



## T リンパ球がストレスを解消する機構を解明

### 研究成果のポイント

- ・ T リンパ球の生存に異常をもつ変異マウス (T-Red マウス) を同定した。
- ・ その原因として KDEL 受容体 1 (Kdelr1) 遺伝子の機能欠損型点変異<sup>(1)</sup> を同定した。
- ・ その原因の機構として Kdelr1 が脱リン酸化酵素 PP1 を介して T リンパ球のストレスを解消することを見出した。
- ・ 今後, T リンパ球の機能を人為的に制御する方法の開発に繋がることが期待される。

### 研究成果の概要

正常な免疫系には、感染症やがんを防ぐ働きがある一方で、免疫系が過剰に働くと、アレルギーや自己免疫疾患発症の原因にもなります。免疫系の中心的な役割を担う T リンパ球は、体内で一定の数を保ち、血中を循環してさまざまな異物に対応します。私たちは、この T リンパ球の生体内での数の調整機構に新たな知見を得るために、変異誘導化合物 ENU<sup>(2)</sup> を用いて、マウスの遺伝子に変異を導入しました。その結果、T リンパ球の存在数に異常をもつ変異マウス (T-Red マウス) を同定し、その原因が Kderl1 遺伝子への機能欠損型点変異であることを突き止めました。Kderl1 変異が T リンパ球集団に異常をもたらす原因として、Kderl1 変異を持つ T リンパ球ではストレスが蓄積してしまった結果、細胞死が誘導されることがわかりました。変異を持つ T リンパ球では、Kderl1 の機能不全のために脱リン酸化酵素 PP1 を介する統合ストレス<sup>(3)</sup> の解除機構が機能されず、T リンパ球の死が誘導されることが明らかになりました。この Kdelr1 の機能は、今まで知られていなかったものです。この研究は、T リンパ球の生体内での数の維持には、Kdelr1-PP1 経路を介した精密なストレス解除機構が必要であることを示す一方、T リンパ球が生体内でいつもストレスを受けながら生存していることを示しています。この知見は、T リンパ球の機能を人為的に正常に保つ方法の開発に繋がる可能性が考えられます。

### 論文発表の概要

研究論文名 : KDEL receptor 1 regulates T-cell homeostasis via PP1 that is a key phosphatase for ISR. (KDEL 受容体 1 はストレス解消に重要な脱リン酸化酵素である PP1 と結合してその活性を制御して T リンパ球の存在数の調整を行う)

著者 : 上村大輔<sup>1,2</sup>, 勝沼功吉<sup>2</sup>, 有馬康伸<sup>1,2</sup>, 熱海徹<sup>1,2</sup>, 蔣菁菁<sup>1,2</sup>, 板東秀典<sup>1,2</sup>, 孟潔<sup>1,2</sup>, Lavannya Sabharwal<sup>1,2</sup>, Andrea Stofkova<sup>1</sup>, 西川直樹<sup>1</sup>, 鈴木宏尚<sup>1,2</sup>, 小椋英樹<sup>1,2</sup>, 植田尚子<sup>2</sup>, 鶴岡峰子<sup>2</sup>, 原

田誠也<sup>2</sup>, 小林純也<sup>3</sup>, 長谷川孝徳<sup>4</sup>, 吉田尚弘<sup>5</sup>, 古関明彦<sup>4</sup>, 三浦郁生<sup>6</sup>, 若菜茂晴<sup>6</sup>, 西田圭吾<sup>7</sup>, 北村秀光<sup>7</sup>, 深田俊幸<sup>7</sup>, 平野俊夫<sup>8</sup>, 村上正晃<sup>1,2</sup> (1 北海道大学遺伝子病制御研究所分子神経免疫学分野, 2 大阪大学医学系研究科生命機能研究科免疫発生学, 3 京都大学放射線生物研究センターゲノム動態研究部門, 4 理化学研究所統合生命医科学研究センター免疫器官形成研究グループ, 5 理化学研究所統合生命医科学研究センター疾患遺伝研究チーム, 6 理化学研究所バイオリソースセンターマウス表現型解析開発チーム, 7 理化学研究所統合生命医科学研究センターサイトカイン制御研究グループ, 8 大阪大学)

公表雑誌 : Nature Communications

公表日 : 日本時間 (現地時間) 2015 年 6 月 17 日 (水) 18:00 (英国時間 2015 年 6 月 17 日 (水) 10:00)

## 研究成果の概要

### (背景)

正常な免疫系には、感染症やがんを防ぐ働きがある一方で、免疫系が過剰に働くと、アレルギーや自己免疫疾患発症の原因にもなります。免疫系の細胞の中で中心的な役割を担う T リンパ球は、体内で一定の数を保ち、血中を循環してさまざまな異物 (抗原) に対する免疫監視の中心を担います。まだ抗原に出会っていない T リンパ球は「ナイーブ T リンパ球」、その後抗原に遭遇し活性化した T リンパ球は「活性化 T リンパ球」と呼ばれて、その後、一部生き残ったものは「記憶 T リンパ球」と呼ばれます。記憶 T リンパ球は迅速に免疫応答を誘導することができます。ワクチン接種によって感染症を防ぐことができるのは、この記憶 T リンパ球のおかげです。そのため、生体内でこれら T リンパ球の生存がどのように維持されているかを解明することは、免疫系を正常に保ち、病気を防ぐことに繋がります。

### (研究手法)

私たちは、T リンパ球の生体内での恒常性について新たな知見を得るために、変異誘導化合物 ENU を用いてマウスの遺伝子に変異を導入し、その後生まれきたさまざまなマウスをスクリーニングしました。その結果、ナイーブ T リンパ球の存在数が激減した変異マウス (T-Red マウス) を同定しました。この T-Red マウスの責任遺伝子を同定し、またこのマウスを詳細に解析することによって、ナイーブ T リンパ球の生体内での新たな生存調節機構を明らかにしました。

### (研究成果)

T-Red マウスでは、ナイーブ T リンパ球が野生型マウスと比較して有意に減少していました。また、これに関連して、T-Red マウスでは関節リウマチモデル、多発性硬化症モデル、感染、移植等のさまざまな T リンパ球依存性の免疫応答が障害されていました。遺伝学的な連鎖解析によって、T-Red マウスの責任遺伝子が、小胞体/ゴルジ体間で物質輸送に関与することで知られる Kdelr1 遺伝子の機能欠損型点変異であることがわかりました。T-Red マウスのナイーブ T リンパ球が減少する原因として、変異ナイーブ T リンパ球では統合ストレスが解消されないことで細胞死が誘導されることがわかりました。変異ナイーブ T リンパ球では、変異 Kder11 が脱リン酸化酵素 PP1 と結合ができなくなり、PP1 の活性が低下し、統合ストレスを解除する因子、eIF2 $\alpha$  のリン酸化を解消できず、不必要に持続します。その結果、変異ナイーブ T リンパ球ではストレス過剰状態となり細胞死が誘導されることが明らかになりました。この Kdelr1 の機能は、今まで知られていなかったものです。この研究は、ナイーブ T

リンパ球のストレスの解消には、Kdelr1-PP1 経路が重要であることを示しています。また、この研究からナイーブ T リンパ球は、生体内においていつもストレスを受けて生存していることが明らかになりました。

**(今後への期待)**

私たちの今回の知見は、T リンパ球の機能を人為的に正常に保つ方法の開発に繋がる可能性が考えられます。

**お問い合わせ先**

所属・職・氏名：北海道大学遺伝子病制御研究所分子神経免疫学分野 教授 村上 正晃（むらかみまさあき）

TEL：011-706-5120 FAX：011-706-7542 E-mail：murakami@igm.hokudai.ac.jp

ホームページ：<http://www.igm.hokudai.ac.jp/neuroimmune/index.html>

**【用語解説】**

(1) 点変異

正常な DNA 配列に変異が生じて 1 塩基が変化したもの。T-Red マウスでは、Kdelr1 遺伝子に点変異が起こり、Kdelr1 タンパク質のアミノ酸が変化することによって Kdelr1 の機能が障害されている。

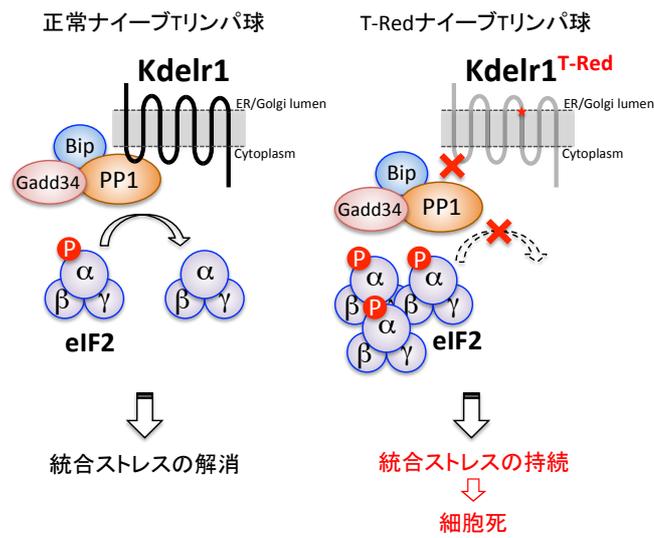
(2) ENU

N-エチル-N-ニトロソウレア。DNA に塩基置換をもたらして点変異を導入するアルキル化剤。

(3) 統合ストレス (Integrated Stress Responses, ISR)

いくつかのストレスに対する細胞の応答の総称。小胞体ストレスやアミノ酸飢餓ストレスなどに対する応答が含まれる。翻訳開始因子 eIF2  $\alpha$  のリン酸化を契機として、タンパク質全体の翻訳抑制及びストレス応答遺伝子の転写誘導が起こる。統合ストレス応答は、ストレスの軽減に役立つ一方で、その不必要な持続は細胞死をもたらすことが知られている。eIF2 $\alpha$  のリン酸化は、脱リン酸化酵素 PP1 によって脱リン酸化される。

【参考図】



正常なナイーブTリンパ球ではKdelr1と脱リン酸化酵素PP1の結合によってeIF2 $\alpha$ のリン酸化が減少して、Tリンパ球の統合ストレスが効率的に解消され生存することができる。Kdelr1遺伝子に点変異をもつT-RedマウスのナイーブTリンパ球では、Kdelr1とPP1の結合ができずに、PP1が正常に活性化できずにeIF2 $\alpha$ のリン酸化が過剰に維持され、統合ストレスの不必要な持続によって細胞死が誘導される。