リンパ球表面のシアル酸を介した免疫制御機構の解明に成功

- 糖鎖を介した免疫応答の人為的な制御に期待 -

概要

本研究では、免疫応答を制御する T リンパ球が活性化したときにおこす細胞表面での糖鎖の変化について、その機能性を解明することを目的とした。解析の結果、T リンパ球活性化によりおこるダイナミックなシアル酸を含む糖鎖の変化は、シアル酸結合タンパク質を介した免疫細胞どうしの結合に変化をもたらす、つまり、免疫系における細胞結合のための分子スイッチとなることを明らかにした。この結果から、免疫系活性化は糖鎖を介しても調節されていることが考えられる。

1. 背景

糖と言えばグルコースを代表とする地球上の生命のエネルギー源であるが、生体は、糖を使ってポリマーを形成し、エネルギー源以外の機能も糖に付与している。最も代表的な例がグルコースのポリマーで、そのポリマーにおける結合様式が変わると、栄養源となるデンプンと同様の組成で、セルロース繊維を構成する。

細胞の表面は糖鎖で覆われているが、その糖鎖の末端はシアル酸と呼ばれる酸性糖で占められる。この一番外側ある分子であるシアル酸を介して、細胞は他の細胞や分子との認識を行っており、これらのシアル酸を介した分子間の認識(結合)が様々な細胞の機能に重要な役割を果たす事が知られている。

免疫系のリンパ球もこのような分子間認識を介して制御されていることが考えられるが、リンパ球が活性化すると、複数あるシアル酸の分子種のうち主要な分子種が N-グリコリル型から N-アセチル型へと変換されることが報告されている。(図1) つまり、T 細胞は活性化されてもシアル酸は持ち続けるが、その種類を変化させる。

細胞表面の糖鎖は「第3の生命鎖」、「細胞の顔」などとも称され、異なる細胞は異なる糖鎖を発現することが広く知られているが、その一方で、これら糖鎖の違いがどのような認識分子により認識されるのかなど、その分子機構については未知な部分が多く、生命科学分野におけるフォロンティ

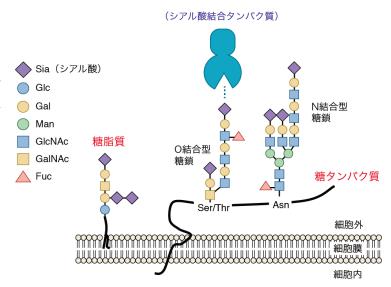


図1 細胞の表面は糖鎖で覆われており、その糖鎖の末端にシアル酸は局在する。 つまり、シアル酸は細胞の一番外側の層をなす。このため、シアル酸は、分子間の認識に使われる。

ア領域であるとも考えられる。そこで、今回、活性化した T リンパ球におけるシアル酸分子種の変化に注目し、その免疫応答における意義の解明を試みた。

2. 研究手法・成果

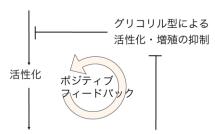
免疫応答において中心的な役割を果たす T リンパ球に着目し、まずはマウス活性化 T リンパ球におい てシアル酸分子種の変化をおこすメカニズムを探った。T リンパ球は N-アセチル型から N-グリコリル型 を作る酵素 CMAH の遺伝子発現を抑制していることが明らかになった。また、シアル酸分子種の変化は シアル酸結合タンパク質であるシグレックファミリーレクチンからの認識を変化させることが明らかに なった。活性化 T リンパ球は CD22 と呼ばれる B リンパ球上の分子からの認識を逃れると共に、シアロ

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 TUンパ球の抗原受容体を介した刺激 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)。

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。



Cmahの抑制 = グリコリル型→アセチル型

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

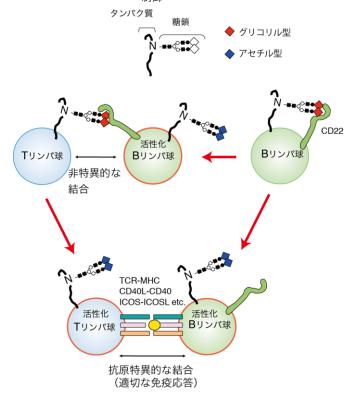


図3 非活性化時にはBリンパ球上のCD22は細胞外とアクセスできない が、活性化に伴いTリンパ球上の糖鎖と結合することができる様になる。 しかし、活性化Tリンパ球もグリコリル型のシアル酸をアセチル型に変換 することで、抗原(黄色)を介したT細胞とB細胞の結合をおこす。

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、しかも結合様式も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)とそれとぴっ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(版権)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