

T細胞の抗ウイルス応答が抗腫瘍免疫を誘導  
—感染症やがんの新たな治療法の開発に期待—

理化学研究所（理研）生命医科学研究センター免疫シグナル研究チームの今西貴之研究員、斉藤隆チームリーダーらの国際共同研究グループは、T細胞の病原体センサーが抗ウイルス応答を誘導し、抗腫瘍免疫に重要な役割を果たすことを明らかにしました。本研究成果は、感染症やがんの新たな治療法の開発に貢献すると期待できます。

ウイルスや細菌が私たちの体の細胞の中（細胞質）に侵入すると、病原体センサーの「STING」が感知し、I型インターフェロンの産生を介して抗ウイルス応答を誘導し、病原体を排除することが知られています。この抗ウイルス応答は、主に樹状細胞やマクロファージなどの自然免疫を担当する細胞が行い、その後の抗原特異的な獲得免疫[5]を誘導すると考えられています。さらに、STINGの活性化は感染免疫応答だけでなく、抗腫瘍免疫にも重要な役割を果たすことが報告されています。

今回、国際共同研究グループは、STINGが獲得免疫を担うT細胞に強く発現していることを発見し、その機能解析を行いました。その結果、STINGの活性化により、T細胞が強力なI型インターフェロン応答を誘導するとともに、T細胞増殖を阻害すること、さらにT細胞のSTINGが抗腫瘍免疫に重要な役割を果たすことが明らかになりました。

本研究成果は、国際科学雑誌『Life Science Alliance』（2月号）に掲載されるに先立ち、オンライン版（1月25日付け）に掲載されました。

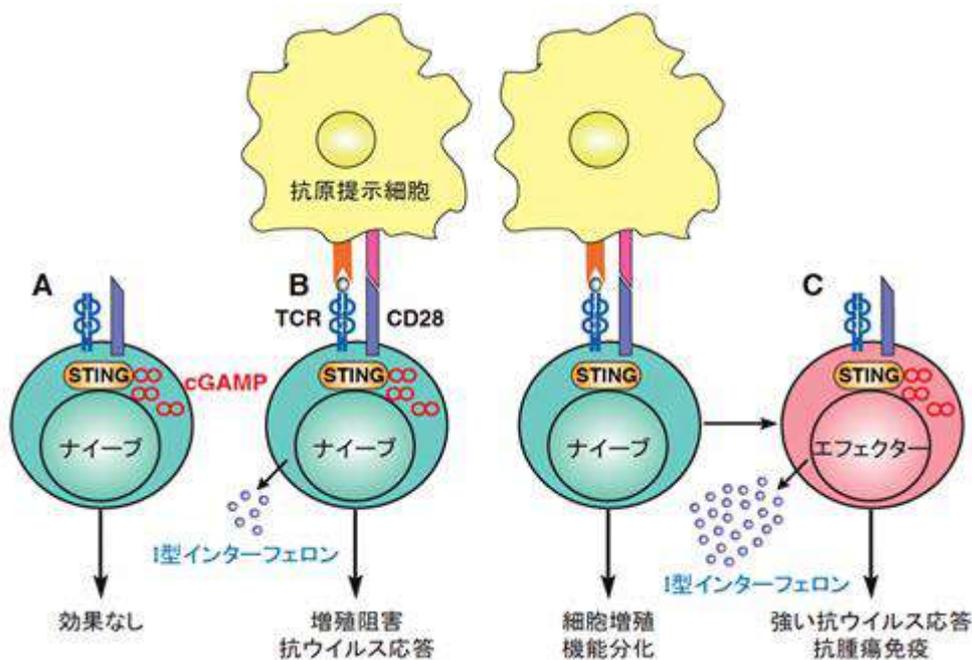


図1 T細胞のSTINGによる抗ウイルス応答の誘導

T細胞のSTINGは、cGAMPのみの刺激ではI型インターフェロンを誘導できない(A)。しかし、抗原提示細胞からの抗原(TCR)刺激があると、I型インターフェロンを介した抗ウイルス応答を誘導するとともに、T細胞の増殖を阻害する(B)。ナイーブT細胞がエフェクターT細胞(Th1、活性化CD8T細胞)に分化すると、より強力な抗ウイルス応答を誘導できるようになる(C)。

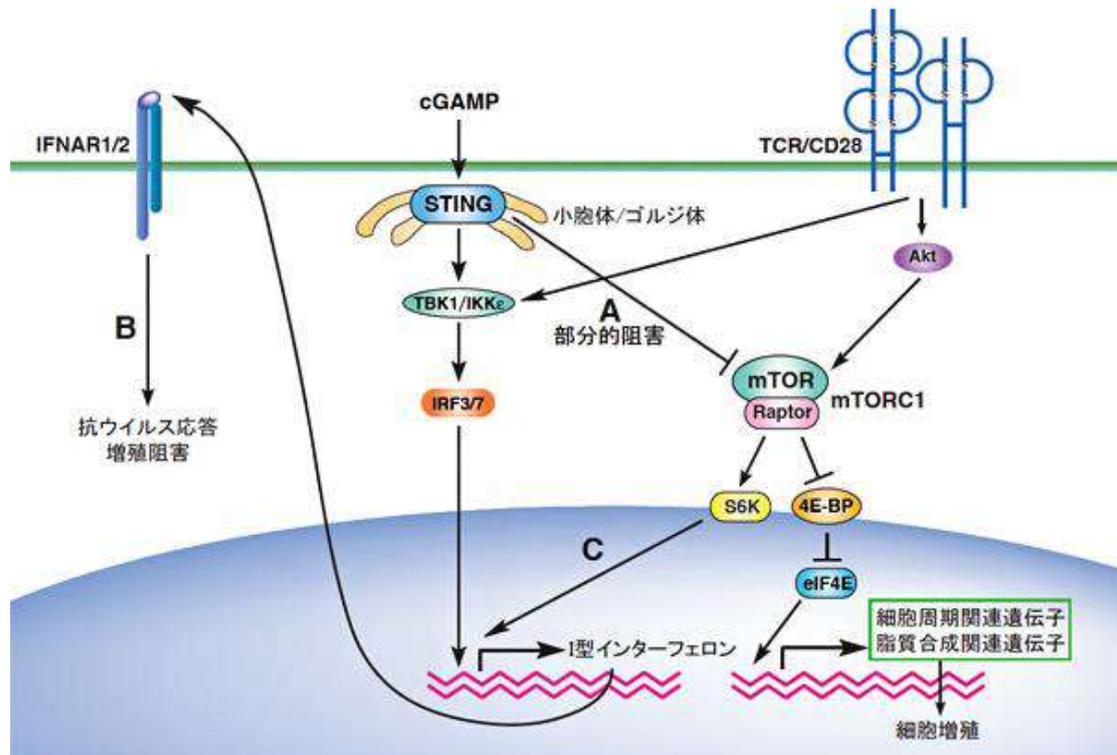


図2 STINGによるT細胞の抗ウイルス応答と細胞増殖抑制の分子メカニズム  
 T細胞のSTINGは、cGAMP単独刺激ではリン酸化酵素TBK1と転写因子IRF3の一過性の活性化しか誘導できず、I型インターフェロンを誘導できない。一方、TCR刺激があると、TBK1とIRF3の持続的な活性化およびmTORC1の活性化が誘導され、I型インターフェロンを介した抗ウイルス応答を誘導する。I型インターフェロンは、T細胞の増殖阻害も誘導する。また、STINGの活性化は、TCR刺激によるmTORC1の活性化を部分的に阻害することにより、T細胞の増殖を阻害する。

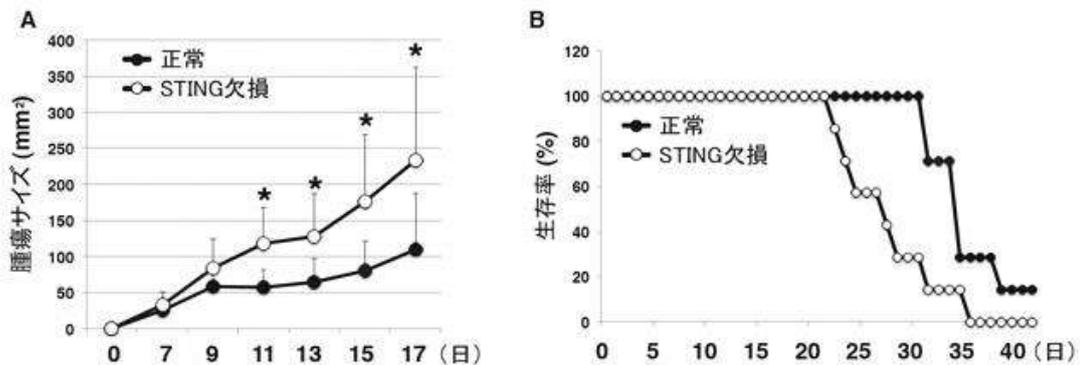


図3 T細胞のSTINGによる抗腫瘍効果  
 T細胞のないRAG1欠損マウスに、正常T細胞またはSTINGを欠損したT細胞を移入後、メラノーマ（悪性黒色腫）細胞を移植し、cGAMPを投与後の腫瘍の成長（A）および生存率（B）を調べた。その結果、STINGを欠損したT細胞を移入したマウスでは、腫瘍の増殖が早く、生存率が低いことが分かった。

文 JST 客観日本編集部