

2008年7月11日

独立行政法人 理化学研究所

T細胞の過剰な活性化を抑制する新規メカニズムを発見

- T細胞受容体複合体の分解機構が世界で初めて明らかに -

細菌やウイルスなどの異物を見つけ、排除してしまう免疫システムは、私たちの生命を守る機能として重要な役割を担っています。この免疫システムの司令塔として活躍しているのがT細胞で、その働きが弱いと異物が侵入して生命を脅かし、逆に働きが過剰になるとアレルギー反応や、自らの生体を組織しているさまざまな細胞を攻撃する自己免疫疾患を引き起こします。T細胞が免疫の健全な司令塔として働くためには、常に微妙なバランスを維持する機構が欠かせません。

体内に異物が侵入すると、免疫信号がT細胞受容体複合体(TCR)に伝わり、T細胞が活性化し始めます。T細胞は活性化すると、TCRを速やかに細胞内に取り込み、細胞内小器官のリソソームに存在している分解酵素で分解し、細胞膜上のTCR量を減らします。このTCR分解機構が、T細胞の過剰な活性化を抑制し、微妙なバランスを維持することが知られていますが、その詳細なメカニズムは謎のままでした。

免疫・アレルギー科学総合研究センター免疫多様性研究チームは、T細胞の活性抑制に必須なTCRの分解機構が、遺伝子「*LAPTM5*」の働きで起こることを世界で初めて発見しました。T細胞の活性化前と後の発現遺伝子を比べて、機能が不明だったこの遺伝子の発現が活性化T細胞で下がることを見いだしました。解析の結果、*LAPTM5*タンパク質がTCRのリソソームでの分解を促し、TCRの量を低減させることを見いだしました。これはT細胞の過剰な活性を回避する新たな機構の発見で、今までと異なる経路で活性調節ができる道をひらきました。

*LAPTM5*タンパク質をターゲットとした新たな創薬開発で、T細胞の過剰な活性化が原因のアレルギー疾患や自己免疫疾患、さらには血液系がんの治療も可能となると期待されます。

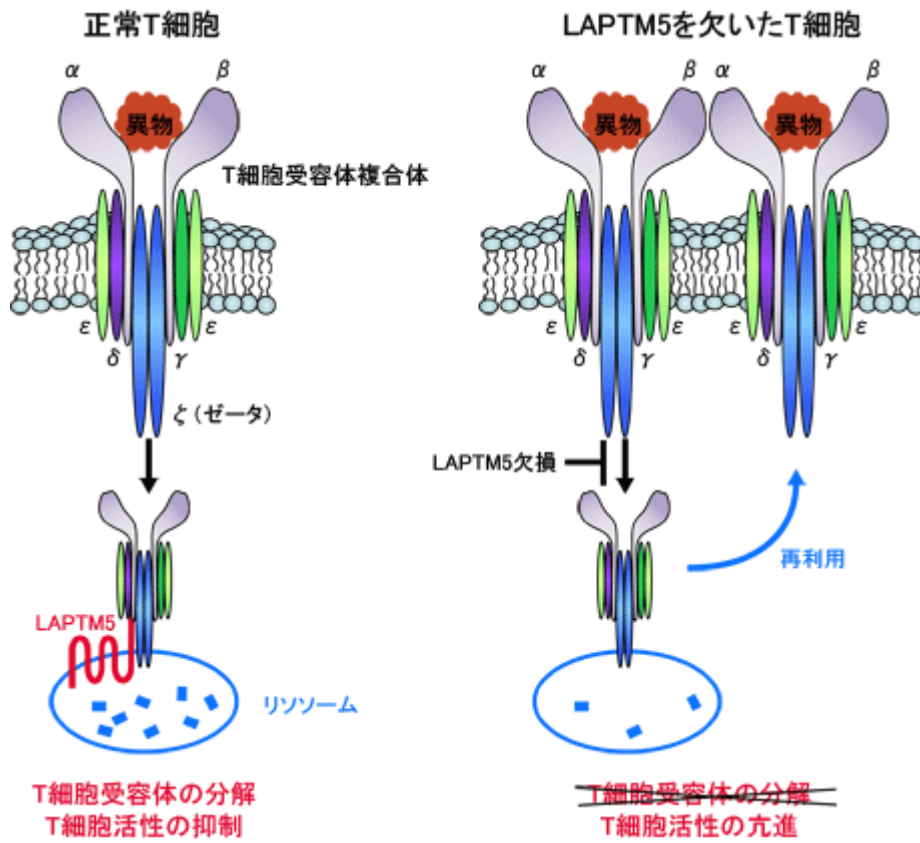


図 T細胞受容体複合体の分解機構におけるLAPT5の役割

LAPT5を欠いたT細胞では、受容体の分解が遅れ、T細胞が過剰に活性化される。

2008年7月11日
独立行政法人 理化学研究所

T細胞の過剰な活性化を抑制する新規メカニズムを発見

- T細胞受容体複合体の分解機構が世界で初めて明らかに -

◇ポイント◇

- *LAPTM5* 遺伝子が T細胞受容体の分解にかかわることを初めて見いだす
- 分解機構は T細胞の過剰活性化の抑制に必須
- アレルギー疾患や自己免疫疾患、リンパ球がんへの治療応用に期待

独立行政法人理化学研究所（野依良治理事長）は、免疫反応の司令塔として働く T細胞の活性調節に必須な T細胞受容体複合体（TCR）^{*1}の分解機構が、遺伝子「*LAPTM5*」の働きによって起こることを世界で初めて明らかにしました。理研免疫・アレルギー科学総合研究センター（谷口克センター長）免疫多様性研究チームの王継揚チームリーダーらによる研究成果です。

体内にウイルスや細菌などの異物が侵入すると、免疫応答シグナルが TCRへ伝えられ、T細胞は活性化します。T細胞の過剰な反応は、アレルギー反応や自分自身の細胞を攻撃する自己免疫疾患を引き起こしてしまいます。そのため、免疫疾患の根治的治療には、T細胞の活性調節機構の解明が不可欠となります。T細胞が活性化すると、シグナルを受容した TCRは速やかに細胞内に取り込まれ、大部分は細胞内のリソソーム^{*2}で分解され、細胞膜上の TCR量が減少し、T細胞の過剰な活性化を回避しています。この機構がうまく働かないと、分解されなかった TCRが細胞膜上に戻って再利用され、活性化が止まらなくなることがわかっていました。しかし、細胞内に取り込まれた TCRがどのような分子機構で分解されるのかは謎のままでした。

研究チームは、T細胞の活性化前と後の発現遺伝子を比較し、機能が未知であった *LAPTM5* 遺伝子に着目し、解析を行いました。その結果、*LAPTM5* タンパク質が、TCRのリソソームでの分解を促し、活性化シグナルを受容した細胞膜上の TCR量を低下させることを見いだしました。これは、T細胞の過剰な活性化を回避する新たな機構であり、リソソームによる特異的かつ積極的な分解を促すタンパク質としては、*LAPTM5* が初めての発見となりました。

LAPTM5 の発見により、今までとは異なる経路によって T細胞の人為的な活性調節ができる可能性が示唆されました。将来的には、*LAPTM5* の活性を制御し、T細胞の過剰な活性化が原因となるアレルギー疾患や自己免疫疾患、さらに血球系がんへの治療も可能にする、*LAPTM5* をターゲットとした新たな創薬への応用が期待できます。

本研究成果は、米国の科学雑誌『*Immunity*』（7月18日号）掲載されるに先立ち、オンライン版（7月10日付け：日本時間7月11日）に掲載されます。

1. 背景

体内にウイルスや細菌などの異物が侵入するのを防ぎ、排除する免疫系の制御で、中心的な役割を果たす T細胞は、異物の刺激で活性化されると、B細胞^{*3}などの実行

部隊を活性化する司令塔として働きます。その機構は、T細胞の細胞膜上にあるT細胞受容体複合体（TCR、図1）で異物（非自己）の刺激を受け、活性化したT細胞が、サイトカインという液性因子を分泌し、マクロファージ^{*4}とB細胞を活性化し、炎症反応や抗体産生による免疫反応を誘導するというものです。この時、同時に、T細胞は活発に細胞増殖も始めます。一方で、活性化したT細胞は、細胞膜上にあるTCRを細胞内に取り込み、分解することで、細胞膜上のTCR量を低下させます。これにより、T細胞はウイルスや病原菌を攻撃する能力を維持しながらも、過剰な活性化による自己免疫反応^{*5}を回避することができます。しかし、この機構が正常に働かず、細胞内に取り込まれたTCRが分解されなくなると、TCRは細胞膜上に戻り、再利用されるため、T細胞は活性化し続けることとなります。このように、T細胞の活性化制御にはTCRが重要な働きをすることが明らかとなっていました。しかし、その詳細な分解機構は謎のままでした。

2. 研究手法と結果

研究チームは、T細胞の活性化の制御に関わる遺伝子を同定するために、異物刺激を与える前の非活性化状態のT細胞と、刺激後の活性化状態のT細胞の遺伝子発現を比較し、活性化によって発現が低下する遺伝子群を抽出しました。抽出した遺伝子が産生するタンパク質のうち、疎水性のアミノ酸が続くアミノ酸配列を持つことから、LAPTM5タンパク質に注目しました。疎水性のアミノ酸配列は、水に溶けにくく脂質でできた膜に挿入されやすいため、タンパク質分解を行う細胞内小器官のリソソームに局在すると考えられます。これにより、LAPTM5がTCRの分解に関与する可能性が予想できました。

そこで、遺伝子改変技術によりLAPTM5遺伝子を欠損したマウスを作製し、正常なマウス（野生型マウス）とT細胞の応答性を比較しました。LAPTM5遺伝子欠損マウスのT細胞は、野生型と同じ量の異物刺激を加えた時、野生型マウスと比較して、約3倍の増殖能を示し（図2A）、B細胞やマクロファージを活性化するサイトカインの分泌量も約3倍高いことがわかりました（図2B）。その原因を探ると、予想通り、LAPTM5遺伝子を欠損したマウスでは活性化後も細胞膜上のTCRの量が低下しにくく、その結果、T細胞が異物刺激に対して過剰に反応することがわかりました（図2C）。また、その過剰反応のために、遅延型過敏症（皮膚下注射による異物刺激に対する腫れ物）が治りにくいことも判明しました。

T細胞の活性制御機構の詳細な仕組みを調べたところ、LAPTM5タンパク質が、細胞内に取り込まれたTCRの ζ （ゼータ）鎖と結合し、TCRの分解を促進し、細胞膜上のTCRの量を低下させることを突き止めました（図3）。

これらの結果から、LAPTM5タンパク質は、細胞膜上のTCRの量を調節することにより、T細胞を適切な活性化状態に保ち、アレルギー反応や自己免疫反応を引き起こさないように制御する機能を持っていることがわかりました。

3. 今後の期待

LAPTM5遺伝子は、これまでヒトのリンパ球系がんで、発現量が低いことが報告されていました。今回の研究成果から、LAPTM5遺伝子に異常のある個体では、活性化したT細胞が過剰に増殖するために、がんになりやすいのではないかと推測

できます。また、T細胞の活性制御機構が初めて明らかになり、今まで原因不明であった、アレルギーや自己免疫疾患などのT細胞の過剰な活性化による疾患に、LAPTM5の異常が関与している可能性が示されました。今後、症例を集めることで、がんやアレルギー疾患などとLAPTM5の関連を突き止め、LAPTM5の活性を人為的に制御することにより、治療応用が可能になると期待できます。

(問い合わせ先)

独立行政法人理化学研究所

免疫アレルギー研究センター

免疫多様性研究チーム チームリーダー

王 継揚 (おう けいよう)

Tel : 045-503-7042 / Fax : 045-503-7040

横浜研究推進部 企画課

Tel : 045-503-9117 / Fax : 045-503-9113

(報道担当)

独立行政法人理化学研究所 広報室 報道担当

Tel : 048-467-9272 / Fax : 048-462-4715

Mail : koho@riken.jp

<補足説明>

※1 T細胞受容体複合体(TCR)

免疫系の指令塔であるT細胞の表面に発現するレセプター(受容体)で、T細胞受容体 α 、 β とCD3 γ 、 ϵ (2本)、 δ 、 ζ (2本)からなる複合体。ウイルスや細菌などの異物(非自己)を認識し、T細胞を活性化させるが、自己の細胞やタンパク質には反応しない。すなわち、“敵”と“味方”を区別する能力を備えている受容体。

※2 リソソーム

細胞内の小器官で、小胞内にタンパク質分解酵素を持っており、タンパク質の分解を行う。細胞は、常に新しいタンパク質を作り出しており、必要であれば再利用(リサイクル)もするが、シグナル応答が完了して不要になった場合は、リソソームのような処理場で分解する。

※3 B細胞

活性化すると抗体を産生し、免疫反応を助ける。また、花粉症などのアレルギー反応を引き起こすIgEも産生する。

※4 マクロファージ

生体内で異物を捕食し、分解する免疫反応の中心的実行部隊。異物に結合した抗体を見つけ出し、分解を行う。

※5 自己免疫応答

T細胞またはB細胞が、自己の構成成分を抗原と認識して反応すること。その結果、I型糖尿病、関節リウマチ、潰瘍性大腸炎などの自己免疫疾患が誘発される。

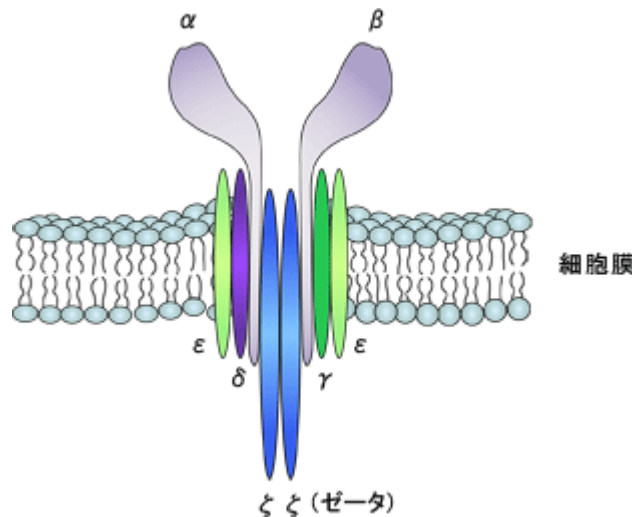


図1 T細胞受容体複合体 (TCR) の模式図

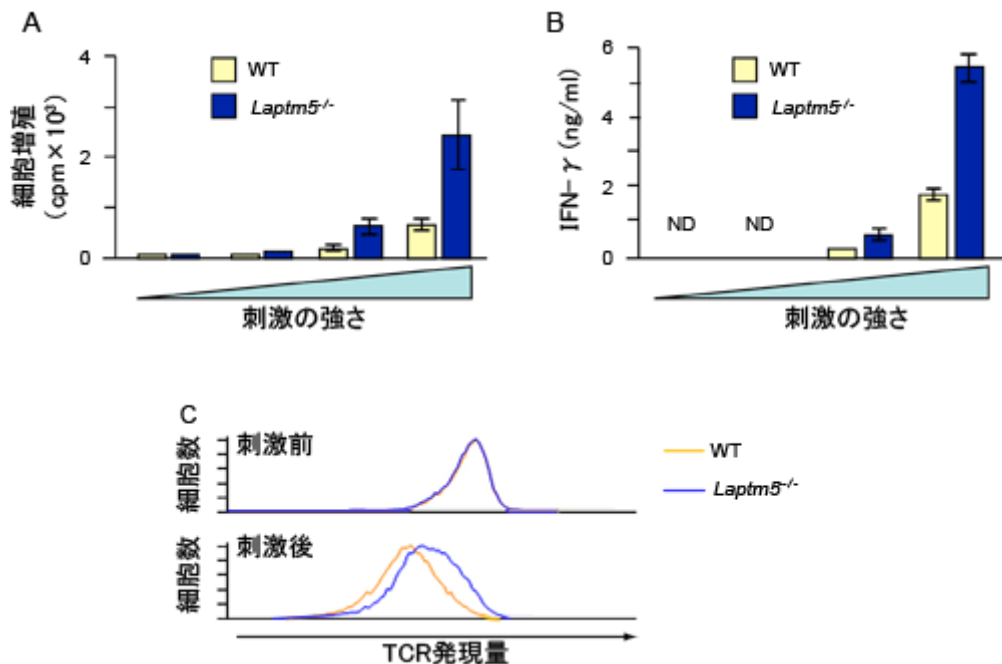


図2 *LAPT M5* 遺伝子欠損マウスの T 細胞活性化状態

A : 同じ量の異物刺激を加えても「*LAPT M5*」遺伝子欠損マウス (青バー) は野生

型（黄色バー）と比較し、約3倍の増殖能を示す。

B： サイトカイン産生(IFN- γ)を指標としたT細胞の活性化状態の比較でも *LAPTM5* 遺伝子欠損マウス（青バー）は、野生型（黄色バー）に比べ、約3倍活性化していることがわかる。

C： 細胞集団でみたT細胞表面上のTCR発現量の分布。*LAPTM5* 遺伝子欠損T細胞（青）は、野生型T細胞（オレンジ色）に比べ、刺激後も細胞表面のTCR発現量が高いままである。

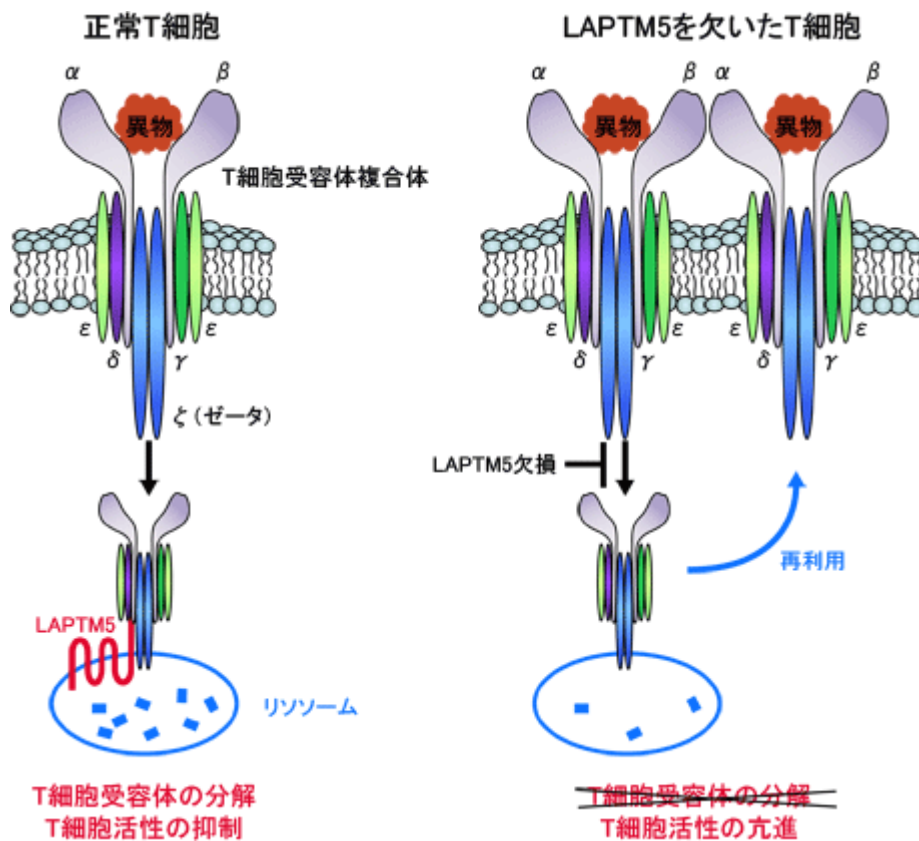


図3 T細胞受容体複合体の分解機構におけるLAPTM5の役割

正常T細胞では、受容体を分解することによりT細胞の活性化が抑制される（左）。しかしLAPTM5を欠いたT細胞では、受容体の分解が遅れ、T細胞が過剰に活性化される（右）。