



ナチュラルキラーT (NKT) 細胞の インターフェロン γ 産生機構の解明に成功

研究成果のポイント

- ・ ナチュラルキラーT (NKT) 細胞のインターフェロン γ 産生機構の解明に成功。
- ・ 腫瘍免疫療法における応用に期待。
- ・ 自己免疫疾患の病態解明に期待。

研究成果の概要

自然免疫を司る細胞の一つであるナチュラルキラーT (NKT) 細胞は、外部から異物が侵入するとインターフェロン γ と呼ばれるサイトカインを速やかかつ大量に放出し、その他の免疫担当細胞を活性化することで、感染症などにおける初期免疫応答において重要な働きを担うとされています。今回、遺伝子病制御研究所の清野研一郎教授の研究チームは、医学研究科免疫代謝内科の渥美達也教授らとの共同研究により、転写制御因子 Bhlhe40 に着目し、このナチュラルキラーT 細胞のインターフェロン γ 産生機構を明らかにしました。ナチュラルキラーT 細胞の産生するインターフェロン γ は感染症だけではなく、腫瘍免疫や自己免疫においても重要な働きを担っていることが分かっており、今後腫瘍免疫療法への応用や自己免疫疾患の病態解明に役立つ可能性があります。

論文発表の概要

研究論文名 : Transcriptional regulator Bhlhe40 works as a cofactor of T-bet in the regulation of IFN- γ production in γ NKT cell (転写制御因子 Bhlhe40 は T-bet の補因子として γ NKT 細胞の IFN- γ 産生を制御する)

著者 : 神田真聡¹, 山中弘之¹, 香城 諭¹, 臼居 優¹, 本田浩章², 外丸祐介², 原田通成³, 谷口 克³, 鈴木 直⁴, 渥美達也¹, 和田はるか¹, Muhammad Baghdadi¹, 清野研一郎¹

(1. 北海道大学 2. 広島大学 3. 理化学研究所 4. 聖マリアンナ医科大学)

公表雑誌 : Proceedings of the National Academy of Science of the United States of America (PNAS)

公表日 : 米国東部時間 2016 年 5 月 25 日 (水) (オンライン公開)

研究成果の概要

(背景)

自然免疫¹を司る細胞の一つであるナチュラルキラーT細胞²は、様々なサイトカイン³を放出して、その他の免疫担当細胞を活性化することで、初期免疫応答において重要な役割を果たしています。中でも、ナチュラルキラーT細胞の産生するインターフェロン γ というサイトカインは、感染応答、腫瘍免疫、自己免疫において重要な働きを担うとされていますが、ナチュラルキラーT細胞がどのような機構でインターフェロン γ を産生しているのかについては明らかとなっておりませんでした。

(研究手法)

データベースを用いて、ナチュラルキラーT細胞におけるインターフェロン γ 産生に関与する分子を抽出し、Basic-helix-loop-helix family e40 (Bhlhe40) という分子が関与する可能性を見出しました。さらにその分子のナチュラルキラーT細胞におけるインターフェロン γ 産生への関与を、Bhlhe40を欠損させたマウスを用いて解析しました。

(研究成果)

Bhlhe40は、T-betと呼ばれる転写因子⁴と結合し、クロマチン構造⁵を変化させることで、インターフェロン γ の産生を助けることが分かりました。

(今後への期待)

ナチュラルキラーT細胞の産生するインターフェロン γ は、腫瘍排除及びI型糖尿病などの自己免疫疾患の発症において、重要な役割を果たすと言われていています。当該研究においてナチュラルキラーT細胞のインターフェロン γ の産生機構が明らかとなったことで、より有用な新しい腫瘍免疫療法の開発や、自己免疫疾患の病態解明に役立つ可能性があると考えられます。

お問い合わせ先

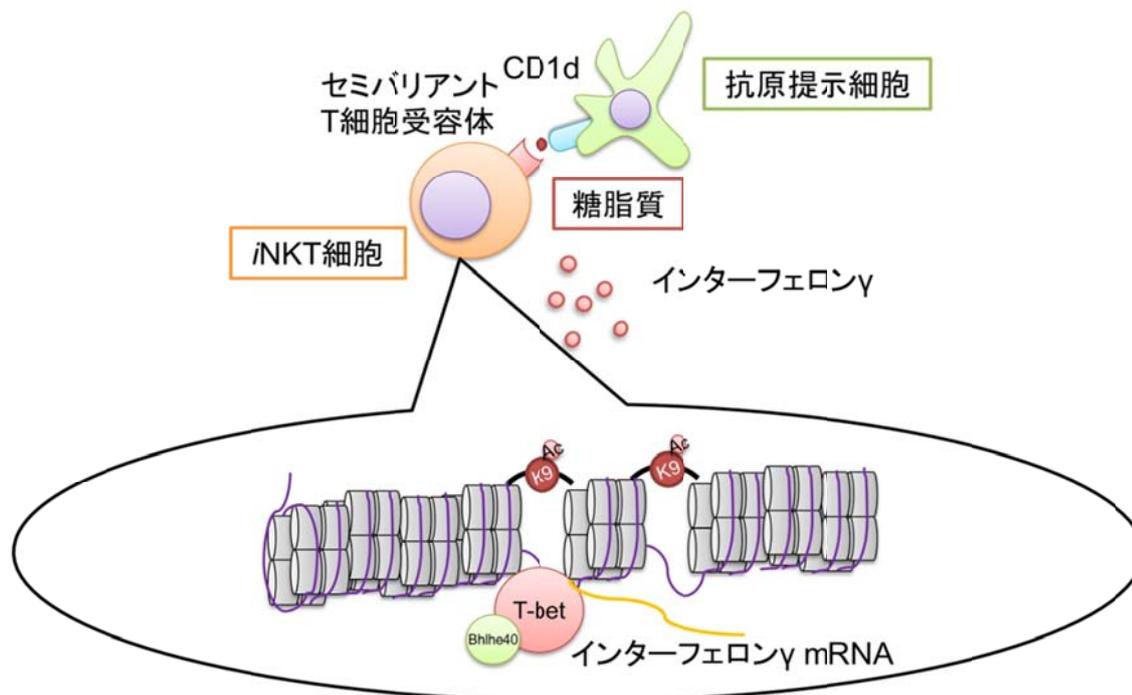
所属・職・氏名：北海道大学遺伝子病制御研究所 免疫生物分野

教授 清野 研一郎 (せいの けんいちろう)

TEL : 011-706-5915 FAX : 011-706-7545 E-mail : seino@igm.hokudai.ac.jp

ホームページ : <http://www.igm.hokudai.ac.jp/Immunobiology-Web/>

【参考図】



図：Bhlhe40 が T-bet に直接結合しインターフェロン γ 遺伝子のクロマチン構造ひいてはインターフェロン γ の産生を制御

これまで、インターフェロン γ の産生は主に T-bet という転写因子が制御していると考えられていた。しかし今回、Bhlhe40 という分子がその T-bet をさらに上位で制御していることが判明した。T-bet/Bhlhe40 の複合体はインターフェロン γ 遺伝子のクロマチン構造を変化させ、mRNA の産生を制御していることが分かった。この Bhlhe40 という分子は iNKT 細胞に特徴的に高く発現していることも分かり、iNKT 細胞の機能発現にとって重要な分子であると考えられる。以前の研究で、iNKT 細胞のインターフェロン γ 産生が弱い人はがんに対する抵抗力が低いというデータが発表されている。その原因の一つとして、Bhlhe40 分子の発現量の多寡があるかもしれない。

【用語解説】

1. 自然免疫：外部からの異物の侵入を妨げる免疫には、主に自然免疫と獲得免疫が存在する。自然免疫は異物の種類に関係なく素早く異物の侵入に応答し、獲得免疫は特定の異物に対して極めて強い応答を示す性質を持つ。
2. ナチュラルキラーT細胞：自然免疫を担う細胞の一つ。ナチュラルキラー細胞及び、T細胞様の性質を持つことから名付けられた（論文で述べている invariant natural killer T cell は、ナチュラルキラーT細胞の主な集団の一つ）。
3. サイトカイン：免疫細胞の出す情報伝達物質の一つ。免疫細胞の活性化などに関わる。
4. 転写因子：DNA から遺伝情報を読み出す際に重要な働きを担う分子の一つ。
5. クロマチン構造：染色体の立体構造。染色体はその立体構造を変えることで遺伝子の読み出しやすさを変化させることが知られている。