

2024年1月26日

分野: 生命科学・医学系 キーワード: T 細胞、胆汁酸、自己免疫疾患

自然免疫のように働くT細胞「MAIT細胞」の自己抗原を発見

-捨てられるべき対象を再利用して免疫細胞を分化・維持する戦略を明らかに-

【研究成果のポイント】

- ◆ 自然免疫型T細胞^{※1}の一つであるMAIT^{※2}細胞が認識する内因性の自己成分(自己抗原^{※3})を初めて発見した。
- ◆ MAIT細胞が認識する自己抗原は、これまで胆汁酸を体外に排泄するための誘導体と考えられていた硫酸化胆汁酸(Cholic acid 7-sulfate, CA7S)であった。
- ◆ CA7S及びそのアナログを利用してMAIT細胞の機能を制御することで、免疫系の過剰な活性化に伴う自己免疫疾患の治療への応用が期待される。

◆ 概要

大阪大学微生物病研究所の伊東瑛美さん(医学系研究科博士課程)、山崎晶教授(免疫学フロンティア研究センター、感染症総合教育研究拠点、ワクチン開発拠点先端モダリティ・DDS研究センター兼任)らの研究グループは、免疫細胞が自己由来の胆汁酸化合物を認識することを明らかにしました。

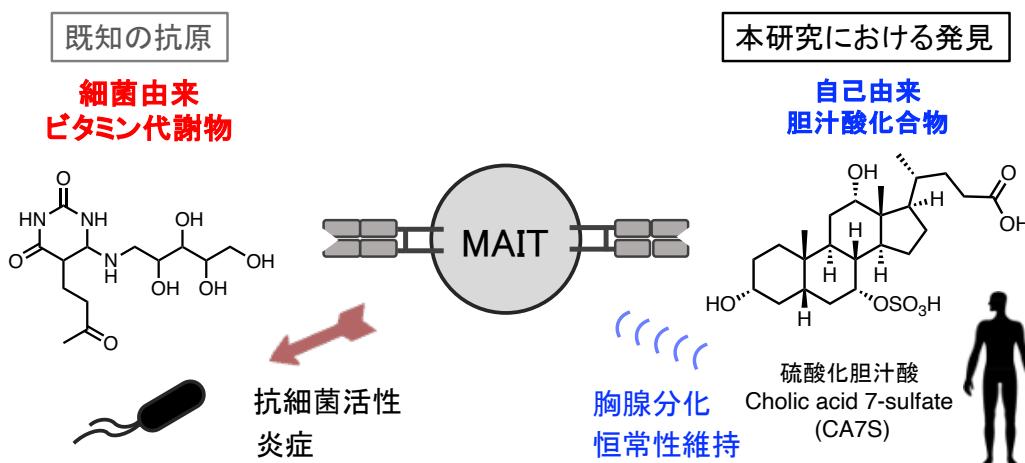


図1) 既知抗原と本研究で発見した新規抗原の構造と機能の差異

MAIT細胞は、ヒトにおいて最も多いT細胞サブセットであり、様々な疾患への関与が報告されています。MAIT細胞はタンパク質を認識する「通常」T細胞とは異なり、細菌由来のビタミン代謝物を抗原として認識し活性化します。一般にT細胞は、細菌など非自己の構成成分に強く反応する一方で、自己の構成成分(自己抗原)を「弱く」認識することで外敵を見分けることが可能になると考えられていますが、MAIT細胞の自己抗原は不明でした。

今回、研究グループは、胆汁酸化合物である硫酸化胆汁酸 Cholic acid 7-sulfate (CA7S)をMAIT細胞の初めての自己抗原として同定しました(図1)。CA7Sは免疫系を強く活性化するのではなく、むしろ分化や維持、組織修復に働くことが明らかとなりました。CA7Sを利用してMAIT細胞の機能を制御できれば、免疫疾患の治療薬としての可能性が期待されます。

本研究成果は、米国科学誌「Science Immunology」に、1月26日(金)午後4時(日本時間)に公開されます。

研究の背景

MAIT 細胞は自然免疫型 T 細胞のひとつで、自然免疫と獲得免疫の中間的な役割を果たし、両者の橋渡しを担う細胞集団です。病原体特有の代謝物を、インバリアント T 細胞受容体^{※4}で認識することで迅速な免疫応答を可能にしています。しかしながら、無菌マウスでも MAIT 細胞が存在することから、内在性の自己抗原があることが示唆されていましたが、その実体は長年不明でした。

研究の内容

研究グループでは、カラムクロマトグラフィー^{※5}を用いた分離・分取手法と鋭敏なレポーター細胞を組み合わせた独自のスクリーニングシステム(図 2)により、MAIT 細胞を活性化させる画分をマウス臓器から検出しました。質量分析、NMR 解析を用いた構造解析により、この活性画分には硫酸化胆汁酸 CA7S が含まれることが判明しました。

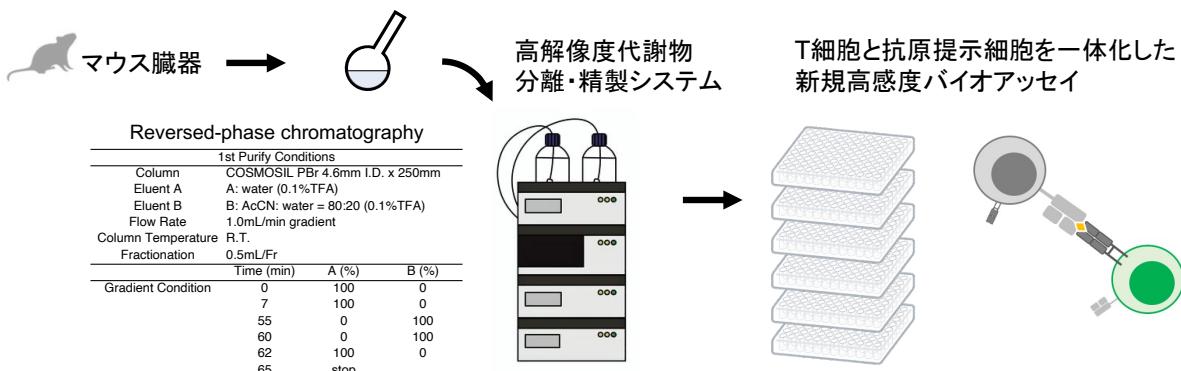


図 2) MAIT 細胞の新規抗原探索プラットフォーム

実際に合成 CA7S は、MAIT 細胞を活性化させたことから、CA7S が MAIT 細胞の初めての自己抗原であることが判明しました(図 3)。

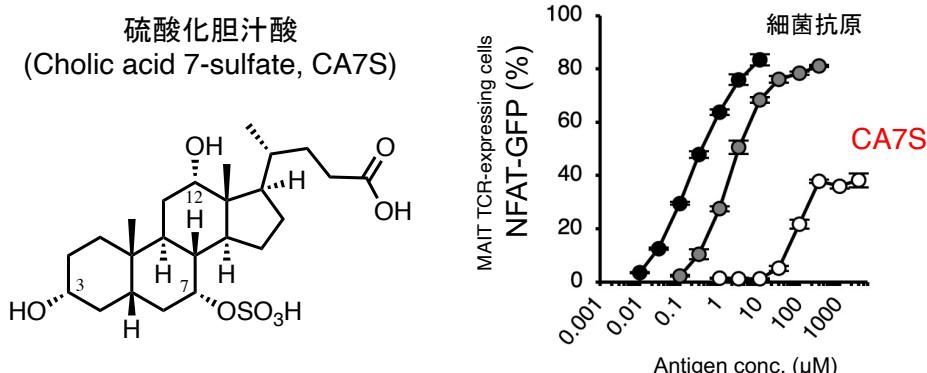


図 3) MAIT 細胞の新規自己抗原としての硫酸化胆汁酸 CA7S

CA7S は、硫酸化転移酵素 Sulfotransferase 2a (Sult2a) によってコレ酸から生合成されます。そこで、この酵素を欠損させた Sult2a 欠損マウスを作製しました。このマウスでは、胸腺中の MAIT 細胞が顕著に減少していましたことから、CA7S が MAIT 細胞の分化に重要であることが示唆されました(図 4)。胆汁酸の硫酸抱合はこれまで、胆汁酸が持つ両親媒性膜毒性を中和して排泄を促す、いわば「廃棄物処理」の過程と考えられており、積極的な役割は想定されていませんでした。捨てられるべき対象を再利用して免疫細胞系譜の分化・維持に活用する生体の巧妙な仕組みが明らかとなりました。

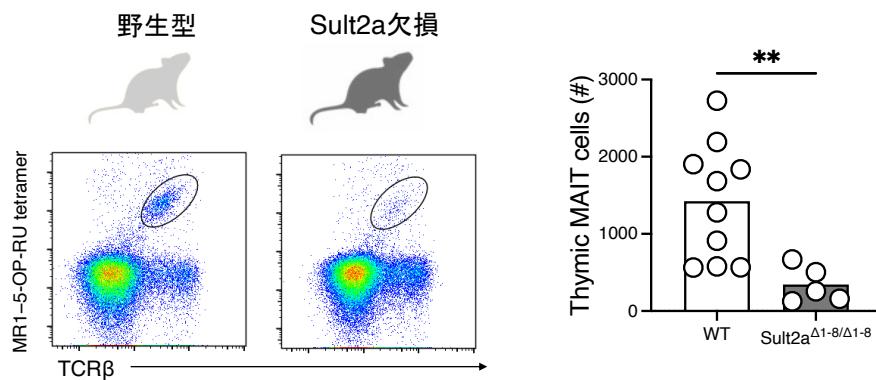


図 4) 自己抗原 CA7S のないマウスにおいて MAIT 細胞の分化が劇的に障害された

また、CA7S は、マウスのみならずヒトでも機能することがわかりました。ヒト末梢血中の MAIT 細胞を CA7S で刺激したところ、増殖を誘導することなく生存延長を誘導しました。この性質は病原体由来の抗原(5-OP-RU)とは全く異なるものでした。さらに CA7S は、炎症性遺伝子よりもむしろ恒常性維持に関わる遺伝子群を誘導することが判明しました(図 5)。すなわち、胆汁酸の排泄体は、末梢組織においては、MAIT 細胞の生存・維持を司ることが明らかとなりました。

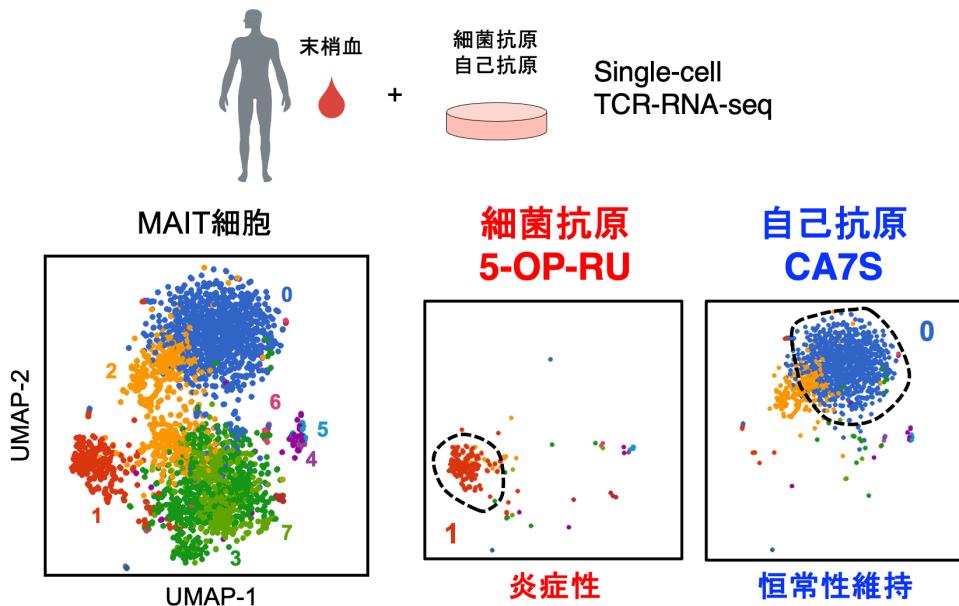


図 5) 自己抗原 CA7S は MAIT 細胞の恒常性維持に寄与する

◆ 本研究成果が社会に与える影響(本研究成果の意義)

本研究成果により、さまざまな波及効果が期待されます。生物学的には、胆汁酸代謝物による T 細胞分化の制御機構や、免疫系による新たな組織修復応答を明らかにできる可能性があります。医学的には、CA7S は自己免疫疾患のバイオマーカーとして有望であるとともに、CA7S 及びその誘導体は MAIT 細胞の異常活性化に伴う自己免疫疾患の治療への応用が期待されます。

◆ 特記事項

本研究成果は、2024年1月26日(金)午後4時(日本時間)に米国科学誌「*Science Immunology*」(オンライン)に掲載されます。

タイトル: "Sulfated bile acid is a host-derived ligand for MAIT cells"

著者名: Emi Ito, Shinsuke Inuki, Yoshihiro Izumi, Masatomo Takahashi, Yuki Dambayashi, Lisa Ciacchi, Wael Awad, Ami Takeyama, Kensuke Shibata, Shotaro Mori, Jeffrey Y. W. Mak, David P. Fairlie, Takeshi Bamba, Eri Ishikawa, Masamichi Nagae, Jamie Rossjohn and Sho Yamasaki*(*責任著者)

本研究は、科学研究費補助金研究 学術変革領域研究(A)「生体防御における自己認識の「功」と「罪」(研究代表者:山崎晶)」、日本医療研究開発機構 革新的先端研究開発支援事業(AMED-CREST)『画期的医 薬品等の創出をめざす脂質の生理活性と機能の解明』研究開発領域における 研究開発課題(研究開発 代表者:山崎晶)、などの支援を受け、京都大学、九州大学、モナシュ大学、クイーンズランド大学の共同研究チームによって実施されました。

◆ 用語説明

※1 自然免疫型 T 細胞

免疫系は好中球やマクロファージなどの貪食細胞が中心となる自然免疫と、リンパ球が中心となる獲得免疫にわかれますが、自然免疫型 T 細胞は、この中間的な役割を担う。これまでに natural killer T (NKT) 細胞や $\gamma\delta$ T 細胞、mucosal-associated invariant T (MAIT) 細胞などが知られている。生体防御における働きや、がんなどの様々な疾患への関与が報告されているが、その分化や活性化機構については不明な点が多い。

※2 MAIT 細胞

自然免疫型 T 細胞の一種。ヒトでは最も豊富な抗原特異的 T 細胞であり、肝臓に多く存在する。

※3 自己抗原

リンパ球が免疫受容体を介して認識する自己自身の成分。

※4 インバリアント T 細胞受容体

獲得免疫系として機能する T 細胞がもつ T 細胞受容体 (TCR) は多様性を持ち (variant)、病原体などの外来成分を特異的に認識するのに対し、MAIT 細胞の TCR は多様性が少なく (invariant)、自然免疫受容体のように機能する。

※5 カラムクロマトグラフィー

化合物の精製法の一つ。筒状の容器に充填剤をつめ、これに混合物を流すことで、混合物から目的の化合物を分離・精製する手法。