

第33回 肝疾患研究部勉強会

2018年4月11日（水曜日） 18時00分～

場所： 肝炎・免疫研究センター 1F 研修室A/B/C
NCGM 戸山研究所 中会議室（中継）

【演題】

シグナルソームによるT細胞活性化の時空間的制御機構

—分子イメージングが明らかにする免疫チェックポイントの分子メカニズム—

講師：横須賀忠 先生

東京医科大学 免疫学分野 主任教授



研究内容の要旨

T細胞が抗原提示細胞から抗原提示を受け、抗原を認識し、活性化
する際、抗原提示細胞とタイトに接着する必要があります。
この二つの細胞の間にできる接着面が「免疫シナプス」です。そこ
では、T細胞受容体（TCR）を介してMHCと抗原を認識し、T細胞が
活性化に至る経路が発動されますが、TCRが単純にMHCペプチドに
結合するだけでなく、TCRはその下流のシグナル伝達分子と共に塊
を作り（シグナルソーム）、つまり我々が提唱する「TCRマイクロ
クラスター」を形成します。

我々の最新のイメージング研究によって、さまざまな分子がクラ
スターを作ることが分かって来ましたが、PD-1やCTLA-4など免疫
チェックポイント分子も例外ではなく、TCRマイクロクラスターに
集まることで、TCRからの活性化シグナルを巧妙に制御しています。

つまり、多様なシグナルソームが形成されては消滅し、それらが協
調的に働くことで、T細胞の活性化を時間的・空間的に調節している訳
です。

マイクロクラスターは、T細胞活性化の活性化ユニットであるだけ
でなく、B細胞、NK細胞、NKT細胞など抗原認識受容体を持つ細胞に
共通して見つかっている構造体であり、リンパ球のシグナル伝達研
究の世界標準となっています。

【主要論文】

Newly generated T cell receptor microclusters initiate and sustain T cell activation by recruitment of Zap70 and SLP-76.

Yokosuka T, Saito T, et al. *Nat. Immunol.* 6, 1253-62. 2005

Spatiotemporal basis of CTLA-4 costimulatory molecule-mediated negative regulation of T cell activation.

Yokosuka T, Saito T, et al. *Immunity* 33, 326-339. 2010

Programmed cell death 1 forms negative costimulatory microclusters that directly inhibit T cell receptor signaling by recruiting phosphatase SHP2.

Yokosuka T, Saito T, et al. *J. Exp. Med.* 209, 1201-1217. 2012

SH3 and GUK domain interactions control physiological and oncogenic CARMA1 cluster formations for NF- κ B activation.

Hara H, Yokosuka T, Saito T, et al. *Nat. Commun.* 6:5555, 2015