

生体防御は個体発生を繰り返す : γ δ 型T細胞と感染防御

吉開, 泰信

九州大学生体防御医学研究所附属感染ネットワーク研究センター感染制御学分野

<https://doi.org/10.15017/1929750>

出版情報 : 福岡醫學雑誌. 108 (10/11), pp.230-236, 2017-11-25. 福岡医学会
バージョン :
権利関係 :



総 説

生体防御は個体発生を繰り返す — $\gamma\delta$ 型 T 細胞と感染防御 —

九州大学生体防御医学研究所附属感染ネットワーク研究センター
感染制御学分野

吉 開 泰 信

はじめに

微生物の侵入に対して、まず好中球、マクロファージなどの原始的な食細胞を中心とした自然免疫で防御し、さらにより進化した抗原特異的 T リンパ球、B リンパ球による獲得免疫で最終的に撃退する。我々は「感染防御機構は個体発生を繰り返す」という研究理念のもとに免疫系の個体発生機構と感染防御機構を並行して研究をすすめている。その過程で、胎生期の早期の胸腺で機能分化し、末梢ではクローン増殖なしに T 細胞レセプター (T cell receptor: TCR) 刺激やサイトカイン単独で活性化され、エフェクター分子を発現して、感染早期の防御に関与する $\gamma\delta$ 型 T 細胞を見いだした。この $\gamma\delta$ 型 T 細胞は、獲得免疫の司令塔である $\alpha\beta$ 型 T 細胞と異なり、自然免疫により近い T 細胞 (自然免疫 T 細胞 innate T cells) と考えている。本稿では自然免疫 $\gamma\delta$ 型 T 細胞の個体発生と細菌感染防御機構での役割について、我々の最近の成果を紹介する。

1. $\gamma\delta$ 型 T 細胞の個体発生

1) 胸腺での分化経路

T 細胞の抗原レセプター (TCR) は α 鎖と β 鎖からなるヘテロダイマーと γ 鎖と δ 鎖からなるヘテロダイマーの 2 種類からなり、共に胸腺で分化する過程で、V, D, J 遺伝子再編成によって産生される。 $\alpha\beta$ 型 T 細胞前駆細胞は、CD4, CD8 分子をともに発現していないダブルネガティブ胸腺細胞 (double negative thymocyte: DN) から、CD4, CD8 が発現するダブルポジティブ胸腺細胞 (double positive thymocyte: DP) となり、CD4 または CD8 single positive thymocytes (SP) と分化成熟して、末梢リンパ組織へ移行する。 $\alpha\beta$ 型 T 細胞は末梢で外来抗原に出会ってクローン増殖して、初めてサイトカイン産生能や細胞傷害活性を有するエフェクター細胞となる。一方、我々は $\gamma\delta$ 型 T 細胞が胎生期の胸腺で分化する過程で、外来抗原に出会う前からすでに interleukin (IL)-17A または intefreon (IFN- γ) 産生能を有することを見いだした。これらの $\gamma\delta$ 型 T 細胞は、胎生期に胸腺の DP のステージを経ず、DN のステージから直接分化する¹⁾²⁾。DN はその分化段階で最も未分化な DN1 (CD44^{high}CD25⁻CD117 (kit)^{high}) から、DN2 (CD44^{high}CD25⁺CD117⁺)、DN3 (CD44^{low}CD25⁺CD117⁻)、DN4 (CD44^{low}CD25⁻CD117⁻) と分化する。我々は胎生期胸腺の DN 細胞を CD44^{high}CD25⁻CD117⁺ (DN1)、CD44^{high}CD25⁺CD117⁺ (DN2)、CD44^{low}CD25⁺CD117⁻ (DN3) にわけてソーティングして、ストロマ細胞株 (TSt4-DLL4) を用いて in vitro 培養系で解析した。その結果、DN2 から分化した $\gamma\delta$ 型 T 細胞は IFN- γ と IL-17 産生型にともに分化できるが、DN3 から分化できるのは IFN- γ 産生型だけであった。DN2 ステージはさらに CD117 の発現によって CD117^{high} の DN2a と CD117^{med} の DN2b ステージにわけられる。転写因子 B-cell leukemia/lymphoma 11B (Bcl11b) はこの DN2a から DN2b への分化に必須の転写因子である。我々は Bcl11b ノックアウト

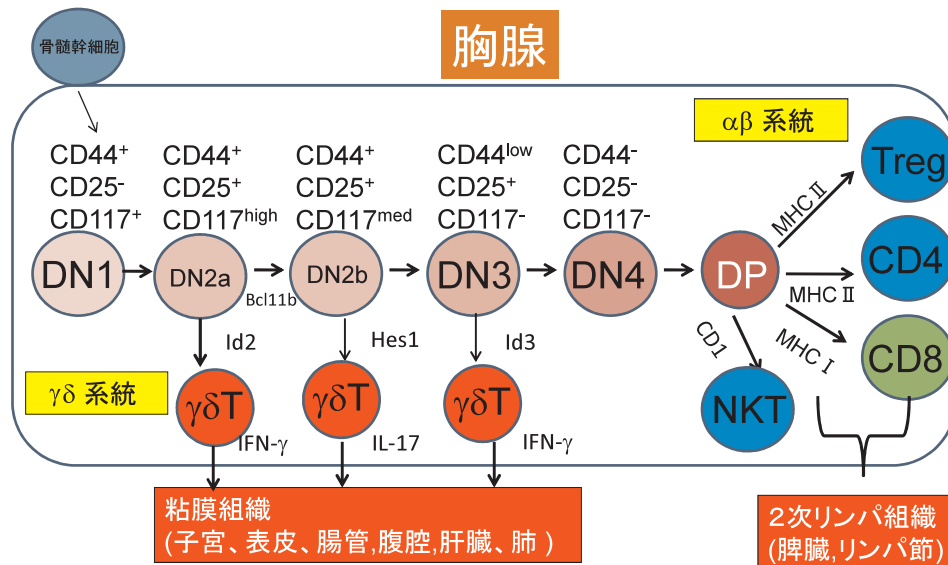


図1 自然免疫 $\gamma\delta$ 型T細胞はダブルネガティブ胸腺細胞から直接分化する。

IL-17A産生 $\gamma\delta$ 型T細胞はDN2bのステージから直接分化する。一方、IFN- γ 産生 $\gamma\delta$ 型T細胞にはDN2aから直接分化する $\gamma\delta$ 型T細胞とDN3から分化する $\gamma\delta$ 型T細胞の2種類が存在する。

DP: double positive DN: double negative

(KO) マウスでの胸腺でも $\gamma\delta$ 型T細胞は分化できることを見いだした。しかしこの $\gamma\delta$ 型T細胞はIFN- γ 産生型細胞であり、IL-17A産生型細胞には分化できないことがわかった。Bcl11bKOマウスでの胸腺で分化するIFN- γ 産生型細胞はCD5陰性、NK1.1陽性で転写因子PLZF (Kruppel-like transcription factor promyelocytic leukemia zinc finger) と転写調整因子ID2 (Inhibitor of DNA binding) の発現が高い。一方、Bcl11b依存性にDN3ステージを経て分化するIFN- γ 産生 $\gamma\delta$ 型T細胞はCD5⁺NK1.1⁻PLZF-ID3⁺の特徴を有する。IFN- γ 産生 $\gamma\delta$ 型T細胞にはDN2aから直接分化する $\gamma\delta$ 型T細胞とDN3から分化する $\gamma\delta$ 型T細胞の2種類が存在することになる。一方、IL-17産生 $\gamma\delta$ 型T細胞はDN2bのステージからBcl11b依存性に直接分化するID3⁺PLZF⁻タイプということがわかった (図1)³⁾。

2) Notch シグナルと $\gamma\delta$ 型T細胞の分化と維持機構

$\gamma\delta$ 型T細胞クローンを作製し、網羅的に遺伝子発現解析を行った結果、Notchシグナルのターゲット分子のひとつであるHES1の発現がIL-17A産生 $\gamma\delta$ 型T細胞クローンに特異的に高かった。HES1KOマウスではIL-17A産生 $\gamma\delta$ 型T細胞の胎児胸腺での分化が著しく低下していたが、IFN- γ 産生 $\gamma\delta$ 型T細胞には変化はなかった。逆にHES1の過剰発現により $\gamma\delta$ 型T細胞からのIL-17A産生が誘導された。以上の結果からIL-17A産生 $\gamma\delta$ 型T細胞の胸腺での機能分化にはNotch-HES1経路が必須であることが明らかになった⁴⁾。 $\gamma\delta$ 型T細胞の分化、維持におけるNotch経路の更なる役割を理解するために、Notch標的遺伝子の網羅的遺伝子解析を行い、Notch経路によって活性化するIL-7受容体(R) α の新規プロモーター部位を同定した。恒常的なNotchシグナルは、試験管内だけでなく生体内においても $\gamma\delta$ 型T細胞上のIL-7R α 発現を誘導する能力を有した。一方でNotchシグナル下流の転写因子のRBP-J κ の条件付き遺伝子破壊は、 $\gamma\delta$ 型T細胞によるIL-7R α 発現を抑制し、末梢組織でのIL-7R α ^{high}IL-17産生 $\gamma\delta$ 型T細胞の貯蔵量を選択的に減少させた。IL-7R α KOマウスではTCR γ 鎖遺伝子の再構成が起らないので、既に作成しているTCR $\gamma\delta$ 鎖トランスジェニック(Tg)マウスとかけあわせて分化してきた $\gamma\delta$ 型T細胞の機能を末梢組織で検討したところ、IFN- γ 産生 $\gamma\delta$ 型T細胞は検出できたが、IL-17A産生 $\gamma\delta$ 型T細胞は検出できなかった。成体マウスでは、IL-7R α を介したシグナルの欠如によって

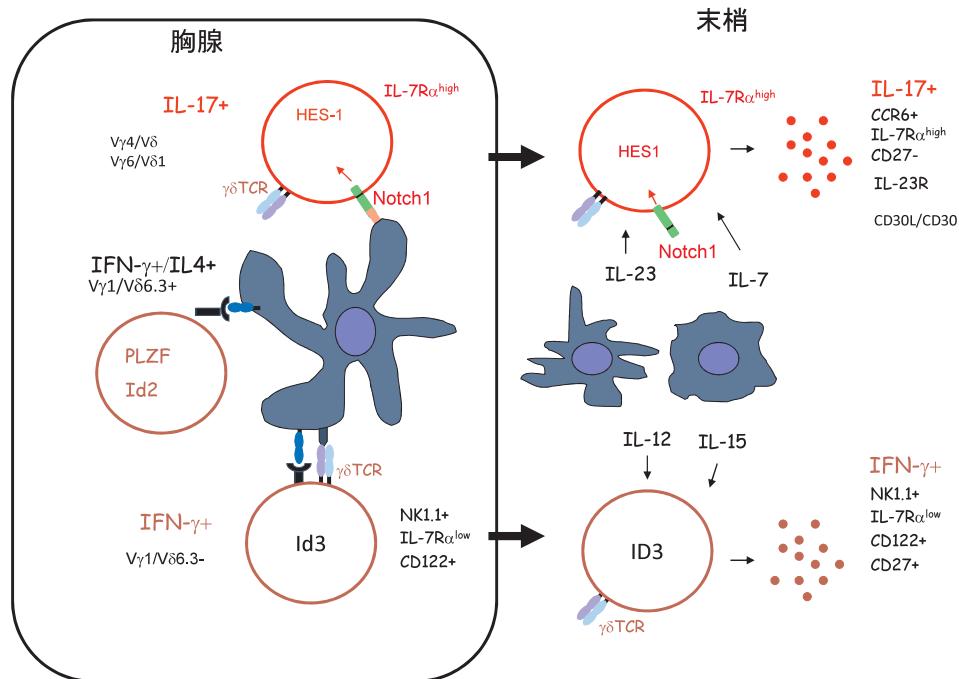


図2 自然免疫 $\gamma\delta$ 型T細胞の特徴

IFN- γ 産生 $\gamma\delta$ 型T細胞の維持と活性化にはIL-15が必要であり、IL-17産生型 $\gamma\delta$ 型T細胞の分化にはNotchシグナルの下流のHES-1とIL-7R α 、維持と活性化にはIL-7、CD30Lが必要である。

IL-17A産生 $\gamma\delta$ 型T細胞は維持されないことがわかった。以上、我々の結果により、Notch-RBP-J κ -IL-7R α 経路とIL-7のIL-17産生 $\gamma\delta$ 型T細胞の維持に対する新たな役割が明らかとなった⁵⁾。

一方、IFN- γ 産生 $\gamma\delta$ 型T細胞は高いレベルのIL-2R β (CD122)を発現しており、IL-15KOマウスで減少して、IL-15Tgマウスで増加していたことから、IL-15がIFN- γ 産生 $\gamma\delta$ 型T細胞の末梢での維持に重要であると考えられた (図2)²⁾⁶⁾。

2. $\gamma\delta$ 型T細胞の感染防御機構

IFN- γ 産生Th1細胞が感染防御の主たる役割を担う細胞内寄生性細菌の牛型結核菌 (*Mycobacterium bovis* bacille Calmette-Guerin BCG), リステリア (*Listeria monocytogenes*), サルモネラ (*Salmonella choleraesuis*) 感染早期では、IFN- γ 産生 $\gamma\delta$ 型T細胞が感染防御に働く^{7)~12)}。Bcl11bが発現する前のDN2a細胞のステージから直接分化するCD5⁻NK1.1⁺ $\gamma\delta$ 型T細胞とBcl11b依存的にDN3細胞のステージから分化するCD5⁺NK1.1⁻ $\gamma\delta$ 型T細胞の2種類が存在することはすでに述べた。これらのCD5⁻NK1.1⁺ $\gamma\delta$ 型T細胞とCD5⁺NK1.1⁻ $\gamma\delta$ 型T細胞の末梢 (肝臓) での役割をリステリア菌感染症モデルで調べたところ、早い段階で分化するCD5⁻NK1.1⁺ $\gamma\delta$ 型T細胞がCD5⁺NK1.1⁻ $\gamma\delta$ 型T細胞より早いステージで感染防御に働くことを示した。胎生期胸腺で機能分化する自然免疫 (innate) $\gamma\delta$ 型T細胞なかに、さらに原始的 (primitive) な $\gamma\delta$ 型T細胞が存在することが明らかとなった (図3)¹³⁾。

IL-17A産生 $\gamma\delta$ 型T細胞はケモカインCCL20, G-CSFを上皮系細胞から産生させ好中球浸潤を誘導して、細胞外寄生性細菌として大腸菌 (*Escherichia coli*) や肺炎桿菌 (*Klebsiella pneumoniae*) などに代表される細胞外寄生性細菌感染に対して感染防御に関わっている^{14)~18)}。我々はIL-17A産生細胞を様々な年齢のナイーブマウスの肺において調べたところ、若い年齢のマウスでよりIL-17A産生 $\gamma\delta$ 型T細胞の頻度が高いことを見出した。3週齢および8-12週齢のマウスを用いて、肺炎桿菌感染症に対するIL-17A産生 $\gamma\delta$ 型T細胞の感染防御における役割を比較した。IL-17AKOマウスでは、年齢に関係なく肺炎桿菌に

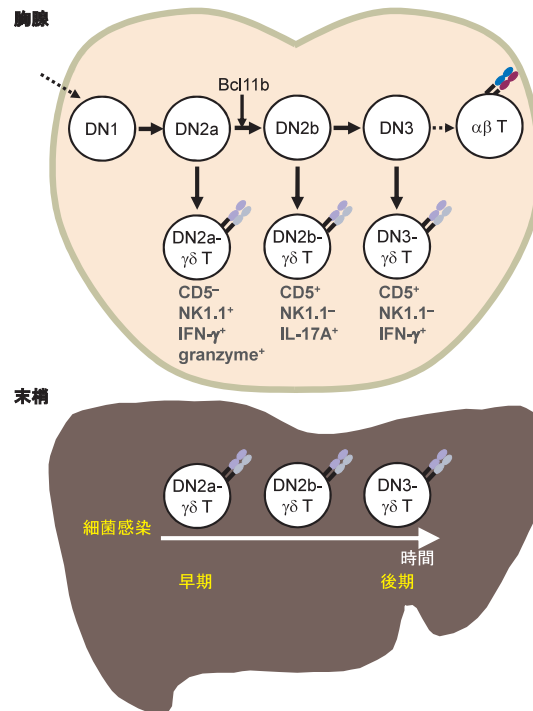


図3 生体防御は個体発生を繰り返す

胸腺で段階的に分化するそれぞれの $\gamma\delta$ 型T細胞は細菌感染時でもその発生の順に出現して防御に当たる。早い段階で分化する $CD5^-NK1.1^+\gamma\delta$ 型T細胞が $CD5^+NK1.1^-\gamma\delta$ 型T細胞より早いステージで感染防御に働く。

対し高い死亡率で感染感受性を示した。 $\gamma\delta$ 型T細胞KOマウス、 $V\gamma 4/6T$ 細胞KOマウス及び $V\delta 1T$ 細胞KOマウスでは、若い年齢のマウスで肺炎桿菌に対し感受性を示した。一方IL-23p19KOマウスでは、成体マウスにおいて高い感受性を示した。若い年齢のマウスの肺炎桿菌感染後の肺において、単一の $V\gamma 6/V\delta 1$ 遺伝子を発現しているIL-17A産生 $\gamma\delta$ 型T細胞がIL-17A産生 $V\gamma 4\gamma\delta$ 型T細胞より優勢であった。IL-17A産生 $V\gamma 6\gamma\delta$ 型T細胞は活性化の細胞表面マーカーであるCD69を発現しており、IL-23に依存しない機序で活性化した。一方、IL-17A産生 $V\gamma 4\gamma\delta$ 型T細胞はCD69を発現しておらず、IL-23受容体を発現しており、IL-23依存的に増殖した。これらの結果から、2種類のIL-17A産生 $\gamma\delta$ 型T細胞が肺炎桿菌感染症に対する宿主防御において、IL-23依存性または非依存性の機構によって活性化されていることが示唆された。

BCGやリステリア感染でも $\gamma\delta$ 型T細胞由来のIL-17Aが感染防御に働く^{19)~21)}。この場合、IL-17Aの好中球浸潤誘導能のみならず、 β デフェンシンなどの抗菌ペプチドの誘導や肉芽腫形成を誘導する機能が関与している。CD30 ligand (CD30L)とそのレセプターであるCD30は、それぞれTNFスーパーファミリー、TNFRスーパーファミリーに属しており、ともに活性化T細胞に発現することが知られている。我々はCD30L/CD30を介したシグナルはIL-17A産生 $\gamma\delta$ 型細胞の活性化に重要であることを明らかにした。CD30L KOマウスにリステリアまたはBCGを腹腔内接種したところ、CD30L KOマウスでは感染後早期(リステリアでは3日目、BCGでは7日目)の腹腔内での菌排除能が有意に低下していた。CD30L欠損マウスでは、感染早期の腹腔内のIL-17の低下が見られ、IL-17産生 $V\gamma 6\gamma\delta$ 型T細胞が有意に減少していた。抗CD30アゴニスト抗体投与によりCD30L欠損マウスの感染早期で低下していた菌排除能が回復した。一方で、野生型マウスに可溶性CD30-免疫グロブリン融合蛋白(CD30-Ig)を投与してCD30L/CD30シグナルを阻害すると感染早期の菌排除能が低下した。CD30/CD30Lを介したシグナルは、

自然免疫 IL-17 産生 $\gamma\delta$ 型 T 細胞, とくに V γ 6T 細胞の末梢組織での維持と細菌感染早期に自然免疫反応の一部として働く IL-17 産生 $\gamma\delta$ 型 T 細胞の活性化に重要な働きをすることが明らかとなった¹⁹⁾²⁰⁾.

真菌で感染防御に重要な IL-17A は $\alpha\beta$ 型 Th17 細胞からが主体と考えられるが, カンジダ (*Candida albicans*) の肺での感染早期では $\gamma\delta$ 型 T 細胞由来の IL-17A は防御的に働く²²⁾. IL-17 産生 $\gamma\delta$ 型 T 細胞からの IL-17A 産生は, $\gamma\delta$ 型 T 細胞自身による抗原の認識によるだけでなく炎症局所において産生される IL-23 により誘導される. 病原体関連分子パターン (pathogen-associated molecular patterns: PAMPS) によって感染早期に産生される IL-23 に反応して $\gamma\delta$ 型 T 細胞が IL-17A を産生することで, 粘膜の感染初期防御に関わると考えられる.

おわりに

ケッフェルの「個体発生は系統発生を繰り返す」を個体レベルに当てはめた場合, 「生体防御は個体発生を繰り返す」こととなる. パイエル板の個体発生では, TNF レセプターファミリーであるリンホトキシン B レセプターからのシグナルによって間葉系細胞から産生されるケモカインや ICAM-1 などの接着分子の発現を介して, IL-7 レセプター α 鎖を有するリンパ球系細胞の集合により始まることが明らかとなってきた. これは感染などで惹起される一連の炎症反応 = 生体防御機構, そのものを想定させる. 生体防御機構が個体発生をくり返す典型的な例であろう. 近年の個体発生の早期に分化してくる自然免疫リンパ球 (innate lymphocytes) と呼ばれる新しい細胞群の発見は, 自然免疫と獲得免疫との橋渡しの役割を担う新しい感染防御機構の存在を示唆する. 自然免疫 T 細胞である $\gamma\delta$ 型 T 細胞の個体発生や感染防御機構の検討によって, 「生体防御は個体発生を繰り返す」という概念が明確になったと考えている.

参 考 文 献

- 1) Yoshikai Y, Reis MD and Mak TW : Athymic mice express a high level of functional γ -chain but greatly reduced levels of α - and β -chain T-cell receptor messages. *Nature* 324 : 482-485, 1986.
- 2) Shibata K, Yamada H, Nakamura R, Sun X, Itsumi M and Yoshikai Y : Identification of CD25⁺ gamma delta T cells as fetal thymus-derived naturally occurring IL-17 producers. *J Immunol* 181 : 5940-5947, 2008.
- 3) Shibata K, Yamada H, Nakamura M, Hatano S, Katsuragi Y, Kominami R and Yoshikai Y : IFN- γ -producing and IL-17-producing $\gamma\delta$ T cells differentiate at distinct developmental stages in murine fetal thymus. *J Immunol* 192 : 2210-2218, 2014.
- 4) Shibata K, Yamada H, Sato T, Dejima T, Nakamura M, Ikawa T, Hara H, Yamasaki S, Kageyama R, Iwakura Y, Kawamoto H, Toh H and Yoshikai Y : Notch-Hes1 pathway is required for the development of IL-17-producing $\gamma\delta$ T cells. *Blood* 118 : 586-593, 2011.
- 5) Nakamura M, Shibata K, Hatano S, Sato T, Ohkawa Y, Yamada H, Ikuta K and Yoshikai Y : A genome-wide analysis identifies a notch-RBP-J κ -IL-7R α axis that controls IL-17-producing $\gamma\delta$ T cell homeostasis in mice. *J Immunol* 194 : 243-251, 2015.
- 6) Nishimura H, Yajima T, Naiki Y, Tsunobuchi H, Umemura M, Itano K, Matsuguchi T, Suzuki M, Ohashi PS and Yoshikai Y : Differential roles of interleukin 15 mRNA isoforms generated by alternative splicing in immune responses in vivo. *J Exp Med* 191 : 157-170, 2000.
- 7) Ohga S, Yoshikai Y, Takeda Y, Hiromatsu K and Nomoto K : Sequential appearance of γ/δ - and α/β -bearing T cells in the peritoneal cavity during an i.p. infection with *Listeria monocytogenes*. *Eur J Immunol* 20 : 533-538, 1990.
- 8) Hiromatsu K, Yoshikai Y, Matsuzaki G, Ohga S, Muramori K, Matsumoto K, Bluestone JA and Nomoto K : A protective role of γ/δ T cells in primary infection with *Listeria monocytogenes* in mice. *J Exp Med* 175 : 49-56, 1992.
- 9) Inoue T, Yoshikai Y, Matsuzaki G and Nomoto K : Early appearing γ/δ -bearing T cells during infection with Calmette Guérin bacillus. *J Immunol* 146 : 2754-2762, 1991.
- 10) Emoto M, Danbara H and Yoshikai Y : Induction of γ/δ T cells in murine salmonellosis by an avirulent but not by a virulent strain of *Salmonella choleraesuis*. *J Exp Med* 176 : 363-372, 1992.
- 11) Nishimura H, Hiromatsu K, Kobayashi N, Grabstein KH, Paxton R, Sugamura K, Bluestone JA and Yoshikai Y :

- IL-15 is a novel growth factor for murine $\gamma\delta$ T cells induced by Salmonella infection. J Immunol 156 : 663-669, 1996.
- 12) Nishimura H, Washizu J, Naiki Y, Hara T, Fukui Y, Sasazuki T and Yoshikai Y : MHC class II-dependent NK1.1⁺ $\gamma\delta$ T cells are induced in mice by Salmonella infection. J Immunol 162 : 1573-1581, 1999.
 - 13) Hatano S, Murakami T, Noguchi N, Yamada H, and Yoshikai Y : CD5⁻NK1.1⁺ $\gamma\delta$ T cells that develop in a Bcl11b-independent manner participate in early protection against infection. Cell Reports 21 : 1191-1202, 2017.
 - 14) Tagawa T, Nishimura H, Yajima T, Hara H, Kishihara K, Matsuzaki G, Yoshino I, Maehara Y and Yoshikai Y : V δ 1⁺ $\gamma\delta$ T cells producing CC chemokines may bridge a gap between neutrophils and macrophages in innate immunity during *Escherichia coli* infection in mice. J Immunol 173 : 5156-5164, 2004.
 - 15) Mokuno Y, Matsuguchi T, Takano M, Nishimura H, Washizu J, Ogawa T, Takeuchi O, Akira S, Nimura Y and Yoshikai Y : Expression of toll-like receptor 2 on $\gamma\delta$ T cells bearing invariant V gamma 6/V delta 1 induced by *Escherichia coli* infection in mice. J Immunol 165 : 931-940, 2000.
 - 16) Shibata K, Yamada H, Hara H, Kishihara K and Yoshikai Y : Resident Vdelta1⁺ gammadelta T cells control early infiltration of neutrophils after *Escherichia coli* infection via IL-17 production. J Immunol 178 : 4466-4472, 2007.
 - 17) Nakamura R, Shibata K, Yamada H, Shimoda K, Nakayama K and Yoshikai Y : Tyk2-signaling plays an important role in host defense against *Escherichia coli* through IL-23-induced IL-17 production by $\gamma\delta$ T cells. J Immunol 181 : 2071-2075, 2008.
 - 18) Murakami T, Hatano S, Yamada H, Iwakura Y and Yoshikai Y : Two Types of Interleukin 17A-producing $\gamma\delta$ T cells in protection against pulmonary infection with *Klebsiella pneumoniae*. J Infect Dis 214 : 1752-1761, 2016.
 - 19) Sun X, Shibata K, Yamada H, Guo Y, Muta H, Podack ER and Yoshikai Y : CD30L/CD30 is critical for maintenance of IL-17A-producing $\gamma\delta$ T cells bearing V γ 6 in mucosa-associated tissues in mice. Mucosal Immunology 6 : 1191-1201, 2013.
 - 20) Guo Y, Sun X, Shibata K, Yamada H, Muta H, Podack ER and Yoshikai Y : CD30 is required for activation of a unique subset of interleukin-17A-producing $\gamma\delta$ T cells in innate immunity against *Mycobacterium bovis* Bacillus Calmette- Guérin infection. Infect Immun 81 : 3923-3934, 2013.
 - 21) Takeuchi A, Dejima T, Yamada H, Shibata K, Nakamura R, Eto M, Nakatani T, Naito S and Yoshikai Y : IL-17 production by $\gamma\delta$ T cells is important for the antitumor effect of *Mycobacterium bovis* bacillus Calmette-Guérin treatment against bladder cancer. Eur J Immunol 41 : 246-251, 2011.
 - 22) Dejima T, Shibata K, Yamada H, Hara H, Iwakura Y, Naito S and Yoshikai Y : Protective role of naturally occurring interleukin-17A-producing $\gamma\delta$ T cells in the lung at the early stage of systemic candidiasis in mice. Infect Immun 79 : 4503-4510, 2011.

(特に重要な文献については、番号をゴシック体で表記している.)

著者プロフィール

吉開 泰信 (よしかい やすのぶ)

九州大学教授 (生体防御医学研究所感染制御学分野) 医学博士

◆**略歴** : 1952 年福岡県に生まれる。1977 年, 九州大学医学部卒業。1982 年, 九州大学大学院医学系研究科修了。1983 年, トロント大学オンタリオ癌研究所・MRC 研究員。1989 年, 九州大学生体防御医学研究所・助教授 (免疫学部門)。1991 年, 名古屋大学医学部・教授 (生体防御学部門)。2002 年-現在, 九州大学生体防御医学研究所・教授 (感染制御学分野)。

◆**研究テーマ** : $\gamma\delta$ 型 T 細胞の分化と生体防御機構を研究

ケッフェルの「個体発生は系統発生を繰り返す」を個体レベルに当てはめた場合, 「生体防御は個体発生を繰り返す」こととなる。個体発生の早期に分化してくる自然免疫 T 細胞と呼ばれる新しい細胞群の発見は, 自然免疫と獲得免疫との橋渡しの役割を担う新しい生体防御機構の存在を示唆する。自然免疫 T 細胞の代表である $\gamma\delta$ 型 T 細胞の個体発生と生体防御機構の研究によって, 「生体防御は個体発生を繰り返す」という概念を明確にしたい。

◆**趣味/甲斐性** : なし

The Roles of $\gamma\delta$ T Cells in Host Defense Against Microbial Infection

Yasunobu YOSHIKAI

Division of Host Defense, Medical Institute of Bioregulation, Kyushu University

Abstract

In the thymus, two types of T cells develop: $\gamma\delta$ T cell receptor (TCR)-positive cells, which develop from the $CD4^-CD8^-$ double-negative (DN) stage, whereas cell populations that enter the $CD4^+CD8^+$ double-positive (DP) stage become $\alpha\beta$ T cells. Unlike conventional $\alpha\beta$ T cells, which are exported from the thymus as naïve cells and acquire effector functions upon encountering antigen in the periphery, $\gamma\delta$ T cells are functionally committed to forming effector cells that produce inflammatory cytokines such as interferon (IFN)- γ and interleukin (IL)-17 and mount cytotoxic responses upon activation within the thymus and are disproportionately distributed within mucosal epithelia such as reproductive tracks, intestine and skin. These features allow $\gamma\delta$ T cells to respond to antigens quickly without clonal expansion and function as the first line of host defense against microbial infection. Thereby I call the $\gamma\delta$ T cells “primitive T cells”. I propose, a hypothesis “host defense recapitulates ontogeny” on the basis of research on the $\gamma\delta$ T cells as primitive T cells and challenge the conventional immunological paradigm to be sub-classified into innate and adaptive immunity.

Key Words : $\gamma\delta$ T cells, development, host defense, bacterial infection