem* **279** : 26983–26990, 2004.

46) Letimier F. A., Passini N., Gasparian S., Bianchi E., Rogge L. : Chromatin remodeling by the SWI/SNF–like BAF complex and STAT4 activation synergistically induce IL–12Rbeta2 expression during human Th1 cell differentiation. *EMBO J* **26** : 1292–1302, 2007.

47) Ansel K. M., Djuretic I., Tanasa B., Rao A. : Regulation of Th2 differentiation and Il4 locus accessibility. *Annu Rev Immunol* **24** : 607–656, 2006.

48) Gorelik L., Fields P. E., Flavell R. A. : Cutting edge : TGF–beta inhibits Th type 2 development through inhibition of GATA–3 expression. *J Immunol* **165** : 4773–4777, 2000.

49) Heath V. L., Murphy E. E., Crain C., Tomlinson M. G., O'Garra A. : TGF–beta1 down–regulates Th2 development and results in

decreased IL-4- induced STAT6 activation and GATA-3 expression. *Eur J Immunol* **30** : 2639-2649, 2000.

50) Li M. O., Wan Y. Y., Flavell R. A. : T cell-produced transforming growth factor-beta1 controls T cell tolerance and regulates Th1- and Th17-cell differentiation. *Immunity* **26** : 579-591, 2007.

51) Zheng Y., Danilenko D. M., Valdez P., Kasman I., Eastham-Anderson J., Wu J., et al. : Interleukin-22, a T(H)17 cytokine, mediates IL-23-induced dermal inflammation and acanthosis. *Nature* **445** : 648-651, 2007.

52) Kim H. R., Cho M. L., Kim K. W., Juhn J. Y., Hwang S. Y., Yoon C. H., et al. : Up-regulation of IL-23p19 expression in rheumatoid arthritis synovial fibroblasts by IL-17 through PI3-kinase-, NF-kappaB- and p38 MAPK-dependent signalling pathways. *Rheumatology* (Oxford) **46** : 57-64, 2007.

53) Sakaguchi S, Setoguchi R, Yagi H, Nomura T. : Naturally arising Foxp3-expressing CD251CD41 regulatory T cells in self-tolerance and autoimmune disease. *Curr Top Microbiol Immunol* **305** : 51-66, 2006.

54) Bettelli E, Carrier Y, Gao W, Korn T, Strom TB, Oukka M, et al. : Reciprocal developmental pathways for the generation of pathogenic effector TH17 and regulatory T cells. *Nature* **441** : 235-238, 2006.

55) Yao Z, Kanno Y, Kerenyi M, Stephens G, Durant L, Watford WT, et al. : Nonredundant roles for Stat5a/b in directly regulating Foxp3. *Blood* **109** : 4368-4375, 2007.

56) Burchill MA, Yang J, Vogtenhuber C, Blazar BR, Farrar MA. : IL-2 receptor betadependent STAT5 activation is required for the development of Foxp31 regulatory T cells. *J Immunol* **178** : 280-290, 2007.

57) Xiao S, Jin H, Korn T, Liu SM, Oukka M, Lim B, et al. : Retinoic acid increases Foxp3+ regulatory T cells and inhibits development of Th17 cells by enhancing TGF-beta-driven Smad3 signaling and inhibiting IL-6 and IL-23 receptor expression. *J Immunol* **181** : 2277-2284, 2008.

58) Schmidt-Weber C. B., Blaser K. : Regulation and role of transforming growth factor-beta in immune tolerance induction and inflammation. *Curr Opin Immunol* **16** : 709-716, 2004.

59) Clark R. A., Kupper T. S. : IL-15 and dermal fibroblasts induce proliferation of natural regulatory T cells isolated from human skin. *Blood* **109** : 194-202, 2007.

60) Andersson J, Tran DQ, Pesu M, Davidson TS, Ramsey H, O'Shea JJ, et al. : CD41 FoxP3+ regulatory T cells confer infectious tolerance in a TGF-beta-dependent manner. *J Exp Med* **205** : 1975-1981, 2008.

61) Torgerson TR, Ochs HD. : Regulatory T cells in primary immunodeficiency diseases. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* **7** : 515-521, 2007.

62) Fontenot JD, Gavin MA, Rudensky AY. : Foxp3 programs the development and function of CD41CD251 regulatory T cells. *Nat Immunol* **4** : 330-336, 2003.

63) Khattri R, Kasprowicz D, Cox T, Mortrud M, Appleby MW, Brunkow ME, et al. : The amount of scurfin protein determines peripheral T cell number and responsiveness. *J Immunol* **167** : 6312-6320, 2001.

64) Tang Q., Boden E. K., Henriksen K. J., Bour-Jordan H., Bi M., Bluestone J. A. : Distinct roles of CTLA-4 and TGF-beta in CD4+ CD25+ regulatory T cell function. *Eur J Immunol* **34** : 2996-3005, 2004.

65) Oida T., Xu L., Weiner H.L., Kitani A., Strober W. : TGF-beta-mediated suppression by CD4+CD25+ T cells is facilitated by CTLA-4 signaling. *J Immunol* **177** : 2331-2339, 2006.

66) Dudda JC, Perdue N, Bachtanian E, Campbell DJ. : Foxp31 regulatory T cells maintain immune homeostasis in the skin. *J Exp Med* **205** : 1559-1565, 2008.

67) Cederbom L., Hall H., Ivars F. : CD4+ CD25+ regulatory T cells down-regulate co-stimulatory molecules on antigen-presenting cells. *Eur J Immunol* **30** : 1538-1543, 2000.

68) Fallarino F., Grohmann U., Hwang K. W., Orabona C., Vacca C., Bianchi R., et al. : Modulation of tryptophan catabolism by regulatory T cells. *Nat Immunol* **4** : 1206-1212, 2003.

69) Misra N., Bayry J., Lacroix-Desmazes S., Kazatchkine M. D., Kaveri S. V. : Cutting edge : human CD4+CD25+ T cells restrain the maturation and antigen-presenting function of dendritic cells. *J Immunol* **172** : 4676-4680, 2004.