関　西　医　科　大　学
附 属 生 命 医 学 研 究 所

自己免疫病発症の新たなメカニズムを発見：

自己反応性Ｔ細胞の除去に細胞接着分子の制御が関与

ＪＳＴ 課題達成型基礎研究の一環として、関西医科大学の木梨達雄らは、接着制御分子[注1)] Mst1 によるインテグリン[注2)] を介した細胞接着が、自己免疫病[注3)] の発症防止に重要であることを、マウスモデルを用いて明らかにしました。

自己免疫病はリンパ球が自己の組織に対して免疫反応を起こし、組織破壊を起こすことによって発症しますが、その引き金になっている自己反応性のTリンパ球[注4)] は胸腺[注5)] で生まれ、成熟する過程で正常では大半が除去されます。その過程は負の選択と呼ばれ、自己組織に反応するTリンパ球は、胸腺内で自己の組織抗原によって除去されることがわかっていましたが、どのような過程で除去されるのかは不明でした。

本研究グループは、これまで Mst1 という蛋白質が接着分子インテグリンを介するリンパ球の接着や移動を制御することを明らかにしてきました。今回の研究では Mst1 を欠損したマウスでは、胸腺における負の選択に異常があり、除去されなかった自己反応性のTリンパ球によって多臓器に及ぶ自己免疫病態が生じることがわかりました。特殊な組織イメージング法を開発することによって、未熟なTリンパ球が胸腺組織内で移動しながら、からだの抗原を発現している上皮細胞と接着する過程を初めて撮影することに成功し、この過程に Mst1 によるインテグリンを介した接着が必要であることをつきとめました。

今回の研究成果からインテグリンによる接着制御が自己免疫病の発症防止に重要であることが明らかになり、Mst1 遺伝子変異によっておこるヒト免疫疾患の病態理解と治療に役立つことが期待されます。

本研究は、ＪＳＴの戦略的創造研究推進事業の一環として行われ関西医科大学　植田祥啓、北里大学　片桐晃子と共同で行ったものです

本研究成果は、2012 年 10 月 4 日（英国時間）発行の英国科学誌「Nature Communications」のオンライン速報版で公開されます。

本成果は、以下の事業・研究領域・研究課題によって得られました。

戦略的創造研究推進事業 チーム型研究（ＣＲＥＳＴ）

研 究 領 域：「アレルギー疾患・自己免疫疾患などの発症機構と治療技術」

（研究総括：菅村 和夫　宮城県立病院機構　理事長）

研究課題名：「接着制御シグナルの破綻と自己免疫疾患」

研究代表者：木梨　達雄（関西医科大学附属生命医学研究所　教授）

研 究 期 間：平成２１年１０月～平成２７年３月

ＪＳＴはこの領域で、アレルギー疾患や自己免疫疾患を中心とするヒトの免疫疾患を予防・診断・治療することを目的に、免疫システムを適正に機能させる基盤技術の構築を目指しています。

本研究グループは免疫細胞の移動を制御するＲａｐ1シグナル伝達機構が破綻することにより、多臓器の自己免疫病を発症することを見出しました。上記研究課題では、この免疫細胞の動態制御シグナルは、免疫細胞が自己を寛容する過程にどのような役割を果たしているかを明らかにし、その破綻による難治性自己免疫疾患との関連を明らかにします。

＜研究の背景と経緯＞

自己免疫病はリンパ球が自己の組織に対して免疫反応を起こし、組織破壊を起こすことによって生じる疾患で、その多くは原因不明の難病に指定され、原因究明と治療法の確立が求められています。自己反応性のＴリンパ球は、Ｔリンパ球が様々な抗原に結合できるように胸腺で成熟する過程で生じますが、大半は胸腺内で除去されます。その過程は負の選択と呼ばれ、これまで自己の組織に反応するＴリンパ球は胸腺内で自己組織の抗原によって除去されることがわかっていましたが、そのしくみは不明でした。一方、細胞接着分子インテグリンファミリーに属する LFA-1[注6)] は、リンパ球が血管内皮や抗原を提示する細胞に接着するときに必要であり、私たちはその接着の制御に低分子量Ｇ蛋白質[注7)]である Rap1 による Mst1 キナーゼと呼ばれる酵素の活性化が重要な役割をしていることを明らかにしていました。

胸腺の組織は皮質と髄質に分かれ、未熟なＴリンパ球は皮質から髄質へ移行しながら成熟し、様々な抗原を認識するようになります。自己の抗原に反応するＴリンパ球は負の選択により、主に髄質で自己の抗原に遭遇すると除去されます。胸腺の髄質の上皮細胞の一部では、転写調節因子 Aire (autoimmune regulator)が末梢組織の抗原発現を調節することによって負の選択に関与しており、Aire の障害は多臓器の自己免疫病につながることがわかっていましたが、負の選択過程で具体的どのように関与しているのか明らかにされていませんでした。

＜研究の内容＞

今回、木梨らは Mst1 を欠損したマウスを作製し、Mst1 を欠損すると負の選択に異常が起こり、加齢すると多臓器に及ぶ自己免疫病態が生じることを発見しました。さらに、胸腺髄質では LFA-1 のリガンドである ICAM-1[注8)] の発現が高く、特に上皮細胞の一部に高発現している細胞が点在していたことから、負の選択過程に LFA-1 と ICAM-1 を介した接着過程が

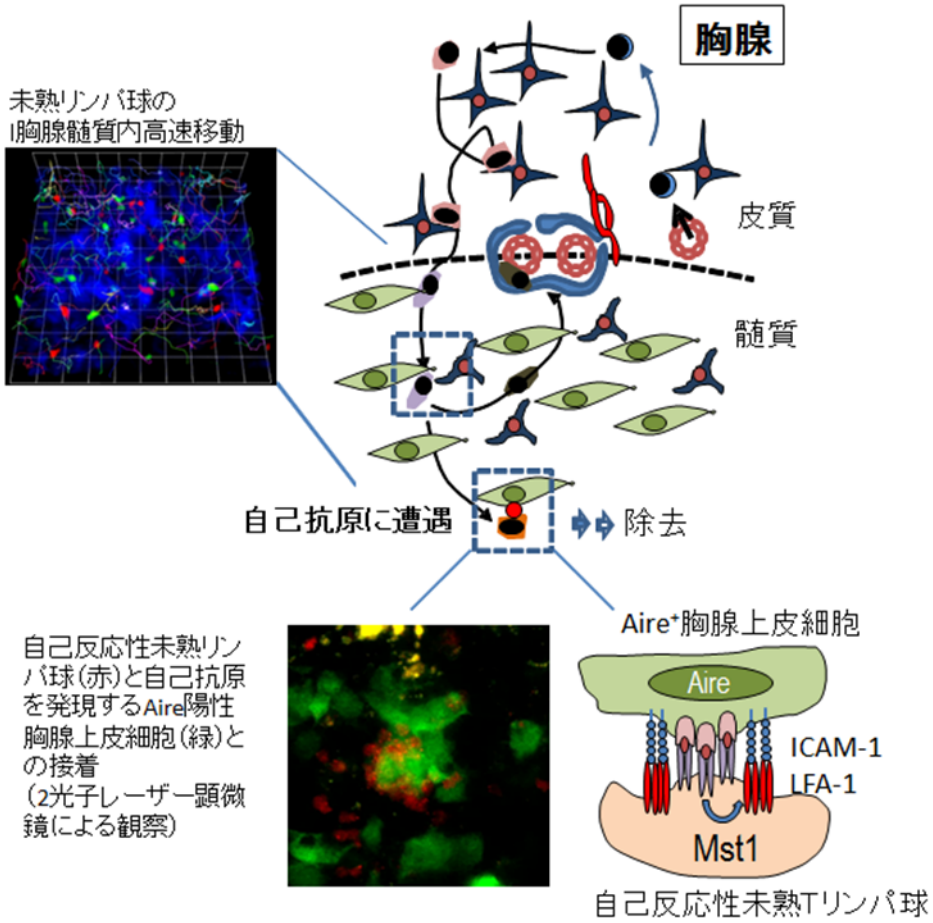
重要な役割を果たしていると予想しました。

そこで組織深部を見ることができる 2 光子レーザー顕微鏡による胸腺組織の撮影を試みました。まず、モデル自己抗原(OVA 抗原)を胸腺で発現し、さらに Aire 発現細胞が蛍光蛋白質 GFP で可視化されたマウスの胸腺を４００μｍの厚さにスライスし、蛍光色素でラベルした OVA 特異的な未熟 T リンパ球をいれて観察する実験系を確立しました。生体内では OVA 特異的な未熟Ｔリンパ球は負の選択により除去されます。観察の結果、OVA 特異的未熟Ｔリンパ球は髄質に移行すると高速に移動し、Aire 陽性細胞に遭遇すると強く接着し、細胞の凝集塊を形成しながら活性化することがわかりました。しかしながら、Mst1 が欠損すると髄質内での移動速度が低下するとともに、Aire 陽性細胞との接着が障害され、自己反応性のTリンパ球は胸腺で除去されず、末梢組織に移行して活性化していました。また、この OVA 特異的未熟Ｔリンパ球と Aire 陽性細胞との接着過程には LFA-1 と ICAM-1 が必要であり、ICAM-1 を欠損すると自己反応性 T リンパ球が除去されないことも明らかになりました。これらの結果から Mst1 は LFA-1/ICAM-1 を介する接着を制御することによって自己反応性の T 細胞を除去する過程に重要な働きをしていると考えられます。

＜今後の展開＞

今回の研究成果からインテグリン LFA-1 による接着制御が自己免疫病の発症防止に重要であることが明らかになりました。今後、これまで不明であった負の選択過程の具体的メカニズムを明らかにすることが可能になると考えられます。今回の研究では細胞死の過程までとらえることはできませんでしたが、今後、細胞死の可視化を実現することによって自己反応性 T 細胞が死ぬ過程を詳細にとらえることができるようになると予想されます。組織片で負の選択過程を再現することができれば、阻害剤や抗体などの負の選択に対する効果を個体を用いることなく、直接判定することも可能になると考えられます。また、Mst1 遺伝子変異によっておこるヒト免疫疾患が最近発見され、免疫不全と自己免疫病が複合した病態であることが報告されましたが、今回の研究によりその病態理解と治療に役立つと考えられます。

＜参考図＞



図：未熟Ｔリンパ球の胸腺内移動と自己抗原認識過程の模式図
未熟リンパ球は成熟過程で胸腺皮質から髄質に移行すると高速で移動するようになる。髄質では Aire を発現している胸腺上皮細胞の一部に自己抗原が発現している。未熟Ｔリンパ球は自己抗原に遭遇すると、Mst1 によって LFA-1 と ICAM-1 の強い接着が誘導される。自己抗原に遭遇した未熟Ｔリンパ球は除去される。

＜用語解説＞

注１）接着制御分子

多細胞生物の細胞膜上には多くの膜たんぱく質（接着分子）が存在し、細胞同士を接着させ、細胞間の相互作用に関与している。さまざまな免疫反応はその時々に必要な接着構造が接着制御分子によって制御されている。

注２）インテグリン

細胞に広く発現し、細胞どうし、あるいは細胞と細胞外マトリックスの接着を引き起こす細胞接着分子の一つのファミリー。

注３）自己免疫病

膠原病とも呼ばれ、全身性エリテマトーデス、慢性関節リュウマチ、シェーグレン症候群などがある。正常な免疫反応は異物と自己を区別して、病原微生物などを攻撃し排除するが、自己免疫病では自己の組織に対して免疫反応がおこり、組織破壊などによって病気がおこる。

注４）Ｔリンパ球

リンパ球の一種で、免疫応答の司令塔として機能する。

注５）胸腺

T リンパ球が生まれる臓器で、心臓の上に位置している。Ｔリンパ球の幹細胞は骨髄で生まれ胸腺に移動し、未熟なＴリンパ球（胸腺細胞という）に分化する。未熟Ｔリンパ球は増殖し分化すると多様なＴ細胞抗原受容体を発現するようになる。自己の組織に反応する抗原受容体を発現した未熟Ｔリンパ球は胸腺内で除去される（負の選択）。

注６）LFA-1

インテグリンに属する接着分子の一つ、リンパ球など免疫系細胞に発現する。

注７）低分子量Ｇ蛋白質

ＧＴＰ（グアノシン三リン酸）と結合し加水分解する一群の酵素あるいはタンパク質であるＧＴＰアーゼのうち、２０～３０ＫＤａ程度の小さな分子量のもの。

注８）ＩＣＡＭ－１

血管内皮や免疫細胞に発現する接着分子。LFA-1 は ICAM-1 に結合することによって接着を引き起こす。

＜論文タイトル＞

“Mst1 regulates integrin-dependent thymocyte trafficking and antigen recognition in the thymus”

（Mst1 は胸腺内のインテグリン依存性の胸腺細胞移動と抗原認識を調節する）

＜お問い合わせ先＞

＜研究に関すること＞

研究者氏名　木梨　達雄（キナシ　タツオ）

関西医科大学　附属生命医学研究所　教授

〒 ５７０－８５０６

大阪府守口市文園町１０番１５号

Tel：０６－６９９３－９４４５　Fax：０６－６９９４－６０９９

E-mail：kinashi@takii.kmu.ac.jp