

— 綜 説 —

CD1 : 抗原提示の新たなパラダイム

杉田 昌彦

日本医科大学微生物学・免疫学講座

CD1: A New Paradigm for Antigen Presentation

Masahiko Sugita

Department of Microbiology and Immunology, Nippon Medical School

Abstract

Molecules of the major histocompatibility complex (MHC) bind protein-derived peptide antigens and present them to T cells. This has been a central dogma in modern immunology, and our appreciation of a variety of cell-mediated immune responses has been based only on this paradigm. However, we now know that T cell recognition also involves non-peptide antigens. Studies over the past several years have established a new paradigm that non-MHC-encoded molecules of the CD1 family mediate presentation of lipid antigens to T cells, and unraveled their significant role in microbial immunity, tumor immunology, and autoimmunity. Identification of a novel pathway for T cell activation mediated by CD1 molecules opens a possibility for new therapeutic strategies, including development of lipid-based vaccines .

(J Nippon Med Sch 2001; 68: 466—471)

Key words: CD1, MHC, lipid antigen, mycobacteria, dendritic cells

はじめに

免疫系は、自己（自分の体）と非自己（侵入してきた微生物）を識別し、非自己を効果的に排除する反応系である。微生物が産生する蛋白は異物（抗原）と認識され、ペプチドに分解された後、MHC分子（クラスⅠ、クラスⅡ）によってT細胞に抗原提示される（図1）。T細胞は、細胞表面に発現したT細胞抗原受容体（TCR）を介して、MHC：ペプチド複合体を認識する。MHCクラスⅠ分子によって活性化されるT細胞は主にCD8陽性キラーT細胞であり、微生物に感染した細胞を排除する役割がある。他方、クラスⅡ分子によって活性化されるT細胞はCD4陽性ヘルパーT細胞

で、B細胞に働きかけて、微生物に対する抗体産生を促す。また一部のT細胞はメモリーT細胞となり、次回同じ微生物の侵襲を受けたとき、迅速かつ効率的な免疫応答が出来るように待機している。このように、MHC分子を介したペプチド抗原提示は、抗原特異的なT細胞反応や抗体産生を規定する最初のステップであり、生体防御反応の根幹をなすものである。

しかし、もし免疫系が認識する抗原が、蛋白断片であるペプチドだけであるとすれば、生体防御の観点から合理的ではない。ペプチドのアミノ酸配列は、それをコードするDNAの塩基配列がひとつ変換されるだけで変わってしまう。微生物は塩基配列の変異を繰り返すことにより、容易に免疫系の網を潜り抜けることが可能となるであろう。こうした免疫系は、蛋白・ペプチド以外の分子、たとえば脂質や糖を抗原として認識することはできないのであろうか。細菌の細胞壁には細菌に固有の脂質が存在する。しかも、脂質の組成はDNAの変異によって容易に変えることはできない。そのような脂質をも抗原として認識し、特異的な免疫反応を惹起することができれば、より効果的な生体防

Correspondence to Masahiko Sugita, MD, PhD, Department of Microbiology and Immunology, Nippon Medical School, 1-1-5 Sendagi, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8602, Japan

E-mail: msugita@nms.ac.jp

Journal Website (<http://www.nms.ac.jp/jnms/>)

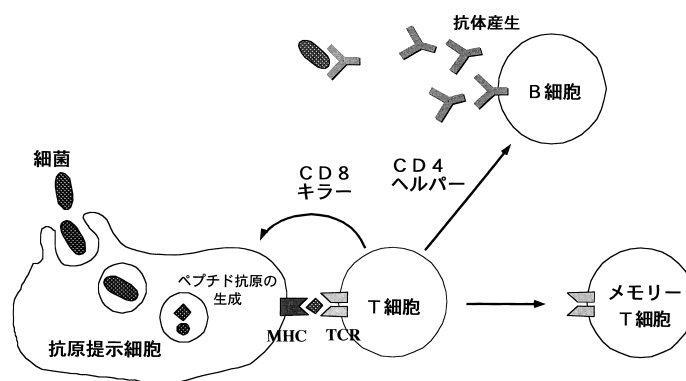


図1 MHC分子を介した免疫応答のしくみ

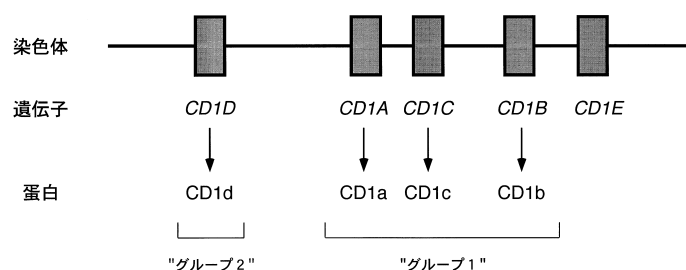


図2 ヒト CD1 遺伝子とそれがコードする CD1 蛋白

御が可能となろう。

1994年、結核菌細胞壁を構成する脂質のひとつであるミコール酸が、CD1分子によってT細胞に抗原提示されることが報告された²。非MHC分子であるCD1分子が、非ペプチド抗原である脂質抗原をT細胞に提示するという事実は、多くの免疫学者にとって大きな驚きであった。その後わずか数年の間に、CD1分子の詳しい構造解析や提示される脂質抗原の同定、そしてそれを認識するT細胞の種類や機能の解析が精力的に進められ、「CD1分子による脂質抗原提示」という現象が、免疫学の新たなパラダイムとして受け入れられるに至った^{3,4}。本稿では、CD1分子の基礎研究の進展を紹介するとともに、今後の臨床的展開を議論してみたい。

CD1分子とは？

ヒトCD1遺伝子群は、第1染色体上に位置し(MHCは第6染色体上に位置する)、CD1AからCD1Eまでの5つのCD1遺伝子より構成される(図2)。このうちCD1AからCD1Dまでの4つの遺伝子によってコードされる蛋白(それぞれCD1a, CD1b, CD1c, CD1dと表記される)が、 β_2 ミクログロブリン(β_2m)を結合した機能分子(脂質抗原提示分子)として細胞表面に発現する(図3)。細胞外に存在する α_1 α_2 α_3 ドメ

インのうち、 α_3 ドメインは β_2m との結合に重要であり、 α_1 α_2 ドメインは、抗原結合部位の形成に寄与している。CD1分子はそのドメイン構造や β_2m との結合という点でMHCクラスIと似ているが、抗原結合部位の構造は大きく異なっている。MHCクラスI分子の場合には、親水性の浅い溝が存在し、親水性のペプチド抗原の結合に適している。これに対してCD1分子の場合には、疎水性の深い2つのポケット状の陥凹が存在し、親水性のペプチドではなく、疎水性のアルキル鎖を有する脂質の結合に適していることが判る^{6,7}(図3)。

ヒトCD1分子は、それをコードする遺伝子の塩基配列ホモロジーの程度により、グループ1(CD1a, CD1b, CD1c)とグループ2(CD1d)に大別される。マウスやラットでは、グループ2CD1(CD1d)のみが存在し、グループ1CD1をコードする遺伝子は見あたらない。この分類は、CD1分子の免疫学的意義を理解する上で非常に重要である。

まずグループ2CD1(CD1d)分子は、血球系細胞に広く分布し、海綿動物由来の糖脂質である α -ガラクトシルセラミドや生体膜を構成するリン脂質(フォスファチジルイノシトールやフォスファチジルエタノラミンなど)を結合して、ナチュラルキラー細胞の表面

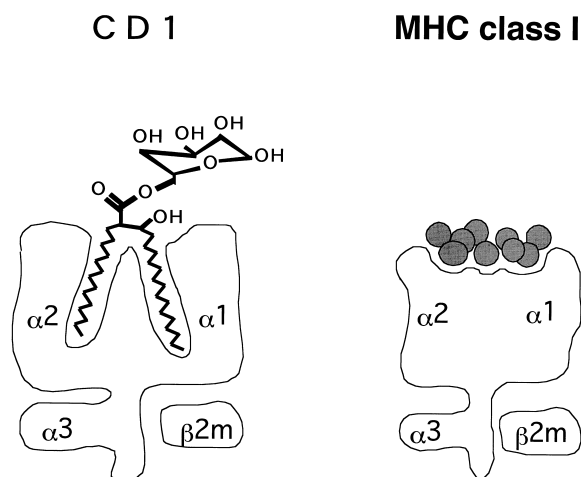


図3 CD1分子とMHCクラスI分子の構造

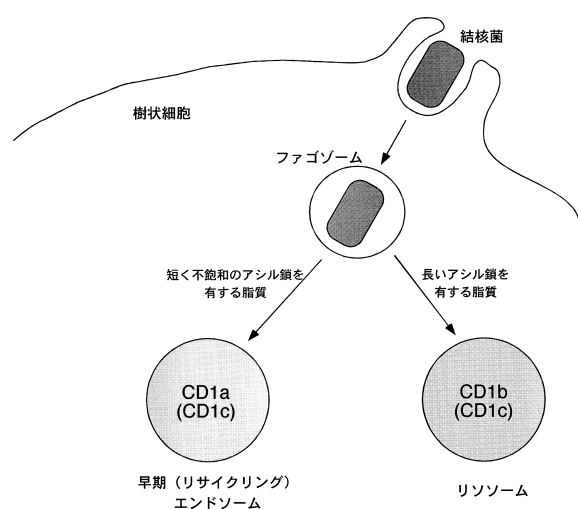


図4 結核菌感染樹状細胞におけるCD1分子の発現と結核菌由来脂質抗原の挙動

マーカーを発現したT細胞(ナチュラルキラーT細胞・NKT細胞)を活性化する^{8,9}。一般に、個々のT細胞はおおの別個のTCRを発現するために全体として無数の抗原に対応することが可能であるが、NKT細胞はごく限られた種類のTCRしか発現していないことから、認識する脂質抗原の数は限られていると思われる。最近の研究から、癌免疫や自己免疫疾患におけるNKT細胞の役割が実証されつつあるが、そのメカニズムや認識抗原については不明な点が多く、現在本邦でも精力的にこの分野の研究が進められている。(その詳細については他に優れた総説¹⁰があるので参照されたい。)

一方グループ1CD1分子は、もともと未熟胸腺細胞に発現する蛋白として同定されたが、胸腺外では主に

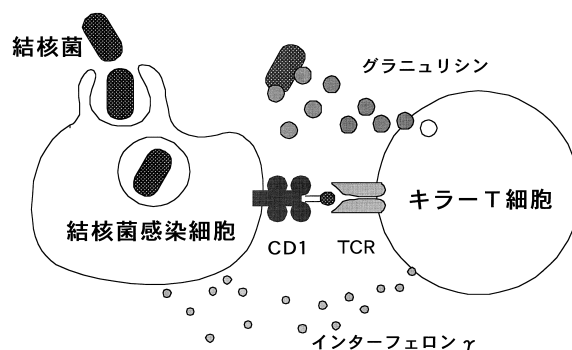


図5 CD1分子による結核菌感染防御のしくみ

樹状細胞に局限して発現する。樹状細胞はその名の示すとおり、細胞表面に多くの細い突起を持つ細胞で、抗原提示能力が非常に高いことからプロフェッショナルな抗原提示細胞と呼ばれている。樹状細胞に発現したグループ1CD1分子は、結核菌などの細菌由来の脂質や糖脂質を結合してT細胞に抗原提示する。そして、MHC分子が提示するペプチド抗原が多様なTCRによって認識されるのと同様に、グループ1CD1分子が提示する脂質抗原は多様なTCRによって認識される。無数の抗原に対して特異的なT細胞反応を惹起することが細胞性免疫の根幹であるとすれば、それはMHC分子(MHCクラスI、MHCクラスII)とグループ1CD1分子(CD1a、CD1b、CD1c)が担っていると言えよう。

グループ1CD1分子はマイコバクテリア由来の脂質抗原をT細胞に抗原提示する

結核菌やらい菌などの *Mycobacterium* 属菌は、いったん染色されると酸やアルコールによる脱色に対し抵抗性を示すことから、抗酸菌とも呼ばれている。それは、これらの菌が脂質に富む強固な細胞壁を有していることに起因する。結核菌細胞壁重量の60%が脂質成分であり、ミコール酸(MA)などの脂質や、リポアラビノマンナン(LAM)、フォスファチジルイノシトールマンノシド(PIM)などの糖脂質から成る。これらの脂質・糖脂質はマイコバクテリアに特異的な細胞壁構成成分であり、その多くはマイコバクテリアの生存に必須のものである。したがって、もし免疫系がこれらの脂質・糖脂質を抗原として認識し、特異的な細胞性免疫反応を惹起することが出来れば、生体防御の面で、非常に有益であることは容易に推察できる。このような視点から、グループ1CD1分子を介した脂質抗原提示の研究は、マイコバクテリア細胞壁脂質をターゲットとして展開してきた。

前述のように, CD1b によって抗原提示される最初の抗原として MA が同定されたのに引き続いて, LAM や PIM, さらに MA にグルコース基が結合したグルコースモノマイコレート(GMM)が CD1b 分子に結合し, T 細胞に抗原提示されることが判った^{7,11}. これらの脂質抗原は, 疎水性の強い長いアシル鎖と糖など親水性のヘッドグループを有した両親媒性の構造を持ち, CD1 分子内の疎水性のポケット(抗原結合部位)に疎水性のアシル鎖が入り込み, 親水性のヘッドグループが水相に露出して T 細胞に認識されると考えられている(図3参照).

当初の研究は, CD1b 分子によって提示されるマイコバクテリア抗原に焦点が当てられていたが, 昨年 CD1c 分子によって T 細胞に抗原提示される結核菌由来脂質抗原として, マンノシルフォスフォドリコール(MPD)が初めて同定された¹². 興味深いことに, 健康人末梢血 T 細胞は MPD に対してほとんど増殖反応を示さないが, ごく最近に結核菌の曝露歴があり, それに伴ってツベルクリン皮内反応が陽転した患者の 65% において, 末梢血 T 細胞の MPD に対する有意な増殖反応が認められた. この結果は, 結核菌感染に際して, CD1 を介した細胞性免疫応答が惹起されることを初めて証明したものであり, 注目に値する.

CD1a 分子が提示する抗原について, 現時点でその詳細は明らかではない. しかし, 他のグループ 1CD1 分子と同様に, 結核菌特異的で CD1a 拘束性の T 細胞の存在が報告されており, その T 細胞が認識する結核菌抗原は, その化学的性状から極性の強い脂質であることが推察されている¹³. したがって, ヒトグループ 1CD1 に属する全ての分子が, マイコバクテリア由来の脂質・糖脂質抗原を結合して T 細胞に抗原提示する能力を有していることになる.

では, 脂質抗原を提示するのに, どうして 3 種類の CD1 分子(CD1a, CD1b, CD1c)が必要なのだろうか. MHC クラス I 分子, クラス II 分子の場合, その役割分担は明白である. MHC クラス I 分子は, 粗面小胞体に運ばれてきた内因性のペプチド抗原(たとえばウイルス感染細胞におけるウイルス蛋白由来のペプチド)を結合し, CD8 陽性キラー T 細胞を活性化する¹⁴. 一方 MHC クラス II 分子は, エンドサイトーシスによって細胞内に取り込まれ, リソソームで分解された外来性蛋白ペプチド(たとえばツベルクリン皮内反応に用いられる精製ツベルクリン)を結合し, CD4 陽性ヘルパー T 細胞を活性化する^{15,16}. これに対して, CD1a, CD1b, CD1c がそれぞれ別個の機能を有する T 細胞ポピュレーションを活性化するかどうかは, 現時点で

は明らかではない. しかし興味深いことに, CD1a, CD1b, CD1c の樹状細胞内での分布には大きな違いがあることが判っている¹⁷. エンドサイトーシスによって細胞内に取り込まれた物質が運ばれる細胞内コンパートメントは, 早期(リサイクリング)エンドソーム, 晩期エンドソーム, リソソームに大別される. 最近の研究から, CD1a は早期エンドソームに, CD1b はリソソームに, CD1c は早期エンドソーム, 晩期エンドソーム, リソソームに広く分布することが明らかとなった¹⁸⁻²¹(図4). 脂質抗原のうち, 短く不飽和のアシル鎖を有する脂質は早期エンドソームへ, また長いアシル鎖を有する脂質は晩期エンドソームからリソソームへ運ばれる²²ので, それぞれのコンパートメントに CD1 分子が発現していることは, 種々の脂質抗原の効率よいサンプリングのために有利である. このことがまさに, 進化の過程で, 3 種類のグループ 1CD1 分子を維持してきた理由ではないだろうか.

CD1 を介した T 細胞反応は結核菌感染をコントロールする

結核菌は細胞内寄生細菌であり, 細胞内のファゴゾームと呼ばれるところで分裂増殖する. 結核菌は, ファゴゾームとリソソームの融合阻止やファゴゾームの酸性化阻害などさまざまな手法を駆使して, MHC 分子を介した抗原提示を阻止している. そこが結核菌の巧みなところである. では, CD1 分子を介した脂質抗原提示もまた阻止されるのだろうか. 私たちの最近の研究から, 結核菌に感染した樹状細胞は, 結核菌脂質特異的で CD1a, CD1b, CD1c 拘束性の T 細胞によって認識されることが明らかとなった²³. ファゴゾーム内で産生される結核菌由来脂質抗原は, 細胞膜に挿入された状態でファゴゾームから出て早期(リサイクリング)エンドソームあるいはリソソームに運ばれる(図4). そこにはそれぞれ CD1a(+ CD1c)および CD1b(+ CD1c)が発現しており, 運ばれてきた脂質抗原を結合したのち細胞表面に出て, 結核菌特異的 T 細胞を活性化する. これらの T 細胞は結核菌感染細胞を直接障害することによりこれを除去する²⁴. また結核菌感染防御に重要なサイトカインであるインターフェロンガンマや結核菌殺菌作用のあるグラニュリシンを産生する²⁵(図5). これらの事実は, CD1 を介した脂質抗原提示が, 結核菌感染防御に極めて重要な役割を果たしていることを示唆している.

CD1 研究—基礎から臨床へ

最近の研究から, 結核菌から精製した種々の脂質分

子が、抗原提示細胞に取り込まれたのち CD1 分子と結合し、T 細胞を活性化することが明らかとなってきた。上述のように、これらの CD1 拘束性 T 細胞が優れた抗結核作用を発揮することを考えると、脂質をベースとした抗結核ワクチン開発への期待が高まる。一般にこれまでのワクチン開発は蛋白抗原をターゲットにしてきたが、その効果は必ずしも十分でなく、MHC ハプロタイプの違いによる個人差も大きい。CD1 は多型性を欠くがゆえに、万人に有効な脂質ワクチンが可能かもしれない。また蛋白ワクチンとの併用により相乗効果も期待できよう。この方向の研究は、現在精力的に進められている。

他方、CD1 分子が結核菌感染防御のためだけに存在するとは考えにくい。結核が人類の歴史において多大な脅威であったことは認めるにしても、進化の過程で CD1 遺伝子が維持されてきた唯一の理由であるとは思えない。他の細菌感染や寄生虫感染、ウイルス感染に対する免疫応答にも CD1 分子は関わっているのだろうか。もしそうだとすれば、MHC 分子との役割の違いは何だろう。多くの感染症において、この方向の新たな研究が進展してゆくことが望まれる。

また最近、脂質抗原提示と癌免疫の関わりが注目されている。CD1 分子を認識して活性化されるナチュラルキラー T 細胞が抗癌的に働くことはよく知られている²⁶。さらに癌細胞の多くが、正常細胞が産生しないような糖脂質を産生することを考えると、脂質抗原と癌免疫の関わりは注目される。一方、自己脂質を認識する CD1 拘束性 T 細胞の存在も明らかにされつつある⁹。これらの T 細胞の役割や自己免疫疾患との関わりは興味深い。

おわりに

私たちの免疫系が、蛋白と脂質を抗原として認識し、T 細胞反応を惹起することが明らかとなった。微生物感染に対して 2 つの独立した反応系を有することは、効果的、効率的な感染防御の観点から極めて有益である。他方、CD1 分子を介した脂質抗原提示が、感染免疫のみに関わっているという考え方はおそらく正しくないであろう。癌免疫や免疫制御を含めた広い意味での生体防御機構の一翼を担っていると考えるのが妥当であると思われる。脂質抗原を提示する新たな抗原提示分子の研究がさらに進むにつれ、脂質ワクチンなどこれまでにない新しい治療戦略が得られることを期待してこの稿を終える。

文 献

1. Germain RN, Margulies DH: The biochemistry and cell biology of antigen processing and presentation. *Annu Rev Immunol* 1993; 11: 403-450.
2. Beckman EM, Porcelli SA, Morita CT, et al: Recognition of a lipid antigen by CD1) restricted alpha beta+ T cells. *Nature* 1994; 372: 691-694.
3. Porcelli SA, Segelke BW, Sugita M, et al: The CD1 family of lipid antigen-presenting molecules. *Immunol Today* 1998; 19: 362-368.
4. Sugita M, Moody DB, Jackman RM, et al: CD1-a new paradigm for antigen presentation and T cell activation. *Clin Immunol Immunopathol* 1998; 87: 8-14.
5. Sugita M, Porcelli SA, Brenner MB: Assembly and retention of CD1b heavy chains in the endoplasmic reticulum. *J Immunol* 1997; 159: 2358-2365.
6. Zeng Z, Castano AR, Segelke BW, et al: Crystal structure of mouse CD1: An MHC-like fold with a large hydrophobic binding groove. *Science* 1997; 277: 339-345.
7. Moody DB, Reinhold BB, Guy MR, et al: Structural requirements for glycolipid antigen recognition by CD1b-restricted T cells. *Science* 1997; 278: 283-286.
8. Kawano T, Cui J, Koezuka Y, et al: CD1d-restricted and TCR-mediated activation of valpha14 NKT cells by glycosylceramides. *Science* 1997; 278: 1626-1629.
9. Gumperz JE, Roy C, Makowska A, et al: Murine CD1d-restricted T cell recognition of cellular lipids. *Immunity* 2000; 12: 211-221.
10. Taniguchi M, Nakayama T: Recognition and function of Valpha14 NKT cells. *Semin Immunol* 2000; 12: 543-550.
11. Sieling PA, Chatterjee D, Porcelli SA, et al: CD1-restricted T cell recognition of microbial lipoglycan antigens. *Science* 1995; 269: 227-230.
12. Moody DB, Ulrichs T, Muhlecker W, et al: CD1c-mediated T-cell recognition of isoprenoid glycolipids in *Mycobacterium tuberculosis* infection. *Nature* 2000; 404: 884-888.
13. Rosat JP, Grant EP, Beckman EM, et al: CD1-restricted microbial lipid antigen-specific recognition found in the CD8+ alpha beta T cell pool. *J Immunol* 1999; 162: 366-371.
14. Sugita M, Brenner MB: An unstable beta 2-microglobulin: major histocompatibility complex class I heavy chain intermediate dissociates from calnexin and then is stabilized by binding peptide. *J Exp Med* 1994; 180: 2163-2171.
15. Cresswell P: Assembly, transport, and function of MHC class II molecules. *Annu Rev Immunol* 1994; 12: 259-293.
16. Sugita M, Brenner MB: Association of the invariant chain with major histocompatibility complex class I molecules directs trafficking to endocytic compartments. *J Biol Chem* 1995; 270: 1443-1448.
17. Sugita M, Peters PJ, Brenner MB: Pathways for lipid antigen presentation by CD1 molecules: nowhere for intracellular pathogens to hide. *Traffic* 2000; 1: 295-300.
18. Sugita M, Jackman RM, van Donselaar E, et al: Cyto-

- plasmic tail-dependent localization of CD1b antigen-presenting molecules to MHCs. *Science* 1996; 273: 349–352.
- 19 . Jackman RM, Stenger S, Lee A, et al: The tyrosine-containing cytoplasmic tail of CD1b is essential for its efficient presentation of bacterial lipid antigens. *Immunity* 1998; 8: 341–351.
- 20 . Sugita M, Grant EP, van Donselaar E, et al: Separate pathways for antigen presentation by CD1 molecules. *Immunity* 1999; 11: 743–752.
- 21 . Sugita M, van Der Wel N, Rogers RA, et al: CD1c molecules broadly survey the endocytic system. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000; 97: 8445–8450.
- 22 . Mukherjee S, Soe TT, Maxfield FR: Endocytic sorting of lipid analogues differing solely in the chemistry of their hydrophobic tails. *J Cell Biol* 1999; 144: 1271–1284.
- 23 . Sugita M, Brenner MB: T lymphocyte recognition of human group 1 CD1 molecules: implications for innate and acquired immunity. *Semin Immunol* 2000; 12: 511–516.
- 24 . Stenger S, Mazzaccaro RJ, Uyemura K, et al: Differential effects of cytolytic T cell subsets on intracellular infection. *Science* 1997; 276: 1684–1687.
- 25 . Stenger S, Hanson DA, Teitelbaum R, et al: An antimicrobial activity of cytolytic T cells mediated by granulysin. *Science* 1998; 282: 121–125.
- 26 . Cui J, Shin T, Kawano T, et al: Requirement for Valpha 14 NKT cells in IL-12-mediated rejection of tumors. *Science* 1997; 278: 1623–1626.
- (受付 : 2001 年 10 月 1 日)
(受理 : 2001 年 10 月 9 日)
-