

疾患ゲノム研究センター
第1回交流セミナー

2010年4月27日(火)
午後4時～5時
1F 交流ホール

Institute for Genome Research
The University of Tokushima

胸腺皮質上皮細胞による
T細胞レパトア形成

新田 剛

遺伝子実験施設 & 生命システム形成分野・講師

T細胞は獲得免疫の中心的役割を担うリンパ球である。T細胞の最大の特徴である「自己と非自己を識別する」能力は、私達人類が様々な微生物やウイルスの感染に対抗するために必要な生体防御システムの根幹をなしている。

T細胞が「自己と非自己を識別する」ための抗原受容体のレパトアは主に、胸腺皮質における正の選択と、それに続く髄質における負の選択によって形成される。このうち、髄質での負の選択は、自己反応性 T細胞の排除と自己免疫の抑制に重要であると知られている。一方、皮質における正の選択がどのように T細胞の自己非自己識別に寄与するかは長らく未解明であった。

皮質上皮細胞に特異的に発現されるタンパク質分解酵素複合体「胸腺プロテアソーム」は、触媒サブユニット b5t を構成因子として含む特殊なプロテアソームである。b5t 欠損マウスでは CD8 T細胞数が著しく減少するが、そのメカニズムは不明であった。我々は複数の TCR トランスジェニックマウス系統を用いて、b5t が CD8 T細胞の正の選択を制御することを明らかにした。また、b5t 欠損マウスでは皮質上皮細胞に発現される MHC class I/ペプチド複合体が変化しており、産生される CD8 T細胞のアロ抗原応答能およびウイルス感染抵抗性が著しく低下することが示された。従って、胸腺プロテアソームを発現する皮質上皮細胞は、ユニークな MHC class I 結合性ペプチドを産生することで、非自己抗原を認識するための CD8 T細胞の有用レパトアを形成することが示唆された。さらに、胸腺プロテアソームを発現する皮質上皮細胞が、多くの幼若 T細胞を包み込んだ特異な多細胞複合体構造を示すことを発見した。皮質上皮細胞がつくりだす細胞間相互作用の実像を明らかにし、T細胞レパトア選択を制御する分子メカニズムの全容を理解することを目指してさらなる研究を展開している。

