

新たな T 細胞活性化メカニズムを解明

～自己免疫疾患・アレルギーの新たな治療薬開発への応用に期待～

ポイント

- ・免疫応答を担う T 細胞での STAP-1 と呼ばれるタンパク質の新たな役割を発見。
- ・STAP-1 欠損では T 細胞活性化と自己免疫疾患・アレルギーの増悪化が抑制。
- ・新たな自己免疫疾患・アレルギーの新規治療薬開発に期待。

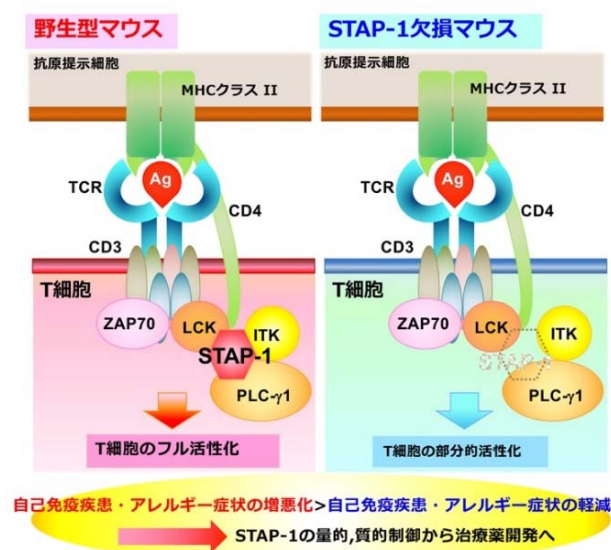
概要

北海道大学大学院薬学研究院の松田 正教授及び北海道科学大学の柏倉淳一教授らの研究グループは、アダプター分子*1である STAP-1 が、T 細胞による免疫応答活性化と、それに伴う自己免疫疾患発症に関与する新たな機能を持つことを見出しました。

病原体が体内に侵入すると、免疫担当細胞が担う生体防御反応により排除されます。特に T 細胞はこの反応を制御する重要な免疫担当細胞で、その細胞表面にある T 細胞受容体 (TCR、T cell receptor) で病原体など異物を認識し、T 細胞活性化を誘導します。T 細胞活性化により病原体排除が促進され、感染が終息します。一方で、T 細胞活性化の異常亢進は自己免疫疾患やアレルギーの発症や増悪化の原因となるため、TCR を介する T 細胞内シグナル伝達機構の解明は免疫疾患制御においても非常に重要です。

研究グループは、STAP-1 が TCR シグナル伝達を担う分子である LCK、ITK 及び PLC- γ 1 と直接結合してシグナル分子の効率的なリン酸化を促すことで T 細胞活性化を促進することを発見し、STAP-1 の発現量により自己免疫疾患の増悪化が左右されることを明らかにしました。本研究成果が、自己免疫疾患やアレルギーに対する新しい薬の開発につながることを期待できます。

なお、本研究成果は、免疫分野で権威ある雑誌 The Journal of Immunology の Next in the JI で 2024 年 2 月 5 日 (月) に公表されました。



本研究による新たな自己免疫疾患・アレルギー治療戦略

【背景】

新型コロナウイルスなどの病原体と戦うために、私たちの身体には免疫系が存在します。身体に侵入した異物であるウイルスや細菌などへの対抗策を免疫応答といい、様々な免疫担当細胞が働きます。樹状細胞やマクロファージなどは、ウイルスや細菌を貪食・分解し、異物断片（抗原）を提示します。T細胞表面に存在するT細胞受容体（TCR）が抗原を認識すると、T細胞が活性化され、B細胞の抗体産生や感染細胞に対する細胞傷害活性を誘導します。これら一連の免疫反応により、異物が排除されます。

TCRはCD3タンパク質分子群（ $\gamma, \delta, \epsilon, \zeta$ ）など種々のタンパク質と複合体を形成しています。一般的に、抗原認識によりTCR複合体に存在するリン酸化酵素LCKの活性化に端を発し、TCR下流シグナル分子群（ITKやPLC- $\gamma 1$ など）のチロシンリン酸化が起こり、NF- κ BやNFAT等のT細胞増殖因子であるIL-2などの遺伝子発現を誘導する転写因子が活性化されます。結果、IL-2産生やT細胞の増殖・活性化が起こり、異物に対する免疫反応が完成します。この過程で、TCRを介するシグナル伝達は不可欠で中心的な役割を果たす一方、異常亢進が発生すると自己免疫疾患やアレルギーの発症を誘導します。しかし、TCRシグナル伝達の制御機構の詳細な全体像は未だ不明な点が多く、それを解き明かすことが様々な免疫疾患の発症機序の解明やそれらの新規治療法の開発に大きく貢献すると期待されています。

研究グループは細胞内シグナル伝達において、リン酸化酵素をはじめとする酵素群や転写因子の活性化を制御するアダプター分子の一つであるSignal-transducing adaptor protein-1（STAP-1）タンパク質の働きについて研究してきました。本研究では、STAP-1が自己免疫疾患やアレルギーの発症を引き起こすT細胞の活性化においてどのように働くかを検討しました。

【研究手法】

TCRシグナル伝達におけるSTAP-1の役割を解析する実験材料として、野生型及びSTAP-1欠損マウス^{*2}から回収したT細胞やSTAP-1を過剰発現させたヒトT細胞白血病株Jurkat細胞を用いました。採取した細胞をモノクローナル抗体で染色しフローサイトメトリー法^{*3}で解析することにより、生体内におけるT細胞の分化状態を解析しました。ウエスタンブロット法^{*4}でTCR下流のシグナル分子群の活性化（リン酸化）、ELISA法^{*5}でIL-2産生量を測定することにより、試験管内で抗原刺激でのT細胞の活性化を評価しました。免疫沈降法^{*6}やウエスタンブロット法を用いてシグナル分子群との相互作用の有無を解析しました。さらに、T細胞活性化に伴う免疫疾患やアレルギーの発症モデルとして、マウスに卵白アルブミン（OVA）投与で誘導される気管支喘息モデルや神経髄鞘の主要な構成タンパク質であるミエリンオリゴデンドロサイト糖タンパク質由来のペプチド（MOGペプチド）を免疫することによって誘導される実験的自己免疫性脳脊髄炎（EAE）モデルを用いました。

【研究成果】

野生型とSTAP-1欠損マウス間で総T細胞数及びCD4、CD8発現T細胞数に差異は認められず、STAP-1欠損はT細胞の産生・分化に影響を及ぼさないと考えられました。抗原刺激の代替として抗CD3抗体処理を行ったところ、T細胞増殖、TCR下流シグナル分子群の活性化（リン酸化）やIL-2産生誘導は、野生型T細胞と比較してSTAP-1欠損T細胞において低下していることが観察されました（図1B）。以上の結果から、STAP-1は、抗原刺激によるT細胞活性化を正に制御することが示されました。

さらに、STAP-1タンパク質はTCR下流シグナル分子で働くリン酸化酵素LCK並びにITKやPLC- $\gamma 1$ と相互作用することが分かりました（図1C）。結果、STAP-1は、これらシグナル分子の結合を増強させ、TCR下流シグナル伝達を増強させました。即ち、STAP-1は抗原刺激によってLCK、ITK、PLC- $\gamma 1$ 複合体形成を誘導し、TCR下流へのシグナル伝達を増強させます（図1A）。

次に、STAP-1 の発現意義について、種々の自己免疫疾患マウスモデルを用いて生体内評価を行いました。気管支喘息の病態であるアレルギー性気道炎症の発症にはヘルパーT細胞のサブセットの一つであるTh2細胞が関与し、様々なTh2サイトカイン^{*7}を産生することで好酸球性の炎症を引き起こします。STAP-1欠損マウスでは、OVA投与で誘導される気管支喘息モデルでの病態形成が減弱しており、肺胞洗浄液中(BALF)中のTh2サイトカインIL-5^{*8}、IL-13^{*9}量が低下し、BALF中の好酸球数も減少していました(図2A-C)。

また、STAP-1欠損マウスでは、MOGペプチド免疫により誘導される神経症状など臨床症状が軽微であり(図2D、E)、脊髄内へのT細胞浸潤や炎症性サイトカインIFN- γ ^{*10}、IL-17^{*11}発現の低下が観察されました。以上の結果から、STAP-1が足場となって形成されるLCK/ITK/PLC- γ 1の分子間相互作用がTCRシグナル伝達を正に制御すること、さらに、その過剰なT細胞活性化が自己免疫疾患やアレルギーの増悪化に関与することが明らかになりました。

【今後への期待】

免疫応答で中心的な役割を果たすT細胞の活性化におけるSTAP-1の関与が新しく示されました。また、T細胞に依存した自己免疫疾患やアレルギーの増悪化にはSTAP-1を標的とした新規治療薬が有効である可能性が示唆されました。今後、STAP-1を標的とした新規治療薬の開発が進むことが期待されます。

論文情報

論文名	The role of Signal-transducing adaptor protein-1 for T cell activation and pathogenesis of autoimmune demyelination and airway inflammation (STAP-1はT細胞活性化および自己免疫性脱髄疾患や喘息に関与する)
著者名	箆橋広太 ¹ 、佐々木悠斗 ¹ 、小澤清貴 ¹ 、土屋琢也 ¹ 、河原生知 ¹ 、齋藤浩大 ¹ 、一井倫子 ² 、戸田 淳 ² 、原田康代 ³ 、久保允人 ³ 、鍛代悠一 ¹ 、室本竜太 ¹ 、織谷健司 ⁴ 、柏倉淳一 ^{1,5} 、松田正 ¹ (¹ 北海道大学大学院薬学研究院、 ² 大阪大学大学院医学系研究科、 ³ 東京理科大学生命医学研究所、 ⁴ 国際医療福祉大学医学部、 ⁵ 北海道科学大学薬学部)
雑誌名	Journal of Immunology (免疫学の国際的専門誌)
DOI	10.4049/jimmunol.2300202
公表日	2024年2月5日(月)(オンライン公開)

お問い合わせ先

北海道大学大学院薬学研究院 教授 松田 正(まつただし)

T E L 011-706-3243 F A X 011-706-4990 メール tmatsuda@pharm.hokudai.ac.jp

U R L <http://www.pharm.hokudai.ac.jp/eisei/index.html>

北海道科学大学薬学部 教授 柏倉淳一(かしわくらじゅんいち)

T E L 011-676-8738 F A X 011-676-8666 メール kashiwakura-j@hus.ac.jp

配信元

北海道大学社会共創部広報課(〒060-0808 札幌市北区北8条西5丁目)

T E L 011-706-2610 F A X 011-706-2092 メール jp-press@general.hokudai.ac.jp

北海道科学大学入試・地域連携部地域連携・広報課(〒006-8585 札幌市手稲区前田7条15丁目4-1)

T E L 011-688-2371 F A X 011-688-2392 メール koho@hus.ac.jp

【参考図】

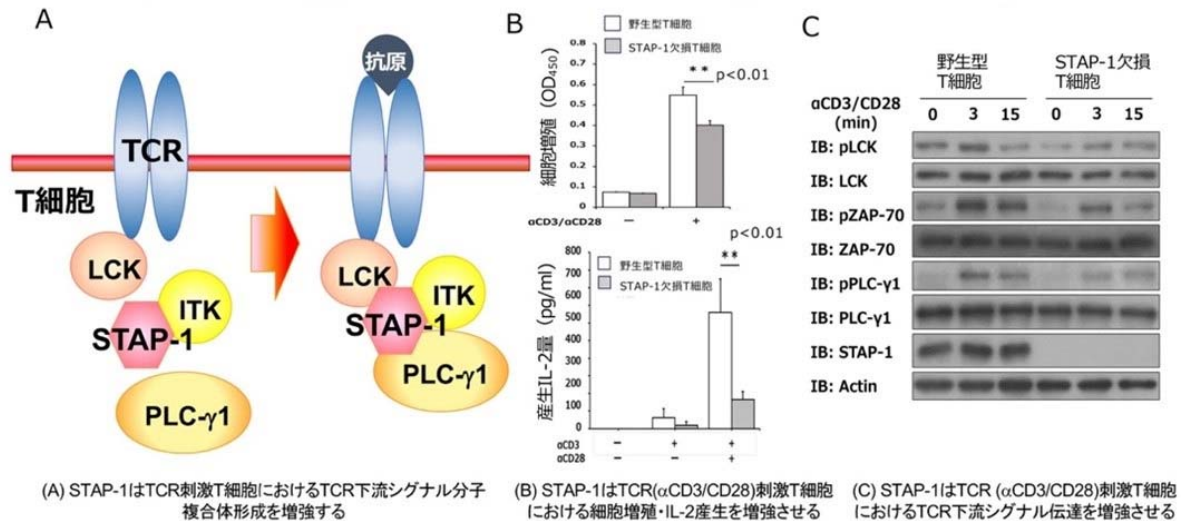


図 1. STAP-1 は T 細胞受容体（TCR）下流シグナル伝達を正に調節する。

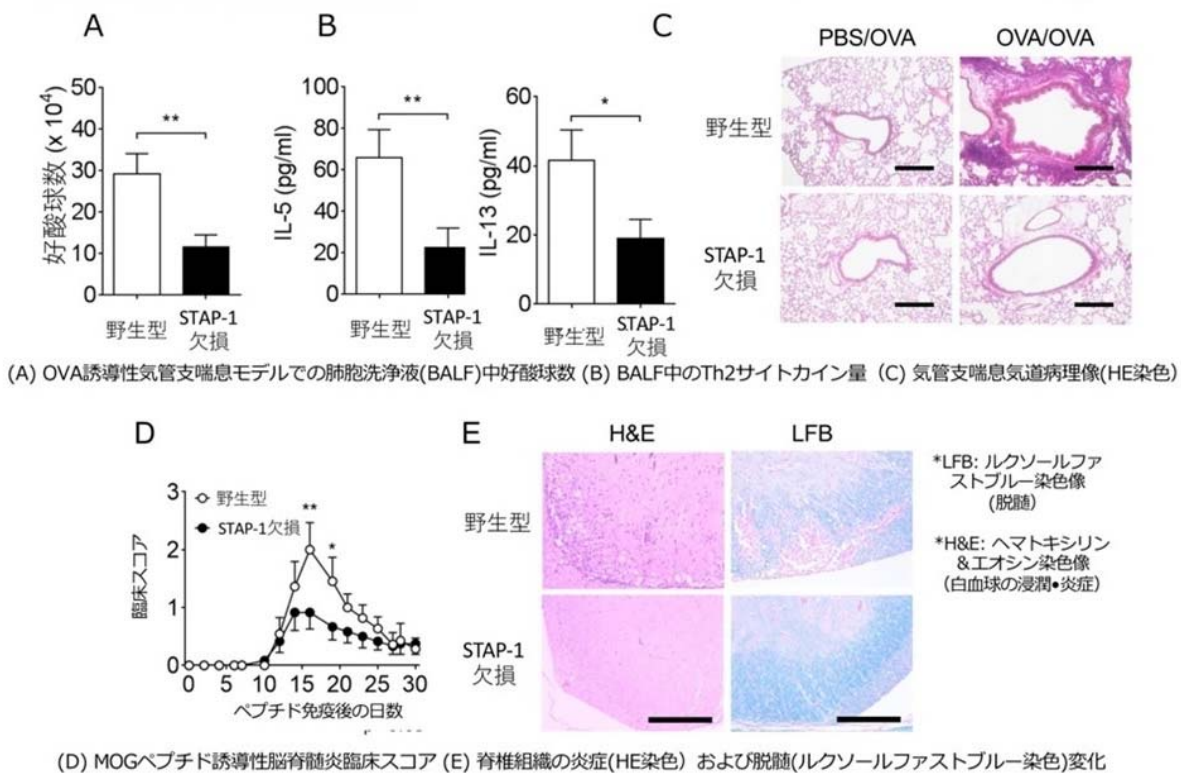


図 2. 気管支喘息・実験的自己免疫性脳脊髄炎（EAE）での STAP-1 の働き。

【用語解説】

- *1 アダプター分子 … 細胞内に存在するタンパク質の一種。複数のタンパク質に同時に結合する足場タンパク質として、細胞内シグナル伝達に関わる。
- *2 STAP-1 欠損マウス … STAP-1 遺伝子がある場所を壊すことで、STAP-1 遺伝子発現を欠失しているマウス。
- *3 フローサイトメトリー法 … 蛍光標識した抗体を細胞に結合させ、細胞一つずつ解析する方法。タ

ンパク質発現を解析することができる。

- *4 ウェスタンブロット法 … 抗体を用いてタンパク質を検出する方法。分子量など解析することができる。
- *5 ELISA 法 … 抗体を用いてタンパク質などを定量する方法。
- *6 免疫沈降法 … 抗体を用いて分子間相互作用を解析する方法。
- *7 サイトカイン … 細胞から分泌される液性タンパク質で、様々な生理活性作用を有する。
- *8 IL-5 … サイトカインの一種でT細胞などから分泌されるタンパク質であり、好酸球の分化や炎症部位への動員に重要な役割を果たす。
- *9 IL-13 … サイトカインの一種でT細胞やマスト細胞から分泌されるタンパク質であり、IgE 産生や粘液分泌に重要な役割を果たす。
- *10 IFN- γ … サイトカインの一種でマクロファージや一部のT細胞から分泌されるタンパク質。免疫及び炎症の調節機能を有する。
- *11 IL-17 … 炎症性サイトカイン。局所で産生されると、好中球を引き寄せ、炎症反応を引き起こす。