

インターロイキン-2(IL-2)は、免疫刺激機能と免疫調節機能の両者を有することにより、免疫応答を調節して、末梢性自己寛容を維持するのに重要な役割を果たします。これは、主にT細胞の増殖および生存、ならびにエフェクターT細胞とメモリーT細胞の生成に必要なT細胞増殖因子として作用します。IL-2は、IL-4、IL-7、IL-9、IL-15、IL-21を含む構造的に関連したサイトカインファミリーに属する4 α ヘリックスバンドル構造のサイトカインです¹。IL-2は、主に抗原刺激に反応して、活性化したCD4陽性T細胞によって産生されますが、CD8陽性T細胞や、活性化樹状細胞(DC)およびナチュラルキラー(NK)細胞などの自然免疫細胞によっても、微弱ながら産生されます^{1,2,3}。

IL-2 受容体における単量体、二量体、三量体の違いについて

IL-2はさまざまな形、特に単量体、二量体、三量体のIL-2受容体(IL-2R)に結合します(図1)¹⁴。単量体のIL-2Rは、膜結合性IL-2R α (CD25)鎖から成ります。この鎖は可溶性の形態で存在しますが、シグナル伝達を誘発することはできません⁵。二量体IL-2Rは、IL-2R α (CD25)およびIL-2R β (CD122)鎖から成り、後者はIL-15Rの一部も構成しています。三量体IL-2Rは、IL-2R α 、IL-2R β 、およびIL-2R γ から構成されます。IL-2R γ は、共通 γ 鎖(γ c)またはCD132としてよく知られており、IL-2サイトカインファミリーのすべてのメンバーに共通しています。単量体IL-2Rとは対照的に、二量体および三量体のIL-2Rはいずれも、IL-2結合時に下流のシグナル伝達カスケードをもたらします。IL-2は、三量体IL-2Rに対して高親和性を介して結合しますが、二量体IL-2Rに対しては中程度の親和性で結合するため、IL-2に対する細胞の感受性には違いが見られます⁵。さらに、IL-2は、IL-2R β 鎖およびIL-2R γ 鎖の両者を発現する抗原特異的なナイーブT細胞やNK細胞を含む隣接細胞にトランスプレゼンテーション(trans-presentation)するため、活性化されたDCの表面上に発現するIL-2R α に結合することができます⁴。このIL-2のトランスプレゼンテーションは、IL-2を産生するためにナイーブT細胞をプライミングする初期の免疫応答に必要な、高親和性の初期IL-2シグナル伝達を促進することが示されています⁶。

IL-2 依存性シグナル伝達カスケード

IL-2はまず、IL-2R α によって捕捉され、IL-2に構造変化がもたらされ、IL-2R β およびIL-2R γ に対するその親和性を増強させます⁷。IL-2がIL-2Rと会合すると、IL-2R β およびIL-2R γ の細胞質尾部におけるシグナル伝達モチーフの二量体化が誘導され、Janus キナーゼであるJAK1、およびJAK3のリン酸化を引き起こします。それが、IL-2R β サブユニットの尾部で、鍵となるチロシン残基とのキナーゼ活性につながります⁸。下流シグナル伝達は、JAK-STAT経路、ホスホイノシチド3-キナーゼ(PI3K)-AKT経路、およびマイトジェン活性化プロテインキナーゼ(MAPK)経路という3つの主要な経路を介して起こります。これらの経路は、最終的に、アダプタータンパク質Shcおよび転写因子STAT5の動員を通じて、IL-2依存性の生物活性に寄与する標的遺伝子の転写をもたらします(図1)。IL-2シグナル伝達の標的遺伝子には、*cyclin D2*、*bcl-2*、*fasL*、*cd25*(IL-2R α をエンコードする)、*socs1-2*、およびIL-2サイレンシング遺伝子 *prdm1*が含まれ、*prdm1*は転写因子BLIMP1のエンコーディングを行っています⁹。特に、負の調節因子BLIMP1の産生は、免疫恒常性にとって必要不可欠である、エフェクターT細胞とTreg細胞との間のバランスを維持するために必須です。

自然免疫におけるIL-2の役割

初期の免疫応答において、DCでIL-2を産生するには、リポポリサッカリド(LPS)、ペプチドグリカン、サイモサン、およびCpG DNAなどの特定の微生物性リガンドがパターン認識受容体(PRR)と結合する必要があります²。具体的には、これらのアゴニストは、鍵となるカルシウム依存性ホスファ

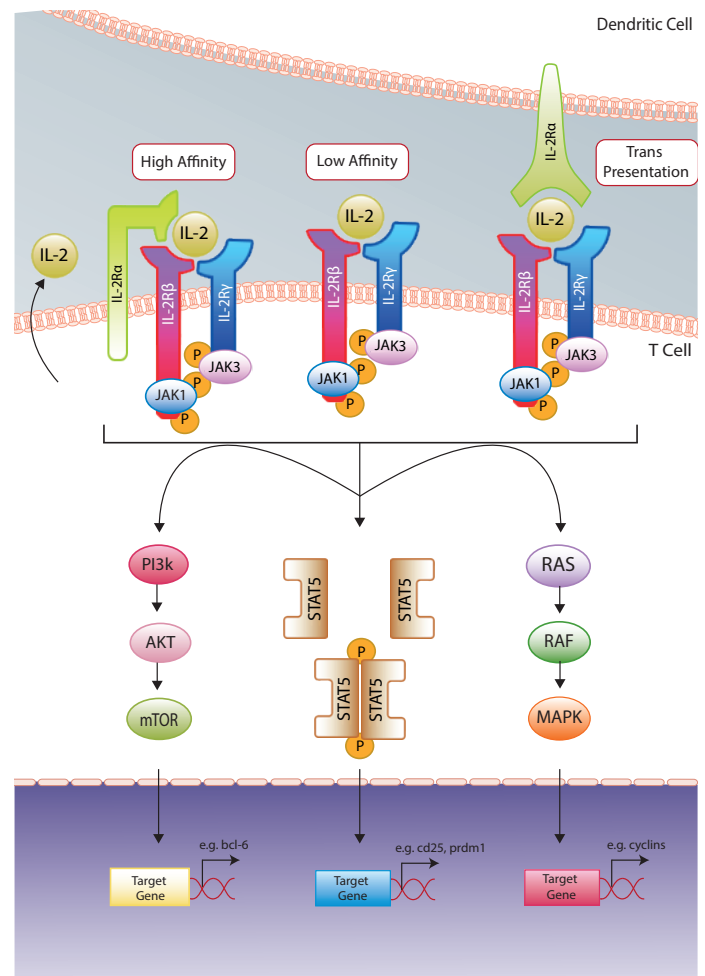


Fig. 1: IL-2 receptor complexes and signaling pathway

ターゼのカルシニューリンの活性化を介して、DC核へのNFAT(活性化T細胞の核因子)の移行を誘導します³。これが、最終的に、IL-2を含む多数の遺伝子のNFAT依存性発現につながります⁹。骨髄細胞によるIL-2のカルシニューリン媒介性産生は、CD4陽性T細胞の炎症応答と調節応答との間のバランスに影響を与えることによって腸内の恒常性を維持し、腸内細菌叢で根本的な役割を果たしていることが示されています¹⁰。

獲得免疫におけるIL-2の役割

IL-2は、「通常の」T細胞の増殖および分化を刺激するだけでなく、「抑制的」Treg細胞の集団を維持および拡大することによって、T細胞の活性化に二重の役割を果たしています(図2)¹¹。「通常の」CD4陽性およびCD8陽性のナイーブT細胞は二量体のIL-2Rを発現するため、初期でそ

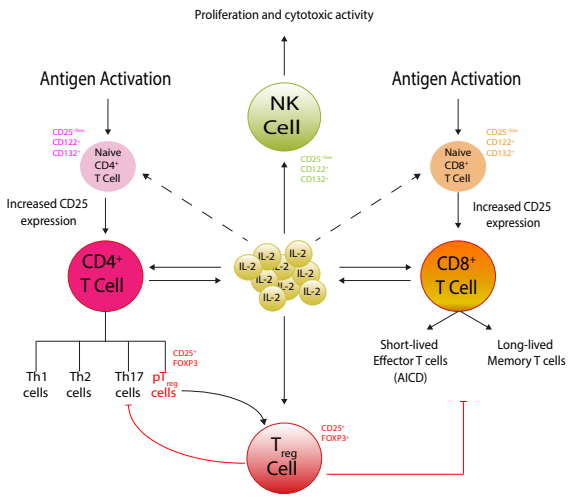


Fig. 2 The fate of T-cells upon IL-2 stimulation

の増殖を誘導するためには高濃度の IL-2 が必要です⁴。そして、活性化されると、これらの細胞は高親和性の三量体 IL-2R を発現し、エフェクター細胞またはメモリー細胞への分化が促進されます¹²。この分化は、IL-2 シグナルの強度と時間に依存しています。CD8 陽性 T 細胞の一次増幅中に、IL-2 の存在量が低～中程度であれば、CD8 陽性 T 細胞のサブセットはメモリー T 細胞へと分化します¹³。これは、CD25 を下方制御し、CD127 (IL-7R) および CD62 (L- セレクチン) を上方制御することで行われます。これらの受容体は、再感染時の二次応答にとって極めて重要です¹²。急性感染中の IL-2 の存在量が持続的に高程度であれば、CD25 の急速な上方制御、および CD8 陽性細胞の細胞傷害性エフェクター細胞への分化がもたらされます^{14,15}。これは、IL-2 駆動性の細胞死受容体 *fas* および *fasL* の発現をプライミングし、それによって病原体排除時に活性化誘導性細胞死 (AICD) が引き起こされます¹⁵。CD4 陽性 T 細胞の場合、IL-2 によって STAT5 シグナル伝達の活性化が起こると、各反応に適した受容体の発現を調節することにより、Th1、Th2、Th17 を含む複数のヘルパー T 細胞集団への分化に影響を与えます⁴。

IL-2 の恒常性レベルまたはバックグラウンドレベルは、FOXP3 および CD25 の発現を維持することによって、Treg 細胞の生存および機能に不可欠です¹。Treg 細胞は胸腺に自然に発生し、自己ペプチドと接触すると活性化されます。また、末梢リンパ器官で「通常の」CD4 陽性 T 細胞と抗原とを相互作用させ刺激することによって、Treg 細胞を生成することができます。これらは IL-2 を産生することができないため、「通常の」T 細胞と同様、IL-2 産生細胞に依存しています¹²。さらに、CD25 が高発現すると、これらは IL-2 の全身濃度を消費および制限することができるため、高度に免疫バランスが調節されます¹⁶。IL-2 の非存在下では、Treg 細胞の数が減少し、エフェクター T 細胞の数が増加するため、自己免疫疾患および炎症性疾患への感受性が增强されます。したがって、CD4 陽性または CD8 陽性 T 細胞の活性化を起こさないような、低レベルの IL-2 の存在下で Treg 細胞が活性化するというユニークな働きのおかげで、IL-2 は、大腸炎などの炎症性疾患や自己免疫疾患の非常に有望な治療剤として見なされています¹⁶。

INVIVOGEN'S PRODUCTS

PRODUCT	DESCRIPTION	UNIT SIZE	CAT.CODE
HEK-Blue™ IL-2 Cells NEW	Human & Mouse IL-2 Reporter Cells	3-7 x 10 ⁶ cells	hkb-il2
HEK-Blue™ CLR Selection	Antibiotics for maintenance of HEK-Blue™ Dectin & Mincle cells	10 x 1 ml	hb-csm
IL2 genes	pUNO1 bearing the human or mouse IL2 gene	20 µg	puno1-hil2 / puno1-mil2
Puromycin	Selective antibiotic for the Pac gene	100 mg (10 x 1 ml)	ant-pr-1
Normocin™	Preventing Mycoplasma, Bacteria and Fungi	500 mg (10 x 1 ml)	ant-nr-1
QUANTI-Blue™ Solution	Alkaline phosphatase detection medium - Liquid form	5 ml	rep-qbs

今後の研究について

免疫系の両腕に基づく IL-2 の産生は、感染の初期段階におけるこのサイトカインの重要性に加え、二次的な獲得応答の重要性を強調するものです。さらに、IL-2 が防御免疫と免疫寛容の両方で機能するという二重性により、IL-2 は、癌に対する免疫刺激剤として、また自己免疫疾患に対する免疫抑制剤として、一見対照的な治療における潜在的な治療剤となり得ます (図 3)¹⁷。しかし、その毒性など、最適化を必要とするいくつかの要因があり、IL-2 の可能性を最大限に引き出すためには、さらなる研究が必要となります。InvivoGen 社では、STAT5 に依存した方法で IL-2 レベルをモニタリングする HEK-Blue™ IL-2 レポーター細胞株を提供しており、これは毒性の低い新規の IL-2 由来分子の試験や研究への用途としての可能性があります。

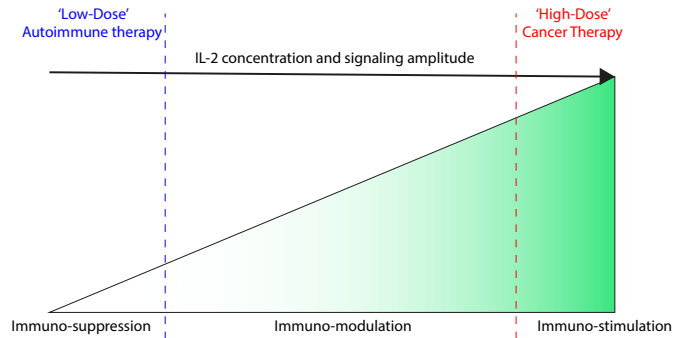


Fig. 3: Therapeutic actions at different IL-2 concentrations and subsequent signaling

REFERENCES

1. Malek, T.R. 2008. The biology of interleukin-2. *Annu Rev Immunol* 26, 453-479.
2. Granucci, et al. Early IL-2 production by mouse dendritic cells is the result of microbial-induced priming. *J Immunol* 170, 5075-5081 (2003).
3. Zelante, et al. 2012. Interleukin-2 production by dendritic cells and its immuno-regulatory functions. *Front Immunol* 3, 161.
4. Liao, W. et al. 2013. Interleukin-2 at the crossroads of effector responses, tolerance, and immunotherapy. *Immunity* 38, 13-25.
5. Malek, et al. 2010. Interleukin-2 receptor signaling: at the interface between tolerance and immunity. *Immunity* 33, 153-165.
6. Wuest, S.C. et al. 2011. A role for interleukin-2 trans-presentation in dendritic cell-mediated T cell activation in humans, as revealed by daclizumab therapy. *Nat Med* 17, 604-609.
7. Spangler, J.B. et al. 2015. Antibodies to Interleukin-2 Elicit Selective T Cell Subset Potentiation through Distinct Conformational Mechanisms. *Immunity* 42, 815-825.
8. Cheng, G. et al. 2011. T-cell tolerance and the multi-functional role of IL-2R signaling in T-regulatory cells. *Immunol Rev* 241, 63-76.
9. Kovanen, P.E. et al. 2005. Global analysis of IL-2 target genes: identification of chromosomal clusters of expressed genes. *Int Immunol* 17, 1009-1021.
10. Mencarelli, A. et al. 2018. Calcineurin-mediated IL-2 production by CD11c(high)MHCII(+) myeloid cells is crucial for intestinal immune homeostasis. *Nat Commun* 9, 1102.
11. Mitra, S. et al. 2018. Biology of IL-2 and its therapeutic modulation: Mechanisms and strategies. *J Leukoc Biol* 103, 643-655.
12. Boyman, O. et al. 2012. The role of interleukin-2 during homeostasis and activation of the immune system. *Nat Rev Immunol* 12, 180-190.
13. Pipkin, M.E. et al. 2010. Interleukin-2 and inflammation induce distinct transcriptional programs that promote the differentiation of effector cytolytic T cells. *Immunity* 32, 79-90.
14. Choudhry, H. et al. 2018. Prospects of IL-2 in Cancer Immunotherapy. *Biomed Res Int* 2018, 9056173.
15. Kalia, V. et al. 2010. Prolonged interleukin-2Ralpha expression on virus-specific CD8+ T cells favors terminal-effector differentiation in vivo. *Immunity* 32, 91-103.
16. Klatzmann, D. et al. 2015. The promise of low-dose interleukin-2 therapy for autoimmune and inflammatory diseases. *Nat Rev Immunol* 15, 283-294.
17. Abbas, A.K. et al. 2018. Revisiting IL-2: Biology and therapeutic prospects. *Sci Immunol* 3.