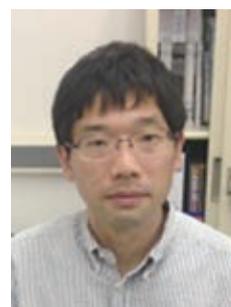


免疫細胞におけるインテグリン動態制御マシナリーの解明



にしき み あき ひこ
錦 見 昭 彦

免疫システムは、免疫細胞が活発に生体内を移動することを基盤としており、適切なときに適切な場所へ移動することで生体防御機能を発揮している。具体的には、末梢への病原体が侵入すると、皮膚や粘膜に存在する樹状細胞がこれを捉えて細胞表面に提示し、リンパ管を通過してリンパ節に移動する。一方、リンパ球は、血流を介して全身を移動する過程でリンパ節に到達すると、高内皮細静脈(HEV)上で停止し、これを通り抜けリンパ節内に入る。リンパ節に移入後も、リンパ球はストローマ細胞に接着しつつ活発に遊走し、自身の抗原受容体が認識する抗原を提示する樹状細胞に出会うと停止し、活性化されて増殖する。活性化されたリンパ球は、再び血流に乗って感染局所へと移動し、免疫機能を発揮する。

一連の過程でリンパ球の接着動態を制御しているのが、インテグリンを介する接着と遊走である。リンパ球上に発現するインテグリンは、血管内では接着しないように不活性な状態で細胞内と細胞表面を行き来しているが、適切な場で提示されたケモカインなどの遊走因子によって、秒単位で活性化され接着性を上昇させるとともに細胞表面の特定の箇所へ集積する。これによりリンパ球はHEV上で停止し、リンパ節内に入ることができる。また、インテグリンは、リンパ球が特異抗原を探してリンパ節内のストローマ細胞ネットワーク上を遊走したり、樹状細胞を走査し

たりする際の足場として、免疫応答の始動に寄与している。さらにリンパ球はインテグリンを介して樹状細胞に強固に接着することで、抗原情報を受け取り活性化・分化する。インテグリンを介した接着は可逆的であり、一旦形成された接着点が速やかに解除されるとともに前方で新たな接着点が形成されることで、リンパ球は効率よく動くことができる。このように、細胞内でのインテグリンの回転が巧妙に制御されることにより、リンパ球はその機能を発揮する。

私たちは、リンパ球が刺激に反応してインテグリンを活性化させ、細胞先端端や接触面でクラスターを形成することにより細胞極性を形成し、接着・遊走を促進するメカニズムの解明に取り組んできた。その結果、低分子量Gタンパク質Rap1, エフェクター分子RAPLを介してセリンスレオニンキナーゼMst1とシグナルが伝達され、その下流でRab13が小胞輸送機構を制御することで、インテグリンを含む輸送小胞がアクチン繊維に沿って細胞先端端に輸送されることを明らかにした。

本研究では、インテグリンの接着活性を制御する機構や、接着点を解除する機構を中心に、細胞内でインテグリンを回転させているマシナリーの全貌について、生化学的手法ならびにライブイメージングによる手法を駆使して解明し、免疫細胞が動的に機能して生体防御機構を形成している仕組みを明らかにすることを目的としている。

研究のキーワード：リンパ球、インテグリン、小胞輸送、細胞遊走、リサイクリング

研究室HPのURL：<http://www.kitasato-u.ac.jp/sci/resea/seibutsu/bogyo/seitaibogyo.HP/Home.html>