【基盤研究（S）】
生物系（医歯薬学Ｉ）

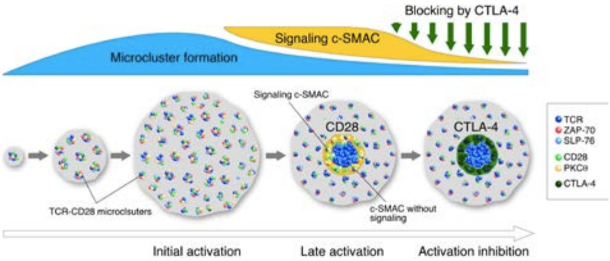
研究課題名　T 細胞活性化制御の時空間的構造的解析

独立行政法人理化学研究所・免疫･アレルギー科学総合研究センター
グループディレクター
さいとう　たかし
斉藤　隆

研　究　分　野：免疫学
キ ー ワ ー ド：リンパ球、抗原認識、獲得免疫

【研究の背景・目的】
T 細胞は免疫応答を中心的制御すると共に、一方過剰な活性化で自己免疫・アレルギー疾患を誘導する。そのため T 細胞の活性化とその制御機構の解明は、免疫応答の制御への橋頭堡であり、本研究は、T 細胞の抗原認識と活性化とその時空間的な制御の分子機構の全容を、イメージング・構造解析を中心に明らかにする。
T 細胞の抗原認識から活性化に至る構造とミクロクラスターを介するシグナル伝達系、それらを制御する種々のシステムを包括的に解明し、自己反応性 T 細胞の活性化と制御機序を明らかにすることで T 細胞活性化の全容を明らかにすることが目的である。そのために、①膜貫通領域を含む TCR 複合体の構造解析により抗原認識・活性化の分子基盤の解明、②我々の発見した活性化ユニット「TCR ミクロクラスター」による活性化シグナルの細胞内空間的制御、in vivo での解明、③細胞接着から活性化に至る「シグナル記憶」の誘導、④活性化シグナルによる細胞動態制御、⑤副刺激や自然免疫シグナルによる制御、⑥自己反応性 T 細胞の活性化制御の解析、を進める。これらによって、TCR ミクロクラスターを中心に T 細胞活性化の制御機構を包括的に解明し、調節への応用を目指す。

【研究の方法】
１. TCR-CD3 複合体と pMHC の全構造を明らかし、T 細胞活性化の構造的基盤を確立する。細胞膜分子をリポソームの形で配列させて複合体として結晶化させる技術を開発しており(理研蛋白構造解析グループと共同研究)、この技術を TCR 複合体（αβγεδεζζ）に応用して、pMHC の認識活性化の際の TCR-CD3 複合体の構造解析を進める。
２. TCR ミクロクラスターによる細胞内空間的活性化制御のみならず、TCR の分解による制御も明らかにする。他のシグナル系による活性化制御のメカニズムを解析して、副刺激 ICOS,PD-1 などによる制御、自然免疫シグナル系による制御、更には細胞骨格系による制御、の機構を明らかにする。
ミクロクラスターの解析は、抗原特異的 T 細胞に種々のシグナル分子の蛍光分子融合蛋白を発現させ、GPI アンカー型に変換した MHC/ICAM1/CD80 を発現させた人工脂質二重膜(プレイナー膜)に反応させて、time 0 からの分子動態を TIRF 顕微鏡にてイメージング解析する。TCR 動態は既に作製した CD3ζ ノックインマウスを用いる。
３. これまで不可能であった細胞間相互作用および in vivo でのミクロクラスターの形成とシグナル系の解析を進め、接着から活性化への「シグナルメモリー」の蓄積を Ca シグナルから解析し、活性化シグナルによる細胞動態制御の実態を解明する。
4. T 細胞が樹状細胞との相互作用によって、自己抗原を認識して誘導される半活性化「プレクラスター」のような状態を解析し、これを抑制する活性化制御のメカニズムを解明する。



【期待される成果と意義】
これら特色ある研究のなかからの成果で、T 細胞が日常的にどのようにプレ活性化されており、生体内のどこでどのようにフル活性化されるかが解明される。T 細胞活性化の時空間的シグナル伝達系の解明ができ、単にキナーゼ阻害剤のようなものでなく、時空間軸をとりいれた新しい観点からの免疫阻害剤の開発に繋がると思われる。また、自己反応性 T 細胞の活性化の解明は、自己免疫疾患やアレルギー疾患への制御へと繋がると思われる。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】
・Yokosuka, T., Kobayashi, W., Sakata-Sogawa, K., Saito, T.: Spatiotemporal regulation of T cell costimulation by TCR-CD28 microclusters through protein kinase C θ translocation. *Immunity.* 29: 589-601, 2008.
・Hashimoto-Tane, A., Yokosuka, T., Sakata-Sogawa, K., Saito, T.: Dynein-driven transport of T cell receptor microclusters regulates immune synapse and T cell activation. *Immunity.* 34:919-931, 2011.

【研究期間と研究経費】
平成 24 年度－28 年度
167,700 千円

【ホームページ等】
http://www.rcai.riken.go.jp/group/signaling/index.html