

山野 友義

金沢大学医薬保健研究域医学系
助教

T 細胞分化における細胞外小胞の役割とその応用

§ 1. 研究成果の概要

胸腺における T 細胞の自己免疫寛容（中枢性寛容）の誘導は、自己反応性の T 細胞から自己を守る上で必須であり、その破綻は自己免疫疾患を引き起こす。中枢性寛容は、T 細胞受容体 (TCR) の再構成を終えて、機能的な TCR を形成したものを選出するポジティブセレクションと、その中の自己反応性 T 細胞を除去するネガティブセレクション、更に、自己反応性 T 細胞の制御性 T 細胞への分化という 3 つの機構から構成されている。ポジティブセレクションおよびネガティブセレクションには T 細胞が胸腺に存在する抗原提示細胞と接触し、抗原提示を受けることによって誘導されることが知られている。一方で、胸腺に存在する抗原提示細胞は細胞外小胞 (EV) を放出するが、胸腺 EV に関してはその役割はほとんどわかっていない。そこで胸腺 EV の詳細な解析を行ったところ、胸腺 EV には抗原を T 細胞に提示する分子である、MHCI および MHCII の発現があることがわかった。この結果から EV そのものが直接抗原提示を行う可能性が示唆された。次に培養実験で胸腺 EV の抗原提示能を確認したところ、胸腺 EV は抗原提示能を有することが確認できた。この結果より、胸腺 Large EV は直接抗原提示をする能力があり、胸腺での T 細胞分化に関わっている可能性が示唆された(図 1)。

上記の結果より、EV 上に MHC の発現があれば、抗原特異的 T 細胞を活性化させることができることが示唆されたため、任意のタンパク質をエクソソーム上に載せることで、抗原提示細胞の機能を持つ小胞、人工抗原提示小胞の開発を行った。テトラスパニンとの融合タンパク質を作製することで MHCI を EV 上に載せた人工抗原提示小胞作製し、人工抗原提示小胞が抗原特異的 CD8T 細胞を活性化させることに成功した。

