

獲得免疫系の新規制御因子の発見に成功

～自己免疫疾患や癌のバイオマーカーと新規治療法への貢献に期待～

ポイント

- ・ヘルパーT細胞の活性化に必要な CIITA という分子の制御機構を解明。
- ・過剰な MHC クラス II を防ぐ制御機構を解明。
- ・免疫疾患の新規治療法の開発と癌のバイオマーカー開発に期待。

概要

北海道大学大学院医学研究院の小林弘一教授らの研究グループは、T細胞による獲得免疫系の新たな制御因子の発見に成功しました。

人間の免疫系は複数の免疫細胞からなり、感染症や癌から身を守っています。その中でも、他の免疫細胞に指令を出して、抗体を作らせたり、細菌を食べさせたり、癌細胞攻撃させたりする司令塔役の免疫細胞をヘルパーT細胞^{*1}と言います。ヘルパーT細胞は、病原体や癌由来の抗原に反応し、その抗原に対して特異的な免疫反応（獲得免疫）を引き起こします。ヘルパーT細胞が抗原を見つけ出せる状態にするには MHC クラス II^{*2} という分子が必要です。樹状細胞などの抗原を提示する能力がある免疫細胞は、体の様々な部位に存在しており、抗原を見つけると一旦細胞内に取り込み、MHC クラス II と結合させ、ヘルパーT細胞が認識できる状態にしてから、ヘルパーT細胞に提示します。免疫細胞が MHC クラス II を作るためには、CIITA^{*3} という分子が必要でしたが、CIITA の量をコントロールするメカニズムについては未知のままでした。

研究グループは、今回 CIITA の制御因子の発見に成功しました。この新しい因子 FBXO11 は CIITA の量が過剰にならないよう調節しています。FBXO11 は CIITA に結合すると、CIITA を分解する他の因子を呼び寄せて、CIITA の分解を引き起こします。これにより、過剰な MHC クラス II の発生を防ぐことが出来ます。さらに FBXO11 が少ない癌の患者さんでは、予後が良いことが分かりました。ヘルパーT細胞が過剰に活性化すると、本来攻撃すべきではない自分の体も攻撃してしまいます。今回新たな制御因子が発見されたことで、MHC クラス II を適量に整える新しい治療法の開発が期待されます。また、癌患者の予後と FBXO11 の量との相関関係が解析された事により新たな癌バイオマーカーの開発も期待されます。

なお、本研究成果は、2023年6月6日（火）公開の The Proceedings of the National Academy of Sciences 誌に掲載されました。



MHC 分子により樹状細胞から抗原提示を受けるヘルパーT細胞。突起を伸ばしているのが樹状細胞。球形上の細胞がヘルパーT細胞。

【背景】

ヒトの免疫系はウイルスや細菌による感染症や癌から身体を守る為に、様々な種類の免疫細胞が協働することで成り立っています。この中でも中心的役割を担うのがヘルパーT細胞で、文字通り、他の免疫細胞がそれぞれの機能を発揮することを助けます。病原体や癌からの抗原がヘルパーT細胞を刺激する為にはMHCクラスII（人ではHLAと言います）という分子が必要不可欠です。樹状細胞などの免疫細胞に捉えられた抗原はMHCクラスII分子に結合してから、ヘルパーT細胞に差し出され、その抗原に対する特異的な免疫応答が起きます。ヘルパーT細胞の助けによって、抗体を作るB細胞、癌細胞を殺すキラーT細胞、病原体を食べるマクロファージなど多くの免疫細胞が働けるため、MHCクラスIIによるヘルパーT細胞の活性化はヒト免疫能で非常に大切なステップと言えます。

MHCクラスIIを作る為にはMHCクラスII転写因子（CIITA）が必須です。CIITAが多ければMHCクラスIIの量も増えますので、感染症などで炎症が起きている時にはヘルパーT細胞を活性化する為に、多くのCIITAが免疫細胞に存在する状態になっています。

ヘルパーT細胞は私たちの身体を感染症や癌から守る為に大切な細胞ですが、過剰な活性化は本来攻撃すべきではない、自分の体に対する攻撃をも引き起こしてしまいます。これを自己免疫と言います。リウマチや甲状腺炎などの多くの病気の他、移植後の免疫反応による拒絶もこれと似たメカニズムで起きることが分かっています。CIITAの量をコントロールすることができれば、MHCクラスIIの量を自在にコントロールできるため、自己免疫による疾患の治療にも役に立ちます。しかし、CIITAの量がどのように決まっているのかは、これまでよく分かっていませんでした。

【研究手法】

研究グループはCIITAの制御因子を見つける為に、CIITAに結合している分子のスクリーニングを行いました。その結果、FBXO11という分子がCIITAの量を調節していることを発見しました。FBXO11はCIITAに結合すると、CIITAを分解する他の因子を呼び寄せて、CIITAの分解を引き起こします。この調節機構により、過剰なCIITA及び過剰なMHCクラスIIが出来てしまうのを防ぐことが出来ます。さらに、FBXO11が少ない癌の患者さんでは、予後が良いことがわかりました。この事はFBXO11が癌免疫にも関係している可能性を示します。

【研究成果】

本研究により、CIITAのタンパク質量調節機構とその中心分子FBXO11が発見されました。MHCクラスIIの量を特異的にコントロールできる技術や薬剤は存在せず、新たな薬剤標的が見出された事になります。

【今後への期待】

現在のところ、MHCクラスIIの量をコントロールできる技術や治療法はありません。今回新たな遺伝子とそのメカニズムも発見されたことで、MHCクラスIIの量を変える効果的な新しい治療法の開発が期待されます。また、癌患者の予後とFBXO11の量との相関関係が解析された事により、新たな癌バイオマーカーの開発も期待されます。

【謝辞】

本研究は北海道大学大学院医学研究院の畠山鎮次教授、渡部 昌講師と共同で行われました。

論文情報

論文名 FBXO11 constitutes a major negative regulator of MHC class II through ubiquitin-dependent proteasomal degradation of CIITA (FBXO11 は、CIITA のユビキチン依存性分解経路を介する MHC クラス II の主要制御因子である)

著者名 Yusuke Kasuga¹、 Ryota Ouda¹、 Masashi Watanabe²、 Xin Sun¹、 Miki Kimura¹、 Shigetsugu Hatakeyama² and Koichi S. Kobayashi^{1, 3, 4} (¹ 北海道大学大学院医学研究院免疫学教室、 ² 北海道大学大学院医学研究院医化学教室、 ³ 北海道大学ワクチン研究開発拠点(HU-IVReD)、 ⁴ テキサス A & M 大学ヘルスサイエンスセンター免疫学研究室)

雑誌名 The Proceedings of the National Academy of Sciences (科学の専門誌)

D O I 10.1073/pnas.2218955120

公表日 2023 年 6 月 6 日 (火) (オンライン公開)

お問い合わせ先

北海道大学大学院医学研究院 教授 小林弘一 (こばやしこういち)

T E L 011-706-5056 F A X 011-706-7866 メール kskobayashi@med.hokudai.ac.jp

U R L <https://hokudaiimmunology.wixsite.com/kobayashi>

配信元

北海道大学社会共創部広報課 (〒060-0808 札幌市北区北 8 条西 5 丁目)

T E L 011-706-2610 F A X 011-706-2092 メール jp-press@general.hokudai.ac.jp

【用語解説】

- *1 ヘルパーT細胞 … キラーT細胞やB細胞等の他の免疫細胞に指令を出す司令塔のような免疫細胞のこと。
- *2 MHC クラス II … 細胞表面に抗原を出す (提示する) ための分子のこと。樹状細胞などの免疫細胞に多く、ヘルパーT細胞に抗原を提示することができる。
- *3 CIITA … MHC クラス II を作る為に必要な免疫系の分子のこと。