

第14回 四国免疫フォーラム プログラム・抄録集

日時：2015年6月20日(土) 12時30分より

場所：愛媛大学医学部 臨床講義棟2階「40周年記念講堂」

当番世話人：山下 政克(愛媛大学大学院医学系研究科 免疫学・感染防御学)

共催：NPO 法人徳島医学研究・教育支援機構

■日程

10：30～	受付開始（臨床講義棟 2階 「40周年記念講堂」）
11：00～11：50	世話人会（職員福利棟 中会議室）
12：30～14：15	一般演題（臨床講義棟 2階 「40周年記念講堂」）
14：15～14：45	投票・休憩
14：45～16：00	一般演題（臨床講義棟 2階 「40周年記念講堂」）
16：00～16：15	休憩
16：15～17：15	特別講演（臨床講義棟 2階 「40周年記念講堂」）
17：30～19：00	懇親会・四国免疫フォーラム奨励賞授与式 （病院1号館1階「愛彩館」）

■一般講演発表について

- ・演題発表は、発表10分・討論5分とします。
- ・液晶プロジェクターを用いた発表をお願いします。
- ・発表をされる方は、発表用データをUSBメモリー等に保存し、当日正午までに受付会場（臨床講義棟 2階 40周年記念講堂前）にお持ちください。データをコピーし、動作を確認させていただきます。ご講演終了後、データは消去いたします。
- ・Windows 7 (PowerPoint 2010)、Mac OSX 10.8 (PowerPoint 2011) を用意いたします。
- ・ご自身のPCのご利用を希望される方は、動作確認の取れたPCをご持参下さい。プロジェクター側のコネクタはD-Sub15です。必要な場合(特にMacご使用の方は)、コネクタをご持参下さい。

■懇親会について

病院1号館1階「愛彩館」にて17：30より行います。(3ページ、キャンパスマップ参照)
会費は、3,000円となっております。受付時にお支払いください。
学部学生、大学院生は無料です。

■会場へのアクセス

(高速バスご利用の場合)

- ・各高速バス路線「川内インター」で下車し、タクシー（要連絡）で約10分。

- ＊川内タクシー (TEL 089-966-2035)
- ＊東温自動車交通株式会社 (TEL 089-964-2054)
- ＊有限会社重信タクシー (TEL 089-964-2333)
- ＊見奈良タクシー (TEL 089-964-3647)

(松山市駅からバスご利用の場合)

- ・川内線（伊予鉄バス）「愛大病院前（附属病院玄関前のバス停）」で下車し、徒歩5分

(電車ご利用の場合)

- ・JR松山駅から徒歩5分、伊予鉄大手町駅で横河原方面に乗車、愛大医学部南口で下車（約35分）し、徒歩約7分。

(タクシーご利用の場合)

- ・松山市駅～愛媛大学医学部及び附属病院（約30分）
- ・JR松山駅～愛媛大学医学部及び附属病院（約40分）
- ・松山空港～愛媛大学医学部及び附属病院（約50分）

(自家用車ご利用の場合)

- ・駐車場をご利用ください。（駐車場は3ページのキャンパスマップ参照）
- ・お車でお越しの方は、無料駐車券をお渡しいたしますので、受付にお申し付け下さい。

○下記ホームページをご参照ください。

<http://www.m.ehime-u.ac.jp>



■会場案内

○受付

臨床講義棟 2階 「40周年記念講堂」

○一般講演、特別講演

臨床講義棟 2階 「40周年記念講堂」

○世話人会

職員福利棟 1階 「中会議室」

○懇親会

病院1号館 1階 「愛彩館」

《キャンパスマップ》



第14回 四国免疫フォーラム プログラム

日時：2015年6月20日（土）12時30分より

場所：愛媛大学医学部 臨床講義棟2階「40周年記念講堂」

セッション1-1：奨励賞選考対象演題 （座長：石丸 直澄）

12：30-12：45

Seeking transcriptional mechanisms for regulation of $\beta 5t$ expression

■Myn UDDIN（徳島大学）

12：45-13：00

転写抑制因子 Gfi1 はインバリアント NKT 細胞の分化および機能に必要である

■安岡 稔晃（愛媛大学）

13：00-13：15

関節リウマチ滑膜におけるサバイビンバリアントの発現と機能

■茂久田 翔（愛媛大学）

セッション1-2：奨励賞選考対象演題 （座長：山田 武司）

13：15-13：30

自己免疫疾患モデルにおける腫瘍増殖の亢進

■近藤 智之（徳島大学）

13：30-13：45

血管内皮細胞による腫瘍細胞の取り込みに関わる opsonin 活性について

■小松 利広（高知大学）

13：45-14：00

ミトコンドリアを起点とする新たな自然免疫応答の同定

■児崎 達哉（徳島大学）

14：00-14：15

小胞体マニピュレーションに基づく凝集体難病治療法の創出

■山下 ありさ（徳島大学）

14：15-14：45

投票・休憩

セッション2：一般演題 (座長：増本 純也)

14：45－15：00

Farnesoid X receptor が IFN γ 非依存的に PSMB8 の発現を調節している

■有持 秀喜 (徳島大学)

15：00－15：15

高 IgE 症候群モデルマウスにおける T 細胞依存性 IgE 産生応答の検討

■西川 裕美子 (徳島大学)

15：15－15：30

NOD 系統特異的に多発性筋炎様症状をもたらすゲノム領域の解析

■西嶋 仁 (徳島大学)

15：30－15：45

結核菌感染における初期免疫応答

■財賀 大行 (香川大学)

15：45－16：00

ツメガエル由来の二種のプロト型ガレクチンについての X 線結晶構造解析

■野中 康宏 (香川大学)

16：00－16：15

休憩

特別講演 (座長：山下 政克)

16：15－17：15 横須賀 忠 教授 (東京医科大学)

分子イメージングが拓く T 細胞活性化の時空間的制御機構

懇親会・四国免疫フォーラム奨励賞授与式

17：30－19：00 病院1号館1階「愛彩館」

Seeking transcriptional mechanisms for regulation of $\beta 5t$ expression

Myn UDDIN, Izumi OHIGASHI, Yousuke TAKAHAMA

Division of Experimental Immunology

Institute for Genome Research, University of Tokushima

The thymoproteasome component $\beta 5t$ plays a pivotal role in positive selection of an immunocompetent repertoire of class I MHC-restricted CD8 T cells. $\beta 5t$ is highly expressed in the majority of cortical thymic epithelial cells (cTECs) but not of medullary thymic epithelial cells (mTECs). We have recently reported that mTECs are derived from bipotent thymic epithelial cell progenitors (pTECs) that transiently transcribe $\beta 5t$. However, the mechanism that regulates $\beta 5t$ expression specifically in cTECs and pTECs is unclear. Previously we reported that $\beta 5t$ expression in the thymus was not detectable in Foxn1-deficient mice, suggesting that $\beta 5t$ expression is dependent on Foxn1. To directly examine the effects of Foxn1 on $\beta 5t$ expression, we sought Foxn1-binding sites in genomic sequence proximal to $\beta 5t$ -encoding region. By *in vitro* reporter assay using the $\beta 5t$ proximal genomic fragments, we found one Foxn1-binding sequence that could functionally up-regulate the reporter expression. A point mutation in this Foxn1-binding site destroyed the up-regulation capability. These results suggest that Foxn1 directly and positively regulates $\beta 5t$ transcription. To further investigate Foxn1-mediated regulation of $\beta 5t$ expression *in vivo*, we are currently preparing knock-in mice that carry a point mutation in this Foxn1-binding sequence.

セッション1-1-2

転写抑制因子 Gfi1 はインバリアント NKT 細胞の分化および機能に必要である

安岡稔晃^{1) 2)}, 桑原 誠^{1) 3)}, 丸山砂穂¹⁾, 越智みずき¹⁾, 鈴木淳平¹⁾, 松本 哲¹⁾, 加納 誠¹⁾, 山田武司¹⁾, 山下政克^{1) 3)}

1) 愛媛大学大学院医学系研究科 免疫学・感染防御学

2) 愛媛大学大学院医学系研究科 産科婦人科学

3) 愛媛大学医学部付属病院先端医療創生センター 免疫細胞医療部門

インバリアント NKT 細胞 (iNKT 細胞) は、腫瘍細胞に対し直接細胞傷害活性を示すのみならず、IFN- γ や IL-4 などのサイトカイン産生や樹状細胞の成熟を介して、NK 細胞や CD8 T 細胞依存的な細胞障害活性を誘導する。そのため iNKT 細胞を用いた、がん免疫細胞療法の臨床応用が期待されているが、iNKT 細胞の分化機構は未だ不明な点が残されている。

Gfi1 は多くの造血細胞にとって重要な役割を持つ転写抑制因子である。我々は、T 細胞特異的 Gfi1 欠損 (*Gfi1*^{flx/flx} x CD4-Cre Tg) マウスでは、脾臓、肝臓、肺などの末梢臓器において iNKT 細胞数が著しく減少していることを見出した。iNKT 細胞の胸腺内分化について解析したところ、ステージ 3 への分化が低下していることが分かった。また、 α -GalCer 投与によって誘導される血中 IL-4、IFN- γ の上昇は、T 細胞特異的 Gfi1 欠損マウスでは、ほぼ完全に消失した。一方、IL-17 の産生量には変化が認められなかった。続いて、T 細胞特異的 Gfi1 欠損マウスにおける、 α -GalCer 誘導の抗腫瘍活性について B16 メラノーマ細胞株の肺転移マウスモデルを用いて解析したところ、T 細胞特異的 Gfi1KO マウスでは B16 メラノーマの肺転移が有意に増加していた。

これらの結果より、Gfi1 は iNKT 細胞の分化および機能に必要であることが示された。

セッション1-1-3

1：演題名：

関節リウマチ滑膜におけるサバイビンバリエントの発現と機能

2：演者名：

茂久田 翔（モクダ ショウ）（大学院生）

3：所属：

愛媛大学大学院医学系研究科解析病理学， 広島大学大学院医歯薬保健学研究科免疫学

4：要旨

腫瘍性蛋白の一つであるサバイビンは、関節リウマチ(RA)による関節破壊の独立した危険因子である。サバイビンは、RAの病態に重要と考えられるが、その発現及び機能について、未解明な部分が多い。サバイビンをコードする遺伝子 *BIRC5* は、機能の異なる数種類の蛋白（バリエント）が発現するため、RAでのバリエントについて検討を行った。滑膜組織のリアルタイムPCR及び免疫組織化学で比較を行うと、サバイビン2Bは変形性関節症よりもRAで明らかに発現レベルが高かった。特に、滑膜線維芽細胞（FLS）で発現が顕著であった。RA-FLS初代培養細胞を用い、PDGF刺激下にsiRNAによるサバイビン2B特異的抑制を行った場合、生存細胞数の減少、Ki-67陽性細胞数の減少、及びアポトーシス細胞の増加を認めた。以上より、サバイビン2BはRA-FLSの細胞増殖に重要な役割を担っている蛋白であり、同時にRAの診断マーカー及び治療標的としての可能性を有すると考えられた。

セッション1-2-1

1. 演題名： 自己免疫疾患モデルにおける腫瘍増殖の亢進
2. 演者名： 近藤智之
3. 所属： 徳島大学大学院医歯薬学研究部 口腔分子病態学分野
4. 要旨：

【目的】腫瘍発生と免疫疾患の関係について、近年、ある種の自己免疫疾患患者では、疫学的に悪性腫瘍の発生リスクが増加することが報告されているものの、その詳細は未だ不明である。本研究では、自己免疫疾患モデルマウスを用いて腫瘍移植実験を行うことにより、新規の腫瘍免疫制御機構を明らかにすることを目的とする。【材料及び方法】C57BL/6 (B6)マウスと B6/*lpr* マウス（自己免疫疾患モデル）に対し顆粒球マクロファージコロニー刺激因子（GM-CSF）を強発現する悪性黒色腫細胞株 B16F10 の皮下移植を行い、腫瘍の増殖、各種免疫細胞分画を病理学的あるいは免疫学的手法を用いて検討した。【結果】対照群に比較して、B6/*lpr* マウスに移植した悪性黒色腫の増殖は有意に亢進していた。これは腫瘍組織に浸潤している M1 マクロファージ数の減少及び、HIF-1 α 及び VEGFA の発現亢進に起因すると考えられた。

セッション1-2-2

血管内皮細胞による腫瘍細胞の取り込みに関わる opsonin 活性について

小松利広、宇高恵子

高知大学・医学部・免疫学教室

我々は、腫瘍特異的ヘルパーT細胞(Th)の腫瘍内浸潤には、血管内皮細胞(EC)および樹状細胞の MHC class II 分子による腫瘍抗原の提示が重要であることを明らかにしてきた。今回、EC が apoptosis を起こした腫瘍細胞をどのように取り込むのか、研究を進めた。担癌マウスから腫瘍血管 EC を単離し、腫瘍特異的 Th の trans-migration を誘導するかどうか顕微鏡下で観察した。その結果、抗原を発現しない腫瘍に比べ、腫瘍抗原を発現する EGFP 陽性腫瘍細胞を取り込んだ EC では、EC とプレートの接着面に Th が潜り込む頻度が高いことがわかった。免疫組織染色をすると、EC はオプソニン分子である milk fat globule-EGF factor8 (MFG-E8)陽性であった。MFG-E8 は phosphatidylserine (PS)結合ドメインと、 $\alpha_v\beta_3$ または $\alpha_v\beta_5$ インテグリンと結合する RGD motif を有する。そこで、合成 RGD ペプチドを結合させた腫瘍細胞に apoptosis を誘導し、 $\alpha_v\beta_3$ 、 $\alpha_v\beta_5$ を発現する EC 細胞株に与えたところ、RGD の付加が腫瘍細胞の取り込みを促進することがわかった。

セッション1-2-3

■タイトル

ミトコンドリアを起点とする新たな自然免疫応答の同定

■著者

児崎達哉、高濱充寛、齊藤達哉

■所属

徳島大学 疾患酵素学研究センター シグナル伝達と糖尿病研究部門

■要旨

自然免疫機構は、パターン認識受容体により病原体成分を感知し、その排除を誘導する。TIPARP は、PARP12 や PARP13 (別名 ZAP) と共に、新たなパターン認識受容体ファミリーを形成すると考えられている。我々は、TIPARP がウイルスに対する自然免疫応答に関与することを見出したので、ここに報告する。TIPARP の欠損は、培養細胞およびマウス体内におけるシンドビスウイルスの複製を亢進させる。TIPARP は、亜鉛フィンガー領域を介してシンドビスウイルス RNA を感知し、エキソソームと共同してウイルス RNA の分解を誘導する。TIPARP は非感染細胞においては核内に局在しているが、ウイルス感染に応じて細胞質に蓄積してウイルス RNA を感知する。TIPARP の細胞質蓄積は、損傷したミトコンドリアから産生される活性酸素種が細胞質-核間の輸送機構を阻害することによる。ウイルス感染によるミトコンドリア損傷は、Bax/Bak1 を介して誘導される。これらの解析結果は、ミトコンドリア損傷に応じて産生される活性酸素種が、TIPARP を介した新たなタイプの自然免疫応答を誘導することを示している。

セッション1-2-4

演題名： 小胞体マニピュレーションに基づく凝集体難病治療法の創出

演者名： 山下ありさ（発表者、大学院博士課程1年）、山崎哲男

所属： 徳島大学大学院医歯薬学研究部 医薬品病態生化学分野

要旨：

[背景] 私達は「シャペロン分子 α B クリスタリンを小胞体膜上に強制的に発現させると、DNA 損傷誘導性細胞死が軽減される」ことを以前に報告した。この小胞体操作法の汎用性を検討する目的で、今回はタンパク質凝集体の細胞内蓄積ストレスに対する有効性を検討した。

[結果] ①R120G クリスタリン変異体(異常タンパク質凝集体を形成)と野生型クリスタリン(細胞質に均一に散在)を共発現すると、約40%の細胞が凝集体陽性。②一方でR120G変異体と小胞体局在型(ER)クリスタリンを共発現すると、凝集体陽性率は5%以下。③ATG5(オートファジーに不可欠)をノックダウンしても、ER クリスタリンの凝集体形成阻害能には影響なし。

[考察] ER クリスタリンと「小胞体膜上の標的分子」間の相互作用が凝集体形成抑制の駆動力と推察される。また、オートファジー非依存的なその機能発現様式ゆえ、ER クリスタリンのオートファジー不全疾患(例、凝集体難病)治療への活用が期待できる。

セッション 2-1

Farnesoid X receptor が IFN γ 非依存的に PSMB8 の発現を調節している

有持秀喜、佐々木由紀、北村明子、安友康二

徳島大学大学院医歯薬学研究部生体防御医学分野

PSMB8 は MHC class I によって抗原提示されるペプチドを生成する免疫プロテアソームの構成成分の一つであり、IFN γ 刺激によって発現が誘導されることが知られている。しかし、IFN γ が発現していない臓器でも PSMB8 の発現が観察される。我々は PSMB8 遺伝子の変異が脂肪萎縮や結節性紅斑を伴う自己炎症性症候群を引き起こすことを報告した。その症状の発症様式を理解するためには、PSMB8 の発現調節機構を解明することが必要である。そこで、マウス脂肪前駆細胞である 3T3-L1 細胞を用いて PSMB8 遺伝子上流に結合する転写因子を検索した。プロモーター領域の欠失体および変異体を用いたレポーターアッセイにより、*Farnesoid X receptor*(FXR)結合部位が PSMB8 の発現に必要であることが明らかになった。FXR のアゴニストで処理した 3T3-L1 細胞では PSMB8 の mRNA およびタンパクの発現が上昇することが確認できた。さらに、FXR 欠損マウスの肝臓および腸管での PSMB8 タンパクの発現を調べると、野生型マウスと比較して減少していることが明らかとなった。以上の結果より生体内での IFN γ 非依存的な PSMB8 の発現には FXR が関与しているものと考えられた。

セッション2-2

高 IgE 症候群モデルマウスにおける T 細胞依存性 IgE 産生応答の検討

西川 裕美子、和田 剛、峯岸克行

徳島大学 疾患プロテオゲノム研究センター 病態プロテオゲノム分野

STAT3 dominant negative (STAT3 DN) 変異は、ヒトの高 IgE 症候群の原因となることが知られている。我々の研究室で樹立した高 IgE 症候群のモデルマウス、Stat3 DN マウスの血清中には、野生型と比較して数十倍から数百倍の IgE が検出される。STAT3 DN マウスを T 細胞依存性抗原、4-hydroxy-3-nitrophenil acetyl (NP)-OVA で免疫したところ、抗原特異的 IgG1 の血中抗体価が、野生型マウスよりも遅れて上昇した。これは、胚中心細胞分化や IgG1 産生形質細胞分化が障害されていることによると考えられた。しかし、IgE 陽性の胚中心細胞数には変化がなく、IgE 陽性形質細胞数はむしろ野生型と比較して増加していた。また、Stat3 DN マウスにおける IgE 産生は免疫 7 日目までの早期には胚中心における親和性成熟過程に依存しない集団が主体となっており、14 日目には親和性成熟過程を経た細胞集団へと移行することが示唆された。

セッション 2-3

NOD 系統特異的に多発性筋炎様症状をもたらすゲノム領域の解析

西嶋 仁、梶本達也、松岡慶樹、毛利安宏、森本純子、河野 弘、松本 満
徳島大学疾患酵素学研究センター
免疫病態研究部門

自己免疫疾患の原因遺伝子 Aire のはたらきを明らかにする目的で、MHC class II プロモーター下にヒト AIRE を発現するトランスジェニックマウス(Tg)を NOD 背景で樹立した。導入遺伝子の発現レベルを上げる目的で導入遺伝子をホモで保有する個体を作出したところ、意外にもホモ Tg の全例で全身の骨格筋に炎症細胞浸潤を認め、さらに筋組織に対する自己抗体が産生され、ヒトの多発性筋炎と類似の症状を示した。興味深いことに、ホモ Tg における多発性筋炎様症状は NOD 系統においてのみ認められ、戻し交配によって C57BL/6 背景とした場合には、ホモ Tg 個体でも病気を発症しなかった。そこで、AIRE の付加的発現に伴う多発性筋炎様症状の NOD 系統特異性を規定するゲノム領域を特定する目的で、NOD および C57BL/6 系統特異的 SNPs を用いた遺伝解析を行い、多発性筋炎様症状出現の修飾遺伝子の解析を試みた。

NOD 系統のヘテロ Tg と C57BL/6 系統のヘテロ Tg を交配して作出した F1 世代のホモ Tg では筋炎の発症を認めず、NOD 系統固有の疾患関連因子は劣勢遺伝形式をとることが示唆された。次いで、ホモ Tg における筋炎の発症を規定する遺伝子座を染色体上のマーカー遺伝子を用いた連鎖解析を行い、1 番染色体上に存在することが示唆された。なお、本研究は徳島大学疾患プロテオゲノム研究センター・岡崎研究室との共同研究である。

セッション2-4

1, 結核菌感染における初期免疫応答

2, 財賀 大行、 星野 克明

3, 香川大学医学部免疫学

4, 要旨

結核は未だ世界中で脅威とされる感染症のひとつであり、その死亡者数は毎年 150 万人に達している。結核の原因である結核菌は、主に自然免疫細胞のマクロファージに侵入し寄生することが知られている。この結核菌から身を守るためには、迅速かつ漏れのない免疫システムの始動が重要であり、マクロファージや樹状細胞は、複数のパターン認識受容体を用いて結核菌の侵入を認識し、免疫システムを始動している。さらに、結核菌は自然免疫細胞だけでなく肺胞上皮細胞にも侵入することが報告されている。最近の我々の研究によって、結核菌表面に発現している heparin-binding haemagglutinin (HBHA) に対する宿主側のターゲット分子が特定され、それら分子と HBHA の結合が結核菌の上皮細胞侵入にとって重要であることが明らかになった。また、肺胞上皮細胞は結核菌の感染初期に複数の分泌タンパク質を分泌することにより、菌を排除しようとしていると考えられた。以上の様に、肺胞上皮細胞もマクロファージと同様に結核菌感染に対する第一線のバリアーとして機能していることが明らかになった。

セッション2-5

演題：ツメガエル由来の二種のプロト型ガレクチンについての X 線結晶構造解析

演者：野中康宏¹，小川崇¹，吉田裕美²，東海林博樹³，西望²，神鳥成弘²，中村隆範¹

所属：1 香川大学・医学部・分子細胞機能学，2 香川大学・総合生命科学研究センター，3 金沢医科大学・一般教育機構・生物学.

要旨：

免疫調節物質として知られるガレクチンの中でも、ガレクチン-1 は特に多くの研究がなされている。我々は以前にアフリカツメガエルにおいて多種類のガレクチンの発現を確認し、ヒトガレクチンとの比較を行った。その中でヒトガレクチン-1 と一次配列が類似しているものとして、ツメガエルガレクチン-Ia, Ib, Va, Vb の 4 種類を報告した。Ia, Ib は種々の組織で発現が見られたが、一方で Va, Vb は主に皮膚分泌物で顕著に検出された。したがって Ia, Ib と Va, Vb はそれぞれ異なる役割を担うと推測された。

本研究ではツメガエルガレクチン-Ib と Va について結晶構造解析を行った。既知であるヒトガレクチン-1 の結晶構造と比較したところ、単量体単位では互いによく一致していた。しかし Ib がヒトガレクチン-1 と同様の 2 量体を形成していた一方で、Va の結晶構造は 4 量体形成を示唆していた。また、Gal β 1,4GlcNAc や Gal β 1,3GalNAc に対する親和性も Va と Ib で異なっていた。さらにプロト型ガレクチンの系統樹を作成して両者の進化的背景を探索した。これらの結果は、Va が Ib およびガレクチン-1 とは全く異なる生理機能を獲得したことを強く示している。

特別講演

分子イメージングが拓く T 細胞活性化の時空間的制御機構

横須賀 忠

東京医科大学免疫学分野

T 細胞受容 (TCR) はマルチタスク受容体として、細胞増殖、胸腺分化、エフェクター細胞分化、細胞死など、さまざまな T 細胞応答を導く。なぜ単なる抗原+MHC の認識が多様な表現型に至るのか、これまで生化学的解析や結晶構造解析など多方面からの研究がなされてきた。そのなかで、近年のイメージング技術の進歩と共に、T 細胞の活性化には「免疫シナプス」という T 細胞と抗原提示細胞との接着面にできるシグナル伝達の“場”が必要であること、さらに、免疫シナプスは T 細胞活性化シグナルユニット「TCR マイクロクラスター」で構築されていることが明らかになってきた。TCR マイクロクラスターは、20~30 個の TCR とその下流のシグナル伝達分子とが凝集したシグナルソームであり、T 細胞の抗原認識と活性化を担っている。並行して、T 細胞の活性化の質を変えられるような他のシグナル伝達分子も、それぞれのシグナルソームを形成することが分かってきた。正の補助刺激受容体 CD28 は非典型プロテインキナーゼ PKC θ や足場蛋白 CARMA1 と共に TCR マイクロクラスターとは別の NF- κ B 経路活性中心を、ICOS はイノシトール 3 リン酸キナーゼ PI3K のクラスターを形成する。一方、負の補助刺激受容体 PD-1 と CTLA-4 は全く異なる抑制性のシグナルソームを形成し、TCR シグナルをそれぞれ別のメカニズムで遮断する。また、T 細胞アナジーに関連する E3 ユビキチンリガーゼ Cbl は TCR マイクロクラスターに凝集し、TCR のインターナリゼーションと T 細胞活性化の終焉を促す。ダイナミックに動くシグナルソームの原動力には、アクチン重合や微小管形成中心などの細胞骨格系が寄与するが、中間径フィラメントをコアとした MAPK 経路の活性化クラスターが存在するなど、細胞骨格のシグナルソームとしての役割も明らかになってきた。これら T 細胞シグナルのイメージング研究を通して、多種多様な活性型・抑制性クラスターによる T 細胞活性化の時空間的制御機構と、これまでスキームとして記憶している T 細胞シグナル伝達のリアリティーとを観ていただければと考える。

Nat Immunol, 6:1253, 12:1105, 14:858, 15:465

Immunity, 25:117, 27:589, 33:326, 34:919

J Exp Med, 209:1201

Nat Commun, 6:5555

四国免疫フォーラム世話人

石丸 直澄 (徳島大学)
岩田 誠 (徳島文理大学)
宇高 恵子 (高知大学)
岡崎 拓 (徳島大学)
酒井 徹 (徳島大学)
高浜 洋介 (徳島大学)
富永 明 (高知大学)
中村 隆範 (香川大学)
平島 光臣 (香川大学)
星野 克明 (香川大学)
増本 純也 (愛媛大学)
松本 満 (徳島大学)
峯岸 克行 (徳島大学)
安友 康二 (徳島大学、代表)
山崎 哲男 (徳島大学)
山下 政克 (愛媛大学)

以上五十音順 (敬称略)