



レジデントメモリーT細胞

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 科学評論社 公開日: 2024-11-15 キーワード (Ja): キーワード (En): resident memory T cells (TRM), psoriasis, atopic dermatitis 作成者: 栗原, 和生 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/0002000256



解説

レジデントメモリーT細胞*

栗原和生**

Key Words : resident memory T cells (T_{RM}), psoriasis, atopic dermatitis

はじめに

T細胞は、まずナイーブT細胞が抗原に曝露されることで活性化し、それぞれ特有の機能を有するエフェクターT細胞へと分化する。その後、一部の細胞がメモリーT細胞へと分化し、長期間生体内に存在することで再び同じ抗原に曝露された際に素早く応答できるように備えている。

レジデントメモリーT細胞 (resident memory T細胞; T_{RM}) は、免疫記憶のメモリーT細胞の1分画で、いったん組織に移行した後循環することなく皮膚などの非リンパ組織に長くとどまり続ける性質を持つ。その性質上、異物が侵入した際のセンサー役、または最前線での防衛役といった側面を持つ¹⁾。そのため、ウイルスなどの感染症に対する役割が広く認識されていたが、最近では T_{RM} の過剰な活性化や機能異常のために生じる自己炎症性疾患や腫瘍免疫応答への役割が注目されている²⁾。本稿では、特に炎症性皮膚疾患における皮膚 T_{RM} の役割について最近の知見も併せて報告する。

レジデントメモリーT細胞とは

メモリーT細胞は、主に二次リンパ器官に属し、リンパ管へのホーミング受容体を持つcentral memory T細胞 (T_{CM})、リンパ節への遊走能をもたず末梢組織を循環するeffector memory T細胞 (T_{EM}) に分類されていたが³⁾、最近の知見ではそれに加えて、主に末梢組織に配備し、血液やリ

ンパ節へも移行するmigratory memory T細胞 (T_{MM}) や末梢組織に長くとどまるresident memory T細胞 (T_{RM}) の存在がマウスモデルで示されるようになった⁴⁾。その後、ヒトにおいても同様の機能を呈するT細胞が確認された⁵⁾ (図1)。

T_{RM} は、循環に戻ることなくさまざまな組織に移行した後に長くとどまる性質がある。また、 T_{RM} は、循環するメモリーT細胞よりも $IFN\gamma$ やTNFを産生するエフェクター機能が強いとされるため、皮膚だけでなく、消化管や気管・肺などの呼吸器、女性生殖器といったバリア組織における異物侵入の防御に働くと考えられているが、それだけでなく中枢神経系、肝臓、唾液腺などの非バリア組織にも存在することがわかっている⁶⁾⁷⁾。

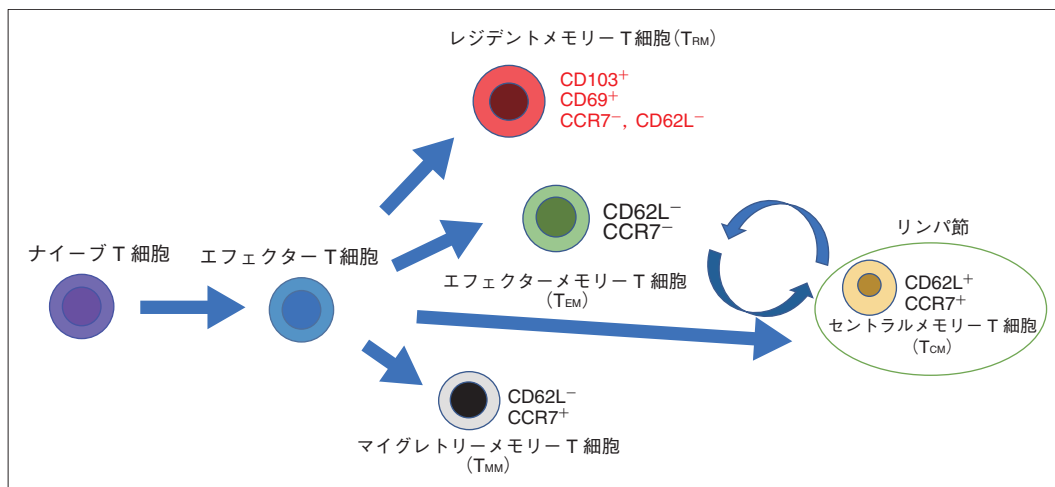
皮膚 T_{RM}

T_{RM} には、ヘルパーT細胞の性質を持つCD4陽性 T_{RM} とキラーT細胞の性質を持つCD8陽性 T_{RM} 両方が報告されている。表現型は組織によってさまざまであり、すべてのマーカーが常に発現しているとは限らない。皮膚 T_{RM} は主にCD8陽性で、表皮に局在することが多い。ここでは、皮膚 T_{RM} にみられる特徴的な表現型について述べる²⁾ (図2)。

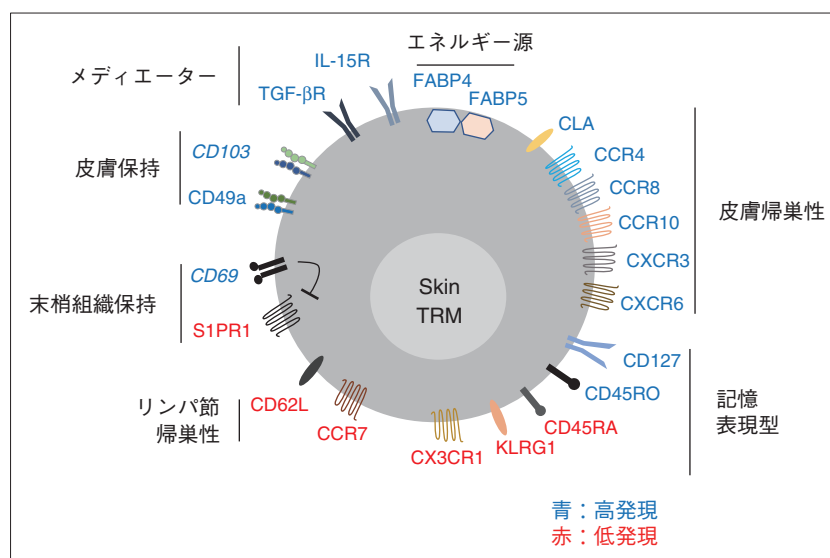
この中で重要な T_{RM} のマーカーとしては、CD49a, CD69, CD103があげられる。CD49aは、基底層のIV型コラーゲンに対するレセプターであり皮膚への結合維持促進に必要とされている⁸⁾。CD69は、活性化マーカーでもあるが、そ

* Resident memory T cells.

** Kazuo KURIHARA, M.D., Ph.D.: 浜松医科大学皮膚科学講座[〒431-3192 静岡県浜松市東区半田山1-20-1]; Department of Dermatology, Hamamatsu University School of Medicine, Hamamatsu, Shizuoka 431-3192, JAPAN

図1 レジデントメモリーT細胞(T_{RM})

ナイーブT細胞は、エフェクターT細胞を経た後、一部がさまざまなメモリーT細胞に分化する。メモリーT細胞は、主に二次リンパ器官に属し、リンパ管へのホーミング受容体を持つ central memory T細胞(T_{CM})、リンパ節への遊走能をもたず末梢組織を循環する effector memory T細胞(T_{EM})、主に末梢組織に配備し、血液やリンパ節へも移行する migratory memory T細胞(T_{MM})、末梢組織に長くとどまる resident memory T細胞(T_{RM})に分類されている。

図2 皮膚T_{RM}の表現型

皮膚T_{RM}は主にCD8陽性で、表皮に局在することが多い。表現型は組織によってさまざまであり、すべてのマーカーが常に発現しているとは限らないが、重要な皮膚T_{RM}のマーカーとして、CD49a, CD69, CD103があげられる。(文献²⁾より引用改変)

れに加えて sphingosine 1 phosphate (S1P) 受容体を下方制御する働きがあり、S1P濃度勾配を感じできないため循環に戻らず組織にとどまると考えられている⁹⁾。

CD103は、最も広く認識されているT_{RM}のマ-

ーカーである。CD103はインテグリンαEβ7のα鎖であり、ケラチノサイトで発現しているE-カドヘリンに結合することで皮膚への定着を促すとされている。

また、ケラチノサイトから分泌されるIL-7、

IL-15やTGF- β といったサイトカインはT_{RM}の維持に必要と考えられている¹⁰⁾¹¹⁾。T_{RM}の維持には脂肪酸が必要であると考えられ、その中で脂肪酸結合タンパク (fatty acid-binding protein ; FABP) の1つであるFABP4/5がTRMの機能維持や長期生存に欠かせないとされている¹²⁾。

T_{RM} と疾患

T_{RM}は、組織に移行した後その場所に長くどまり続ける性質を持つため、異物が侵入した際にすぐ再活性化し、応答するといった役割を担っていると考えられ、皮膚や気管、女性生殖器などの抗原に曝されやすい部位での感染症に対する関与が報告されている。感染症だけでなく、最近ではT_{RM}の過剰な活性化や機能異常のために生じる乾癬などの自己炎症性疾患へのかかわりが注目されている²⁾(表1)。

また、疾患だけでなく、T_{RM}をターゲットとしたワクチンへの応用もマウスモデルで行われており¹³⁾、さらに、乳がんなどの悪性腫瘍に浸潤するCD103陽性T_{RM}が多いほど予後がよいといわれており¹⁴⁾、皮膚悪性腫瘍においても悪性黒色腫が増殖するのを防ぐための特異的なT_{RM}が必要であることも示唆されている¹⁵⁾。

皮膚疾患とT_{RM}

皮膚は、人体と外界を分ける臓器であるため、そこに多くの免疫担当細胞が存在するが、そのなかでもT細胞の役割は大きい。生まれたばかりの人間の皮膚にはT細胞がほとんどみられないため、生きていく中でさまざまな抗原に曝露され、それらに応答する形で皮膚T_{RM}が産生されていると考えられている⁵⁾。皮膚には抹消循環中よりも約2倍のT細胞が存在するといわれており¹⁶⁾、また皮膚T_{RM}の生存期間も10年以上と推察されている¹⁷⁾。その背景からも推察されるとおり、多くの皮膚疾患に対するT_{RM}へのかかわりが現在までに多く報告されている。

1. 乾 癬

乾癬は代表的な慢性炎症性皮膚疾患の1つである。近年多くの治療薬が登場することで劇的に症状が改善するものの、いったん中止することで再燃・再発をきたすことが多く、現在ではいか

表1 レジデントメモリーT細胞(T_{RM})と疾患

組織	疾患
皮膚	固定薬疹
	接触性皮膚炎
	乾癬
	白斑
	円形脱毛症
	単純ヘルペスウイルス感染症
	カンジダ感染症
	リーシュマニア症
	皮膚T細胞性リンパ腫
	アトピー性皮膚炎
腸管肺	炎症性腸疾患
	インフルエンザ
	RSウイルス感染症
	アレルギー性喘息
滑液包 中枢神経系	関節リウマチ
	多発性硬化症
	統合失調症
腎臓	ループス腎炎

に再発・再燃を抑えていくかが鍵となっている。

乾癬では以前罹患した部位と同じ部位に症状が再燃することが多く、その原因として同じ部位に長くどまる性質を持つT_{RM}が強く関与していることがわかってきている¹⁸⁾¹⁹⁾。一度改善した皮疹部位にもIL-17を産生するT_{RM}がとどまっている¹⁸⁾ために、治療を中断または何かしらの刺激が加わることで容易に同じ部位に再発をきたすと考えられている。乾癬病変部には主にCD8陽性T_{RM}が表皮内に多く存在しており²⁰⁾、IL-17AやIL-22といった乾癬の病態形成に必要なサイトカインを産生している¹⁹⁾。

病変部IL-17A産生CD8陽性T_{RM}の割合が乾癬の疾患予後にかかわること²⁰⁾や抗IL-17A抗体製剤による加療後も相対的にIL-17A産生CD8陽性T_{RM}が多く残ること²¹⁾などからCD8陽性T_{RM}が乾癬の病態形成に強く関与しており、それらを抑制することで乾癬病勢の抑制につながる可能性が示唆される。

2. 尋常性白斑

尋常性白斑は、メラノサイトがなんらかの原因で減少・消失する疾患であるが、最近の知見では、病変部のCD8陽性T_{RM}が、IFN γ やTNF α を産生することによりメラノサイトを障害させることが病態の主要なメカニズムではないかと推察されている²²⁾。特にIL-15がT_{RM}の形成や維持に重要で

あることから、IL-15 レセプターのサブユニットである抗 CD122 抗体を投与することにより T_{RM} の形成が維持できず白斑が改善したという報告もある²³⁾。難治であることが多い尋常性白斑への新たな治療薬として今後の発展が待たれるとともに、 T_{RM} の重要性が改めて認識されたといえる。

3. 薬 疹

固定薬疹は、同じ薬剤を摂取した際に毎回同一部位に紅斑を生じる薬疹である。このメカニズムとして、皮疹出現部位の表皮に CD8 陽性 T_{RM} が存在し、薬剤摂取により活性化されることで IFN γ や GranzymeB を産生することで紅斑や色素沈着を生じるものと考えられている²⁴⁾。最近では、固定薬疹にとどまらずスティーブンス・ジョンソン症候群や中毒性表皮壊死症 (Toxic epidermal necrolysis ; TEN) への関与も示唆されている²⁵⁾。

4. 皮膚T細胞性リンパ腫

皮膚T細胞性リンパ腫の中で最も頻度の高い菌状息肉症において、初期の段階では T_{RM} のマーカーである CD69, CD103 を発現していることがあるが、進行期のセザリ－症候群になると T_{CM} のフェノタイプを発現するようになるため²⁶⁾、 T_{RM} が初期の段階で変性したことによって菌状息肉症が発生したのではないかと推察されている。また、同様に成人T細胞白血病においても、CD103 陽性 T_{RM} が病変部にみられる報告があり²⁷⁾²⁸⁾、 T_{RM} と皮膚T細胞性リンパ腫とのかかわりが注目されている。

5. アトピー性皮膚炎

アトピー性皮膚炎 (AD) も乾癬と同様に、代表的な慢性炎症性皮膚疾患であるが、病態形成における T_{RM} の関与ははっきりとはしていない。しかし近年、AD 病変部に CD8 陽性 CD69 陽性 CD103 陽性 T_{RM} が多く存在していることが報告された²⁹⁾。さらには、抗 IL-4R α 製剤であるデュピルマブ投与後に寛解した皮疹部位に CD69 陽性 CD103 陽性 T_{RM} が存在していることがわかった³⁰⁾。われわれの検討からは、病変部における IL-22 産生 CD8 陽性 CD103 陽性 T_{RM} の割合と病変部の表皮肥厚と正の相関が認められた³¹⁾。このように、 T_{RM} は AD の病態形成や再燃・抵抗性などにも関与している可能性が知られてきている。

おわりに

T_{RM} は、最近になって証明されたメモリーT細胞の1分画であるため、機能が明らかになるにつれてさまざまな疾患に関与していることがわかり、それらの疾患の解明の一助となっている。いったん組織に移行した後長くとどまるというユニークな特性上、最大の臓器である皮膚に対する皮膚 T_{RM} への研究が進んでいるが、今後皮膚だけにとどまらずさまざまな疾患との関与やワクチンなどへの応用といった展開へ期待が高まっている。

文 献

- 1) Schenkel JM, Fraser KA, Vezys V, Masopust D. Sensing and alarm function of resident memory CD8(+) T cells. *Nat Immunol* 2013 ; 216 : 509.
- 2) Tokura Y, Phadungsaksawasdi P, Kurihara K, et al. Pathophysiology of skin resident memory T cells. *Front Immunol* 2020 ; 11 : 618897.
- 3) Masopust D, Schenkel JM. The integration of T cell migration, differentiation and function. *Nat Rev Immunol* 2013 ; 13 : 309.
- 4) Gebhardt T, Wakim LM, Eidsmo L, et al. Memory T cells in nonlymphoid tissue that provide enhanced local immunity during infection with herpes simplex virus. *Nat Immunol* 2009 ; 105 : 524.
- 5) Watanabe R, Gehad A, Yang C, et al. Human skin is protected by four functionally and phenotypically discrete populations of resident and recirculating memory T cells. *Sci Transl Med* 2015 ; 7 : 279ra39.
- 6) Mueller SN, Mackay LK. Tissue-resident memory T cells : local specialists in immune defence. *Nat Rev Immunol* 2016 ; 16 : 79.
- 7) Masopust D, Soerens AG. Tissue-resident T cells and other resident leukocytes. *Annu Rev Immunol* 2019 ; 37 : 521.
- 8) Bromley SK, Akbaba H, Mani V, et al. CD49a regulates cutaneous resident memory CD8(+) T cell persistence and response. *Cell Rep* 2020 ; 32 : 108085.
- 9) Mackay LK, Braun A, Macleod BL, et al. Cutting edge : CD69 interference with sphingosine-1-phosphate receptor function regulates peripheral

- T cell retention. *J Immunol* 2015 ; 194 : 2059.
- 10) Mackay LK, Wynne-Jones E, Freestone D, et al. T-box transcription factors combine with the cytokines TGF- β and IL-15 to control tissue-resident memory T cell fate. *Immunity* 2015 ; 43 : 1101.
- 11) Adachi T, Kobayashi T, Sugihara E, et al. Hair follicle-derived IL-7 and IL-15 mediate skin-resident memory T cell homeostasis and lymphoma. *Nat Med* 2015 ; 21 : 1272.
- 12) Pan Y, Tian T, Park CO, et al. Survival of tissue-resident memory T cells requires exogenous lipid uptake and metabolism. *Nature* 2017 ; 543 : 252.
- 13) Zens KD, Chen JK, Farber DL. Vaccine-generated lung tissue-resident memory T cells provide heterosubtypic protection to influenza infection. *JCI insight* 2016 ; 1 : e85832.
- 14) Savas P, Virassamy B, Ye C, et al. Single-cell profiling of breast cancer T cells reveals a tissue-resident memory subset associated with improved prognosis. *Nat Med* 2018 ; 24 : 986.
- 15) Edwards J, Wilmott JS, Madore J, et al. CD103 (+) tumor-resident CD8(+) T cells are associated with improved survival in immunotherapy-naïve melanoma patients and expand significantly during anti-PD-1 treatment. *Clin Cancer Res* 2018 ; 24 : 3036.
- 16) Clark RA, Chong B, Mirchandani N, et al. The vast majority of CLA+ T cells are resident in normal skin. *J Immunol* 2006 ; 176 : 4431.
- 17) Strobl J, Pandey RV, Krausgruber T, et al. Long-term skin-resident memory T cells proliferate in situ and are involved in human graft-versus-host disease. *Sci Transl Med* 2020 ; 12 : eabb7028.
- 18) Cheuk S, Wiken M, Blomqvist L, et al. Epidermal Th22 and Tc17 cells form a localized disease memory in clinically healed psoriasis. *J Immunol* 2014 ; 192 : 3111.
- 19) Cheuk S, Schlums H, Gallais Serezal I, et al. CD49a expression defines tissue-resident CD8+ T cells poised for cytotoxic function in human skin. *Immunity* 2017 ; 46 : 287.
- 20) Kurihara K, Fujiyama T, Phadungsaksawasdi P, et al. Significance of IL-17A-producing CD8(+) CD103(+) skin resident memory T cells in psoriasis lesion and their possible relationship to clinical course. *J Dermatol Sci* 2019 ; 95 : 21.
- 21) Fujiyama T, Umayahara T, Kurihara K, et al. Skin infiltration of pathogenic migratory and resident T cells is decreased by Secukinumab treatment in psoriasis. *J Invest Dermatol* 2020 ; 140 : 2073.e6.
- 22) Boniface K, Jacquemin C, Darrigade AS, et al. Vitiligo skin is imprinted with resident memory CD8 T cells expressing CXCR3. *J Invest Dermatol* 2018 ; 138 : 355.
- 23) Richmond JM, Strassner JP, Zapata L, et al. Antibody blockade of IL-15 signaling has the potential to durably reverse vitiligo. *Sci Transl Med* 2018 ; 10 : eaam7710.
- 24) Mizukawa Y, Yamazaki Y, Teraki Y, et al. Direct evidence for interferon-gamma production by effector-memory-type intraepidermal T cells residing at an effector site of immunopathology in fixed drug eruption. *Am J pathol* 2002 ; 161 : 1337.
- 25) Iriki H, Adachi T, Mori M, et al. Toxic epidermal necrolysis in the absence of circulating T cells : a possible role for resident memory T cells. *J Am Acad Dermatol* 2014 ; 71 : e214.
- 26) Clark RA, Watanabe R, Teague JE, et al. Skin effector memory T cells do not recirculate and provide immune protection in alemtuzumab-treated CTCL patients. *Sci Transl Med* 2012 ; 4 : 117ra7.
- 27) Kurihara K, Shimauchi T, Tokura Y. Indolent multipapular adult T-cell leukemia/lymphoma with phenotype of resident memory T cells. *J Dermatol* 2020 ; 47 : e280.
- 28) Ishibashi H, Nimura S, Ishitsuka K, et al. High expression of intestinal homing receptor CD103 in adult T-cell leukemia/lymphoma, similar to 2 other CD8+ T-cell lymphomas. *Am J Surg Pathol* 2016 ; 40 : 462.
- 29) He H, Suryawanshi H, Morozov P, et al. Single-cell transcriptome analysis of human skin identifies novel fibroblast subpopulation and enrichment of immune subsets in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2020 ; 145 : 1615.
- 30) Bangert C, Rindler K, Krausgruber T, et al. Persis-

tence of mature dendritic cells, T(H)2A, and Tc2 cells characterize clinically resolved atopic dermatitis under IL-4R α blockade. Sci Immunol 2021 ; 6 : eabe2749.

31) Kurihara K, Fujiyama T, Tokura Y, et al. Possible involvement of interleukin-22-producing CD103(+) CD8(+) T cells in the epidermal hyperplasia of atopic dermatitis. J Dermatol 2022 ; 49 : 746.

* * *