

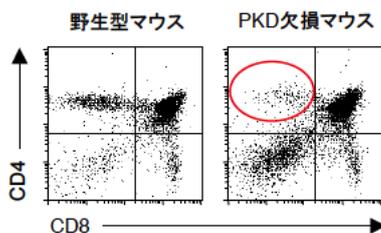


ヘルパーT細胞の分化に必須の酵素を発見 ～自己免疫疾患治療の新たなターゲットとして期待～

九州大学生体防御医学研究所の山崎晶教授、石川絵里助教らと徳島大学、理化学研究所、大阪大学などの共同研究グループは、プロテインキナーゼ D (PKD) という酵素が、免疫応答を司る T 細胞の一種として知られるヘルパーT細胞 (※1) の分化に必須の分子であることを初めて発見しました。ヘルパーT細胞が担う免疫応答は本来、異物を排除する働きをしますが、自分自身の正常な組織を攻撃してしまうと自己免疫疾患を引き起こします。

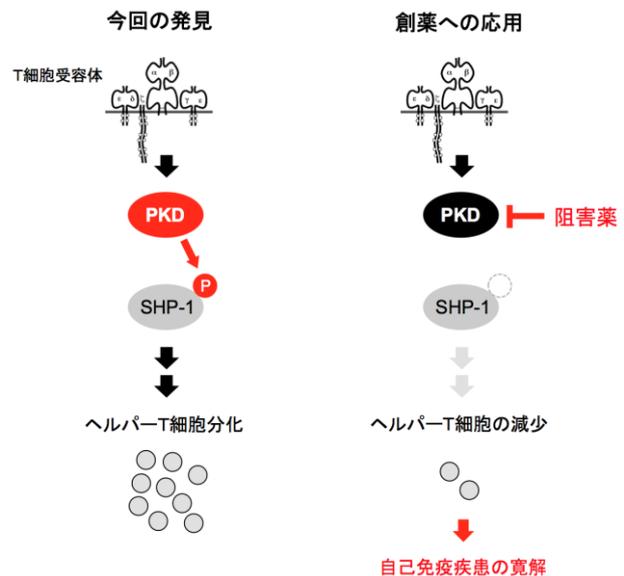
PKD は、タンパク質リン酸化酵素 (キナーゼ) (※2) のファミリーですが、その T 細胞での役割は不明でした。研究グループらは、複数の PKD を同時に欠損するマウスの作成を試み、PKD を全く持たないマウス (PKD 欠損マウス) の樹立に初めて成功しました。このマウスでは、将来ヘルパーT細胞になる CD4 陽性細胞が激減しており、PKD がヘルパーT細胞の分化に必須の分子であることが世界で初めて明らかとなりました (参考図 1、2)。

PKD を阻害することにより、新たな T 細胞の供給の制限が可能になり、自己免疫疾患の治療に繋がることが期待されます。本研究成果は 2016 年 9 月 27 日 (火) 午前 10 時 (英国時間) に、英国科学雑誌『*Nature Communications*』の電子版で公開されました。なお、語句説明は別紙を参照。



(参考図 1 : 上図) PKD 欠損マウスの胸腺では、将来ヘルパーT細胞になる CD4 陽性細胞のみが激減する (赤丸)。

(参考図 2 : 右図) T 細胞受容体下流で PKD が SHP-1 をリン酸化することにより適切なシグナル伝達が起こり、ヘルパーT細胞へと分化する (左図)。一方、PKD の働きを阻害すると、新たなヘルパーT細胞の供給が減少し、自己免疫疾患の治療に繋がることが期待される (右図)。



研究者からひとこと : PKD は、T 細胞での役割はあまり重要でないと考えられていました。その理由は、T 細胞には、PKD の 3 種類ホモログのうち PKD2 のみが発現すると長年考えられていたことによります。詳細な解析により、実は T 細胞には PKD2 とわずかに PKD3 が発現しており、PKD1 は全く発現していないことを発見したことが、今回のマウス樹立のきっかけになりました。この知見が新たな疾患機序解明に繋がることが願っています。(石川絵里助教)

【お問い合わせ】 生体防御医学研究所 教授 山崎 晶
電話:092-642-4614 (携帯:090-4967-8666)
FAX:092-642-4614
Mail: yamasaki@bioreg.kyushu-u.ac.jp

【背景】

T細胞は、我々の体を守る免疫系の司令塔として働く細胞です。外敵の侵入を察知すると活性化し、生体防御応答を促します。近年、T細胞は、がん細胞を殺す重要な細胞であることも分かっています。一方、T細胞の異常活性化は自己免疫疾患を引き起こすことも明らかになってきました。T細胞は胸腺で作られることは古くから知られていましたが、ヘルパーT細胞がどのようにして作られるのかは良く分かっていませんでした。

【内容】

プロテインキナーゼD (PKD) は、タンパク質リン酸化酵素 (キナーゼ) のファミリーですが、そのT細胞での役割は不明でした。研究グループは、複数のPKDを同時に欠損するマウスの作成を試み、PKDを全く持たないマウスの樹立に世界で初めて成功しました (以下PKD欠損マウス)。このマウスを解析したところ、将来ヘルパーT細胞になるCD4陽性細胞が激減していることを見出し、PKDがヘルパーT細胞の分化に必須の分子であることを明らかにしました (参考図1)。

このメカニズムを解明するため、次にグループはPKDがリン酸化する基質を探索しました。野生型とPKD欠損マウスのT細胞で、リン酸化の程度に差が見られるタンパク質を網羅的に解析しました。この解析に用いたのが、蛍光二次元ディファレンスゲル電気泳動 (2D-DIGE) (※3) という技術です。この解析により、SHP-1というタンパク質が見つかりました。PKDは、SHP-1の557番目のセリン (S557) を直接リン酸化することも明らかになりました。さらに、SHP-1をリン酸化されない変異型に置き換えたノックインマウス (SHP-1^{S557A/S557A}マウス) を樹立し、このマウスでもヘルパーT細胞の分化が障害されることを見出しました。以上の解析から、T細胞の分化にPKD-SHP-1経路という新しい分子機構が必須であることが明らかになりました (参考図2左)。SHP-1は通常受容体シグナルを負に制御するフォスファターゼ (※4) として知られており、今回の発見は、「負のシグナル」をリン酸化によってキャンセルする、新たな「ブレーキ解除」による活性化機構であると考えられます。

【効果】

ヘルパーT細胞の異常活性化や暴走は多くの自己免疫疾患をもたらす要因です。PKDの阻害薬によって、新たなヘルパーT細胞の供給を制限することが可能となり、自己免疫疾患に対する新たな治療薬となることが期待されます (参考図2右)。

【今後の展開】

SHP-1がリン酸化されるとなぜT細胞受容体シグナルが増強されるのかは未だ不明です。リン酸化されたSHP-1に特異的に会合するような分子を探索していくことで、今後明らかになっていくものと期待されます。また、治療薬開発を考える上では、他の臓器でPKDを阻害した場合の効果を慎重に調べていくことも重要な課題です。

【用語解説】

(※1) ヘルパーT細胞：リンパ球の一種で、胸腺で分化する。異物を見つけると活性化してこれを排除する役割を持つ。その一方で異常活性化は自己免疫疾患を引き起こす。

(※2) キナーゼ：リン酸基を基質タンパクに転移する (リン酸化する) 酵素。タンパク質のリン酸化は、構造変化や他のタンパク質との相互作用を引き起こし、そのタンパク質の活性化、分解などを調節する。

(※3) 2D-DIGE：各サンプルを異なる蛍光でラベルして同時に電気泳動することで、サンプル間のタンパク質発現量の比較を行う解析手法。

(※4) フォスファターゼ：キナーゼとは反対に、リン酸基を基質タンパク質から外す (脱リン酸化する) 酵素。キナーゼ同様に基質タンパク質の機能を調節する。

【発表論文】

“Protein kinase D regulates positive selection of CD4⁺ thymocytes through phosphorylation of SHP-1”, Ishikawa E., Kosako H., Yasuda T., Ohmuraya M., Araki K., Kurosaki T., Saito T., and Yamasaki S., *Nature Communications*, DOI:10.1038/ncomms12756

【本研究について】

本研究は、文部科学省共同利用・共同研究拠点「多階層生体防御システム研究拠点」、文部科学省科学研究費補助金「新学術領域研究：ダイニングコード」 (研究代表者：山崎晶教授) および日本学術振興会科学研究費補助金「若手研究 (B)」 「基盤研究 (C)」 (研究代表者：石川絵里助教) による支援を受けて行われました。