

キラーT細胞を産生する分子機構を解明

(報道概要)

徳島大学先端酵素学研究所の大東いずみ准教授らは、胸腺内でキラーT細胞を産生する分子機構を解明しました。生体防御に重要な免疫細胞のひとつであるキラーT細胞の産生を担う分子の胸腺での特異的な発現機構が初めて明らかになり、免疫システムの根本的発現機構の解明に大きな進展がもたらされました。感染症などの免疫システムが関連する疾患の治療法開発につながることを期待されます。この成果は、2月8日付け英国科学雑誌『Nature Communications』オンライン版に掲載されました。

(研究の背景)

免疫の司令塔であるTリンパ球は胸腺で産生され、ウイルスなどの病原体やがん細胞を認識し生体防御を担っています。Tリンパ球は胸腺で産生する過程で、病原体などを認識することができる細胞を選別するプロセスである「正の選択」を受け、機能的に有用なTリンパ球が産生されます。Tリンパ球の1種であるキラーT細胞が「正の選択」を受けて産生されるには、胸腺プロテアソームを構成する分子である $\beta 5t$ という分子が胸腺皮質上皮細胞で特異的に発現することが必要です。しかし、 $\beta 5t$ が胸腺皮質上皮細胞で特異的に発現する分子機構は明らかになっていませんでした。

(研究の成果)

遺伝子発現は、ゲノムDNAに特異的に結合するタンパクである転写因子によって制御されています。 $\beta 5t$ のゲノムDNA上には、胸腺の形成に重要な転写因子であるFoxn1が結合することができる遺伝子配列が複数箇所あります。培養細胞を用いた試験管内実験で、 $\beta 5t$ の転写開始点近傍の配列にFoxn1が結合し、遺伝子発現を促進することを発見しました。また、マウス生体から単離した胸腺皮質上皮細胞では、 $\beta 5t$ の転写開始点近傍の配列にFoxn1が結合しますが、同じくFoxn1を発現する髄質上皮細胞では $\beta 5t$ の転写開始点近傍の配列にはFoxn1は結合しないことを明らかにしました。さらに、 $\beta 5t$ 転写開始点近傍のFoxn1結合配列に変異を導入したマウスを作製し、このマウスの胸腺皮質上皮細胞では $\beta 5t$ の発現が低下し、胸腺でのキラーT細胞の産生に障害をきたすことを見いだしました。

Foxn1による胸腺皮質上皮細胞での $\beta 5t$ の発現制御は、胸腺でのキラーT細胞の産生に重要な分子機構であることが解明され、感染症などの免疫システムが関連する疾患の治療法開発につながることを期待されます。

なお、本研究成果は、東京大学、東京都医学総合研究所、ドイツ癌研究センターとの共同研究によるもので、以下の掲載予定です。

論文題目 : Foxn1-β5t transcriptional axis controls CD8+ T-cell production in the thymus

論文著者 : Muhammad Myn Uddin, Izumi Ohigashi, Ryo Motosugi, Tomomi Nakayama, Mie Sakata, Jun Hamazaki, Yasumasa Nishito, Immanuel Rode, Keiji Tanaka, Tatsuya Takemoto, Shigeo Murata, Yousuke Takahama
(下線 : 徳島大学)

お問い合わせ先

部局名 先端酵素学研究所免疫系発生学分野

責任者 大東いずみ・高濱洋介

担当者 大東いずみ

電話番号 088-633-9452

メールアドレス

ohigashi@genome.tokushima-u.ac.jp

takahama@genome.tokushima-u.ac.jp