



東北大学



報道機関各位

2014年3月28日

東北大学大学院医学系研究科
ラホヤ研究所（米国サンディエゴ）

免疫病の発症を抑制する細胞内タンパク質を発見

悪玉リンパ球の生成機構を解明

【研究概要】

アレルギーや自己免疫疾患が発症する過程において、ヘルパーT細胞^{注1}と呼ばれるリンパ球が活性化され、これらの病気の引き金が引かれます。このたび、東北大学大学院医学系研究科免疫学分野の宗孝紀准教授、石井直人教授の研究グループは、米国ラホヤ研究所との共同研究により、免疫病を引き起こす炎症性リンパ球の活動を TRAF5^{注2} という細胞内タンパク質が防止することを発見しました。この発見によって、多発性硬化症や関節リウマチなどの様々な自己免疫疾患や炎症性疾患を改善する新たな薬剤や、新しい治療法の開発が期待されます。この研究成果は、英国科学雑誌「ネイチャー・イムノロジー」の速報(AOP) 電子版で2014年3月30日（日本時間3月31日）に公開されます。

本研究は、文部科学省科学研究費補助金 基盤研究（C）24590571、金原一郎記念医学医療振興財団、武田科学振興財団、鈴木謙三記念医科学応用研究財団、アメリカ国立衛生研究所により支援されました。

【研究内容】

抗原とまだ接触したことの無いナイーブ ($CD4^+$) T 細胞は、抗原受容体^{注3} シグナル(シグナル1)、補助刺激受容体^{注4} シグナル(シグナル2)、サイトカイン(IL-6) 受容体シグナル(シグナル3)によりヘルパーT細胞へ分化する(図1)。STAT3を介したIL-6受容体シグナル伝達^{注5}は、病原性ヘルパーT細胞(Th17細胞^{注6})の分化に重要な役割を果たす(図1)。TRAF5は、IL-6受容体の細胞内領域に結合する(図2)ことでSTAT3の活性化を阻害し(図3)、その結果、Th17細胞の分化を抑制する(図4)。この結果、Th17細胞によって誘導される自己免疫性疾患に対し抑制的に働く(図5)ことが明らかになった。

【今後期待できる成果】

TRAF5は、従来TNF受容体スーパーファミリー分子群が関与するシグナル伝達において、NF- κ Bなどの炎症性シグナルを促進する機能をもつことが示唆されていた。本研究から、TRAF5がサイトカイン受容体であるgp130に結合することにより、IL-6シグナルを抑制するという予想外のシグナル伝達機構が初めて明らかになった。本研究成果は、炎症性 $CD4^+$ T細胞群によって惹起される様々な炎症性疾患の治療法の開発につながるものと考えられる。これに加えて、TRAF分子群を介したさらなる炎症性シグナル制御機構の存在が示唆され、今後の研究の進展が期待される。

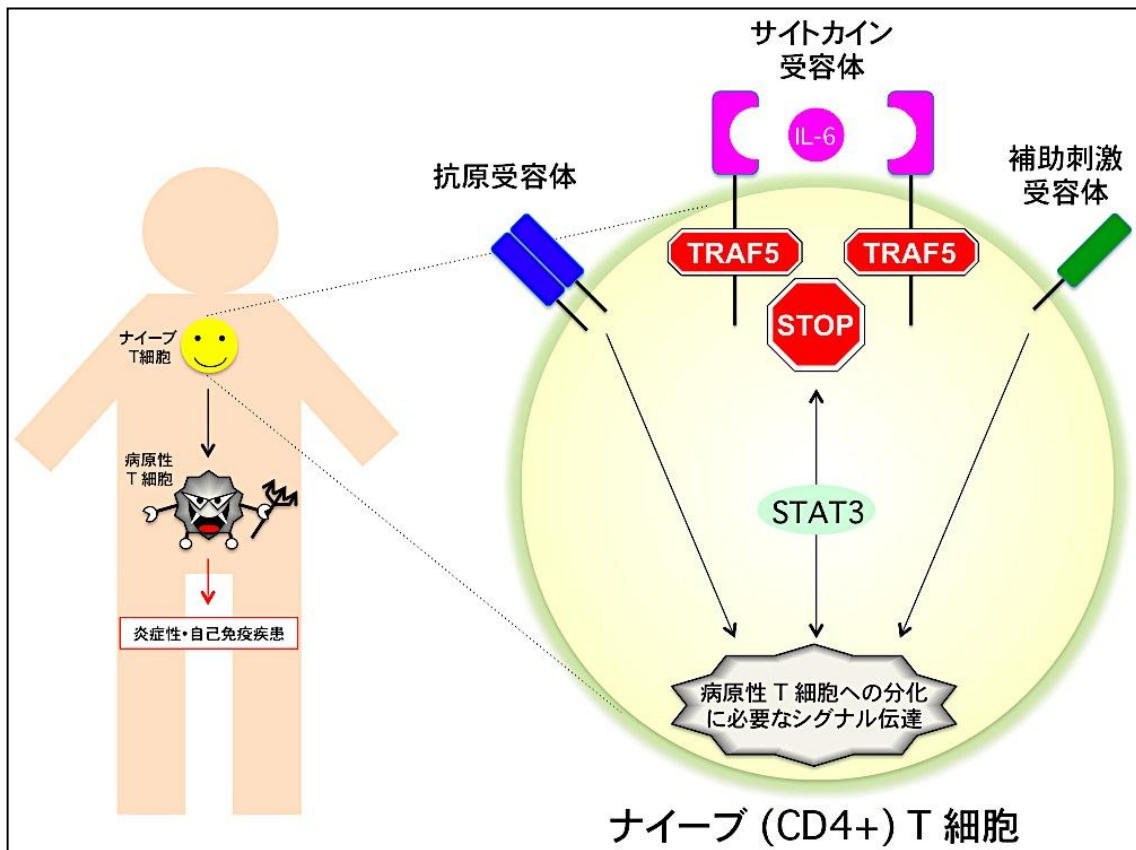


図 1. TRAF5 は、IL-6 によるサイトカイン受容体シグナルを阻害することで病源性 T 細胞の分化を抑制する

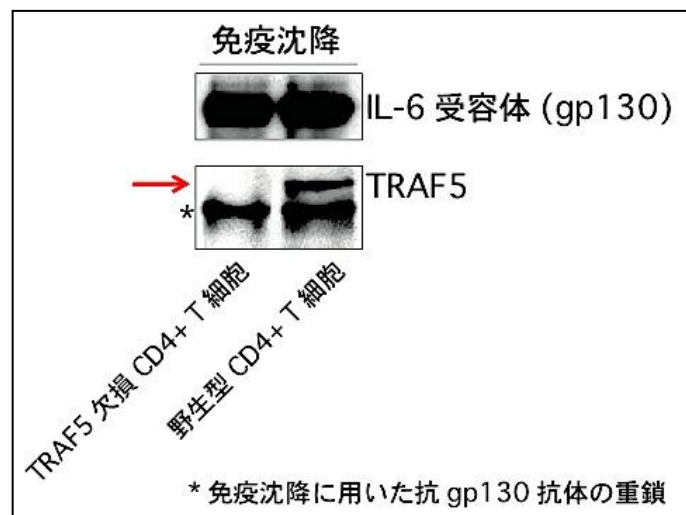


図 2. IL-6 受容体と TRAF5 は恒常的に結合する

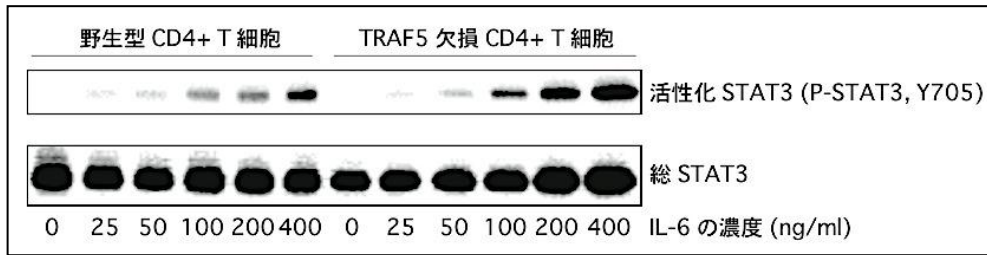


図 3. TRAF5 欠損 T 細胞では、IL-6 による STAT3 活性化が亢進する

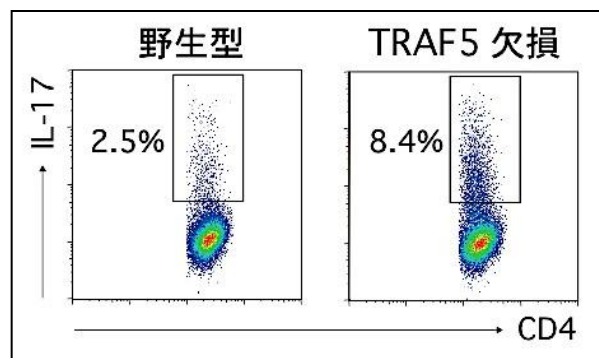


図 4. TRAF5 欠損 T 細胞では、Th17 細胞への分化が亢進する

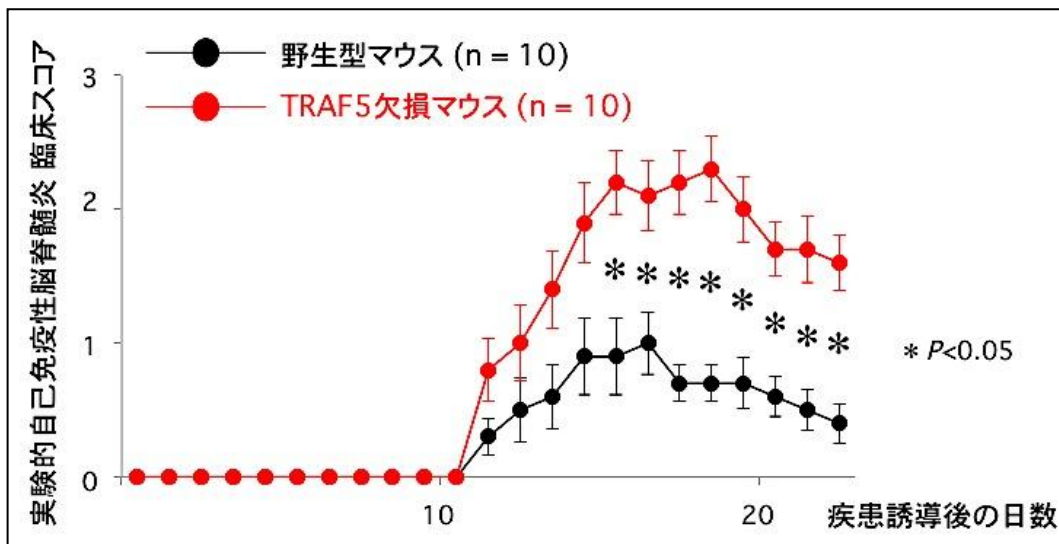


図 5. TRAF5 欠損マウスでは、実験的自己免疫性脳脊髄炎^{注7}が亢進する

【用語説明】

注 1. ヘルパーT細胞 (CD4⁺T細胞) : 抗体や補体などの体液性免疫と細胞の貪食などの細胞性免疫の双方の誘導に重要な役割を果たすリンパ球。産生するサイトカインの違いから、Th1 (IFN- γ など)、Th2 (IL-4 など)、Th17 (IL-17 など) などに分類される。

注 2. TRAF5 (tumor necrosis factor receptor-associated factor 5) : 558 アミノ酸から成る細胞内タンパク質。TNF 受容体ファミリー分子の細胞内領域に結合するアダプタータンパク質として同定された。TRAF1 から TRAF7 までの7つのファミリー分子の一つである。

注 3. T細胞抗原受容体 (T cell receptor, TCR) : 抗原提示細胞上の主要組織適合遺伝子複合体 (major histocompatibility complex, MHC) に提示される抗原ペプチドを認識する受容体。抗原に特異的なシグナル (シグナル1) を、CD3 複合体を介して細胞内へ伝達する機能をもつ (図1)。

注 4. 補助刺激受容体 : 共刺激分子とも呼ばれ、T細胞抗原受容体によるシグナル1に対して、協調して作用するシグナル (シグナル2) を伝達する受容体 (図1)。T細胞の活性化と生存に重要な役割を果たす。

注 5. IL-6 受容体シグナル伝達 : サイトカインである IL-6 は、受容体である IL-6R (CD126) と gp130 (CD130) に結合することで gp130 の二量体化を促す。これにより gp130 の細胞内領域に結合するチロシンキナーゼが活性化され、その細胞内領域がリン酸化される。STAT3 は、リン酸化 gp130 の細胞内領域に結合することでリン酸化され、二量体化した後に核内へ移行し、転写因子としての機能を発揮する。IL-6 シグナルは、ナイーブ T細胞から Th17 細胞への分化に必要であり、この際にサイトカイン受容体シグナル (シグナル3) として機能する (図1)。

注 6. Th17 細胞 : ナーブ T細胞からの分化に際し、IL-6 および TGF- β によるサイトカインシグナルを必要とするヘルパーT細胞の一集団。IL-17 等を産生することで、好中球の感染部位への動員を促進する作用をもち、その一方で、多発性硬化症、リウマチ性関節炎、乾癬、強直性脊椎炎などの自己免疫性炎症疾患の病態と関連することが示唆されている。

注 7. 実験的自己免疫性脳脊髄炎 (experimental autoimmune encephalomyelitis, EAE) : 中枢神経に浸潤する病原性ヘルパーT細胞によって引き起こされる脱髄およびこれによる後脚の麻痺を特徴とする疾患モデルであり、ヒトの多発性硬化症の実験モデルとされる。ミエリンオリゴデンドロサイト糖タンパク質 (myelin-oligodendrocyte glycoprotein, MOG) 由来抗原ペプチド MOG₃₅₋₅₅ とフロイント完全アジュバントを C57BL/6 マウスに投与することで疾患を誘導する実験系が広く用いられている。MOG

抗原特異的 Th17 細胞が、その病態と強く関連する。

【論文題目】

The adaptor TRAF5 limits the differentiation of inflammatory CD4⁺ T cells by antagonizing signaling via the receptor for IL-6

「アダプター分子 TRAF5 は IL-6 受容体シグナル伝達を阻害することにより炎症性 CD4⁺ T 細胞の分化を抑制する」

掲載雑誌： *Nature Immunology* (ネイチャー・免疫ロジー)

(DOI: 10.1038/ni.2863.)

【お問い合わせ先】

東北大学大学院医学系研究科免疫学分野

准教授 宗 孝紀 (そう たかのり)

電話番号： 022-717-8096

Eメール： tso@med.tohoku.ac.jp

【報道担当】

東北大学大学院医学系研究科・医学部広報室

講師 稲田 仁 (いなだ ひとし)

電話番号： 022-717-7891

ファックス： 022-717-8187

Eメール： hinada@m.tohoku.ac.jp