

**報道タイトル：Tリンパ球機能至適化の新機構：「正の選択」の本質を発見**

生体防御の中心的役割を担うTリンパ球が胸腺でつくられる過程で必須のプロセス「正の選択」がTリンパ球の機能成熟を至適化することを見出しました。これまで免疫学の大きな謎であった「正の選択」の新たな本質が初めて明らかになり、免疫システムの根幹的な形成機構解明に大きな進展がもたらされました。感染症やアレルギー疾患など、免疫システムが関連する難治性慢性疾患の根本的な治療法開発につながると期待されます。

**(報道概要)****(研究の背景)**

免疫応答の司令塔であるTリンパ球は、ウイルスなどの病原体やがん細胞を認識して生体防御に不可欠な役割を担っています。1個1個のTリンパ球はそれぞれ異なる抗原を認識する受容体をもっていますが、未熟なTリンパ球のなかには、異物を認識できない無用な細胞が数多く含まれます。そこで、Tリンパ球が胸腺で産生される過程では、ひとりひとり異なるヒトの体内で異物を認識できる受容体をもった有用なTリンパ球だけが選択的に成熟を許され、さまざまな異物に対して特異的に反応できる成熟Tリンパ球集団が作られます。胸腺内で有用なTリンパ球を選択するプロセスとして、胸腺上皮細胞に依存する「正の選択」という現象が存在することは、古くから知られていました。しかし、正の選択が実際どのように有用なTリンパ球を作り出すのか、その仕組みはこれまでよくわかっていませんでした。

**(研究の成果)**

この度、徳島大学疾患プロテオゲノム研究センターの高田健介講師と高濱洋介教授らは、Tリンパ球が病原体などの異物に対して有効に応答できる能力を獲得するには、胸腺上皮細胞に発現される胸腺プロテアソームという分子に依存してひきおこされる正の選択が不可欠であることを明らかにしました。胸腺で新たに産生された幼若Tリンパ球は、ひとつひとつ異なる抗原受容体の認識特異性をもっており、集団として抗原認識の多様性を有していますが、幼若Tリンパ球に発現される抗原受容体は、胸腺上皮細胞に発現される自己ペプチドと相互作用し、適度な親和性の相互作用を示す幼若Tリンパ球のみが生存維持を許され成熟Tリンパ球へと分化します。この細胞選別プロセスを「正の選択」といいます。本研究では、胸腺プロテアソーム依存性に胸腺上皮細胞に発現される自己ペプチドは、抗原受容体との相互作用において適度な親和性をもつだけでなく、正の選択によって選別するTリンパ球の機能を至適化することを見出しました。これまで「正の選択」については、自分の体内で異物を認識できる受容体をもったTリンパ球だけを選別するプロセスであることは知られていましたが、「正の選択」が個々のTリンパ球の機能を至適化することで免疫システムの形成に重要であることは、本研究ではじめて明らかになりました。これまで免疫学の大きな謎であった「Tリンパ球の正の選択」について、本質的な機構の一端と新たな意義が解明されたことで、免疫システムの根幹的な機構解明に大きな進展がもたらされました。

Tリンパ球の機能を至適化する新機構の発見と位置づけられ、感染症やアレルギー疾患など、免疫システムが関連する難治性慢性疾患の新規治療法開発につながる事が期待されます。

なお、本研究成果は、米国国立衛生研究所、米国ミネソタ大学、東京都医学総合研究所、東京大学、名古屋大学との共同研究によるもので、以下の掲載予定です。

掲載誌名：Nature Immunology（8月24日付けオンライン版掲載予定）

論文題目：TCR affinity for thymoproteasome-dependent positively selecting peptides conditions antigen responsiveness in CD8+ T cells

論文著者：Kensuke Takada, Francois Van Laethem, Yan Xing, Kazuyuki Akane, Haruhiko Suzuki, Shigeo Murata, Keiji Tanaka, Stephen C. Jameson, Alfred Singer, and Yousuke Takahama

問い合わせ先

部局名 疾患プロテオゲノム研究センター

責任者 高濱洋介

担当者 高濱洋介

電話番号 088-633-9452

メールアドレス

takahama@genome.tokushima-u.ac.jp

# 正の選択はT細胞の機能を至適化する

