

1

2. 研究手法・成果

免疫応答において中心的な役割を果たす T リンパ球に着目し、まずはマウス活性化 T リンパ球においてシアル酸分子種の変化をおこすメカニズムを探った。T リンパ球は N-アセチル型から N-グリコリル型を作る酵素 CMAH の遺伝子発現を抑制していることが明らかになった。また、シアル酸分子種の変化はシアル酸結合タンパク質であるシグレックファミリーレクチンからの認識を変化させることが明らかになった。活性化 T リンパ球は CD22 と呼ばれる B リンパ球上の分子からの認識を逃れると共に、シアロアドヘジンと呼ばれるマクロファージ上のレクチンとの結合性を上昇させていた。

N-グリコリル型を作れない CMAH 遺伝子欠損マウスを用いて T リンパ球の活性化を調べると、CMAH 欠損マウスでは T リンパ球の活性化が亢進していた。つまり、N-グリコリル型のシアル酸は活性化を抑制するが、T リンパ球の活性化は N-グリコリル型のシアル酸の発現を抑制しており、シアル酸と T リンパ球活性化の関係を考えると、両者はポジティブフィードバックの関係にあった (図 2)。

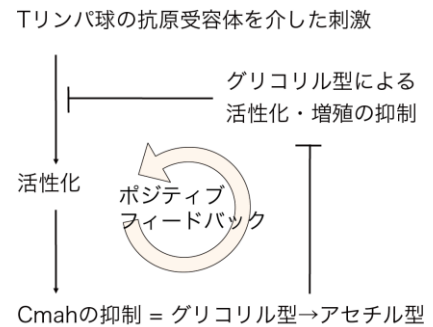


図2 Tリンパ球の活性化に伴うシアル酸分子種の変換を介したポジティブフィードバック様の制御

また、N-グリコリル型の抑制がおこっていない活性化前の T リンパ球では、活性化型モデル B リンパ球との CD22 を介した結合が亢進しており、抗原非特異的な T リンパ球と B リンパ球の結合を起こすことが分かった。B リンパ球が活性化する場であり、T リンパ球が認識する抗原特異的に B リンパ球の活性化を助ける胚中心において、活性化リンパ球におけるシアル酸分子種の制御は、本来、応答する抗原を介して結合するべきリンパ球同士の認識を可能にしていることが明らかとなった。

(図 3)

今回新たに作成した N-グリコリル型を抑制できない CMAH 遺伝子トランスジェニックマウスでは、マクロファージとの結合が抑制されることで、細胞障害性 T リンパ球の活性化が亢進することが示唆された。

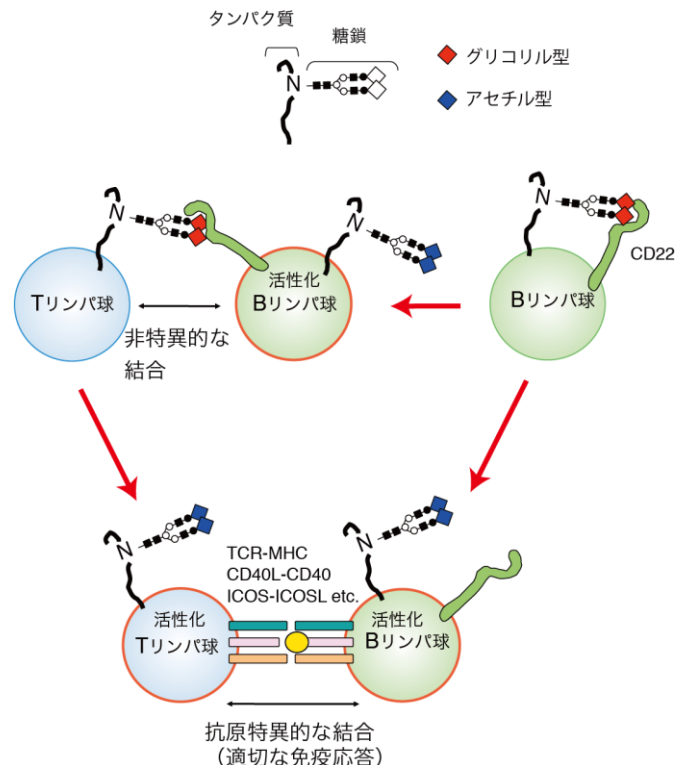


図3 非活性化時にはBリンパ球上のCD22は細胞外とアクセスできないが、活性化に伴いTリンパ球上の糖鎖と結合することができるようになる。しかし、活性化Tリンパ球もグリコリル型のシアル酸をアセチル型に変換することで、抗原（黄色）を介したT細胞とB細胞の結合をおこす。

3. 波及効果

今回の研究結果から、マウス免疫系は抗原を介したリンパ球間の結合を可能とするため、発現するシアル酸分子種をうまく制御していることが考えられた。これらシアル酸を含む糖鎖は細胞の外側に存在

するため、免疫系におけるシアル酸とシアル酸結合タンパク質との結合を人為的に制御することで、リンパ球が結合する細胞を制御できることが考えられ、これを介して、免疫応答を人為的に制御できる可能性が考えられる。

4. 今後の予定

ヒトでは CMAH 遺伝子が欠損しており、N-グリコリル型のシアル酸を生合成できないと共に、ヒトは上述のシアル酸分子種を介したリンパ球の活性化を制御できない。この CMAH 遺伝子欠損はチンパンジーとの分岐後におこったもので、ヒトに特徴的な性質である。そこで、CHAH 遺伝子欠損マウスをよりヒトの状態を反映できるモデルマウスとしてとらえ、ヒトの免疫制御に結びつける研究を行っていきたい。なお、竹松研では、シアル酸を介した細胞認識に関する研究を行う学生・大学院生を募集していますので、興味がある方はご連絡ください。

<用語解説>

糖鎖：単糖が複数個連なって連結したもの。単糖には、グルコースの他、ガラクトース、マンノースなど複数の種類がある。細胞膜上のタンパク質は約その半数が糖鎖を付加された糖タンパク質であり、糖鎖の付加はタンパク質に対する最も主要な翻訳後修飾である。糖は、核酸、ポリペプチドと異なり、連結するために多種の単糖が関わり、しかも結合様式也多岐にわたるために、多様性を持つ。多様な糖鎖は異なる構造をもたらすが、一般的には、中性糖をコアに、酸性糖を末端に持ち、負電荷の層を細胞の一番外側に形成している。

シアル酸：カルボキシル基を持つ酸性の単糖の一種。分子としてはノイラミン酸骨格を持つ。シアル酸は、その末端での局在から、病原体の標的となることも多く、インフルエンザウイルスの標的としても知られる。その一方で、自らのシアル酸結合タンパク質と結合することで、細胞活性が調節される。シアル酸の特徴は、その分子種の多様性であり、シアル酸分子内に複数存在するヒドロキシル基（水酸基）が修飾される。C5 位に着目すると、N-アセチルノイラミン酸と N-グリコリルノイラミン酸が主要な分子種である。

シアル酸結合タンパク質：免疫系の細胞には Siglec（シグレック）ファミリーのシアル酸結合タンパク質が発現する。シグレックファミリーはシアル酸の修飾や、結合様式の違いを認識でき、細胞内でのシグナル伝達経路を制御することのできる分子群であると考えられる。その一方で、細胞と細胞の結合を媒介する細胞接着分子としても働く。

リンパ球：免疫担当細胞であり、最終的に抗体を産生する B リンパ球、免疫系を制御する T 細胞などがある。B リンパ球が細胞表面に持つ抗原受容体（抗体のもと）とそれとぴたり合う抗原が結合することで B リンパ球の活性化がおこる。この際には抗原に特異的なクローンのみを活性化するため、例えば、大腸菌抗原に対するリンパ球が活性化すると、大腸菌に対する抗体が作られても、結核菌に対する抗体は作られない。免疫系では反応すべき抗原に対して特異的なリンパ球を活性化することが重要である。

胚中心 : B リンパ球活性化の場。抗原と出会った B リンパ球は脾臓などの免疫組織で活発なクローン増殖を行うが、ここで、より強く抗原と結合する抗体を作るために T リンパ球などからの補助を受ける。具体的には、胚中心で活性化された B 細胞において、抗体遺伝子の体細胞高頻度突然変異やクラススイッチ組み換えなど、よりよい抗体を作るための反応がおこる。

<注意事項>

この資料に使用している図や写真等について、著作権(版權)等の問題はないか。
特になし。

<掲載情報>

題 名 : Functional Evaluation of Activation-dependent Alterations in the Sialoglycan Composition of T Cells (Latest Update: January 13, 2014)

著 者 : *Yuko Naito-Matsui; Shuhei Takada; Yoshinobu Kano; Tomonori Iyoda; Kayo Inaba; Yasunori Kozutsumi; Shogo Oka; Hiromu Takematsu* (Kyoto University)
Manabu Sugai; Akira Shimizu (Kyoto University Hospital)
Lars Nitschke (University of Erlangen)
Takeshi Tsubata (Tokyo Medical and Dental University)

掲載誌 : The Journal of Biological Chemistry, Vol. 289, Issue 3, 1564-1579, January 17, 2014