

T細胞受容体マイクロクラスターの発見から免疫制御へ

理化学研究所提供
作成日 2016年2月25日
更新日



さいとう たかし
齊藤 隆

理化学研究所 統合生命医科学
学研究センター

関連キーワード(複数可)
免疫、リンパ球活性化、免疫シナプス、
T細胞受容体マイクロクラスター

主な研究テーマ

- ・リンパ球の活性化と制御の機構に関する研究
- ・免疫異常による免疫疾患の発症機序の研究

主な採択課題

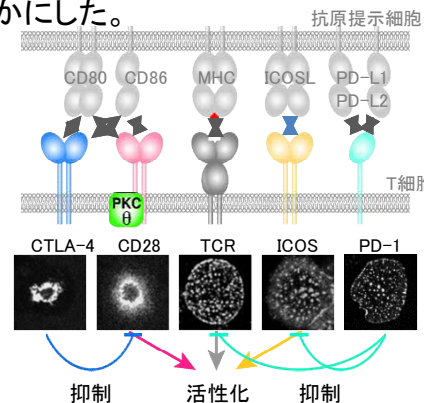
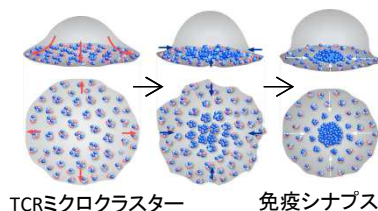
- ・基盤研究(S)平成24~28年度(配分総額:218,010千円)
「T細胞活性化制御の時空間的構造的解析」
- ・基盤研究(S)平成19~23年度(配分総額:109,720千円)
「T細胞の抗原認識と活性化の時空間制御の解析」

① 科研費による研究成果

・T細胞は免疫応答の中心的担い手であると共に、過剰な活性化で自己免疫・アレルギー疾患を引き起こすため、免疫応答の制御においては、T細胞の活性化とその制御機構の解明が重要となる。我々は、T細胞の抗原認識による活性化と時空間的制御の分子機構の全容解明を、イメージング・構造解析により行った。

・抗原認識に伴って、T細胞を活性化するユニット「T細胞受容体(TCR)マイクロクラスター」を発見した。免疫応答を正・負に調整する共刺激もこのマイクロクラスターを介して制御され、これはT細胞以外にも広く免疫系の制御に共通の原理であることを明らかにした。

・マイクロクラスターは細胞骨格に支えられた接着リングに囲まれて制御されることを解明し、PKCθ等シグナル分子や、ダイニン等の細胞骨格を標的とした新規免疫抑制剤の開発を可能にした。

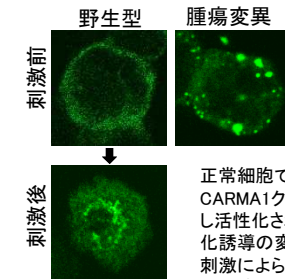


抗原刺激ではTCRマイクロクラスターが、正と負の副刺激でも活性化と抑制のクラスターが形成され、T細胞活性化を制御する。これらクラスターの制御によって免疫制御が可能である。

② 当初予想していなかった意外な展開

・癌に対する有効な「チェックポイント抗体」療法としてのPD-1抗体の作用メカニズムについて、PD-1がTCRマイクロクラスターと一緒にクラスターを作ることが抑制に重要なことがわかり、TCRとPD-1を繋ぎとめることで、特異的な免疫抑制が可能になることを示した。

・アダプターCARMA1のマイクロクラスターの過形成が、NFκBを過剰に活性化させ、腫瘍化を引き起こすことがわかり、クラスター形成が腫瘍化の制御をしていることが判明した。



正常細胞では刺激でCARMA1クラスターを形成し活性化されるが(左)、癌化誘導の変異CARMA1は刺激によらずクラスターが過形成され過剰な活性化で癌化する(右)

③ 今後期待される波及効果、社会への還元など

T細胞の活性化の時空間的制御の解明により、これまでの単なるキナーゼ阻害剤のようなものではなく、時空間軸を取入れた新しい観点からの免疫阻害・調節剤の開発が可能になった。これを利用して、過剰なT細胞の活性化による自己免疫疾患やアレルギー疾患に対する新たな薬を開発することができるようになる。