

分野:生命科学・医学系

キーワード: NKT 細胞分化、転写制御機構、プロテインキナーゼ、リン酸化プロテオミクス、SDGs

ナチュラルキラーT(NKT)細胞分化を制御する 新たな仕組みを発見

—がん免疫療法や感染症への応用に期待—

【研究成果のポイント】

- ◆ 自然免疫型 T 細胞^{※1} の一つであり、これまでその分化メカニズムが長らく謎であった NKT 細胞^{※2} の分化を司る新たな転写制御機構を発見した。
- ◆ リン酸化酵素プロテインキナーゼ^{※3} D(PKD)を T 細胞のみで欠損したマウスでは、NKT 細胞が消失することを見出した。
- ◆ PKD は転写因子 Ikaros をリン酸化し、さらに Ikaros が自然免疫型 T 細胞分化に必須の転写因子^{※4} PLZF の発現を誘導して NKT 細胞分化に働くことを明らかにした。
- ◆ NKT 細胞はがん細胞や感染細胞の排除に重要な役割を持つことから、PKD の働きを制御することで、がん免疫や感染症、NKT 細胞が病態形成に関わる自己免疫疾患など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石川絵里助教、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 研究センター兼務)らの研究グループは、**ナチュラルキラーT(NKT)細胞分化の新たな転写制御機構を明らかにしました。**

NKT 細胞は自然免疫と獲得免疫の中間的な役割を担う自然免疫型 T 細胞の一つで、がん細胞や感染細胞の排除、自己免疫疾患の病態形成など様々な疾患への関与が知られています。胸腺で分化するこの細胞の分化機構については、同じく胸腺で分化する通常の T 細胞に比べ未だ不明な点が多く、その全貌は明らかになっていません。

今回、研究グループは、セリン/スレオニンリン酸化酵素プロテインキナーゼ D(PKD)の T 細胞特異的欠損マウスにおいて NKT 細胞が消失することを見出しました。このマウスでは自然免疫型 T 細胞の分化に必須の転写因子である promyelocytic leukemia zinc finger (PLZF)の発現が低下しており、PKD は PLZF の発現誘導を介して NKT 細胞分化に寄与していることが明らかとなりました(図1)。また、NKT 細胞における PKD の基質として転写因子 Ikaros を同定し、Ikaros が PLZF の転写を活性化することも明らかにしました。

このことから、PKD の活性を制御することで、NKT 細胞の分化、供給を制御できる可能性があり、がん免疫療法や自己免疫疾患治療への応用が期待されます。

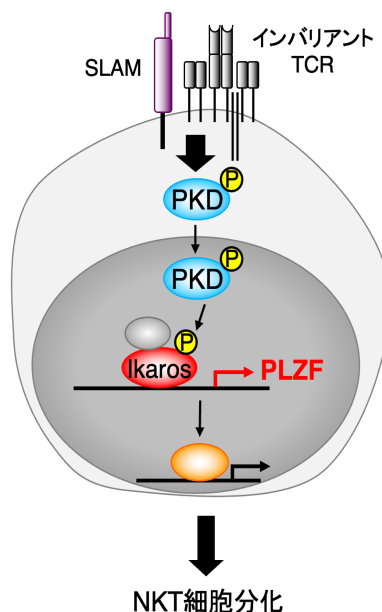


図1 PKD は PLZF の発現誘導を介して NKT 細胞分化に寄与する

❖ 研究の背景

自然免疫 T 細胞の一つである NKT 細胞は通常の T 細胞と同様に胸腺で分化しますが、通常の T 細胞は MHC 上に提示される自己ペプチドを多様性に富む T 細胞受容体(TCR)により認識して分化する一方、NKT 細胞は CD1d 分子上に提示される脂質を多様性の低いインバリエント TCR(iTCR)により認識して分化します。iTCR を介したシグナルにより発現が誘導される PLZF は、自然免疫型 T 細胞の分化に必須の転写因子であることが知られていますが、iTCR から PLZF 発現に至る分子機構の詳細はこれまで明らかになっていませんでした。

❖ 研究の内容

研究グループでは以前、プロテインキナーゼ D(PKD)が TCR シグナルにより活性化されること、また、異なる遺伝子によりコードされる 3 つのアイソフォーム^{※5}のうち T 細胞では PKD2 と PKD3 が発現していることを発見しました。そこで、T 細胞特異的に PKD2/3 を欠損するマウスを樹立し解析を行ったところ、通常の T 細胞は正常である一方、NKT 細胞のみがほぼ消失することを見出しました(図2)。PKD2/3 欠損マウスにわずかに存在する NKT 細胞を調べると、野生型マウス NKT 細胞に比べ PLZF の発現上昇が減弱しており、欠損マウスに PLZF をトランスジーンで導入すると NKT 細胞数が回復したことから(図3)、PKD は PLZF の発現誘導を介して NKT 細胞分化に働くことが明らかとなりました。

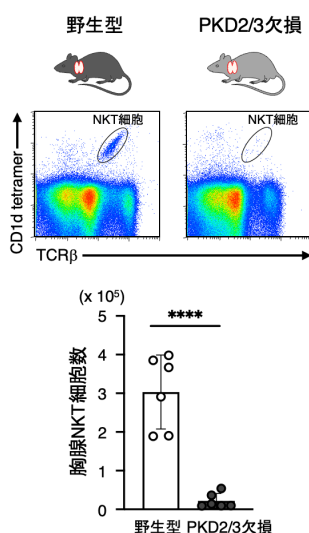


図2 T細胞特異的 PKD2/3 欠損マウスでは NKT 細胞が消失する

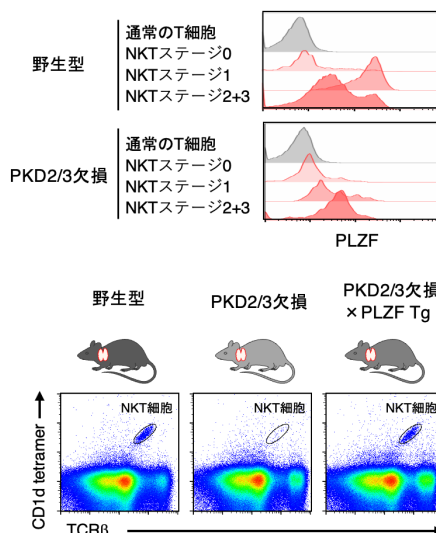


図3 PKD2/3 欠損 NKT 細胞では PLZF の発現上昇が減弱しており(上図)、PLZF を導入すると NKT 細胞数が回復した

次に、PKD から PLZF 発現へと繋ぐ分子機構を明らかにするため、タンデム質量タグ^{※6}を用いたリン酸化プロテオミクス解析により PKD の基質探索を行った結果、候補分子として転写因子 Ikaros を同定しました(図4)。キナーゼアッセイにより Ikaros は PKD により直接リン酸化されること、ルシフェラーゼアッセイにより Ikaros が PLZF の転写を活性化することが明らかとなりました(図5)。また、PKD によりリン酸化されるセリン残基をアラニンに置換したリン酸化不能型変異体 Ikaros ノックインマウスを樹立し解析したところ、NKT 細胞の減少が認められました(図6)。以上の結果から、NKT 細胞分化を司る新たな転写制御機構として、PKD-Ikaros-PLZF 経路の存在が明らかとなりました。

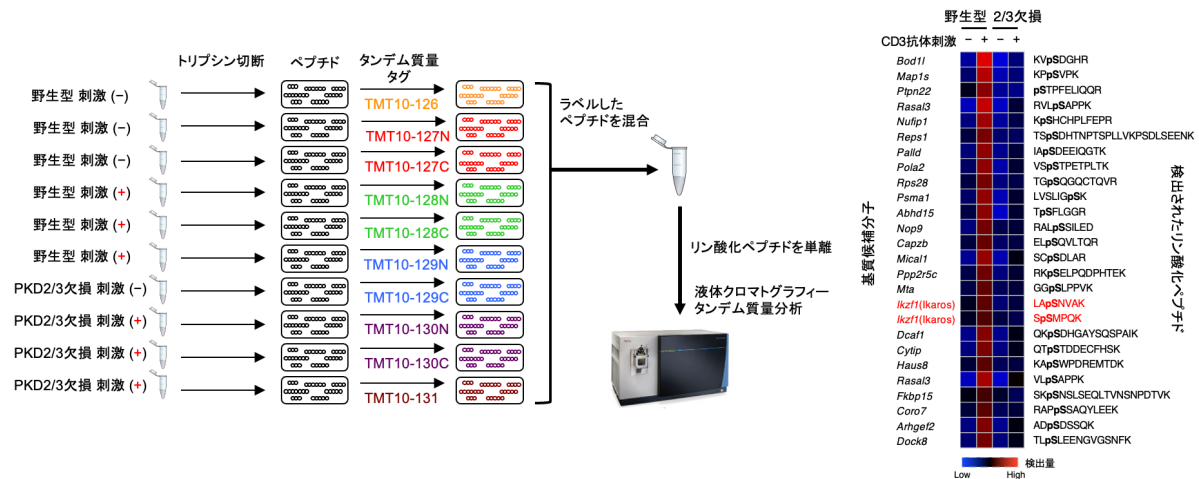


図4 タンデム質量タグを用いたリン酸化プロテオミクス(左図)により、Ikarosを含むPKD基質候補分子を同定した(右図)

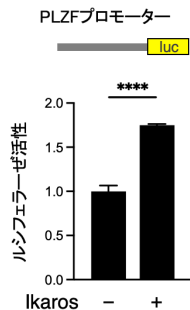


図5 IkarosはPLZFの転写を活性化した

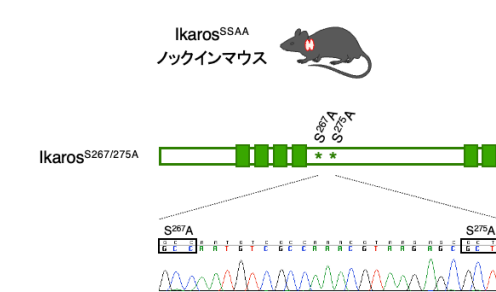
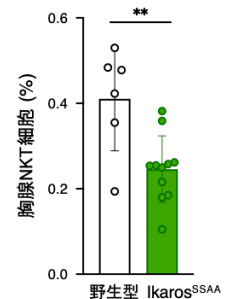


図6 リン酸化不能型変異体 Ikaros ノックインマウス(左図)ではNKT細胞が減少した(右図)



❖ 本研究成果が社会に与える影響(本研究成果の意義)

本研究により、iTCR シグナルから PLZF 発現、NKT 細胞分化に繋がる新たな転写制御機構、PKD-Ikaros-PLZF 経路の存在が明らかとなりました。NKT 細胞は様々な疾患の発症や増悪に対して防御的に働く一方、有害な効果をもたらすことも知られています。PKD の活性制御を介して、NKT 細胞の分化、供給をコントロールできる可能性があり、これらの疾患の治療あるいは予防への応用が期待されます。

核内で働く転写因子 Ikaros が PKD によりリン酸化されることが明らかとなりましたが、Ikaros が細胞内のどこでリン酸化されているのか、また、リン酸化により Ikaros の局在や転写因子としての活性がどのように変化し PLZF 発現誘導に至るのかは未だ不明であり、今後の研究により明らかになることが期待されます。

PKD2/3 欠損マウスでは NKT 細胞以外の自然免疫型 T 細胞も減少しており、今回明らかとなった NKT 細胞分化の転写制御機構が自然免疫型 T 細胞に共通する機構であるかを今後検証していくことで、自然免疫型 T 細胞の普遍的な分化制御機構を明らかにできると考えられます。

❖ 特記事項

本研究成果は、2025 年 9 月 18 日(木)23 時(日本時間)に米国科学誌「Journal of Experimental Medicine」(オンライン)に掲載されました。

タイトル: “Invariant TCR-triggered Protein kinase D activation mediates NKT cell development”

著者名: Eri Ishikawa, Hidetaka Kosako, Daisuke Motooka, Mai Imasaka, Hiroshi Watarai, Masaki Ohmura and Sho Yamasaki

DOI: <https://doi.org/10.1084/jem.20250541>

なお、本研究は、科学研究費助成事業 基盤研究(C)(JP19K07624, JP22K07117)、基盤研究(A)(JP23H00403)、学術変革領域研究(A)(JP22H05183)、日本医療研究開発機構 革新的先端研究開発支援事業(AMED SCARDA)(JP223fa627002)などの支援を受け、徳島大学、兵庫医科大学、金沢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

MHC 分子に提示されるタンパク質抗原(ペプチド)を認識する通常の T 細胞と異なり、個体間で共通する抗原提示分子に提示される脂質や代謝物を認識し、自然免疫と獲得免疫の中間的な役割を担う。NKT 細胞の他に、粘膜関連インバリアント T(MAIT)細胞、 $\gamma\delta$ T 細胞などが含まれる。

※2 NKT 細胞

自然免疫型 T 細胞の一つで、CD1d 分子に提示される脂質を認識して分化、活性化する。ナチュラルキラー細胞と T 細胞の両方の特徴を併せ持ち、がん細胞の排除に働くことから、がん免疫治療の分野で注目されている。また、感染症や免疫関連疾患における働きも報告されている。

※3 プロテインキナーゼ

基質となるタンパク質をリン酸化することで、活性化や局在を調整し、基質分子の機能を制御する酵素。

※4 転写因子

特定の DNA 配列を認識して結合することにより、遺伝子の転写開始や調整を行うタンパク質。

※5 アイソフォーム

単一遺伝子あるいは遺伝子ファミリーに由来する、類似した機能を持つタンパク質を指す。

※6 タンデム質量タグ

質量分析を用いた相対定量プロテオミクスにおいて、複数のサンプルを同時に分析し、比較することを可能にする安定同位体標識。