解説

T細胞活性化の時空間的制御機構

横須賀忠, 若松 英, 矢那瀬紀子, 秦喜久美, 町山裕亮 東京医科大学免疫学分野

When T cells recognize their cognate antigens with MHCs on antigen-presenting cells, TCRs are gathering to form a signalosome, so-called a TCR microcluster, which is constructed by kinases and adaptors in their downstream. The other receptors expressing on T cells, such as a set of costimulatory receptors, also form microclusters and possess their own characteristic signals. Various signalosomes on a plasma membrane all together regulate T cell activation in a spatiotemporal fashion.

T cell signaling / TCR / Microcluster / Signalosome / Immune response / Immunological synapse

1. はじめに

高次機能系の1つである免疫系は、神経系や内分泌系と同様、多様な細胞群で構成され、しかも病原体の有無や周囲のサイトカイン環境によって、細胞のサブセットとそれらが構築する細胞間ネットワークが刻々と変化する。これら免疫細胞がおのおの特有のシグナル伝達系や転写制御系を持っており、免疫系の司令塔であるT細胞の活性化ですら、どのように制御されているかを明確に答えるのは難しい。T細胞は抗原認識受容体=T細胞受容体(TCR)を介して、さまざまな応答を起こす。たった1種類の受容体からなぜこのような多様性が生まれるのか。この理由として、TCR下流のシグナルが、Ras-MAPK経路、カルシウム-カルモジュリン-カルシニューリン-NFAT経路、NF-κB経路、アクチン重合、フォスファチジルイノシトール3リン酸-Akt-mTOR経路などの複数のシグナル伝達経路へと分岐し、さらに補助刺激受容体やサイトカイン受容体からのシグナルが修飾することがあげられる¹⁾。T細胞はTCRを介して、樹状細胞やマクロファージなど抗原提示細胞上に発現している主要組織適合遺伝子複合体(MHC)と抗原ペプチドとの両方を同時に認識する。この2つの細胞のコミュニケーションの場が「免疫シナプス (immunological synapse)」である。B細胞やNKT細胞にも共通してみられるこの“場”は、免疫シナプスが発見されてからの18年間で、超解像顕微鏡を用いたよりミクロな解析や、1細胞研究、さらにin vivoイメージング研究など、さまざまな方向へと進展した。シグナル伝達やエネルギー消費、細胞内輸送などの効率を上げ、T細胞が細

胞増殖や分化、サイトカイン産生などの多様なエフェクター機能を効果的に発揮する機構の理解において、T細胞バイオロジーでのシグナルソーム研究が重要と考えられる理由である。

2. T細胞シグナルの場「免疫シナプス」

免疫シナプスは、T細胞と抗原提示細胞もしくは標的細胞との接着面にできる二次元構造であり、Monksらは細胞-細胞接着で発見したその同心円構造を“Supramolecular activation cluster (SMAC)”と名付け、また同時期にDustinらはMcConnellの抗原提示平面脂質二重膜(プレイナーメンブレン法)を用いてそれを証明した(図1)。免疫シナプスの中心部central (c)-SMACには、TCR-MHCと非典型プロテインキナーゼPKCθが凝集し、その周囲=peripheral (p)-SMACには、接着分子LFA-1(T細胞側)とそのリガンドであるICAM-1(抗原提示細胞側)が集まる。LFA-1に会合する細胞骨格分子タリンやアクチンは、細胞膜の内側からp-SMACを裏打ちしシナプスを安定化させている。背の高い膜型フォスファターゼCD45は、TCR活性化のイニシエーションとなるSrcキナーゼの1つ

図1 免疫シナプスの構造。

Spatiotemporal Regulation of T Cell Activation

Tadashi YOKOSUKA, Ei WAKAMATSU, Noriko YANASE, Kikumi HATA and Hiroaki MACHIYAMA
Department of Immunology, Tokyo Medical University

Lck を脱リン酸化（活性化）させた後 p-SMAC の外側に追いやられる。このようにキナーゼとフォスファターゼとがそれぞれ c-SMAC と p-SMAC と分画され、必然的に T 細胞シグナルを促進する原動力を生む現象は、“Kinetic segregation” モデルとして説明されている。SMAC の形成が明確であることと T 細胞の活性化の程度とが相関していたため、免疫シナプスは T 細胞の抗原認識と活性化に不可欠な構造であると考えられるようになった。その後、免疫シナプスのさまざまな形態が明らかになり、現在では T 細胞-抗原提示細胞間の機能的接着面を総じて広義の「免疫シナプス」と呼んでいる。

3. T 細胞活性化ユニット「マイクロクラスター」

免疫シナプスは、T 細胞シグナルを形態学で表現する良いモデルではあるが、刺激後 5 分以上を必要とする SMAC の形成が、生化学的には刺激後 1 分以内で起こるチロシンリン酸化や細胞内カルシウム上昇など、T 細胞シグナルを直接反映しているとはいえない。全反射蛍光顕微鏡（TIRFM）とプレイナーメンブレン法とを融合した実験系を作製し、早期の微細な観察を行うと、SMAC ができる以前に、TCR と MHC + 抗原ペプチドとの結合を機にできる TCR 20～30 個の凝集体＝「TCR マイクロクラスター」が可視化された²⁾（図 2）。TCR マイクロクラスターは、T 細胞がプレイナーメンブレンに接着し、接着面が拡大する先々で連続的に形成され、最終的には接着面つまり免疫シナプス面に約 200～300 個が観察される。接着面が最大限に拡大した後、TCR マイクロクラスターはアクチン、ミオシン IIA、ダイニンなどの細胞骨格分子の原動力によって免疫シナプスの中心部へと移動し^{3), 4)}、c-SMAC となる。TCR マイクロクラスターには、TCR/CD3 複合体に会合するキナーゼ Zap70 やアダプター分子 SLP-76 や LAT などがリクルートするため、T 細胞活性化のユニット＝シグナルソームとして

機能していることが分かる。下流のシグナル伝達分子がマイクロクラスターに集まる時間は 30～60 秒程で、TCR が c-SMAC に辿り着く頃には解離し、受容体のみが c-SMAC でエンドサイトーシスされる。ゆえにシグナルソームとしての寿命は短い、一方 T 細胞とプレイナーメンブレンとの接着面の辺縁では、新たな TCR マイクロクラスターが形成され、c-SMAC への移動を繰り返している。この連続的な TCR マイクロクラスターの形成は、T 細胞シグナルの持続的な活性化に必要であるが、同時に T 細胞がストップシグナルを得て抗原提示細胞と十分な時間接着するのにも重要である^{3), 5)}。抗原ペプチドが大量に存在したり、TCR への親和性が高かったりする、いわゆる強い刺激が TCR に与えられた場合、形成される TCR マイクロクラスターは大きくなり、短時間で TCR が枯渇するため T 細胞は早期にメンブレンから離脱する。一方、刺激が弱い場合、微細な TCR マイクロクラスターが長期間に渡って形成されるためメンブレンとの接着時間も長い⁶⁾。このような TCR マイクロクラスター形成の程度と持続時間の違いが、T 細胞活性化の違いを反映する 1 つの要素となっている⁶⁾。

4. 補助刺激受容体 CD28 と NF- κ B 活性中心

TCR シグナルのみが伝わると、T 細胞はアポトーシスやアナジーなどの免疫不応答状態に陥る。エフェクター機能の発現や細胞分裂など T 細胞の機能をフルに引き出すためには、抗原特異的な TCR からのファーストシグナルと、抗原非特異的な補助刺激受容体からのセカンドシグナルが必須となる。補助刺激受容体には活性型と抑制型の両方があり、T 細胞自身の活性化状態に応じてその発現量が変わる。またこれらのリガンドも、リガンドを発現している抗原提示細胞の活性化によってその発現が変わることから、補助刺激は「抗原提示細胞が Toll 様受容体などの自然免疫受容体を介して感知した危険信号を獲得免疫へと伝える 1 つの手段と考えられる。

活性化補助刺激受容体 CD28 は、そのリガンド CD80 (B7-1) / CD86 (B7-2) と結合すると、CD28 の細胞内領域が Lck によってリン酸化され、フォスファチジルイノシトール 3 リン酸キナーゼ (PI3K) が会合する。しかし、イメージング解析を行ってみると PI3K の会合は一過性であり、CD28 と CD80/CD86 との結合を c-SMAC で競合阻害する CTLA-4 のキネティクスとは合わない。一方、NF- κ B 経路上流の非典型型プロテインキナーゼ PKC θ は、CD28 と CD80/CD86 との結合を

図 2
TCR マイクロクラスターと CD28-NF- κ B 活性中心。

機に, TCR-CD28 マイクロクラスターに強固にかつ持続的に局在し c-SMAC に集積する (図 2). その下流の足場タンパク質 CARMA1 も CD28 と CD80/CD86 との結合を機に c-SMAC へリクルートすることから, CD28 は PKC θ や CARMA1 と共に NF- κ B 経路のシグナルソームを構築し, この経路の特徴でもある遷延化した T 細胞活性化シグナルを c-SMAC から発信すると考えられる⁷⁾. 時空間的にも TCR とは異なる形態を示す CD28 と PKC θ とのシグナルソームの構築には, Src キナーゼである Lck と⁸⁾, アクチンキャッピングタンパク質 Rltpr との両方が CD28 と PKC θ と CARMA1 とを架橋する何らかのアダプター分子として働いている⁹⁾.

5. マイクロクラスターを形成する「ナノクラスター」

2014 年のノーベル化学賞受賞を機に, 免疫学でも SMLM (single-molecule localization microscopy) などの超解像顕微鏡を用いた研究が報告されるようになった. 「マイクロクラスターより微細な構造」を探索する過程で, Davis らは, T 細胞の細胞膜の凍結剝離切片を走査型電子顕微鏡で観察し, 無刺激状態で細胞膜上に存在するシグナル伝達分子のプレクラスターを発見した¹⁰⁾. 細胞膜はタンパク質組成とリン脂質組成との違いによって, LAT など脂質ラフト局在分子が集まった直径 40-250 nm の “raft protein island” と, TCR などの膜タンパク質が多い “non-raft protein island”, タンパク質が疎な “protein-free plasma membrane” に分類され, 無刺激では後者が前二者を隔離し反応を抑制している (図 3). “nano-scale island モデル” と呼ばれ, SMLM でもその存在が証明された. TCR 刺激後も TCR と LAT の island はお互いに重なることなく独立した island を保ったまま寄り添い, 完全には交わらない¹¹⁾.

Z 軸方向の解像度が良い PALM による解析では, 細胞膜上のクラスターと, その直下の細胞内小胞との 100 nm 前後の深度の識別も可能である. 無刺激の時に細胞膜上に存在する LAT island は, TCR 刺激によってリン酸化されたり側方に移動して TCR island に結合したりせず, むしろシナプス直下の細胞内小胞 (Subsynaptic vesicle: SSV) に貯蓄されている LAT が細胞膜上の TCR island にリクルートし, シグナル伝達に寄与するようだ¹²⁾ (図 3). しかし, 細胞膜上の LAT と SSV の LAT を明確に識別可能にして実験を行うと, やはり刺激前から細胞膜上に存在する LAT island が TCR と共にマイクロクラスターを形成する¹³⁾. 多色同時の PALM による解析では, 無刺激の時にそれぞれのナノクラスターを形成している 3 つの分子,

図 3

TCR と細胞膜脂質成分が構築するナノクラスター。

TCR, Zap70, LAT のうち, TCR と共局在するのは Zap70 のみであり¹⁴⁾, LAT ナノクラスターはその一部が TCR 刺激後に TCR ナノクラスターに接近し, TCR と共局在している Zap70 にリン酸化, 活性化される. 生化学的に LAT との会合が知られている PLC γ 1 とアダプター分子 Grb2 も, SLP-76 と同様にナノクラスターとして存在しているが, TCR 刺激による TCR ナノクラスターとの共局在は, Grb2 より PLC γ 1 の方が良く, 挙動には差があるようだ. また, SLP-76 ナノクラスターは TCR 刺激後に LAT ナノクラスターの周囲を珊瑚礁のように取り囲み, さらに Zap70 と SLP-76 のナノクラスターは TCR 刺激の強さとリン酸化の程度によって共局在するという興味深い結果も報告されている. PALM による Src ファミリー分子 Lck の観察からは, Lck ナノクラスターの形成が自身の立体構造変化で誘導されることが分かった¹⁵⁾. このことから, TCR が Lck から隔離されるためには, 他のタンパク質との会合や, パルミトイル化やミリスチル化などの脂質修飾による局在の変化よりも, Lck 特有の立体構造変化 Open (活性型) / Close (非活性型) の方が重要であることが分かる.

TCR/CD3 複合体の 10 個の免疫受容体チロシン活性化モチーフ ITAM のリン酸化パターンと, それによって誘導される T 細胞応答との関連性は長年の議論的である. ITAM のリン酸化が低くても, TCR 刺激によるサイトカイン産生には影響が出にくい, T 細胞増殖能は減少する. これは, Rho ファミリー分子のグアニンヌクレオチド交換因子 (GEF) Vav の TCR ナノクラスターへのリクルートが減弱する結果, 腫瘍原性転写因子 Notch1 の TCR ナノクラスターへのリクルートも低下するからであり, 細胞分裂を誘導できないような弱い抗原ペプチドで刺激した場合を想定してい

る¹⁶⁾。また、最近 Vale らのグループは、キメラ抗原受容体 (chimeric antigen receptor: CAR) の抗原認識部位を一本鎖 DNA に置換し、一本鎖 DNA に CD3 ζ 鎖を連結させた新しい CAR-T 細胞 (DNA-CAR-T) を作製、DNA の相補的結合の微細な違いから、受容体の結合と CAR への Zap70 の会合および ITAM のリン酸化を一分子 TIRFM で解析した¹⁷⁾。リガンドとの親和性が高いほど、CAR のクラスターリング、Zap70 のリクルートメント、DNA-CAR の ITAM のリン酸化は強くなり、膜型フォスファターゼ CD45 からはより物理的に隔絶し、DNA-CAR シグナルの安定化につながっているようだ。

6. 細胞膜成分と TCR シグナルソーム

昨年、TCR のシグナルソーム形成が Droplet, Liquid, Solid の3つの状態に従い進行するという Vale らの研究が報告された¹⁸⁾。平面脂質二重膜を細胞膜内葉に見立て、精製した受容体の細胞内領域と TCR 下流のシグナル伝達分子の *in vitro* binding assay をイメージング解析したものである。リン酸化 LAT と Grb2 と別のアダプター分子 SOS1 の三者を混合すると、Grb2 の SH2 ドメイン1つと LAT の3つのリン酸化チロシンモチーフのいずれかが無作為に結合し、Grb2 の SH3 ドメイン2つと SOS1 の4つのプロリンリッチ領域のいずれかが無作為に結合するため、LAT-Grb2-SOS1 は適度な大きさのシグナルソームとなる。複数の分子との会合部位を多価に持っているということは、シグナルソームを形成するための利点であり、シグナル伝達分子が細胞膜や細胞質に分散している Droplet 相から、ある程度の会合を保つ Liquid 相への移行である。Lck による CD3 ζ と Zap70 のリン酸化は、その後 LAT がシグナルソームを形成する際のトリガーとなる反応であるが、Lck を脱リン酸化し Lck 活性化のイニシエーションを行う膜型フォスファターゼ CD45 は、細胞内領域にマイナス電荷を持っているため、同じリン酸基のマイナス電荷を持つ LAT のクラスターから、リガンド結合とは無関係に排除される。その後、SLP-76 の活性化で増強するアクチン重合により、Liquid 相ではドット状を呈していた LAT のクラスターが、アクチンを骨格としたフィラメント状のクラスターへと安定化し、Liquid 相から Solid 相への移行が起こる。

このようにシグナルソームができるための構造的基盤に関しては、これまで細胞膜の脂質成分や骨格の機能的役割が活発に議論されてきた。細胞膜の脂質の

分布においても、垂直方向だけでなく、横方向の不均一性が注目され始め、さまざまな種類の脂質がマイクロドメインを形成しシグナル伝達分子のプラットフォームとして機能することが分かってきた (図4)。一方、細胞の活性化が細胞膜脂質成分の代謝を変えることも知られており、例えば活性化した T 細胞では細胞膜上のコレステロールの量が増加する。CD8⁺ T 細胞は刺激によって、スフィンゴ糖脂質の一種であり脂質ラフトマーカでもある GM1 がクラスターを形成し、本来細胞膜内葉に多いフォスファチジルセリンの一部が外葉に表出するが、一方表出したフォスファチジルセリンは TCR マイクロクラスターの外へと弾かれる¹⁹⁾。細胞の培養密度など局所環境による脂質構成の違いも報告されており、過密環境にない細胞は ATP 結合脂質トランスポーター ABCA1 の発現が低く、遊離コレステロールやコレステロールエステル、脂肪滴、グルコシルセラミド:セラミド比、飽和脂肪酸が高い。細胞膜の脂質は活性酸素種 ROS によっても酸化され、リン脂質ヒドロペルオキシドの処理酵素グルタチオンペルオキシダーゼ4の欠損によって、CD8⁺ T 細胞の末梢でのホメオスタシス増殖 (抗原ペプチドによる強い刺激ではなく、自己ペプチドと自己の MHC による微弱な刺激によって、T 細胞が末梢組織でゆっくりと増殖する現象) が障害を受けたり、T 細胞の反応性が低下したりする²⁰⁾。

免疫シナプスは脂質のダイナミクスとも関連が深く²¹⁾、その他の細胞膜とは異なり、コレステロール、スフィンゴミエリン、飽和リン酸コリン類が多い。CD8⁺ T 細胞では、免疫シナプスの形成に伴い細胞膜のコレステロール濃度は上昇し、細胞傷害に必要なライシス顆粒の放出が促進される。CD4⁺ T 細胞では安定した免疫シナプスの形成と細胞増殖との相関がみられる。脂質ラフトが免疫シナプスに集まるためには、

図4 細胞膜内葉に存在する多様な脂質ナノドメインと細胞質分子の挙動。

TCR と CD28 との両方のシグナルが必要であり、前述の通りフィラミンAなどの細胞骨格の再構築が重要である。ジアシルグリセロール (DAG) は、PI(4,5)P₂ を材料にして PLC γ 1 によって生成され、ジアシルグリセロールキナーゼ (DGK) によって代謝される。DGK α は免疫シナプスの比較的外側に局在するため、中心部では DAG の濃度が高くなり、その濃度勾配の結果 PKC が中央に集まり微小管形成中心 (MTOC) も免疫シナプス直下に移動する。一方、フォスファチジルイノシトール-3,4,5-3 リン酸 (PI(3,4,5)P₃) は免疫シナプスの辺縁に多く、輪状の F-アクチンの形成とそれによるシナプス構造の安定化に寄与する。

シグナル伝達分子と細胞膜との結合は、PH ドメインや C1 ドメインなどの、脂質と結合するタンパク質ドメインと細胞膜の脂質との結合力や、タンパク質分子の電荷と脂質との結合力に依存する (図 4)。セリンスレオニンキナーゼである Akt や PKC のように脂質結合ドメインを持つ分子も多く、標的となる特定の脂質が細胞膜で生成されるかどうかでリクルートするかが決まってくる。多塩基性のアミノ酸配列は酸性グリセロリン脂質の標的となるため、低分子量 GTP アーゼ Ras ファミリー分子は、PI(4,5)P₂, PI(3,4,5)P₃, フォスファチジルセリンを介して細胞膜へリクルートする。小胞体内カルシウムセンサー STIM1 の多塩基性領域は細胞膜のフォスフォイノシチドと結合するため、STIM1 は細胞膜の CRAC チャンネル ORAI1 と結合できる。SH2 ドメインの中には塩基性部位を持つものがあり、本来 SH2 ドメインがリン酸化チロシンと結合するのと同時に、細胞膜の酸性グリセロリン脂質とも結合することがある。Zap70 は SH2 ドメインを 2 個持っているが、C 末端の SH2 ドメインには PI(3,4,5)P₃ 特異的に結合する塩基性部位と塩基性グリセロリン脂質に結合する非特異的塩基性部位を持っており、Zap70 の SH2 ドメインとリン酸化 CD3 ζ 鎖との会合における細胞膜脂質の寄与が報告されている²²⁾。

7. 細胞膜成分による TCR シグナルの抑制機構

TCR シグナルは CD3 複合体にある ITAM が Lck にリン酸化されることから始まる。これら Src ファミリー分子は弱いながらも活性化状態で細胞膜に局在するため、静止期では ITAM の無作為なリン酸化を回避しなければならない。CD3 ϵ 鎖と ζ 鎖には膜貫通領域直下に多塩基性アミノ酸配列があるため、細胞膜内葉の酸性グリセロリン脂質と会合し、またチロシンを含む ITAM が疎水性の高い脂肪酸側鎖と会合するため、

CD3 ϵ 鎖と ζ 鎖の細胞内領域は ITAM ごと細胞膜内葉に埋没している²³⁾ (図 5)。TCR が MHC+ ペプチドと結合すると、TCR の構造変化、流入した Ca²⁺ が酸性グリセロリン脂質へ結合することによるチャネル近傍の Ca²⁺ マイクロドメイン形成、負電荷を持つフォスファチジルセリンの局所の濃度低下²⁴⁾、チロシン残基自身がリン酸化されることによる疎水性の低下などの理由により ITAM が細胞質へと露出する。細胞膜の脂質成分そのものに受容体の活性化を調節する機構があるというこの概念は、B 細胞など抗原認識受容体を持つ免疫細胞に共通している²⁵⁾。

Ca²⁺ マイクロドメインの考え方は、CD3 ϵ 鎖や ζ 鎖の構造変化が MHC ペプチドを認識した TCR $\alpha\beta$ 鎖の構造変化に依存する、というこれまでの考え方に一石を投じた。高速スピニングディスク共焦点レーザー顕微鏡とカルシウムインディケータを使用することによって、MHC ペプチドと結合した TCR の周囲には、細胞質よりも高い濃度の Ca²⁺ が集積していることが可視化され、CD3 ϵ 鎖および ζ 鎖と細胞膜内葉との FRET 観察により、TCR 近傍に蓄積した Ca²⁺ が細胞膜の負の電荷のリン脂質と結合し電荷を中和することが分かった (図 4, 図 5)。ゆえに、活性化すべき TCR/CD3 複合体の CD3 ϵ 鎖と ζ 鎖のみが細胞膜からの束縛を離れ、細胞膜内葉にフリーに存在する Lck のリン酸化を受けることができる²⁶⁾。露出した CD3 ϵ 鎖のプロリンリッチ領域には、アダプタータンパク質 Nck がリクルートすると考えられている。この CD3 ϵ 鎖細胞内領域のプロリンリッチ領域が、CD4⁺CD8⁺ ダブルポジティブ T 細胞の TCR の発現低下や、弱い結合しかしないリガンドとの結合において感受性を高める機能を持つことも知られている²⁷⁾。

図 5 活性化および非活性化状態における CD3 ϵ 鎖と CD3 ζ 鎖の立体構造変化。

TCR β 鎖にはコレステロールが結合する特異的部位もあり、コレステロールは TCR ナノクラスターの形成を促進する因子と考えられている (図 5)。一方、硫酸コレステロールなどの負荷電を持つコレステロール誘導体はコレステロールと拮抗し、TCR をモノマーに戻し TCR の活性化の閾値を上げる。硫酸コレステロールは生理的にも存在する脂質成分であり、硫酸転移酵素 SULT2B1 とスルファターゼ STS によって調節されている。胸腺 CD4⁺ CD8⁺ ダブルポジティブ T 細胞 (骨髄から胸腺に辿り着いた T 前駆細胞は CD4 も CD8 も発現しておらずダブルネガティブ細胞といわれるが、胸腺で CD4 と CD8 とを同時に発現するダブルポジティブ細胞を経て、CD4⁺ および CD8⁺ シングルポジティブ細胞へと分化する。CD4⁺ CD8⁺ ダブルポジティブ T 細胞は TCR $\alpha\beta$ 鎖を発現しており、自己ペプチドと自分の MHC に適度な親和性を持った細胞以外はアポトーシスによって除去される。これを胸腺選択という) では SULT2B1 の発現が低く STS の発現が高いため、細胞膜の硫酸コレステロールの濃度が末梢の T 細胞よりも 3 倍も低い。従ってコレステロールを介する TCR ナノクラスターの形成が強く、ダブルポジティブ T 細胞の胸腺選択における TCR の感受性を上げている²⁸⁾。脂肪酸修飾を受け、かつ脂質ラフト局在分子の典型例である LAT は、細胞膜脂質成分との相互作用がとりわけ重要な分子である。よって LAT のパルミトイル化部位の変異や、細胞膜脂質酸配列を破壊するような薬剤を添加することで、LAT のクラスター形成は障害される。一方、グリセロリン脂質が G タンパク質共役受容体のアロステリック制御因子として機能したり、フォスファチジルエタノールアミンが $\beta 2$ アドレナリン受容体のアンタゴニスト結合分子となったりするように、コレステロールには TCR をアロステリック阻害し機能的に不活性化状態にするという報告もある²⁹⁾。

8.

おわりに

T 細胞シグナルのイメージング研究は、超解像顕微鏡を始めとする光学系の進歩や、革新的なイメージング法を生み出すプローブなどの進歩と共に、免疫シナプスという細胞レベルでの研究からナノクラスターという 1 分子研究にまで進展した。細胞膜上にある TCR/CD3 は非常に早いスピードで、細胞膜上を四方八方に動いているが、複数の分子が共有結合なしで可動性のあるナノクラスターを形成するためにはどのような力学が働いているのだろうか。もう少し実験デー

タが集まり、現在観察されているシグナルソームと生化学的・生化学的解析結果とを比較検討しながら、実際にナノクラスターがモデルだけで終わるのか、さらなるマイクロドメインが発見されるのか、今後の展開も期待される研究分野である。

文 献

- 1) Smith-Garvin, J. E. *et al.* (2009) *Annu. Rev. Immunol.* **27**, 591-619. DOI: 10.1146/annurev.immunol.021908.132706.
- 2) Yokosuka, T. *et al.* (2005) *Nat. Immunol.* **6**, 1253-1262. DOI: 10.1038/ni1272.
- 3) Varma, R. *et al.* (2006) *Immunity* **25**, 117-127. DOI: 10.1016/j.immuni.2006.04.010.
- 4) Hashimoto-Tane, A. *et al.* (2011) *Immunity* **34**, 919-931. DOI: 10.1016/j.immuni.2011.05.012.
- 5) Yokosuka, T. *et al.* (2012) *J. Exp. Med.* **209**, 1201-1217. DOI: 10.1084/jem.20112741.
- 6) Yokosuka, T., Saito, T. (2010) *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* **340**, 81-107. DOI: 10.1007/978-3-642-03858-7_5.
- 7) Yokosuka, T. *et al.* (2008) *Immunity* **29**, 589-601. DOI: 10.1016/j.immuni.2008.08.011.
- 8) Kong, K. F. *et al.* (2011) *Nat. Immunol.* **12**, 1105-1112. DOI: 10.1038/ni.2120.
- 9) Liang, Y. *et al.* (2013) *Nat. Immunol.* **14**, 858-866. DOI: 10.1038/ni.2634.
- 10) Lillemeier, B. F. *et al.* (2006) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **103**, 18992-18997. DOI: 10.1073/pnas.0609009103.
- 11) Lillemeier, B. F. *et al.* (2010) *Nat. Immunol.* **11**, 90-96. DOI: 10.1038/ni.1832.
- 12) Williamson, D. J. *et al.* (2011) *Nat. Immunol.* **12**, 655-662. DOI: 10.1038/ni.2049.
- 13) Balagopalan, L. *et al.* (2013) *J. Immunol.* **190**, 3849-3853. DOI: 10.4049/jimmunol.1202760.
- 14) Sherman, E. *et al.* (2011) *Immunity* **35**, 705-720. DOI: 10.1016/j.immuni.2011.10.004.
- 15) Rossy, J. *et al.* (2013) *Nat. Immunol.* **14**, 82-89. DOI: 10.1038/ni.2488.
- 16) Guy, C. S. *et al.* (2013) *Nat. Immunol.* **14**, 262-270. DOI: 10.1038/ni.2538.
- 17) Taylor, M. J. *et al.* (2017) *Cell* **169**, 108-119.e20. DOI: 10.1016/j.cell.2017.03.006.
- 18) Su, X. *et al.* (2016) *Science* **352**, 595-599. DOI: 10.1126/science.aad9964.
- 19) Cho, J. H. *et al.* (2010) *Immunity* **32**, 214-226. DOI: 10.1016/j.immuni.2009.11.014.
- 20) Matsushita, M. *et al.* (2015) *J. Exp. Med.* **212**, 555-568. DOI: 10.1084/jem.20140857.
- 21) Dustin, M. L. (2014) *Cancer Immunol. Res.* **2**, 1023-1033. DOI: 10.1158/2326-6066.cir-14-0161.
- 22) Park, M. J. *et al.* (2016) *Mol. Cell* **62**, 7-20. DOI: 10.1016/j.molcel.2016.01.027.
- 23) Xu, C. *et al.* (2008) *Cell* **135**, 702-713. DOI: 10.1016/j.cell.2008.09.044.
- 24) Gagnon, E. *et al.* (2012) *J. Exp. Med.* **209**, 2423-2439. DOI: 10.1084/jem.20120790.

- 25) Chen, X. *et al.* (2015) Nat. Commun. **6**, 8552. DOI: 10.1038/ncomms9552.
- 26) Shi, X. *et al.* (2013) Nature **493**, 111-115. DOI: 10.1038/nature11699.
- 27) Mingueneau, M. *et al.* (2008) Nat. Immunol. **9**, 522-532. DOI: 10.1038/ni.1608.
- 28) Wang, F. *et al.* (2016) Nat. Immunol. **17**, 844-850. DOI: 10.1038/ni.3462.
- 29) Swamy, M. *et al.* (2016) Immunity **44**, 1091-1101. DOI: 10.1016/j.immuni.2016.04.011.

横須賀忠

横須賀忠（よこすか ただし）

東京医科大学免疫学分野主任教授

2001 年千葉大学大学院医学研究院博士課程修了，博士（医学），02 年同遺伝性制御学助手，04 年理化学研究所免疫・アレルギー科学総合研究センター研究員，07 年同上級研究員，11-14 年 JST さきがけ研究員（兼務），15 年より現職。

研究内容：T 細胞シグナル伝達機構の生化学とイメージングの融合研究

連絡先：〒160-8402 東京都新宿区新宿 6-1-1

E-mail: yokosuka-ths@umin.ac.jp

URL: <https://tokyo-med-imm.jimdo.com/>

町山裕亮

町山裕亮（まちやま ひろあき）

東京医科大学免疫学分野講師

2009 年名古屋大学大学院博士課程修了，博士（医学），09 年シンガポール大学研究員，13 年大阪大学研究員，16 年東京医科大学助教を経て，17 年より現職。

研究内容：T 細胞受容体シグナルネットワークの可視化と理論モデル化

連絡先：同上

E-mail: machi18@tokyo-med.ac.jp

若松 英

若松 英（わかまつ えい）

東京医科大学免疫学分野助教

2008 年筑波大学人間総合科学研究科博士課程修了，博士（医学）。ハーバード大学研究員，東京理科大学助教を経て，17 年より現職。

研究内容：補助刺激分子を介した T 細胞活性化機構の解明

連絡先：同上

E-mail: ewakama2@tokyo-med.ac.jp