

## 【第98回生涯教育講座】

## 性状と機能を異にするマクロファージポピュレーション： 免疫抑制性マクロファージとの関連から

とみ おか はる あき た た の ゆたか かね ひろ ゆう いち  
 富 岡 治 明<sup>1)</sup> 多田 納 豊<sup>1)</sup> 金 廣 優 一<sup>1)</sup>  
 さ の ち あき し みず とし あき  
 佐 野 千 晶<sup>1)</sup> 清 水 利 朗<sup>1,2)</sup>

キーワード：マクロファージ，M1 マクロファージ，M2 マクロファージ，  
 サイトカイン，免疫抑制性マクロファージ

---

### 要 旨

病原菌，特に細胞内寄生菌や原虫の感染宿主では，感染症の遷延化と重症化に伴い，免疫抑制性マクロファージ (MΦ) が誘導されてくることが知られている。この免疫抑制性 MΦ は，T 細胞や B 細胞などのリンパ球の増殖やサイトカイン産生能などの細胞機能を抑制するいわゆるサプレッサー活性を示すが，この免疫抑制性 MΦ が単一の細胞集団で構成されているのか，あるいは複数のポピュレーションから成るのかについては不明な点が多い。そして，実際にサプレッサー活性を発揮する MΦ がどのようなタイプの MΦ なのかについてもはっきりしたことは分かっていない。本稿では，こうした問題との関連から，MΦ の「Classically activated MΦ (別名：M1 MΦ)」と呼ばれる MΦ ポピュレーションと，「Alternatively activated MΦ (別名：M2 MΦ)」と呼ばれる MΦ ポピュレーションへの分極化 (polarization) に関して，それら 2 つのタイプの MΦ の性状と細胞機能を中心に概説した。

---

### はじめに

*Salmonella* や *Listeria* などの通性細胞内寄生菌に感染した宿主では，マクロファージ (MΦ) の分極化 (polarization) が起こることが知られている。最近の MΦ での遺伝子発現のプロファ

イリング研究によって，種々の細菌感染によっていわゆる「Classically activated MΦ (別名：M1 MΦ)」と呼ばれる一群の MΦ ポピュレーションへの分極化に共通した遺伝子発現のパターンがあることが明らかにされている<sup>1)</sup>。こうした M1 MΦ は炎症性サイトカインを強く発現し抗菌活性も強い。然しながら，感染宿主において過剰な形での M1 MΦ への分極化が長期に持続すると，それに伴い組織傷害を中心とした病態形成が招来される。

Haruaki TOMIOKA et al.

1) 島根大学医学部 微生物免疫学教室

2) 安田女子大学家政学部管理栄養学科

連絡先：〒693-8501 出雲市塩冶町89-1

そうした宿主にとって過酷な状態を回避するために、抗炎症・免疫抑制機能を持ったいわゆる「Alternatively activated MΦ (別名: M2 MΦ)」と呼ばれる MΦ ポピュレーションが誘導され、抗炎症性メディエーターを産生して、組織損傷反応の終息とその後に引き続き組織修復に乗り出すことになる<sup>1,2)</sup>。本稿では、こうした2つの MΦ ポピュレーションの性状と機能について、細菌感染宿主で誘導される免疫抑制性 MΦ との関連で概説する。

### M1 MΦ と M2 MΦ の性状と機能

抗酸菌や原虫による感染症の進展した病態の宿主体内では、免疫抑制性 MΦ (サブレッサー MΦ) が誘導されることが報告されているが、一般にこれらの MΦ は M2 MΦ に共通の性状を有している<sup>3)</sup>。以下に、生体内での免疫抑制性 MΦ の誘導と M2 MΦ の分極化との関連性について考えてみたい。サイトカインや細菌の刺激性成分などによる細胞外からの色々なシグナルにตอบสนองして、MΦ はそのシグナルに応じた形で分極化し特異的な機能発現を行うようになる<sup>1,4,5)</sup>。そうした分極化 MΦ については、現在のところ M1 MΦ と M2 MΦ と呼ばれる主に2つのタイプのポピュレーションが知られている(表1)。なお、研究者によっては、こうした分極化 MΦ については、いわゆる T細胞サブセットのように各々に固定化した特異的な機能を持つと言う訳ではなく、一つのタイプから別のタイプへの転換も容易に起こることから、M1 MΦ や M2 MΦ と呼ぶことは妥当ではなく、「Classically activated MΦ」と「Alternatively activated MΦ」と呼び習わすべきであるとする考え方もある<sup>4)</sup>。

表1に示すように、M1 MΦ は IFN- $\gamma$  単独あ

るいは IFN- $\gamma$  と他のサイトカイン (TNF- $\alpha$ , granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) など) や細菌成分 (LPS など) との協同作用で誘導される。それに対して、Th2 細胞が産生する IL-4 や IL-13 などのサイトカインは M2 MΦ の誘導 (M2 MΦ への分極化) に働くことが知られている<sup>4)</sup>。なお M2 MΦ には、さらに M2a, M2b, M2c の3つのポピュレーションがあり、M2a MΦ は IL-4 や IL-13 で誘導され、M2b MΦ (別名: Type-II activated MΦ) は免疫複合体による Fc レセプターを介したシグナルで誘導され、さらに M2c MΦ は IL-10 や糖質コルチコイドホルモンによって誘導される<sup>1,5-7)</sup>。

M1 MΦ の誘導に関わる MΦ の classical activation においては、炎症性サイトカインによる刺激にตอบสนองしての転写因子 NF- $\kappa$ B (nuclear factor- $\kappa$ B) に関連したシグナル伝達系の活性化が重要である。さらに最近の研究では、転写因子 IRF-5 (interferon regulatory factor 5) の役割も重要であることが明らかにされているが、IRF-5 は、IL-12, IL-23 や炎症性サイトカインをコードしている遺伝子群の発現増強に働き、IL-10 遺伝子の発現は逆に抑制する方向で作用することで、M1 MΦ の誘導・分極化に関わっており、結果として Th1 応答や Th17 応答の強化がもたらされることになる<sup>8)</sup>。他方、M2 MΦ の誘導には、ロイシンジッパー転写因子である c-Maf や、MΦ 細胞上に発現されている炭水化物結合レクチンである galectin-3 が重要な役割を演じている。また、IKK $\beta$  (I $\kappa$ B kinase  $\beta$ ) は、STAT-1 (signal transducers and activators of transcription-1) シグナル伝達系に負に介入することにより、M1 MΦ の形質発現を抑制することも報告されている。M1, M2 分極化に関連して、ヒト単球は GM-CSF と

macrophage colony-stimulating factor (M-CSF) の刺激によ各々 M1 MΦ と M2 MΦ に共通した性状を有する MΦ に分化することが報告されており、それぞれ MΦ1, MΦ2 と呼ばれている。

一般的には、Marinetz らが報告するように、

M1 MΦ と M2 MΦ ポピュレーションは、以下の如く、互いに異なった遺伝子発現プロフィールを示し、互いに明確に異なった形質を有している(表1)<sup>9)</sup>。まず、典型的な M1 MΦ は、IL-12, IL-23 の高レベルの発現と IL-10 の低レベルの発現が特徴的であり、細胞毒性の発現に働く活性酸素

表1 M1, M2 MΦ と免疫抑制性MΦの細胞機能のプロフィール

蛋白・分子	発現・産生の程度		
	M1 MΦ	M2 MΦ <sup>a)</sup>	免疫抑制性 MΦ
IL-1β	++	-*	
IL-6	++	-*	++
IL-12	++	-	
IL-23	++	-	
TNF-α	++	-*	+
Type I IFN	++	-	
IL-1R1	++	+	
IL-2Rα	++	+(M2a)	
IL-7R	++	+(M2a)	
IL-15Rα	++	+(M2a)	
TLR2, TLR4	++	+	
FcR	++	+	
IL-10	-	++	+
TGF-β	-	+(M2c)	
IL-1ra	+	++ (M2a, M2c)	
Mannose receptor	+	+++ (M2a, M2c)	
Scavenger receptor	-	+(M2c)	
Galactose-type receptor	-	+	
TLR5	+	++ (M2a)	
CD14	+	++ (M2c)	
CCL2, 5, 15, 19	+++	+(M2a)	
CXCL9, 10, 11, 16	+++	+	
CCR7	+++	-	
CCL1	-	++ (M2b)	
CCL13, 17, 18, 22, 23, 24	+	++ (M2a)	
CCR2	+	++ (M2c)	
CXCR4	+	++ (M2a)	
MHC-II	+	-*	
CD86 (B7.2)	+	-*	
Fizz1	-	++ (M2a)	
Ym1 <sup>b)</sup>	-	++ (M2a)	
Galectin-3	+	++ (M2a, M2c)	
iNOS	++	-*	+
IPD	+++	+	
Cyclooxygenase-2	++	-(M2a)	
Arginase 1	-	++ (M2a, M2c)	
Cyclooxygenase -1	+	++ (M2a)	
RNI	++	-*	++
ROI	++	-*	++
Polyamine	-	++ (M2a, M2c)	

a) 括弧内には、3つのタイプの M2 MΦ のうちで発現が強いものを記載した。

\*は、例外的に M2b MΦ で発現が陽性であることを示している。

b) 略号: Ym1, M2-associated chitinase-like protein; IPD, indoleamine-pyrrole 2,3-dioxygenase.

(ROI) や活性酸化窒素 (RNI) と言ったエフェクター分子, さらには IL-1, TNF-, IL-6 などの炎症性サイトカインを高レベルで産生する。従って, M1 MΦ は Th1 応答の誘導, ひいては細胞内寄生性病原体や腫瘍に対する生体の防御機構を支える役割を果たしている<sup>4,5)</sup>。これに対して, M2 MΦ は IL-12 や IL-23 の発現レベルが低く, 逆に IL-10 の発現レベルが高いという共通した性状を有している。その他, M2 MΦ の特徴としては, scavenger receptor と galactose-type receptor の高レベル発現, さらには arginase 1 の高発現に起因したアルギニン代謝のオルニチン産生系へのシフトが特徴的である<sup>4,5)</sup>。加えて, M1 MΦ と M2 MΦ とでは, ケモカインやケモカインレセプターの発現プロフィールに大きな違いが見られる (表 1)。なお M2a MΦ に代表される Alternatively activated MΦ では, 一般的に TNF- や IL-6 などの炎症性サイトカインの発現レベルが低いのが特徴的である。これに対して, M2b MΦ (Type-II activated MΦ) では, IL-10 や CD86 の発現は高レベルであるが, IL-12 と arginase 1 の発現が低レベルであると言う特長を有している<sup>6,7)</sup>。加えて M2b MΦ は, M1 MΦ と同様に IL-1, TNF-, IL-6, さらには誘導型 nitric oxide synthase (iNOS) の発現レベルが高く, その結果強い RNI 産生能を示すことが知られている<sup>6,7)</sup>。なお, M2 MΦ は基本的には Th2 タイプの免疫偏向の成立に寄与している。このこととの関連で, M2 MΦ は, (1) 寄生虫の免疫メカニズムによる殺虫と包囲化に重要な役割を演じている, (2) 腫瘍組織中に集積しており腫瘍の増生, 障害組織の修復, 再構築に働く, (3) 免疫調節作用と抗炎症作用を発揮する, (4) M1 MΦ の増殖・分極化に対して抑制的に作用すること, などが知られているが<sup>4)</sup>, こ

うした M2 MΦ の機能発現においては, CCL17 や IL-10 がそのメディエーターとなっている。

組織への感染や組織の損傷の後に, 最初に応答して集積する M1 MΦ は, 通常は炎症細胞としての形質を発現し, TNF-, IL-1, RNI, ROI などの炎症メディエーターを産生し抗菌活性を発揮する<sup>2)</sup>。これらの MΦ は同時に IL-12 や IL-23 を産生し, Th1 細胞や Th17 細胞を誘導することになる。このように, M1 型の MΦ は, 急性感染の状態にある宿主の感染防御に重要である。然しながら, こうした M1 MΦ により産生される RNI や ROI などのラジカルは, 強い細胞毒性を示し近隣の組織に傷害をもたらすことになる。従って, こうした過剰な組織傷害反応を軽減し終息させるべくなんらかの制御が必要になるが, このためには, M1 MΦ の分化とその機能発現に対抗して, 強力な抗炎症作用を発揮する細胞集団である M2 MΦ を誘導することが有効な手段となる。加えて, M2 MΦ は TGF- や血小板由来増殖因子などの増殖因子を産生するが, この機能発現を介して, M2 MΦ は創傷治癒に重要な役割を演じることになる。すなわち, これらの増殖因子が線維芽細胞, 上皮細胞, 内皮細胞などに作用して創傷修復と線維形成を促進するメディエーターとして働くことにより, 細胞増殖の亢進, 血管新生, 細胞外マトリックスの形成が促進される訳である<sup>2)</sup>。このように MΦ は状況に適応し, 炎症性で殺菌性の M1 MΦ か, あるいは抗炎症性で組織修復性の M2 MΦ の何れかに分極化し, その機能発現を行っている。すなわち, 何れかの分極化の状態が必要以上に持続するような場合は, 生体にとっては, 過度な組織傷害か, あるいは感染病態の増悪という好ましくない状態が招来されることになるので, 感染後の色々な phase での状況に対応して, MΦ

分極化の切り替えが行われる訳である。

結核菌, *Mycobacterium bovis* BCG 株, 百日咳菌, *Chlamydomphila pneumoniae*, *Legionella pneumophila* などの感染で誘導される MΦ では, M1 分極化に特徴的な遺伝子群の発現が up-regulate される。この遺伝子群には, (1) TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-12, IL-1 などのサイトカイン, (2) IL-7 レセプターや IL-15 レセプターなどのサイトカインレセプター, (3) CCL2, CCL5, CXCL8 などのケモカイン, および(4)ケモカインレセプター CCR7 をコードする遺伝子が含まれる。他方, 細菌感染宿主に誘導される MΦ の M2 分極化に伴って特異的な発現誘導が明確に観察される遺伝子としては, IL-1 レセプターアゴニスト (IL-1ra) をコードする遺伝子のみが報告されている<sup>1)</sup>。ある種の病原細菌は, MΦ の M1 分極化を抑制するか, 殺菌活性を減弱化させるか, あるいは M2 分極化を促進するかと言った能力をその進化の過程で獲得してきている。特に抗酸菌感染症についてみると, 以下のようなプロフィールを認めることが出来る。まず結核菌感染の早期には, 宿主 MΦ の M1 タイプへの分極化が明確な形で進行するが, この現象は活動性結核患者の臨床像とよく関連している。一方, 少数の結核患者では M2 タイプの分極化が認められることがあるが, 化学療法の施行で病態が軽減した場合には, この M2 分極化傾向は可逆的に抑えられることが知られており, MΦ の M2 分極化という現象が慢性結核症の進展と密な関係にあることを物語っている。

このこととの関連で, 最近 Redente らは以下のような知見を報告している。すなわち, 彼等の結核菌マウスを用いた検討では, 結核菌感染に起因して, MΦ の influx を特徴とする肺での炎症反応が惹起され, 骨髄をはじめとした全身の諸臓

器に炎症の拡大が観察されている。この感染モデルでは, 肺での IFN- $\gamma$  と IL-4 の発現は肺胞 MΦ の M2 分極化 (alternative activation) と関連している<sup>10)</sup>。結核菌感染早期に, 気管支洗浄液 (BAL) 中の IFN- $\gamma$  レベルの上昇がみられ, BAL 中の MΦ (BAL-MΦ) は iNOS 陽性で強い RNI 産生を有するいわゆる M1 タイプの MΦ にシフトするが, 炎症反応が持続し長期化するにつれて, BAL 中の IFN- $\gamma$  と BAL-MΦ の iNOS 発現が低下し, 逆に BAL 中の IL-4 レベルの増加と, BAL-MΦ による arginase 1 (Arg1) 発現の増強が起こるようになり, いわゆる BAL-MΦ の M2 分極化が認められてくる<sup>10)</sup>。実際に, 感染後 7 日から 21 日目までの BAL-MΦ は Arg1<sup>low</sup>iNOS<sup>high</sup> であるが, 感染後 35 ~ 60 日目になると, M1 タイプから M2 タイプの分極化へのスイッチの切り替えが行われ, BAL-MΦ は Arg1<sup>high</sup>iNOS<sup>low</sup> と言いういわゆる M2 タイプに転換していく<sup>10)</sup>。なお, この感染モデルでは, 結核菌で誘導される肉芽組織中の MΦ には M1 タイプの形質発現が維持されている。

Ito らは, Toll-like receptor-9 (TLR-9) 欠損マウスを結核菌の加熱死菌を含むフロイント完全アジュバントで感作した後, 2 週間後に結核菌抗原ツベルクリンを静脈内投与すると, TLR-9 欠損マウスの肺では, TLR-9 を正常に発現する対照マウスと異なり, 好酸球の集積を伴う肉芽形成が特徴的な Th2 タイプの免疫偏向が惹起されることを報告している<sup>11)</sup>。この場合, TLR-9 欠損マウスの肺での, Th1 サイトカイン発現の低下と, それに連動した形での Th2 サイトカイン発現の増強が特徴的であり, TLR-9 欠損マウス肺の MΦ では M1 MΦ マーカーである iNOS 発現が低く, 逆に M2 MΦ マーカーの arginase 1 や Fizz 1 の

発現レベルが高い<sup>11)</sup>。こうした成績は、TLR-9 欠損マウスでは、肺 MΦ の M1 タイプから M2 タイプへのシフトが起こっていることを示しており、ひいては Th1 型の肉芽反応が維持されるためには TLR-9 の果たす役割が大きいことを物語っている。こうした現象との関連で、らい腫型ハンセン病患者では過剰な IL-10 発現が特徴的であるが、この現象も宿主 MΦ の M2 分極化の為せる業である。実際に、らい菌抗原に特異的な細胞性免疫の発現が欠如している「らい腫型」ハンセン病患者での遺伝子発現プロファイルについて見てみると、らい菌抗原に特異的な細胞性免疫の発現が強い「類結核型患者」でのそれに比べて、M2 タイプに特徴的な遺伝子、例えば CD36, CD163, scavenger receptor-A, MARCO (MΦ receptor with collagenase structure) の発現が強まる方向へシフトしている。それに対して、類結核型患者では、M1 分極化に特徴的な MΦ の抗菌活性増強に連動した遺伝子発現が優位となることが知られている。

MΦ の M2 分極化に関連して、Liao らの最近の報告が興味深い。彼等は KLF4 (Krüppel-like factor 4) 蛋白が MΦ 分極化の決定的な制御因子として働くことを見い出しており、KLF4 は M2 MΦ の誘導に作用するとともに、M1 MΦ の誘導には強い抑制作用を示すとしている<sup>12)</sup>。シグナル伝達系との関連では、KLF4 は STAT6 との協同作用で M2 分極化の成立に働くが、他方、KLF4 は NF-κB の活性化に必要な補助因子の作用を阻害することにより M1 分極化をブロックすることが明らかにされた<sup>12)</sup>。実際に、KLF4 欠損 MΦ の場合には、TNF- $\alpha$ , iNOS, cyclooxygenase 2, RANTES, MCP-1 (MΦ chemoattractant protein-1) などをコードする炎症性遺伝子群の発現増強

が認められるとともに、*Arg1* (arginase 1), *Mrc1* (mannose receptor), *Fizz1*, *Chi3l3* (chitinase-like 3) などの M2 分極化に特徴的な遺伝子の発現低下、さらには大腸菌に対する殺菌機能の増強や代謝系の変化が認められる<sup>12)</sup>。従って、KLF4 は、galectin 3 のような M2a MΦ と M2c MΦ に特徴的に発現する転写因子と同様に、M2 MΦ に特異的な制御因子であると考えられる。

最近、Rajaram らにより、結核菌とその細胞壁成分の mannosylated LAM (Man-LAM) の刺激により、単球由来 MΦ の mannose receptor の下流のシグナル伝達系の活性化を介する形で、PPAR- $\gamma$  (peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$ ) の発現が誘導されることが報告されている<sup>13)</sup>。PPAR- $\gamma$  は M2 MΦ に強発現しており、MΦ 内に感染した結核菌の細胞内での生き延びに重要であることから、MΦ の M2 タイプの活性化 (alternative activation) に特徴的な転写因子と考えられるが、実際に PPAR- $\gamma$  は、mannose receptor を介するシグナルにリンクした形で IL-8 や cyclooxygenase 2 の発現増強に働くことが示された<sup>13)</sup>。さらに、結核菌や Man-LAM 刺激で誘起される IL-8 発現増強は、NF-κB の活性化や TLR2 発現に依存したものではないことも明らかになっている。これに対して、弱毒性の *Mycobacterium bovis* BCG 株による感染では PPAR- $\gamma$  発現は弱く、NF-κB には依存しない形での IL-8 産生増強が特徴的である。こうした成績からすると、PPAR- $\gamma$  は、MΦ の結核菌刺激に対する M2 分極化を中心とした免疫応答の制御系において、分子スイッチとして重要な役割を果たしているものと考えられる。

## 免疫抑制性 MΦ と MΦ 分極化

免疫抑制性 MΦ と MΦ 分極化との関連で、最近 Francois らが興味深い成績を報告している。彼等の報告によると、健康人から採取した骨髄間質細胞 (MSC) は免疫抑制性の機能を有しており、この MSC は抗 CD3/抗 CD28を介する TCR 刺激で誘導される T 細胞の増殖性応答に対して抑制作用を示す。そして、その抑制活性の程度は MSC の供与者ごとに大きく変動すると言う<sup>14)</sup>。彼等の報告の中で注目すべきは、MSC の T 細胞に対する抑制活性の発現は、IFN- $\gamma$  で誘導されることの知られる細胞内酵素である indoleamine 2,3-dioxygenase (IDO) の機能に依存していると言う成績である<sup>14)</sup>。すなわち、トリプトファンからキヌレニンを生合成する IDO の酵素活性に起因したトリプトファン欠乏が直接的に影響を及ぼし、T細胞の増殖阻害が起きている可能性がある。加えて、IDO の酵素活性に起因したトリプトファン欠乏と MSC 細胞から分泌される未知の因子との協同作用によって、血中単球が IL-10 産生性の M2タイプの免疫抑制性 MΦ に分化が誘導されるという可能性も考えられる。この図式に従えば、このようにして誘導された単球由来の M2 MΦ (Alternatively activated MΦ) が、IL-10 に依存しないメカニズムで T細胞増殖を抑制することになり、ひいてはフィードバック的に MSC 細胞の免疫抑制活性を強化することになる<sup>14)</sup>。こうした知見を勘案すると、IDO によって担われる免疫寛容の誘導と言う現象においては、IDO の酵素活性に依存した代謝反応系の変化、すなわちトリプトファンの欠乏やキヌレニン反応経路の幾つかの代謝産物に起因した生化学的なメカニズムに加えて、M2 タイプのサブレッサー MΦ や、状況に

よっては制御性 T 細胞 (Treg 細胞) の誘導に基づくような新規なメカニズムもまた重要な役割を演じているものと考えられる。

こうした M2 タイプの免疫抑制性 MΦ に関連して、MΦ 細胞内での細菌感染に起因して、TLR のアダプター蛋白である MyD88 (myeloid differentiation marker 88) を介するシグナル伝達系の活性化によって arginase 1 の発現が誘導されるが、他方、STAT6 を介するもう一方のシグナル伝達系もまた M2 MΦ における arginase 1 の発現誘導に重要な役割を果たすことが知られている。最近、Qualls らは、*M. bovis* BCG 株に感染した MΦ は IL-6, IL-10, granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) などのサイトカインの産生を介して、M2 MΦ に特徴的な arginase 1 の発現を autocrine または paracrine に誘導することを見出している<sup>15)</sup>。この場合、arginase 1 の発現は、MyD88 からの直接のシグナル伝達により活性化されると言うことではなく、MyD88 を介する活性化シグナルで誘導されるこれらのサイトカインの産生増強によってコントロールされることが明らかになっている<sup>15)</sup>。さらに Qualls らは、この抗酸菌感染に反応しての arginase 1 の発現増強には、MyD88 依存のシグナル伝達系が関わっているが、この MyD88 を介するシグナル伝達系には STAT3 経路が介在していることを見出している<sup>15)</sup>。さらに彼等は、このシグナル伝達系は感染 MΦ の近傍に局在する非感染 MΦ に arginase 1 の発現を誘導することにより、ひいては肉芽形成反応における免疫抑制状態の成立に関わっているとしている<sup>15)</sup>。然しながら、この実験システムでは、通常のケースでは IL-4 や IL-13 に反応しての arginase 1 の発現誘導に必要とされる STAT6 のチロシンリン酸化は認められてい

ない。従って, Qualls らの実験システムでは, BCG 感染により MΦ の arginase 1 の発現誘導が起こるものの, その結果生じた arginase 1 陽性の MΦ ポピュレーションが, いわゆる M2 MΦ (Alternatively activated MΦ) に相当するものとは考え難い。

#### 終わりに

以上の如く, M2 MΦ ポピュレーションと免疫抑制性 (サブレッサー) MΦ と呼ばれるポピュレーションとは確かに機能面での共通性が存在する。事実, 未成熟の骨髄性サブレッサー細胞は M2 MΦ に特徴的な機能および転写特性を有している。一方, いわゆる M1 MΦ, すなわち classically activated MΦ もまた, RNI, TGF- $\beta$ , prostaglandin E<sub>2</sub> などの免疫抑制メディエーターの産生を介して T 細胞や B 細胞などのリンパ球に対してサブレッサー活性を発揮することが知られているが, このようなタイプの MΦ もまたサブレッサー MΦ と見做しても良いのかと言う問題が残る。実際に, tumor-associated MΦ と呼ばれる MΦ ポピュレーションによる RNI をメディエーターとする細胞傷害性 T 細胞応答の抑制現象は, 単に MΦ 活性化に伴う副次的な作用に過ぎないとする考えもあり, 単純にそれらの MΦ をサブレッサー MΦ というサブセットに属するものとするのには無理がある。とは言うものの, そうした MΦ は, それらがサブレッサー MΦ の

範疇に属するか否かはさておき, 腫瘍や微生物感染に対する宿主抵抗性発現において決定的に重要な役割を演じていることもまた確かな事実である。

著者の教室では, 抗酸菌, 特に *Mycobacterium avium* complex 感染マウスの脾細胞中に誘導される免疫抑制性 MΦ (MAC-MΦ) についての一連の研究を進めてきているが, このサブレッサー MΦ は, 標的 T 細胞との cell-to-cell contact を介しての抑制性シグナル伝達, さらには TGF- $\beta$ , RNI, prostaglandin E<sub>2</sub> などの液性因子をメディエーターとして, T 細胞の TCR 刺激に対する増殖性応答, IL-2 レセプター発現, さらにはやや効力が落ちるが IL-2 産生の抑制作用を示す<sup>3)</sup>。最近の検討で, MAC-MΦ は Th0 細胞から Th17 細胞を強く誘導することが明らかになっているが, 現在教室では, M1, M2 分極化との関連で, MAC-MΦ におけるサブレッサー活性を発揮する MΦ ポピュレーションと Th17 誘導に働く MΦ ポピュレーションが同じ分極化プロフィールを有するのか否か, さらに, MAC-MΦ が互いに異なった分極化状態にある複数の MΦ ポピュレーションから成るとした場合には, M1 および M2 の何れのタイプの MΦ が各々サブレッサー活性あるいは Th17 誘導活性を有しているのかについて検討を進めている。この問題については, 紙数の関係もあるので本稿では論ずることは出来ないが, 後日別の稿を起こして考察してみたいと考えている。



## 文 献

- 1) Benoit M, Desnues B, et al.: Macrophage polarization in bacterial infections. *J. Immunol.* 181: 3733-3739, 2008.
- 2) Murray PJ, Wynn TA.: Protective and pathogenic functions of macrophage subsets. *Nat. Rev. Immunol.* 11: 723-737, 2011.
- 3) Tomioka H: Suppressor macrophages induced by mycobacterial infections. In: *Current Topics on the Profiles of Host Immunological Response to Mycobacterial Infections*, H. Tomioka (ed.), pp. 251-280, Research Signpost, Kerala, 2009.
- 4) Gordon S: Alternative activation of macrophages. *Nat. Rev. Immunol.* 3: 23-35, 2003.
- 5) Mantovani A, Sica A, et al.: The chemokine system in diverse forms of macrophage activation and polarization. *Trends Immunol.* 25: 677-686, 2004.
- 6) Edwards JP, Zhang X, et al.: Biochemical and functional characterization of three activated macrophage populations. *J. Leukoc. Biol.* 80: 1298-1307, 2006.
- 7) Mosser DM, Edwards JP: Exploring the full spectrum of macrophage activation. *Nat. Rev. Immunol.* 8: 958-969, 2008.
- 8) Krausgruber T, Blazek K, et al.: IRF5 promotes inflammatory macrophage polarization and TH1-TH17 responses. *Nat. Immunol.* 12: 231-238, 2011.
- 9) Martinez FO, Gordon S, et al.: Transcriptional profiling of the human monocyte-to-macrophage differentiation and polarization: new molecules and patterns of gene expression. *J. Immunol.* 177: 7303-7011, 2006.
- 10) Redente EF, Higgins DM, et al.: Differential polarization of alveolar macrophages and bone marrow-derived monocytes following chemically and pathogen-induced chronic lung inflammation. *J. Leukoc. Biol.* 88: 159-168, 2010.
- 11) Ito T, Schaller M, et al.: TLR9 activation is a key event for the maintenance of a mycobacterial antigen-elicited pulmonary granulomatous response. *Eur. J. Immunol.* 37: 2847-2855, 2007.
- 12) Liao X, Sharma N, et al.: Kruppel-like factor 4 regulates macrophage polarization. *J. Clin. Invest.* 121: 2736-2749, 2011.
- 13) Rajaram MV, Brooks MN, et al.: *Mycobacterium tuberculosis* activates human macrophage peroxisome proliferator-activated receptor gamma linking mannose receptor recognition to regulation of immune responses. *J. Immunol.* 185: 929-942, 2010.
- 14) Francois M, Romieu-Mourez R, et al.: Human MSC suppression correlates with cytokine induction of indoleamine 2,3-dioxygenase and bystander M2 macrophage differentiation. *Mol. Ther.* 20: 187-195, 2012.
- 15) Qualls JE, Neale G, et al.: Arginine usage in mycobacteria-infected macrophages depends on autocrine-paracrine cytokine signaling. *Sci. Signal.* 3: no. 135, article ra62, 2010.