

T細胞の抗原認識と活性化の時空間制御の解析

齊藤 隆

(理化学研究所・免疫シグナル研究グループ・グループディレクター)

【研究の概要等】

免疫制御の中心を司るT細胞は、抗原を取り込み処理した樹状細胞とリンパ節で出会い接着し、その境界面に「免疫シナプス」を作るが、私たちは、T細胞による抗原認識と活性化は、免疫シナプスより早く作られる「TCRマイクロクラスター」が担うことを見いだした。この発見によって、これまでのT細胞活性化機構を全面的に見直すことが必要になってきた。本研究では、抗原認識と活性化の場であるTCRマイクロクラスターを詳細に解析するとともに、形成からT細胞活性化に至る過程について解析する。(1) 抗原の量や質の変化や、自己抗原を認識することによる活性化の制御、(2) TCRシグナル伝達経路の中でどこまでがTCRマイクロクラスターに集積して活性化シグナルを伝えるのか、(3) TCRシグナルを正と負に調節する副刺激による制御や脂質ラフトとマイクロクラスター形成との関係、などを明らかにする。また、マイクロクラスターの解析が細胞間相互作用として三次元解析でも可能なシステムも開発する。更に、T細胞を活性化させる転写因子のNFATやNF- κ Bが、どのように別々にまたは協調して活性化され、異なる機能分岐が誘導されるかの制御を、生体内でのイメージング解析を通して解析する。

【当該研究から期待される成果】

- ・新しい概念としてのマイクロクラスターに基づいて、T細胞の抗原認識と活性化されるダイナミックな制御機構が分子レベルで明らかにできる。それによって活性化維持のための時間的空間的シグナル制御系も解析可能になる。
- ・自己ペプチドの認識がT細胞活性化に果たす役割を、マイクロクラスターにおける活性化を解析することによって、自己と非自己の識別という免疫の認識の本質的な問題を明らかにすることができる。
- ・T細胞の制御を目指して、分子のリクルートやクラスター形成・動的平衡の阻害など、に基づくこれまでにない時空間的シグナル阻害剤の開発に繋がる。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- ・ Yokosuka, T., Sakata-Sogawa, K., Kobayashi, W., Hiroshima, M., Hashimoto-Tane, A., Tokunaga, M., Dustin, M.L. and Saito, T.: Newly generated T cell receptor microclusters initiate and sustain T cell activation by recruitment of Zap 70 and SLP-76. *Nat Immunol.* 6: 1253-1262, 2005.
- ・ Varma, R., Campi, G., Yokosuka, T., Saito, T. and Dustin, M.L.: T cell receptor-proximal signals are sustained in peripheral microclusters and terminated in the central supramolecular activation cluster. *Immunity* 25: 117-127, 2006.
- ・ Saito, T. and Yokosuka, T.: Immunological synapse and microclusters: the site for recognition and activation of T cells. *Curr. Opin. Immunol.* 18: 305-313, 2006.

【研究期間】 平成19年度－23年度

【研究経費】 18,000,000 円
(19年度直接経費)

【ホームページアドレス】

<http://web.rcai.riken.jp/en/labo/signaling/>