

# インターロイキン-15による生体防御調節機構\*

橋 木 俊 聡

秋田大学医学部病理病態医学講座生体防御学分野

(平成 15 年 10 月 29 日掲載決定)

## Regulatory mechanism of host defense by interleukin-15

Toshiaki Ohteki

*Division of Immunology, Department of Pathology and Immunology,  
Akita University School of Medicine, Akita 010-8543, Japan*

**Abstract:** Although some functional activities of interleukin (IL)-15 on NK and T cells overlap with those of IL-2, recent findings obtained from gene-targeted mice deficient in components of IL-2/IL-15 system demonstrate distinct roles of IL-15 for the activation of innate as well as acquired immune system. IL-15 is a pivotal cytokine for the development and survival of NK cells, NKT cells, TCR $\gamma\delta^+$  intestinal intraepithelial lymphocytes (iIEL), and for the functional maturation of dendritic cells and macrophages. IL-15 is also important for memory T cell maintenance *in vivo*. In this review, I summarize recent progress of studies in the IL-15/IL-15R system.

**Key words:** innate immunity, acquired immunity, dendritic cell, immunological memory, homeostatic proliferation

### はじめに

感染微生物に対する防御免疫反応は、自然免疫反応と獲得免疫反応に分けることができる。自然免疫は系統発生的に古くすべての多細胞生物に存在しているのに対し、獲得免疫は約 4 億年前に進化獲得され主に脊椎動物に存在する。自然免疫反応が感染初期の感染微生物の増殖抑制や獲得免疫の誘導に重要で抗原非特異的に起こる反応であるのに対し、獲得免疫反応は感染中期から後期にかけての感染微生物の最終的な排除や免疫学的記憶の誘導に重要で抗原特異的な反応である。また自然免疫反応は樹状細胞やマクロファージなどの抗原提示細胞、ナチュラルキラー (natural killer ; NK) 細胞・NKT 細胞や皮膚や粘膜に分布する上皮内 T 細胞が主役をなすが、獲得免疫反応は T 細胞や B 細胞による反応である。

インターロイキン-15 (IL-15) は、1994 年に Immunex と NIH のグループが新しい T 細胞増殖因子

として報告したサイトカインである<sup>1,2)</sup> (表 1)。そのレセプターサブユニットを IL-2 と共用しているため T 細胞や NK 細胞の増殖・活性化など、IL-15 と IL-2 の生物活性は相重なる部分が多い<sup>3)</sup>。しかしながら IL-2 が主に T 細胞から生産されるのに対し、IL-15 は DC やマクロファージ等の抗原提示細胞や上皮細胞などが分泌し T 細胞は生産しない<sup>3)</sup>。またその後の筆者らを含めた複数のグループの研究により、IL-15 が自然免疫反応に重要な NK 細胞、NKT 細胞、粘膜上皮内 T 細胞に必須かつ共通の分化・増殖因子であり、獲得免疫反応のキープレイヤーであるメモリー T 細胞の生存にも重要なことが明らかにされた<sup>4-8)</sup>。さらに筆者らは、IL-15 が樹状細胞 (dendritic cells ; DC) やマクロファージの機能的成熟を促すことによって感染初期防御に重要な機能を果たすことを明らかにしている<sup>9)</sup>。本稿ではこれら自然免疫や獲得免疫を担う細胞群における IL-15/IL-15 レセプターの役割を、筆者らの仕事を中心に紹介したい。

\* 平成 15 年 7 月 17 日新任教授就任講演

(2)

IL-15 と生体防御

表1 IL-15 と IL-2 の性状比較

性状	IL-15	IL-2
サイトカイン構造	14-15 kDa, 114 aa four helical bundle cytokine	14-15 kDa, 133 aa four helical bundle cytokine
遺伝子構造	8 エクソン/ 7 イントロン	4 エクソン/ 3 イントロン
生産細胞	DC, マクロファージ, 上皮細胞	主に活性化 T 細胞
レセプター	IL-15R $\alpha$ , IL-2R $\beta$ , $\gamma$ c	IL-15R $\alpha$ , IL-2R $\beta$ , $\gamma$ c

## I. 自然免疫系のリンパ球群と IL-15

NK 細胞や NKT 細胞は初期の感染防御や抗腫瘍免疫などに重要な細胞である。また上皮内 T 細胞は皮膚や消化管粘膜上皮の間に分布している T 細胞で感染上皮細胞の除去と新しい上皮細胞の再生を促すことが報告されている。筆者らは、自然免疫系を担う NK 細胞, NKT 細胞や皮膚や粘膜の上皮内 T 細胞レセプター (TCR)  $\gamma\delta^+$  細胞に共通の特徴として、それらの細胞が常時 IL-2 レセプター (IL-2R)  $\beta$  鎖を発現していることの生理的意義に着目した。IL-2R $\beta$  鎖の発現は獲得免疫系の休止期 T 細胞や B 細胞には観られず、自然免疫系の細胞に限られたユニークな特徴といえる。この IL-2R $\beta$  鎖は IL-2R のサブユニットであると同時に IL-15R のサブユニットでもあるので、IL-2 あるいは IL-15 が NK 細胞, NKT 細胞や上皮内 TCR $\gamma\delta^+$  細胞の分化に重要な役割を担う可能性を予想し検討した。そして IL-15R 欠損マウスや IL-15 生産不全マウスにおいて NK 細胞, NKT 細胞, 粘膜上皮内 TCR $\gamma\delta^+$  細胞の分化不全を見出し (IL-2 欠損マウスではほぼ正常に分化), それら自然免疫系を担うリンパ球に共通かつ必須の分化因子が IL-15 であることを初めて明らかにした<sup>4-6)</sup>。その後, IL-15 欠損マウスが作製され筆者らの実験結果が間違いのない事実として確認されている<sup>7,8)</sup>。

## II. DC の機能成熟における IL-15 の重要性

DC は抗原に出会っていない T 細胞 (ナイーブ T 細胞) を活性化できる唯一のプロフェッショナル抗原提示細胞である。DC は造血系サイトカインによって骨髄幹細胞から分化して全身のリンパ系組織・非リンパ系組織に広く分布している。未熟 DC は外来抗原 (細菌やウイルスなど) を捕獲して菌体成分や炎症性サイトカイン (IL-12, IFN- $\gamma$ , TNF $\alpha$  や NO 等) などの刺激

により成熟し, 輸入りリンパ管から所属リンパ節の T 細胞領域に移動してナイーブ T 細胞を活性化することにより免疫反応を惹起する。活性化された T 細胞は細胞性免疫を担う Th1 細胞や液性免疫を担う Th2 細胞に分化し, それらの一部はその後も抗原特異性を保持したままメモリー T 細胞として生存し再感染時速やかに感染体を排除する。

### 1) DC からの IFN- $\gamma$ 生産

DC やマクロファージの機能発現における IFN- $\gamma$  の重要性はこれまで詳細に検討されている。IL-12 生産の促進, MHC クラス II, CD40 や inducible nitric oxide synthase (iNOS) の発現や TNF $\alpha$  の生産を増強する作用等であり, それらを介して種々の感染源を排除する<sup>10-12)</sup>。従来から感染初期における IFN- $\gamma$  の主な供給源として NK 細胞が知られているが<sup>13-15)</sup>, 筆者らを含めた複数のグループは IFN- $\gamma$  生産能を有する細胞群としてマウスおよびヒトの DC<sup>16-18)</sup> やマクロファージ<sup>19-25)</sup> を見出し 報告した。DC から IFN- $\gamma$  が生産される際には, NK 細胞や T 細胞と同様に IL-12/IL-12R からの刺激を介して Jak2, Tyk2, Stat4 が活性化される<sup>13-15,25)</sup>。また NK 細胞を除去してリステリアを感染させたマウスにおいて感染初期血清中に検出される IFN- $\gamma$  の生産量に大幅な変化がみられないことや, *in vitro* で IL-12 の単独刺激により DC から生産される IFN- $\gamma$  は NK 細胞を凌ぐことなどから感染現場における DC 由来の IFN- $\gamma$  は生理的にも重要であろうことが示唆される<sup>16)</sup>。これらの実験事実に基づいて筆者らは IFN- $\gamma$  を介した DC の自己活性化経路を提唱した<sup>16,26,27)</sup> (図 1)。

近年, 表面抗原や機能により成熟型 DC が複数のサブpopulation に分類されることが明らかにされている。マウスにおいては CD4 と CD8 $\alpha$  の発現パターンにより CD8 $\alpha^+$  型, CD4 $^+$  型とそのどちらも発現していない CD4 $^-$ CD8 $\alpha^-$  型である<sup>28)</sup>。興味深いことに

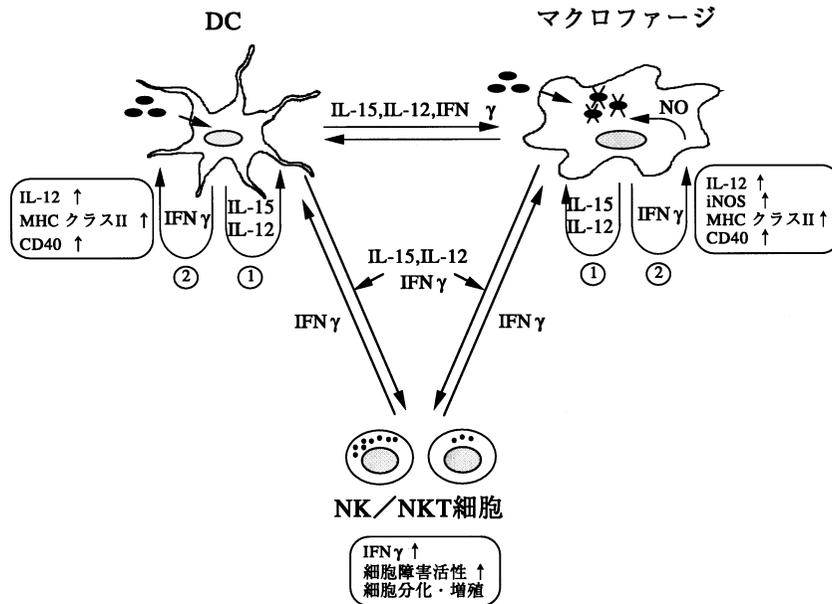


図1 DCおよびマクロファージの自己活性化 (文献 27, Figure 1 を改変)

微生物感染により DC が活性化されて IL-15 および IL-12 が生産され (①), DC に発現している IL-15R や IL-12R を介して DC 自身を刺激し IFN- $\gamma$  の生産を誘導する (②)。IFN- $\gamma$  は DC からの IL-12 の分泌を促進し MHC クラス II や CD40 の発現を上昇させる。同様の自己活性化はマクロファージでも起こり得る。

CD8 $\alpha^+$  型は CD8 $\alpha^-$  型に比べて Pansorbin, IFN- $\gamma$ , GM-CSF の刺激下でより多くの IL-12 を生産し, Th1 細胞を選択的に誘導する傾向が強く, それとは対照的に CD8 $\alpha^-$  型は Th2 を選択的に誘導する<sup>29-32</sup>。我々も IL-12 の単独刺激により CD8 $\alpha^+$  型 DC は CD8 $\alpha^-$  型に比べて 4~5 倍の IFN- $\gamma$  を生産することを明らかにしており<sup>16</sup>, IFN- $\gamma$  が IL-12 生産を促進すること等を介して Th1 細胞の分化を促すとする報告と矛盾しない。IFN- $\gamma$  遺伝子欠損 (knock out; KO) マウスから単離した CD8 $\alpha^+$  型 DC は pansorbin 刺激による IL-12p70 の生産が低下しており Th2 を選択的に誘導するようになるという<sup>33</sup>。

## 2) DC の機能発現における IL-15 の役割

T 細胞や NK 細胞だけでなく DC やマクロファージにも  $\gamma$ c 鎖や IL-2R $\beta$  鎖が発現しているがその生理的役割に関しては知られていなかった<sup>34-37</sup>。  $\gamma$ c 鎖欠損マウスや IL-2R $\beta$  鎖欠損マウスにも DC やマクロファージがほぼ正常な割合存在することから, それら細胞の分化には  $\gamma$ c 鎖や IL-2R $\beta$  鎖を介するシグナルは必須ではないようである<sup>9</sup>。  $\gamma$ c 鎖や IL-2R $\beta$  鎖を発

現しない DC やマクロファージは機能的にも正常なのであろうか? 我々は DC やマクロファージの IFN- $\gamma$  生産能を検討した結果,  $\gamma$ c 鎖欠損マウスや IL-2R $\beta$  鎖欠損マウスから単離した DC やマクロファージの IFN- $\gamma$  の生産が大幅に低下していることを明らかにした<sup>9</sup>。 IFN- $\gamma$  は iNOS の発現を誘導しマクロファージからの NO 生産を促すが, 上記マウス由来のマクロファージは LPS 刺激に伴って生産される NO も低下していた<sup>9</sup>。 また  $\gamma$ c や IL-2R $\beta$  を欠損する DC には IL-12p70 の生産不全も見られた。  $\gamma$ c 鎖は IL-2 レセプターの第 3 のサブユニットとしてクローニングされて以降, IL-2 以外にも IL-4, IL-7, IL-9, IL-15, IL-21 の少なくとも 6 つのサイトカインレセプターに共通のレセプターサブユニットであることが明らかにされている。 同様に IL-2R $\beta$  鎖は IL-15 のレセプターでもある。 ということは IL-2 または IL-15 のいずれかあるいは両方が DC やマクロファージの機能発現に重要であることになる。

IL-15 は, 既述したようにレセプターサブユニットを IL-2 と共用しているため T 細胞や NK 細胞の増殖・活性化など, IL-15 と IL-2 の生物活性は相重なる

部分が多い<sup>3)</sup>。しかしながら IL-2 が主に T 細胞から生産されるのに対し、IL-15 は DC やマクロファージ等の抗原提示細胞や上皮細胞などが分泌し T 細胞は生産しない<sup>3)</sup>。そして DC やマクロファージには IL-15R $\alpha$  鎖、IL-2R $\beta$  鎖、 $\gamma$ c 鎖から構成される IL-15 レセプターが発現している<sup>34-39)</sup>。この事実、DC やマクロファージから生産される IL-15 が DC やマクロファージ自身によって使用されることを示唆している。

そこで次に、IL-2 と IL-15 の KO マウスを用いた一連の実験を行った。IL-15 KO マウスにおいても DC やマクロファージの分化は正常であったが、IL-2KO マウス由来の DC は IL-12 に反応して野生型と同程度の IFN- $\gamma$  を生産するのに対し、IL-15KO マウスの DC においてはその低下が見られた<sup>9)</sup> (図 2)。これらの事実から、DC やマクロファージの機能、あるいは機能的成熟に重要なのは IL-15 であると結論した。

では、IL-15 は DC やマクロファージの機能発現にどのようにかわるのであろうか。さらにその作用機序を調べる目的でいくつかの実験を行った。 $\gamma$ c や IL-2R $\beta$  を欠損する DC の場合と同様に、IL-15KO マウスの DC も IL-12p70 の生産能の顕著な低下が見られた<sup>9)</sup>。この生産低下は培養系に IL-15 を添加しても回

復することはなかった。このことは DC やマクロファージの分化の過程で IL-15 が必要である時期があることを予想させる。一方、IL-15KO マウス由来の DC やマクロファージにおいては上述のように IL-12 によって誘導される IFN- $\gamma$  の生産も著減していたが、この場合には培養系に IL-15 を添加することによって IFN- $\gamma$  の生産は回復した。この結果は IL-12 に対する反応性の獲得に IL-15 が重要であることを示唆していたので、さらに IL-12R の発現を検討した。興味深いことに、 $\gamma$ c や IL-2R $\beta$  を欠損する DC やマクロファージにおいては IL-12R $\beta$ 1 の発現が有意に低下していた<sup>9)</sup>。一方、IL-12R $\beta$ 2 の発現にはほとんど差は見られなかった。IL-15KO マウスの DC でも同様の観察結果が得られ、IL-15 によって野生型においても IL-15KODC においても IL-12R $\beta$ 1 の発現が正に調節されることが明らかになった。IL-15 が DC やマクロファージによっても生産されることを考えると、自らが生産する IL-15 によって IL-12R の発現誘導を行っていると考えられる。また IL-15KO マウスから単離した DC やマクロファージには MHC クラス II の発現誘導不全や NO の生産低下も観察された<sup>9)</sup>。

これらの結果は、DC やマクロファージの機能的成熟、例えば炎症性サイトカイン (IL-12, IFN- $\gamma$ , TNF $\alpha$  や NO 等) の生産や機能分子 (MHC クラス II や CD40) の発現に IL-15 を中心とするサイトカインネットワークが存在することを示している。今後、抗原の取り込みやプロセッシングなどにおける IL-15 の役割も検討課題である。

### III. メモリー T 細胞と IL-15

生体が一度曝された感染源に再度感染しない、いわゆる“2度罹りなし”の現象は、抗原特異的な T 細胞や B 細胞がその抗原を『記憶』し (以下、メモリー T 細胞あるいはメモリー B 細胞) 再感染時に速やかに応答して感染源を排除するためである。しかしながら、抗原によっては終生維持されるこの免疫学的記憶の分子基盤の詳細は依然として不明な部分が多い。メモリー T 細胞の“質的な維持”に自己 MHC によって提示される自己ペプチド (MHC/自己ペプチド複合体) からの刺激が重要であるという報告が最近なされたが、“量的な維持”即ち“生存”には MHC/自己ペプチド複合体は必ずしも必要ではなく、むしろ T 細胞の増殖や活性化を誘導するようなサイトカインが候補になる。こ

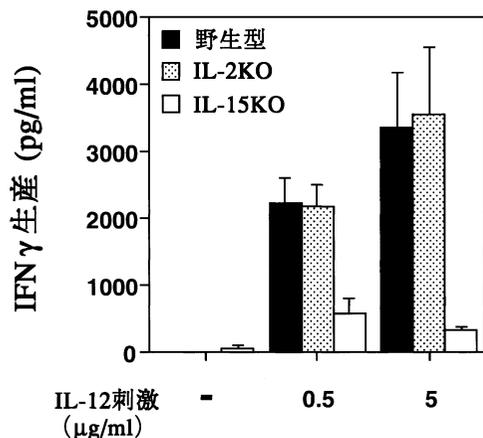


図 2 DC からの IFN- $\gamma$  生産における IL-15 の必要性 (文献 9, Figure 4 の一部を改変)  
野生型, IL-2KO (IL-2<sup>-/-</sup>), IL-15KO (IL-15<sup>-/-</sup>) マウスの脾臓から DC を単離して IL-12 の刺激下で 3 日間培養し、生産された IFN- $\gamma$  を ELISA で測定した。IL-15KO マウス由来の DC に IFN- $\gamma$  の生産不全が観察される。

の場合、メモリーT細胞の分布が末梢リンパ節に限らず組織内にも及ぶことから組織なども含めて広範に発現しているサイトカインのほうが都合がよい。またIL-2はT細胞を一過性に活性化しその後活性化を負に調節する両面を持ち合わせていることなどから、持続的な活性化効果は期待できない。事実、IL-2がメモリーT細胞の生存を抑制することが報告されている<sup>40)</sup>。一方、IL-15はIL-2と同様にT細胞刺激活性を有するサイトカインであるが、IL-2が主に活性化T細胞から生産されるのとは対照的に、上皮細胞、繊維芽細胞、DCやマクロファージなど組織中にも広く分布する細胞群から生産されることが知られており<sup>3)</sup>、メモリーT細胞の維持に都合がよい。

実際、免疫学的記憶の維持におけるIL-15の重要性が報告されはじめているが<sup>34)~45)</sup>、どの細胞種(樹状細胞やマクロファージかあるいは上皮細胞か)から生産されるIL-15が重要であるのかは不明であり、その細胞種を同定することはその細胞を標的にしてワクチン効果を狙った遺伝子治療にも道が開けるといっても重要である。我々はIL-15の生産細胞としてDCやマクロファージが重要なのか上皮細胞が大切なのかを

明らかにする目的で、IL-15KOマウスと野生型マウスに致死量の $\gamma$ 線を照射後、それぞれのマウスに野生型マウスあるいはIL-15KOマウスの骨髄細胞を移入することにより骨髄キメラマウスを作製した。免疫細胞が $\gamma$ 線感受性であるのに対し上皮細胞は抵抗性を示すので、野生型マウス骨髄細胞をIL-15KOマウスに移入して作製したキメラマウスでは、DCやマクロファージからIL-15が生産されるものの上皮細胞からIL-15の生産は期待できない。逆にIL-15KOマウス骨髄細胞を野生型マウスに移入したマウスでは、DCやマクロファージはIL-15を生産せず上皮細胞がIL-15を生産する(図3)。それらキメラマウスを解析したところ、末梢リンパ節のメモリーフェノタイプを示すCD8<sup>+</sup>T細胞の生存には抗原提示細胞の生産するIL-15が必要なことが明らかになった。感染局所からリンパ節への移動が可能であり、かつT細胞を活性化するという意味で抗原提示細胞の中でも特にDCがメモリーT細胞の生存を調節している可能性が強い。

但し、メモリーフェノタイプを示すCD8<sup>+</sup>T細胞は抗原特異的なメモリーT細胞以外にも交叉反応やサイトカイン依存性(抗原非依存性)に活性化している

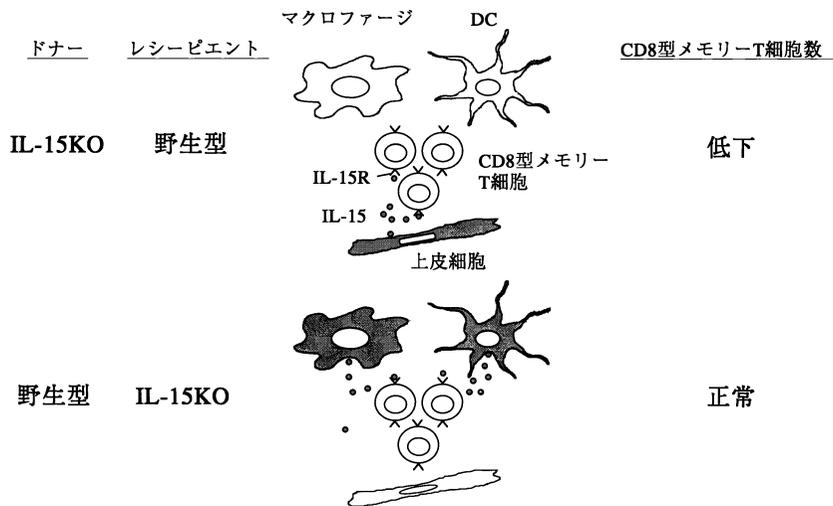


図3 野生型マウスとIL-15KOマウス間で作製した骨髄キメラマウス

野生型マウスとIL-15KOマウスに致死量の $\gamma$ 線を照射後、それぞれのマウスにIL-15KOマウスあるいは野生型マウスから分離した骨髄細胞を移入することにより骨髄キメラマウスを作製する。免疫細胞が $\gamma$ 線感受性であるのに対し上皮細胞は抵抗性を示すので、IL-15KOマウス骨髄細胞を野生型マウスに移入したマウスでは、樹状細胞やマクロファージはIL-15を生産せず上皮細胞がIL-15を生産する。逆に野生型マウス骨髄細胞をIL-15KOマウスに移入して作製したキメラマウスでは、樹状細胞やマクロファージからIL-15が生産されるものの上皮細胞からIL-15の生産は期待できない。これらのキメラマウスの解析の結果、前者ではメモリーフェノタイプを示すCD8<sup>+</sup>T細胞の低下が認められたが後者では正常であった。

(6)

IL-15 と生体防御

T細胞も含まれている。また胸腺からのT細胞の供給は老化に伴って減少するにも関わらず、末梢のT細胞数はほぼ一定であることが知られている。これは末梢のT細胞の自己増殖(以下、ホメオスターシス増殖)によって胸腺からのT細胞の供給不足を補っているからである。ホメオスターシス増殖に伴ってT細胞はメモリーフェノタイプを示すようになるが、特にCD8<sup>+</sup>T細胞のホメオスターシス増殖はIL-15依存性である。従って「抗原特異的なメモリーT細胞の生存に抗原提示細胞の生産するIL-15が必要である」と結論するためには、上記キメラマウスにインフルエンザウィルス、ワクシニアウィルスあるいはヒト脳脈絡髄炎ウィルスなど、実験系が確立しているウィルスを感染させてMHCクラスI/抗原ペプチドテトラマーを用いて抗原特異的なメモリーT細胞の数を比較検討することが今後重要である。最近、ヒト脳脈絡髄炎ウィルスをIL-15欠損マウスに感染させる系を用いて、抗原特異的なメモリーT細胞の維持にIL-15が重要であることが報告されている<sup>45)</sup>。

#### IV. 炎症性疾患の誘導におけるIL-15の役割

「IL-15が炎症性サイトカインの生産を調節するマスターレギュレーターである」という事実は、種々の炎症性疾患における炎症病態の増悪をIL-15が調節していることを示唆している。筆者らは、マウスのエンドトキシンショックモデルを用いてIL-15の作用機序を検討した。

グラム陰性菌感染症では細菌の自己融解や破壊により菌体の細胞壁からさまざまな生物活性をもつエンドトキシンが遊離されてマクロファージの活性化、補体第2経路活性化、アポトーシスの誘導などを介して、発熱、血圧低下などのショック症状伴うエンドトキシンショックを誘発する。このエンドトキシンショックは多くの人の死因であり、誘導機構の解明とその治療法の確立は急務である。これまでの研究から、樹状細胞やマクロファージから生産される炎症性サイトカインであるIL-12、IFN- $\gamma$ 、TNF $\alpha$ 、NOなどが積極的にエンドトキシンショックさらには劇症肝炎にも関与していることが報告されている。筆者らは、野生型マウスとIL-15欠損マウスをプロピオニバクテリウムアクネスで前感作した後、グラム陰性菌細胞壁の構成成分であるリポポリサッカライド(以下、LPS)を用いてエンドトキシンショックを誘導した。興味深いことに、

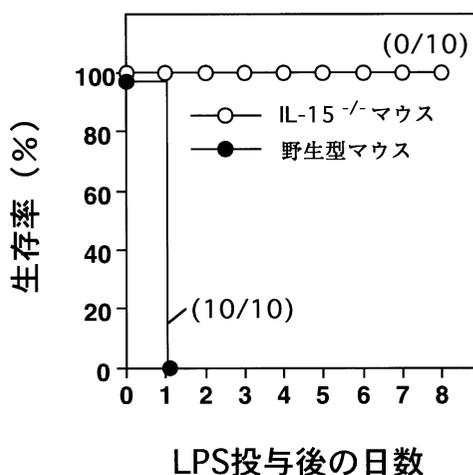


図4 IL-15KOマウスはエンドトキシンショックに強い抵抗性を示す  
プロピオニバクテリウム・アクネス 0.5 mg で前感作後6日目にLPS 1 mgを静脈内投与してエンドトキシンショックを誘導した。野生型マウスは全個体がLPS投与後数時間で死亡したが、IL-15KOマウスはエンドトキシンショックに強い抵抗性を示し全個体生存した。

野生型マウスがLPS投与後数時間以内に死亡したのとは対照的に、IL-15欠損マウスはエンドトキシンショックに強い抵抗性を示した(図4, 未発表データ)。これらの実験結果は細胞レベルだけでなく個体レベルでもIL-15が炎症性サイトカインの生産に重要なことを示しており、詳細な分子機構は現在解析中である。さらに、IL-15の生産を制御することによってエンドトキシンショックをはじめとする炎症性疾患による個体の死を回避できる可能性を予測させる。炎症性腸疾患(クローン病、潰瘍性大腸炎、腸管出血性大腸炎など)や自己免疫疾患、あるいはさまざまな感染症(リシュマニア、リステリア、結核菌など)などにおけるIL-15の役割に関しては今後の検討課題である。

#### おわりに

IL-15がDCやマクロファージの機能発現に必要であるという事実は自然免疫だけでなく獲得免疫におけるこのサイトカインの重要性を示唆している。本稿では詳しく触れなかったが、IL-15はTh1/Tc1の誘導を促しT細胞のchemoattractantとしても働く。またB細胞に作用して増殖を誘導したり、CD40リガンドと

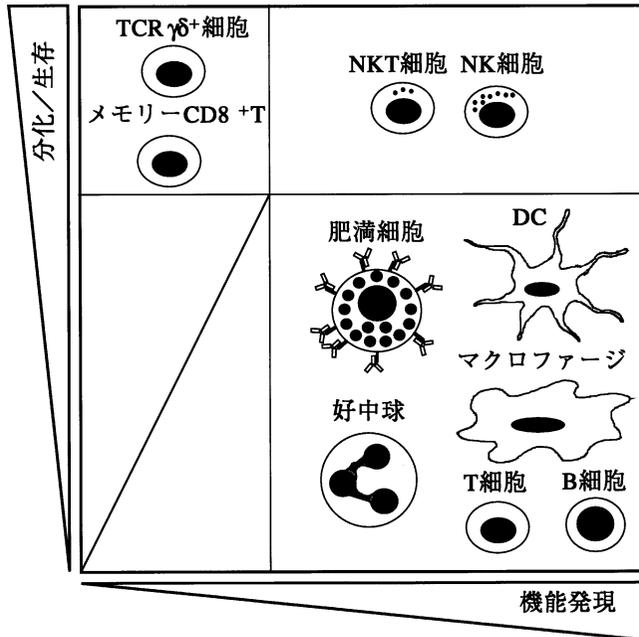


図5 免疫担当細胞の分化/生存および機能発現におけるIL-15依存性(文献27, Figure 2を改変)  
 IL-15はDCやマクロファージ, 肥満細胞, 好中球, 獲得免疫を担うT細胞やB細胞の機能発現に重要であるが, それらの細胞群の分化には無関係である。対照的に, 上皮内TCR $\gamma\delta^+$ 細胞の分化やメモリーフェノタイプを示すCD8 $^+$ T細胞の生存はIL-15依存性である。またNK細胞やNKT細胞の場合は, IL-15はそれら細胞の分化と機能発現両方に必要である。

抗IgM抗体の存在下で免疫グロブリンの合成を促進する。さらに好中球の貪食やIL-8の生産を促したり肥満細胞の生存やIL-4の生産を促したりする作用も報告されており, IL-15の作用は広く炎症やアレルギー反応にまで及んでいることが推測される<sup>27)</sup>(図5)。今後, DCやマクロファージの生産するIL-15の重要性を感染実験や種々の病態モデルを用いて生体内で検証していきたい。

## 文 献

- 1) Grabstein, K.H., Eisenman, J., Shanebeck, K. *et al.* (1994) Cloning of a T cell growth factor that interacts with the  $\beta$  chain of the interleukin-2 receptor. *Science*, **264**, 965-968.
- 2) Bamford, R.N., Grant, A.J., Burton, J.D., Peters, C., Kurys, G., Goldman, C.K., Brennan, J., Roesler, E. and Waldmann, T.A. (1994) The interleukin (IL) 2 receptor beta chain is shared by IL-2 and a cytokine, provisionally designated IL-T, that stimulates T-cell proliferation and the induction of lymphokine-activated killer cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **91**, 4940-4944.
- 3) Tagaya, Y., Bamford, R.N., DeFilippis, A.P. and Waldmann, T.A. (1996) IL-15: a pleiotropic cytokine with diverse receptor/signaling pathways whose expression is controlled at multiple levels. *Immunity*, **4**, 329-336.
- 4) Ohteki, T., Ho, S., Suzuki, H. and Mak, T.W. (1997) Role for IL-15/IL-15 receptor  $\beta$ -chain in natural killer 1.1 $^+$  T cell receptor- $\alpha\beta^+$  cell development. *J. Immunol.*, **159**, 5931-5935.
- 5) Ogasawara, K., Hida, S., Azimi, N., Tagaya, Y., Sato, T., Yokochi-Fukuda, Y., Waldmann, T.A., Taniguchi, T. and Taki, S. (1998) Requirement for IRF-1 in the microenvironment supporting development of natural killer

- cells. *Nature*, **391**, 700-703.
- 6) Ohteki, T., Yoshida, H., Matsuyama, T., Duncan, G.S., Mak, T.W. and Ohashi, P.S. (1998) The transcription factor interferon regulatory factor 1 (IRF-1) is important during the maturation of natural killer 1.1<sup>+</sup> T cell receptor- $\alpha$ / $\beta$ <sup>+</sup> (NK1<sup>+</sup> T) cells, natural killer cells, and intestinal intraepithelial T cells. *J. Exp. Med.*, **187**, 967-972.
  - 7) Lodolce, J.P., Boone, D.L., Chai, S., Swain, R.E., Dassopoulos, T., Trettin, S. and Ma, A. (1998) IL-15 receptor maintains lymphoid homeostasis by supporting lymphocyte homing and proliferation. *Immunity*, **9**, 669-676.
  - 8) Kennedy, M.K., Glaccum, M., Brown, S.N. *et al.* (2000) Reversible defects in natural killer and memory CD8 T cell lineages in interleukin 15-deficient mice. *J. Exp. Med.*, **191**, 771-780.
  - 9) Ohteki, T., Suzue, K., Maki, C., Ota, T. and Koyasu, S. (2001) Critical role of IL-15-IL-15R for antigen-presenting cell functions in the innate immune response. *Nat. Immunol.*, **2**, 1138-1143.
  - 10) Farrar, M.A. and Schreiber, R.D. (1993) The molecular cell biology of interferon- $\gamma$  and its receptor. *Annu. Rev. Immunol.*, **11**, 571-611.
  - 11) Dalton, D.K., Pitts-Meek, S., Keshav, S., Figari, I.S., Bradley, A. and Stewart, T.A. (1993) Multiple defects of immune cell function in mice with disrupted interferon- $\gamma$  genes. *Science*, **259**, 1739-1742.
  - 12) Huang, S., Hendriks, W., Althage, A., Hemmi, S., Bluethmann, H., Kamijo, R., Vilcek, J., Zinkernagel, R.M. and Aguet, M. (1993) Immune response in mice that lack the interferon- $\gamma$  receptor. *Science*, **259**, 1742-1745.
  - 13) Hsieh, C.S., Macatonia, S.E., Tripp, C.S., Wolf, S.F., O'Garra, A. and Murphy, K.M. (1993) Development of TH1 CD4<sup>+</sup> T cells through IL-12 produced by Listeria-induced macrophages. *Science*, **260**, 547-549.
  - 14) Manetti, R., Parronchi, P., Giudizi, M.G., Piccinini, M.P., Maggi, E., Trinchieri, G. and Romagnani, S. (1993) Natural killer cell stimulatory factor (interleukin 12 [IL-12]) induces T helper type 1 (Th1)-specific immune responses and inhibits the development of IL-4-producing Th cells. *J. Exp. Med.*, **177**, 1199-1204.
  - 15) Trinchieri, G. (1995) Interleukin-12: a proinflammatory cytokine with immunoregulatory functions that bridge innate resistance and antigen-specific adaptive immunity. *Annu. Rev. Immunol.*, **13**, 251-276.
  - 16) Ohteki, T., Fukao, T., Suzue, K., Maki, C., Ito, M., Nakamura, M. and Koyasu, S. (1999) Interleukin 12-dependent interferon  $\gamma$  production by CD8 $\alpha$ <sup>+</sup> lymphoid dendritic cells. *J. Exp. Med.*, **189**, 1981-1986.
  - 17) Fukao, T., Matsuda, S. and Koyasu, S. (2000) Synergistic effects of IL-4 and IL-18 on IL-12-dependent IFN- $\gamma$  production by dendritic cells. *J. Immunol.*, **164**, 64-71.
  - 18) Nagayama, H., Sato, K., Kawasaki, H., Enomoto, M., Morimoto, C., Tadokoro, K., Juji, T., Asano, S. and Takahashi, T.A. (2000) IL-12 responsiveness and expression of IL-12 receptor in human peripheral blood monocyte-derived dendritic cells. *J. Immunol.*, **165**, 59-66.
  - 19) Fultz, M.J., Barber, S.A., Dieffenbach, C.W. and Vogel, S.N. (1993) Induction of IFN- $\gamma$  in macrophages by lipopolysaccharide. *Int. Immunol.*, **5**, 1383-1392.
  - 20) Di Marzio, P., Puddu, P., Conti, L., Belardelli, F. and Gessani, S. (1994) Interferon gamma upregulates its own gene expression in mouse peritoneal macrophages. *J. Exp. Med.*, **179**, 1731-1736.
  - 21) Song, F., Matsuzaki, G., Mitsuyama, M. and Nomoto, K. (1996) Differential effects of viable and killed bacteria on IL-12 expression of macrophages. *J. Immunol.*, **156**, 2979-2984.
  - 22) Puddu, P., Fantuzzi, L., Borghi, P. *et al.* (1997) IL-12 induces IFN- $\gamma$  expression and secretion in mouse peritoneal macrophages. *J. Immunol.*, **159**, 3490-3497.
  - 23) Munder, M., Mallo, M., Eichmann, K. and Modolell, M. (1998) Murine macrophages secrete interferon  $\gamma$  upon combined stimulation with interleukin (IL)-12 and IL-18: A novel pathway of autocrine macrophage activation. *J. Exp. Med.*, **187**, 2103-2108.

- 24) Fenton, M.J., Vermeulen, M.W., Kim, S., Burdick, M., Strieter, R.M. and Kornfeld, H. (1997) Induction of  $\gamma$  interferon production in human alveolar macrophages by Mycobacterium tuberculosis. *Infect. Immun.*, **65**, 5149-5156.
- 25) Schindler, H., Lutz, M.B., Rollinghoff, M. and Bogdan, C. (2001) The production of IFN- $\gamma$  by IL-12/IL-18-activated macrophages requires STAT4 signaling and is inhibited by IL-4. *J. Immunol.*, **166**, 3075-3082.
- 26) Ohteki, T. and Koyasu, S. (2001) Role of antigen-presenting cells in innate immune system. *Arch. Immunol. Ther. Exp. (Warsz)*, **49** (Suppl 1), 47-52.
- 27) Ohteki, T. (2002) Critical role for IL-15 in innate immunity. *Curr. Mol. Med.*, **2**, 371-380.
- 28) Vremec, D., Pooley, J., Hochrein, H., Wu, L. and Shortman, K. (2000) CD4 and CD8 expression by dendritic cell subtypes in mouse thymus and spleen. *J. Immunol.*, **164**, 2978-2986.
- 29) Maldonado-Lopez, R., De Smedt, T., Michel, P., Godfroid, J., Pajak, B., Heirman, C., Thielemans, K., Leo, O., Urbain, J. and Moser, M. (1999) CD8 $\alpha^+$  and CD8 $\alpha^-$  subclasses of dendritic cells direct the development of distinct T helper cells *in vivo*. *J. Exp. Med.*, **189**, 578-592.
- 30) Pulendran, B., Smith, J.L., Caspary, G., Brasel, K., Pettit, D., Maraskovsky, E. and Maliszewski, C.R. (1999) Distinct dendritic cell subsets differentially regulate the class of immune response *in vivo*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **96**, 1036-1041.
- 31) Smith, A.L. and Fazekas de St. Groth, B. (1999) Antigen-pulsed CD8 $\alpha^+$  dendritic cells generate an immune response after subcutaneous injection without homing to the draining lymph node. *J. Exp. Med.*, **189**, 593-598.
- 32) Moser, M. and Murphy, K.M. (2000) Dendritic cell regulation of TH1-TH2 development. *Nat. Immunol.*, **1**, 199-205.
- 33) Maldonado-Lopez, R., Maliszewski, C., Urbain, J. and Moser, M. (2001) Cytokines regulate the capacity of CD8 $\alpha^+$  and CD8 $\alpha^-$  dendritic cells to prime Th1/Th2 cells *in vivo*. *J. Immunol.*, **167**, 4345-4350.
- 34) Espinoza-Delgado, I., Ortaldo, J.R., Winkler-Pickett, R., Sugamura, K., Varesio, L. and Longo, D.L. (1990) Expression and role of p75 interleukin 2 receptor on human monocytes. *J. Exp. Med.*, **171**, 1821-1826.
- 35) Jacobsen, F.W., Veiby, O.P., Skjonsberg, C. and Jacobsen, S.E. (1993) Novel role of interleukin 7 in myelopoiesis: stimulation of primitive murine hematopoietic progenitor cells. *J. Exp. Med.*, **178**, 1777-1782.
- 36) Bosco, M.C., Espinoza-Delgado, I., Schwabe, M., Gusella, G.L., Longo, D.L., Sugamura, K. and Varesio, L. (1994) Regulation by interleukin-2 (IL-2) and interferon  $\gamma$  of IL-2 receptor  $\gamma$  chain gene expression in human monocytes. *Blood*, **83**, 2995-3002.
- 37) Fukao, T. and Koyasu, S. (2000) Expression of functional IL-2 receptors on mature splenic dendritic cells. *Eur. J. Immunol.*, **30**, 1453-1457.
- 38) Giri, J.G., Kumaki, S., Ahdieh, M., Friend, D.J., Loomis, A., Shanebeck, K., DuBose, R., Cosman, D., Park, L.S. and Anderson, D.M. (1995) Identification and cloning of a novel IL-15 binding protein that is structurally related to the alpha chain of the IL-2 receptor. *EMBO J.*, **14**, 3654-3663.
- 39) Anderson, D.M., Kumaki, S., Ahdieh, M. et al. (1995) Functional characterization of the human interleukin-15 receptor alpha chain and close linkage of IL15RA and IL2RA genes. *J. Biol. Chem.*, **270**, 29862-29869.
- 40) Ku, C.C., Murakami, M., Sakamoto, A., Kappler, J. and Marrack, P. (2000) Control of homeostasis of CD8 $^+$  memory T cells by opposing cytokines. *Science*, **288**, 675-678.
- 41) Zhang, X., Sun, S., Hwang, I., Tough, D.F. and Sprent, J. (1998) Potent and selective stimulation of memory-phenotype CD8 $^+$  T cells *in vivo* by IL-15. *Immunity*, **8**, 591-599.
- 42) Lodolce, J.P., Boone, D.L., Chai, R.E., Swain, R.E., Dassopoulos, T., Trettin, S. and Ma, A. (1998) IL-15 receptor maintains lymphoid homeostasis by supporting lymphocyte homing

(10)

IL-15 と生体防御

- and proliferation. *Immunity*, **9**, 669-676.
- 43) Kennedy, M.K., Glaccum, M., Brown, S.N. et al. (2000) Reversible defects in natural killer and memory CD8 T cell lineages in interleukin 15-deficient mice. *J. Exp. Med.*, **191**, 771-780.
- 44) Schluns, K.S., Williams, K., Ma, A., Zheng, X.X. and Lefrancois, L. (2002) Requirement for IL-15 in the generation of primary and memory antigen-specific CD8 T cells. *J. Immunol.*, **168**, 4827-4831.
- 45) Becker, T.C., Wherry, E.J., Boone, D., Murali-Krishna, K., Antia, R., Ma, A. and Ahmed, R. (2002) Interleukin 15 is required for proliferative renewal of virus-specific memory CD8 T cells. *J. Exp. Med.*, **195**, 1541-1548.