

Fig. 3 各種 effector 細胞と対応する抗原提示分子

細胞は活性化状況に応じて Th1 (IFN- γ) や Th2 (IL-4, IL-10) といった炎症に関して両方向性のサイトカインを分泌することから、免疫反応の調節にも重要な役割を持っていると考えられており、感染、癌、移植、アレルギー、自己免疫など様々な場面において大きく関与している^{77)~81)}。また、活性化した NKT 細胞は T 細胞のように FasL を介したパーフォリン依存性細胞障害活性機能を持っているので、様々な感染細胞や腫瘍の破壊にも寄与している⁸²⁾⁸³⁾。一方、活性化した NKT 細胞はサイトカインを分泌した後、即座にアポトーシスに陥る⁸⁴⁾。これは活性化した NKT 細胞は強力なサイトカイン産生能を持つが故に、活性化した NKT 細胞の長期生存は生体自身にも悪影響を及ぼすためではないかと考えられている。

1997 年に、NKT 細胞のリガンドの 1 つとして α -Galactosylceramide (α -GalCer) が同定され、 α -GalCer がマウスやヒトの NKT 細胞を活性化することが報告された⁸⁵⁾⁸⁶⁾。このリガンドへの反応性から NKT 細胞は、invariant NKT 細胞 (type 1 NKT 細胞) と non-invariant NKT 細胞 (type 2 NKT 細胞) の 2 種類に分けられる。すなわち、type 1 NKT 細胞は invariant TCR- α 鎖 (ヒトでは V α 24J α 18, マウスでは V α 14J α 18) を持ち、 α -GalCer にて活性化される。また、 α -GalCer/CD1d テトラマーを用いれば検出が可能である。一方、type 2 NKT 細胞は TCR と NK マーカーを持ち、様々な脂質抗原を認識することは共通であるが、type 1 NKT 細胞と異なり α -GalCer のようなリガンドは同定されていない²⁴⁾⁷⁶⁾。

4. HBV 感染と NKT 細胞の活性化

HBV の感染初期において、NKT 細胞を中心とした自然免疫が早期のウイルス制御を行い、後期には HBV 特異的ヘルパー T 細胞あるいは細胞障害性 T 細胞をはじめとする獲得免疫が残存した感染細胞の排除 (アポトーシスの誘導) を含めた最終的なウイルス制御を行っている⁸⁷⁾⁸⁸⁾。しかし、HBV 感染早期の自然免疫に関して、B 型急性肝炎患者の肝浸潤リンパ球解析にて血中 HBV DNA が減少する以前に CD4⁺T 細胞や NK 細胞の活性化を認めたとする報告はあるものの^{49)~51)}、HBV が NKT 細胞を活性化することを直接証明した報告はない。Baron らは HBV Tg マウスへ同種同系マウスの non-classical NKT 細胞 (= non-invariant NKT 細胞 = type 2 NKT 細胞) を移入したときのみ肝障害が生じることから、B 型急性肝炎における肝障害の責任細胞は、NK 細胞や T 細胞ではなく、non-classical NKT 細胞であると報告した⁸⁹⁾⁹⁰⁾。Non-classical NKT 細胞が HBV Tg マウスの肝細胞上の CD1d 分子に提示された何らかの抗原を認識して活性化し肝障害をきたしたものと考えられるが、実際の HBV 感染が NKT 細胞を活性化するかどうかは不明である。そこで我々は、HBV 全長が組み込まれ感染後にマウス肝にて複製が可能なアデノウイルス (Ad-HBV) を作成し⁹¹⁾⁹²⁾、HBV 感染による NKT 細胞の活性化およびその機序について検討した。Ad-HBV および同量の Ad-LacZ (コントロール) をマウスに投与後、肝内浸潤リンパ球を用いて flowcytometer にて NKT 活性化を検討すると type 1, type 2 NKT 細胞がともに活性化されることを確認した²⁴⁾。

活性化 NKT 細胞が HBV の複製を抑制することは既に報告されている。HBV の複製が可能な HBV Tg マウスに、 α -GalCer を投与し type 1 NKT 細胞を活性化させると投与翌日には IFN- γ , TNF- α / β 依存性に HBV の複製が抑制される⁹³⁾。また、活性化した樹状細胞より分泌される interleukin (IL)-18 は、NK 細胞、NKT 細胞を活性化することによって IFN- γ や IFN- α / β を誘導し、その結果、HBV が排除される可能性が示された⁹⁴⁾。我々の実験においても J α 18 KO マウス (type 1 NKT 細胞欠損) または CD1d KO マウス (NKT 細胞欠損) に Ad-HBV を投与すると、野生型マウスに投与した場合と比較して肝内浸潤 NK 細胞、CD8⁺T 細胞および CD4⁺T 細胞の活性化が低下しており、さらに肝内炎症所見が持続し、かつ HBV DNA 量の低下が遅延した。このことから、HBV 感染により NKT 細胞が活性化し、それ

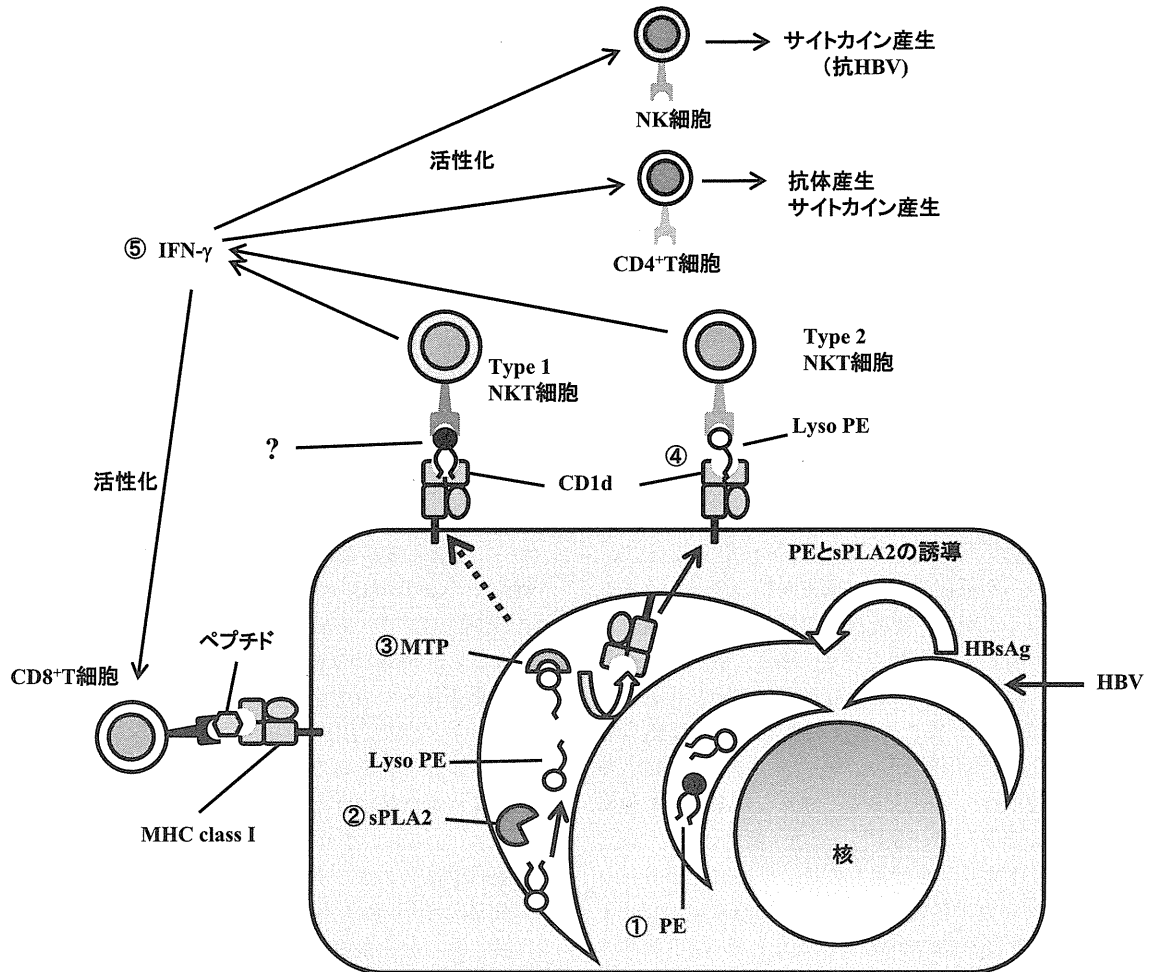


Fig. 4 HBV 感染における NKT 細胞活性化機序.

① HBV の感染にて、肝内に脂質抗原 (phosphatidylethanolamine : PE) が誘導される。②同時に誘導された分泌型 phospholipase A2 (sPLA2) により PE が lyso-PE に変換された後、③ MTP 蛋白により lyso-PE が CD1d 分子上に提示される。④脂質抗原を標識した CD1d は、肝細胞表面上に移動する。NKT 細胞は T cell receptor にて脂質抗原・CD1d 複合体を認識後、活性化し、⑤ IFN- γ などのサイトカインを分泌することによって NK 細胞、CD8⁺T 細胞、CD4⁺T 細胞の活性化を行い、共同で HBV 排除に関わる。なお、本研究では type 1 NKT 細胞は、HBV 感染により誘導される脂質抗原で活性化されることは明らかとなったが、その脂質抗原の同定には至っていない (図中“?”で表示)。

が起点となって NKT 細胞が NK 細胞、CD8⁺T 細胞、CD4⁺T 細胞を活性化することによって、HBV による肝内炎症およびウイルス血症を制御していることが確かめられた。我々の結果は NKT 細胞の活性化が、抗原特異的 CTL を増強するという既報に一致する所見であった⁹⁵⁾⁹⁶⁾。これらのことから NKT 細胞の活性化は HBV 排除において免疫反応の起点として重要な役割を担っていると考えられた。

では、HBV によって NKT 細胞は、どのような機序で活性化されるのであろうか？我々は先述のマウス実験系を用いて、HBV 感染によって肝細胞内で脂質抗原が産生され、同時に誘導された soluble phospholipase A2 (sPLA2) の働きによって lysophosphatidylethanolamine (Lyso-PE) に変換され、これが内因性リガンドとして type 2 NKT 細胞を活性化することを明らかにした²⁴⁾。 α -GalCer は type 1 NKT 細胞に対する海綿 (ma-

rine sponge)由来のリガンドであるが⁹⁵⁾, lyso-PE は HBV が誘導する内因性リガンドとして初めて同定されたことになる。このことは、リゾ化リン脂質 (lysophospholipids) は、ヒト細胞において CD1d 分子のリガンドであるとの報告に一致する所見であった⁹⁷⁾⁹⁸⁾。また, sPLA2 は lyso-PE の生成において重要であることが知られているが⁹⁷⁾⁹⁹⁾, ウイルス肝炎では肝内 sPLA2 が誘導されるとの既報¹⁰⁰⁾¹⁰¹⁾にも一致する所見であった。一方, type 1 NKT 細胞も HBV 感染後に肝内で誘導される何らかの脂質抗原によって活性化されることが判明したが, そのリガンドの同定には至っておらず, 今後の課題である。また, microsomal triglyceride transfer protein (MTP) は ER に存在する蛋白であり, 内因性のリン脂質抗原を CD1d 分子上に受け渡す役割を持っていることが報告されているが^{102)~104)}, 我々は HBV 感染時にも同様に CD1d 分子への抗原提示において MTP が重要であることを *H-Mttp* KO マウス (MTP 遺伝子欠損) を用いて証明した²⁴⁾。

さらに我々は, Ad-HBV の HBV 遺伝子欠損ウイルス (preS1, preS2, preS1+preS2, S 遺伝子欠損) を作成し, 感染させたマウス幹細胞が NKT 細胞を活性化するかを検討したところ, S 遺伝子欠損ウイルスのみで type 2 NKT 細胞の活性化が減弱し, HBsAg (large S) が type 2 NKT 細胞の活性化に重要であると考えられた。一方, type 1 NKT 細胞の活性化には, それらの遺伝子欠損の影響は認めなかった²⁴⁾。

以上より, HBV 感染により type 2 NKT 細胞は, 以下の機序で活性化されることが明らかとなった。(1) HBs 抗原により誘導された脂質抗原から, 同時に誘導された sPLA2 によって lyso-PE が生成される。(2) Lyso-PE が MTP 蛋白により CD1d 分子上に提示される。(3) Lyso-PE を抗原提示した CD1d 分子が細胞表面上に表出されると type 2 NKT 細胞が抗原認識を行い, 活性化される。(4) IFN- γ などのサイトカインにより CD4⁺T 細胞, CD8⁺T 細胞, NK 細胞が活性化され, 共同で HBV 排除に関わる (Fig. 4)。

5. おわりに

急性 HBV 感染においては, 様々な免疫担当細胞が相互に関連し合いながら HBV 排除に向かう。本稿では, 最近注目されている NKT 細胞を中心とした宿主免疫反応について概説した。NKT 細胞は, 生態・機能の上で未だ不明の点も多いが, 我々の研究結果から HBV 感染が NKT 細胞活性化を引き起こし, それが起点となって

様々な免疫担当細胞の活性化が誘導され, 総合的に HBV 排除に向かうことが明らかになったという意味で, 我々の研究は HBV 研究の新しいステップになると考える。さらに, このことから NKT 細胞は免疫療法の対象として有望であると思われる¹⁰⁵⁾。最近行われた type 1 NKT 細胞のリガンドである α -GalCer を用いた B 型慢性肝炎に対する臨床試験では, 明らかな抗ウイルス効果は認めなかった¹⁰⁶⁾。しかし, 我々の研究で同定された lyso-PE は HBV により誘導された脂質抗原であることから効果が期待でき, かつ生体内誘導物質であることから副作用が少ないことが想定される。ヒト NKT 細胞は, マウスと比較すると極端に少なく, マウス実験で得られた結果がヒトでも同様に得られるかは疑問が残る。しかし B 型慢性肝炎患者における NKT 細胞数は, 健康者と比較して少ないが, 核酸アナログによる治療成功後に NKT 細胞の数が回復するとの報告もあるため¹⁰⁷⁾, マウス同様ヒトでも HBV 感染時には NKT 細胞に関する免疫反応が起きていると考えられる。Lyso-PE による NKT 細胞の活性化に関する創薬を行うことで, 将来的には HBV 排除を目指した B 型慢性肝炎治療に繋がる可能性があるため, 今後の新たな展開を望みたい。

文 献

- 1) WHO Media centre. (<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs204/en/>)
- 2) Blumberg BS, Alter HJ, Visnich S. A 'new' antigen in leukemia sera. *JAMA* 1965; 191: 541—546
- 3) Noto H, Terao T, Ryou S, et al. Combined passive and active immunoprophylaxis for preventing perinatal transmission of the hepatitis B virus carrier state in Shizuoka, Japan during 1980-1994. *J Gastroenterol* 2003; 18: 943—949
- 4) Liaw YF, Sung JJ, Chow WC, et al. Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease. *N Engl J Med* 2004; 351: 1521—1531
- 5) Ozasa A, Tanaka Y, Orito E, et al. Influence of genotypes and precore mutations on fulminant or chronic outcome of acute hepatitis B virus infection. *Hepatology* 2006; 44: 326—324
- 6) Bocharov G, Ludewig B, Bertoletti A, et al. Underwhelming the immune response: effect of slow virus growth on CD8⁺-T-lymphocyte responses. *J Virol* 2004; 78: 2247—2254
- 7) Suzuki Y, Kobayashi M, Ikeda K, et al. Persistence of acute infection with hepatitis B virus genotype

- A and treatment in Japan. *J Med Virol* 2005; 76: 33—39
- 8) Sugiyama M, Tanaka Y, Kurbabov F, et al. Direct cytopathic effects of particular hepatitis B virus genotypes in severe combined immunodeficiency transgenic with urokinase-type plasminogen activator mouse with human hepatocytes. *Gastroenterology* 2009; 136: 652—662
 - 9) Omata M, Ehata T, Yokosuka O, et al. Mutations in the precore region of hepatitis B virus DNA in patients with fulminant and severe hepatitis. *N Engl J Med* 1991; 324: 1699—1704
 - 10) Guidotti LG, Chisari FV. Immunobiology and pathogenesis of viral hepatitis. *Annu Rev Pathol* 2006; 1: 23—61
 - 11) Guidotti LG, Marzke B, Schaller H, et al. High-level hepatitis B virus replication in transgenic mice. *J Virol* 1995; 69: 6158—6169
 - 12) Thimme R, Wieland S, Steiger C, et al. CD8(+) T cells mediate viral clearance and disease pathogenesis during acute hepatitis B virus infection. *J Virol* 2003; 77: 68—76
 - 13) Yeo W, Chan TC, Leung NW, et al. Hepatitis B virus reactivation in lymphoma patients with prior resolved hepatitis B undergoing anticancer therapy with or without rituximab. *J Clin Oncol* 2009; 27: 605—611
 - 14) Esteve M, Saro C, Gonzalez-Huix F, et al. Chronic hepatitis B reactivation following infliximab therapy in Crohn's disease patients: need for primary prophylaxis. *Gut* 2004; 53: 1363—1365
 - 15) Thio CL, Seaberg EC, Skolasky R Jr, et al. HIV-1, hepatitis B virus, and risk of liver-related mortality in the Multicenter Cohort Study (MACS). *Lancet* 2002; 360: 1921—1926
 - 16) Torres HA, Davila M. Reactivation of hepatitis B virus and hepatitis C in patients with cancer. *Nat Rev Clin Oncol* 2012; 24: 156—166
 - 17) Calabrese LH, Zein NN, Vassilopoulos D. Hepatitis B virus (HBV) reactivation with immunosuppressive therapy in rheumatic diseases: assessment and preventive strategies. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 983—989
 - 18) Kamatani Y, Wattanapokayakit S, Ochi H, et al. A genome-wide association study identifies variants in the HLA-DP locus associated with chronic hepatitis B in Asians. *Nat Genet* 2009; 41: 591—595
 - 19) Nishida N, Sawai H, Matsuura K, et al. Genome-wide association study confirming association of HLA-DP with protection against chronic hepatitis B and viral clearance in Japanese and Korean. *PLoS One* 2012; 7: e39175
 - 20) Kawai T, Akira S. Innate immune recognition of viral infection. *Nat Immunol* 2006; 7: 131—137
 - 21) Yoneyama M, Kikuchi M, Natsukawa T, et al. The RNA helicase RIG-I has an essential function in double-stranded RNA-induced innate antiviral responses. *Nat Immunol* 2004; 5: 730—737
 - 22) Godfrey DI, Uldrich AP, Baxter AG. NKT cells—an early warning system for HBV infection. *Nat Med* 2012; 18: 1014—1016
 - 23) Huang LM, Lu CY, Chen DS. Hepatitis B virus infection, its sequelae, and prevention by vaccination. *Curr Opin Immunol* 2011; 23: 237—243
 - 24) Zeissig S, Murata K, Sweet L, et al. Hepatitis B virus-induced lipid alterations contribute to natural killer T cell-dependent protective immunity. *Nat Med* 2012; 18: 1060—1068
 - 25) Bai A, Foreman J. The effect of proteasome inhibitor lactacystin on the presentation of transporter associated with antigen processing (TAP)-dependent and TAP-independent peptide epitopes by MHC class I molecules. *J Immunol* 1997; 159: 2139—2146
 - 26) Sijts AJ, Ruppert T, Rehmann B, et al. Efficient generation of a hepatitis B virus cytotoxic T lymphocyte epitope requires the structural features of immunoproteasomes. *J Exp Med* 2000; 19: 503—514
 - 27) Pamer E, Cresswell P. Mechanisms of MHC class I-restricted antigen processing. *Annu Rev Immunol* 1998; 16: 323—358
 - 28) Lauvau G, Kakimi K, Niedemann G, et al. Human transporters associated with antigen processing (TAP) select epitope precursor peptides for processing in the endoplasmic reticulum and presentation to T cells. *J Exp Med* 1999; 190: 1227—1240
 - 29) Chapman HA. Endosomal proteolysis and MHC class II function. *Curr Opin Immunol* 1998; 10: 93—102
 - 30) Celis E, Ou D, Otvos L. Proliferative and cytotoxic responses to a major antigenic determinant defined by synthetic peptides. *J Immunol* 1988; 140:

- 1808—1815
- 31) Mondelli M, Vergani GM, Alberti A, et al. Specificity of T lymphocyte cytotoxicity to autologous hepatocytes in chronic hepatitis B virus infection: Evidence that T cells are directed against HBV core antigen expressed on hepatocytes. *J Immunol* 1982; 129: 2773—2778
 - 32) Moriyama T, Guilhot S, Klopchin K, et al. Immunobiology and pathogenesis of hepatocellular injury in hepatitis B virus transgenic mice. *Science* 1990; 248: 361—364
 - 33) Ando K, Moriyama T, Guidotti LG, et al. Mechanisms of class I restricted immunopathology. A transgenic mouse model of fulminant hepatitis. *J Exp Med* 1993; 178: 1541—1554
 - 34) Guidotti LG, Ishikawa T, Hobbs MV, et al. Intracellular inactivation of the hepatitis B virus by cytotoxic lymphocytes. *Immunity* 1996; 4: 25—36
 - 35) Rehermann B, Lau D, Hoofnagle JH, et al. Cytotoxic T lymphocyte responsiveness after resolution of chronic hepatitis B virus infection. *J Clin Invest* 1996; 97: 1655—1665
 - 36) Penna A, Chisari FV, Bertoletti A, et al. Cytotoxic T lymphocytes recognize an HLA-A2-restricted epitope within the hepatitis B virus nucleocapsid antigen. *J Exp Med* 1991; 174: 1565—1570
 - 37) Nayersina R, Fowler P, Guilhot S, et al. HLA A2 restricted cytotoxic T lymphocytes responses to multiple hepatitis B surface antigen epitopes during hepatitis B virus infection. *J Immunol* 1993; 150: 4659—4671
 - 38) Rehermann B, Fowler P, Sidney J, et al. The cytotoxic T lymphocyte response to multiple hepatitis B virus polymerase epitopes during and after acute viral hepatitis. *J Exp Med* 1995; 181: 1047—1058
 - 39) Maini MK, Boni C, Ogg GS, et al. Direct ex vivo analysis of hepatitis B virus-specific CD8(+) T cells associated with the control of infection. *Gastroenterology* 1999; 117: 1386—1396
 - 40) Ferrari C, Bertoletti A, Penna A, et al. Identification of immunodominant T cell epitopes of the hepatitis B virus nucleocapsid antigen. *J Clin Invest* 1991; 88: 214—222
 - 41) Jung MC, Diepolder HM, Spengler U, et al. Activation of a heterogeneous hepatitis B (HB) core and e antigen specific CD4+T cell population during seroconversion to anti-HBe and anti-HBs in hepatitis B virus infection. *J Virol* 1995; 69: 3358—3368
 - 42) Missale G, Redeker A, Person J, et al. HLA-A31- and HLA-Aw68-restricted cytotoxic T cell responses to a single hepatitis B virus nucleocapsid envelope during acute viral hepatitis. *J Exp Med* 1993; 177: 751—762
 - 43) Mizukoshi E, Sidney J, Livingston B, et al. Cellular immune responses to the hepatitis B virus polymerase. *J Immunol* 2004; 173: 5863—5871
 - 44) Lutgehetmann M, Bornscheuer T, Volz T, et al. Hepatitis B virus limits response of human hepatocytes to interferon-alpha in chimeric mice. *Gastroenterology* 2011; 140: 2074—2083
 - 45) Belloni L, Alweiss L, Guerrieri F, et al. IFN-alpha inhibits HBV transcription and replication in cell culture and in humanized mice by targeting the epigenetic regulation of the nuclear cccDNA minichromosome. *J Clin Invest* 2012; 122: 529—537
 - 46) Wieland SF, Guidotti LG, Chisari FV. Intrahepatic induction of alpha/beta interferon eliminates viral RNA-containing capsids in hepatitis B virus transgenic mice. *J Virol* 2000; 74: 4165—4173
 - 47) Guidotti LG, Rochford R, Chung J, et al. Viral clearance without destruction of infected cells during acute HBV infection. *Science* 1999; 284: 825—829
 - 48) Wieland S, Thimme R, Purcell RH, et al. Genomic analysis of the host responses to hepatitis B virus infection. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101: 6669—6674
 - 49) Webster GJ, Reignat S, Mani MK, et al. Incubation phase of acute hepatitis B in man: dynamic of cellular immune mechanisms. *Hepatology* 2000; 32: 1117—1124
 - 50) Fiscaro P, Valdatta C, Boni C, et al. Early kinetics of innate and adaptive immune responses during hepatitis B virus infection. *Gut* 2009; 58: 974—982
 - 51) Guy CS, Mulrooney-Cousins PM, Churchill ND, et al. Intrahepatic expression of genes affiliated with innate and adaptive immune responses immediately after invasion and during acute infection with woodchuck hepadnavirus. *J Virol* 2008; 82: 8579—8591
 - 52) Kakimi K, Lane TE, Wieland S, et al. Blocking chemokine responsive to gamma-2 / interferon

- (IFN)-gamma inducible protein and monokine induced by IFN-gamma activity in vivo reduces the pathogenetic but not the antiviral potential of hepatitis B virus-specific cytotoxic T lymphocytes. *J Exp Med* 2001; 194: 1755—1766
- 53) Peppas D, Micco L, Javadi A, et al. Blockade of immunosuppressive cytokines restores NK cell antiviral function in chronic hepatitis B virus infection. *PLoS Pathog* 2010; 6: e1001227
- 54) Kimura K, Kakimi K, Wieland S, et al. Activated intrahepatic antigen-presenting cells inhibit hepatitis B virus replication in the liver of transgenic mice. *J Immunol* 2002; 169: 5188—5195
- 55) Uprichard SL, Wieland SF, Althage A, et al. Transcriptional and posttranscriptional control of hepatitis B virus gene expression. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100: 1310—1315
- 56) Isogawa M, Robek MD, Furuichi Y, et al. Toll-like receptor signaling inhibits hepatitis B virus replication in vivo. *J Virol* 2005; 79: 7269—7272
- 57) Wu J, Lu M, Trippler M, et al. Toll-like receptor-mediated control of HBV replication by nonparenchymal liver cells in mice. *Hepatology* 2007; 46: 1769—1778
- 58) Godfrey DI, MacDonald HR, Kronenberg M, et al. NKT cells: what's in a name? *Nat Rev Immunol* 2004; 4: 231—237
- 59) Taniguchi M, Harada M, Kojo S, et al. The regulatory role of Val4 NKT cells in innate and acquired immune response. *Annu Rev Immunol* 2003; 21: 483—513
- 60) Ohteki T, MacDonald HR. Major histocompatibility complex class I related molecules control the development of CD4⁺8⁻ and CD4⁻CD8⁻ subsets of natural killer 1.1⁺T cell receptor-alpha/beta⁺ cells in the liver of mice. *J Exp Med* 1994; 180: 699—704
- 61) Bendelac A, Rivera MN, Park SH, et al. Mouse CD1-specific NK1 T cells: Development, specificity, and function. *Annu Rev Immunol* 1997; 15: 535—562
- 62) Godfrey DI, Hammond KJL, Poulton LD, et al. NKT cells: facts, functions and fallacies. *Immunol Today* 2000; 21: 573—583
- 63) Kenna T, Mason LG, Porcelli SA, et al. NKT cells from normal and tumor-bearing human livers are phenotypically and functionally distinct from murine NKT cells. *J Immunol* 2003; 171: 1775—1779
- 64) Melian A, Beckman EM, Porcelli SA, et al. Antigen presentation by CD1 and MHC-encoded class I-like molecules. *Curr Opin Immunol* 1996; 8: 82—88
- 65) Blumberg RS, Gerdes D, Chott A, et al. Structure and function of the CD1 family of MHC-like cell surface proteins. *Immunol Rev* 1995; 147: 5—29
- 66) Burdin N, Kronenberg M. CD1-mediated immune response to glycolipids. *Curr Opin Immunol* 1999; 11: 326—331
- 67) Moody DB. Immunology: how a T cell sees sugar. *Nature* 2007; 448: 36—37
- 68) Barral DC, Brenner MB. CD1 antigen presentation: how it works. *Nat Rev Immunol* 2007; 7: 929—941
- 69) Moody DB, Zajonc DM, Wilson IA. Anatomy of CD1-lipid antigen complexes. *Nat Rev Immunol* 2005; 5: 387—399
- 70) Brossay LD, Jullien S, Cardell BC, et al. Mouse CD1 is mainly expressed on hematopoietic-derived cells. *J Immunol* 1997; 159: 1216—1224
- 71) Carraud C, Lee D, Donnars O, et al. Cutting edge: cross-talk between cells of the innate immune system: NKT cells rapidly activate NK cells. *J Immunol* 1999; 163: 4647—4650
- 72) Eberl G, Brawand P, MacDonald HR. Selective bystander proliferation of memory CD4⁺ and CD8⁺ T cells upon NKT or T cell activation. *J Immunol* 2000; 165: 4305—4311
- 73) Stober D, Jomantaite I, Schirmbeck R, et al. NKT cells provide help for dendritic cell-dependent priming of MHC class I-restricted CD8⁺ T cells in vivo. *J Immunol* 2003; 170: 2540—2548
- 74) Nishimura T, Kitamura H, Iwakabe K, et al. The interface between innate and acquired immunity: glycolipid antigen presentation by CD1d-expressing dendritic cells to NKT cells induced the differentiation of antigen-specific cytotoxic T lymphocytes. *Int Immunol* 2000; 12: 987—994
- 75) Tupin E, Kinjo Y, Kronenberg M. The unique role of natural killer T cells in the response to microorganisms. *Nat Rev Microbiol* 2007; 5: 405—417
- 76) Bendelac A, Savage PB, Teyton L. The biology of NKT cells. *Annu Rev Immunol* 2007; 25: 297—336
- 77) Godfrey DI, Kronenberg M. Going both ways: immune regulation via CD1d-dependent NKT cells. *J Clin Invest* 2004; 114: 1379—1388

- 78) Doherty DG, O'Farrelly C. Innate and adaptive lymphoid cells in the human liver. *Immunological Rev* 2000; 174: 5—20
- 79) Yoshimoto T, Bendelac A, Watson C, et al. Role of NK1.1⁺T cells in a T_{H2} response and in immunoglobulin E production. *Science* 1995; 270: 1845—1847
- 80) Arase H, Arase N, Saito T, et al. Interferon γ production by natural killer (NK) cells and NK1.1⁺T cells upon NKR-P1 cross-linking. *J Exp Med* 1996; 183: 2391—2396
- 81) Bendelac A, Lantz O, Quimby M, et al. CD1 recognition by mouse NK1⁺T lymphocytes. *Science* 1995; 268: 863—865
- 82) Cui J, Shin T, Kawano T, et al. Requirement for Valpha14NKT cells in IL-12-mediated rejection of tumors. *Science* 1997; 278: 1623—1626
- 83) Metelitsa LS, Naidenko OV, Kant A, et al. Human NKT cells mediate antitumor cytotoxicity directly by recognizing target cell CD1d with bound ligand or indirectly by producing IL-2 to activate NK cells. *J Immunol* 2001; 167: 3114—3122
- 84) Leite-de-Moraes MC, Herbelin A, Gouarin C, et al. Fas/Fas ligand interactions promote activation-induced cell death of NK T lymphocytes. *J Immunol* 2000; 165: 4367—4371
- 85) 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
- 86) Brossay L, Naidenko O, Burdin N, et al. Structural requirements for galactosylceramide recognition by CD1-restricted NKT cells. *J Immunol* 1998; 161: 5124—5128
- 87) Bertolotti A, Ferrari C. Kinetics of the immune response during HBV and HCV infection. *Hepatology* 2003; 38: 4—13
- 88) Rehmann B, Nascimbeni M. Immunology of hepatitis B virus and hepatitis C virus infection. *Nat Rev Immunol* 2005; 5: 215—219
- 89) Baron JL, Gardiner L, Nishimura S, et al. Activation of a nonclassical NKT cell subset in a transgenic mouse model of hepatitis B virus infection. *Immunity* 2002; 16: 583—594
- 90) Vilarinho S, Ogasawara K, Nishimura S, et al. Blockade of NKG2D on NKT cells prevents hepatitis and the acute immune response to hepatitis B virus. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104: 18187—18192
- 91) Sprinzl MF, Oberwinkler H, Schaller H, et al. Transfer of hepatitis B virus genome by adenovirus vectors into cultured cells and mice: crossing the species barrier. *J Virol* 2001; 75: 5108—5118
- 92) von Freyend MJ, Unterqasser A, Arzberger S, et al. Sequential control of hepatitis B virus in a mouse model of acute, self-resolving hepatitis B. *J Viral Hepat* 2011; 18: 216—226
- 93) Kakimi K, Guidotti LG, Koezuka Y, et al. Natural killer T cell activation inhibits hepatitis B virus replication in vivo. *J Exp Med* 2000; 192: 921—930
- 94) Kimura K, Kakimi K, Wieland S, et al. Interleukin-18 inhibits hepatitis B virus replication in the livers of transgenic mice. *J Virol* 2002; 76: 10702—10707
- 95) Ko SY, Ko HJ, Chang WS, et al. Alpha-galactosylceramide can act as a nasal vaccine adjuvant inducing protective immune responses against viral infection and tumor. *J Immunol* 2005; 175: 3309—3317
- 96) Ito H, Ando K, Ishikawa T, et al. Role of Valpha14⁺NKT cells in the development of hepatitis B virus-specific CTL: activation of Valpha14⁺NKT cells promotes the breakage of CTL tolerance. *Int Immunol* 2008; 20: 869—879
- 97) Fox LM, Cox DG, Lockridge JL, et al. Recognition of lyso-phospholipids by human natural killer T lymphocytes. *PLoS Biol* 2009; 7: e1000228
- 98) Cox D, Fox L, Tian R, et al. Determination of cellular lipids bound to human CD1d molecules. *PLoS One* 2009; 4: e5325
- 99) Ni Z, Okeley NM, Smart BP, et al. Intracellular actions of group IIA secreted phospholipase A2 and group IVA cytosolic phospholipase A2 contribute to arachidonic acid release and prostaglandin production in rat gastric mucosal cells and transfected human embryonic kidney cells. *J Biol Chem* 2006; 282: 16245—16255
- 100) Ito M, Ishikawa Y, Kiguchi H, et al. Distribution of type V secretory phospholipase A2 expression in human hepatocytes damaged by liver disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2004; 19: 1140—1149
- 101) Masuda S, Murakami M, Ishikawa Y, et al. Diverse cellular localizations of secretory phospholipase A2 enzymes in several human tissues. *Biochim Bio-*

- phys Acta 2005; 1736: 200—210
- 102) Brozovic S, Nagaishi T, Yoshida M, et al. CD1 d function is regulated by microsomal triglyceride transfer protein. *Nat Med* 2004; 10: 535—539
- 103) Kaser A, Hava DL, Dougan SK, et al. Microsomal triglyceride transfer protein regulates endogenous and exogenous antigen presentation by group 1 CD1 molecule. *Eur J Immunol* 2008; 38: 2351—2359
- 104) Dougan SK, Salas A, Rava P, et al. Microsomal triglyceride transfer protein lipidation and control on antigen-presenting cells. *J Exp Med* 2005; 202: 529—539
- 105) Cerundolo V, Silk JD, Masri SH, et al. Harnessing invariant NKT cells in vaccination strategies. *Nat Rev Immunol* 2009; 9: 28—38
- 106) Woltman AM, Ter Borg MJ, Binda RS, et al. Alpha-galactosylceramide in chronic hepatitis B infection: results from a randomized placebo-controlled phase I/II trial. *Antivir Ther* 2009; 14: 809—818
- 107) Jiang X, Zhang M, Lai Q, et al. Restored circulating invariant NKT cells are associated with viral control in patients with chronic hepatitis B. *PLoS One* 2011; 6: e28871

Pivotal role of immune responses in hepatitis B virus infection, with special reference to NKT cells

Kazumoto Murata*

Key words: acute hepatitis B innate immunity adaptive immunity NKT cells
lipid antigen

Kanzo 2013; 54: 7—18

The Research Center for Hepatitis & Immunology, Kohnodai Hospital, National Center for Global Health and Medicine

*Corresponding author: dmurata@hospk.ncgm.go.jp

© 2013 The Japan Society of Hepatology

厚生労働科学研究費補助金 肝炎等克服緊急対策研究事業
がん化学療法及び免疫抑制療法中の
B型肝炎ウイルス再活性化予防対策法の確立を目指した
ウイルス要因と宿主要因の包括的研究
(H24 ー肝炎ー一般ー 004)
平成 24 年度 総括・分担研究報告書

発行日 平成 25(2013)年 3 月
発行者 「がん化学療法及び免疫抑制療法中の B 型肝炎ウイルス再活性化
予防対策法の確立を目指したウイルス要因と宿主要因の包括的研究」
研究代表者 溝上 雅史
発行所 国立国際医療研究センター 肝炎・免疫研究センター
〒 272-8516 千葉県市川市国府台 1-7-1
TEL : 047-372-3501 FAX : 047-375-4766

