

ヒト遺伝子多型がキラーT細胞の産生に及ぼす影響を解明 (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細胞の産生を担う分子 PSMB11 の遺伝子多型がキラーT細胞の産生に影響を及ぼすことを明らかにしました。この多型は日本人に多く、おおよそ 1 千人に 1 人がこの多型と見積もられます。生体防御に重要な免疫細胞のひとつであるキラーT細胞の産生がゲノム多型の影響を受けることが明らかになり、ヒトの健康増進や感染症などの治療法開発に資することが期待されます。この成果は、5 月 18 日付け米国科学雑誌『JCI Insight』オンライン版に掲載されます。

(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細胞の「正の選択」は、胸腺皮質上皮細胞で特異的に発現する胸腺プロテアソームを構成する分子である PSMB11 ($\beta 5t$) が大きな役割を担っています。

遺伝子多型は遺伝子を構成するゲノム DNA の個体差であり、多くの遺伝子で多型が発見されています。遺伝子多型は、病気の原因になるものもあれば、生体には無害なものもあります。私たちはヒトゲノム解析から、PSMB11 の 49 番目のアミノ酸がグリシンからセリンへと置換される 1 塩基多型(G49S 多型)を検出しました。G49S 多型を有するヒトの頻度は、アミノ酸置換を伴う PSMB11 多型の中でも最も高く、特に日本や中国などの東アジア民族で多くみられる多型です。日本人では、おおよそ 1 千人に 1 人がこの多型をホモ接合で有すると見積もられます。しかし、この G49S 多型がヒトの免疫機能に及ぼす影響については明らかになっていませんでした。

(研究の成果)

PSMB11は未熟タンパクとして合成され、49番目と50番目のアミノ酸間の切断を受け成熟タンパクになります。G49S多型を細胞株に発現させたところ、ヒトPSMB11タンパクの成熟に異常をきたすことが明らかになりました。ヒトPSMB11とマウスPSMB11はアミノ酸の相同性が高く、マウスPSMB11もG49S多型によりタンパクの成熟異常が生じます。そこで、G49S多型がキラーT細胞の産生に及ぼす影響を生体内で観察するために、G49S多型を導入したマウスを作製しました。胸腺皮質上皮細胞におけるPSMB11のタンパク発現は、G49S多型により低下しました。また、G49S多型をホモ接合体として有するマウスでは、胸腺や二次リンパ組織でのキラーT細胞の数がヘテロマウスや野生型マウスと比較して有意に低下し、キラーT細胞の産

生がG49S多型により減少することが明らかになりました。一方、G49Sヘテロマウスと野生型マウスとの間でキラーT細胞数に差はありませんでした。また、G49S多型がヒトの免疫機能に及ぼす影響について調査するために、共同研究において約10000人を対象とするコホート調査を実施しました。ゲノム解析から、G49S多型をヘテロ接合体として有するヒト559人、ホモ接合体として有するヒト5人を検出しました。現在までのところ、多型ではないヒト209名とG49S多型をヘテロ接合体として有するヒト12名の末梢血細胞の解析を実施し、マウスの結果と同様にG49S多型をヘテロ接合体で有するヒトのキラーT細胞数は多型ではないヒトと差がないことが明らかになりました。G49S多型ホモマウスではキラーT細胞の産生が低下していたことから、G49S多型をホモ接合体で有するヒトでも同様にキラーT細胞産生が低下していることが考えられます。

G49S多型が胸腺でのキラーT細胞の産生に影響を及ぼすことが解明され、ヒトの健康増進と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、京都大学、北海道大学、名古屋市立大学、国際医療研究センター、インドネシアYARSI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：JCI Insight

論文題目：A human PSMB11 variant affects thymoproteasome processing and CD8+ T cell production.

論文著者：Izumi Ohigashi, Yuki Ohte, Kazuya Setoh, Hiroshi Nakase, Akiko Maekawa, Hiroshi Kiyonari, Yoko Hamazaki, Miho Sekai, Tetsuo Sudo, Yasuharu Tabara, Hiromi Sawai, Yosuke Omae, Rika Yuliwulandari, Yasuhito Tanaka, Masashi Mizokami, Hiroshi Inoue, Masanori Kasahara, Nagahiro Minato, Katsushi Tokunaga, Keiji Tanaka, Fumihiko Matsuda, 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