Signaling Signaling Signaling Signaling

Japanese Scientists in Science Signaling 2021

口本人研究者





Signaling Signaling

Japanese Scientists in Science Signaling 2021

シグナリングに載った日本人研究者

ご挨拶

米国科学振興協会(AAAS)の公式刊行物であるScience Signalingは、世界的な科学学術誌Scienceの姉妹誌として、Cell Signaling(シグナル伝達)に関する先進的な研究成果を毎週発信しています。同誌は1996年にSignal Transduction Knowledge Environment(STKE)として創刊され、今に至るまで飛躍的な発展を遂げている生物学の基盤を支えてきました。

この「シグナリングに載った日本人研究者」は、「サイエンス誌に載った日本人研究者」の姉妹冊子として2015年に刊行され、通算8号目を数えます。本冊子には、2021年にScience Signalingで発表された4件の研究を紹介しています。

今回は、神経細胞の運命を決定する機構や致死的疾患の治療標的となる分子機 序について、また生体内で重要な役割を果たす分子の制御機構、さらには免疫細 胞の寿命に関与する作用について、興味深い研究が紹介されています。

本誌には、アブストラクトの翻訳に加え、それぞれの論文の著者の方々より寄稿いただいた、研究の論点をわかりやすく記した解説文を掲載しています。シグナル伝達の研究は、単なる生物学の一領域という位置づけを超えて、生体制御機構のあらゆる側面に関わる重要な知見をもたらしています。本誌が、生命科学研究に携わる多くの方にとってインスピレーションの基盤となることを祈念しています。

本誌は未来の日本の科学界を担う学生・生徒の教育にも活用していただく目的で、大学等研究機関図書館のほか、国内のスーパーサイエンスハイスクールに配布されています。今後もシグナル伝達、そしてScience Signaling にぜひご注目いただければ幸いです。

最後に、本誌の制作にあたり、ご多忙の中、ご協力いただきました日本人研究者の皆様に心より御礼申し上げます。そして、多大なるご支援を賜りましたコスモ・バイオ株式会社様に深く感謝を申し上げます。

2022年3月 編集チーム一同

Science Signaling 投稿について

Science Signalingは、生理学および疾患に関するSignal transduction(シグナル伝達)を対象とした最先端の研究成果を取り上げる週刊の科学専門誌です。

以下に、Science SignalingのInformation for Authors(投稿規定)の簡易日本語版を掲載します。

あくまでこの記事は抜粋版であり、すべての規定を網羅しているわけではないことをご了承ください。投稿前には、後述のウェブサイトで、最新の完全版を必ずご確認ください。

掲載される論文・記事の種類

Research Articles: 生体制御(regulatory biology)に関する画期的な研究成果を発表する原著論文。主なテーマは細胞内/細胞間/生体内のシグナル伝達と制御、および生体制御機構のシステムレベル解析(systems level analysis of regulatory biology)。構成はアブストラクト、本文(Introduction、Results、Discussion、Materials and Methods)。論文の理解、評価に不可欠ではない場合のみSupplementary Materialとして別途添付可。

Research Resources: Research Articleに投稿された論 文のうち、細胞や生物の生体制御に関連する仮説駆動型 ではない研究(検証済みの新たなツールや技術、データ ベース、データセットの紹介等)。

Focus: Science Signaling で発表された論文に対するコメンタリー。編集者からの寄稿依頼による。

Reviews:シグナル伝達および生体制御に関する研究の新たな展開についての総説。読者の理解を容易にするため、教科書レベルで解説した「注釈(gloss)」を付ける。

原稿の作成

参考文献および注記:引用する順に番号を付す(本文、参考文献、表、図の説明文の順)。私信やDOIのない印刷中(in press)の原稿は参考文献に含めない。

図表:すべて本文と同じファイルに含める。登場順に番号を付ける。論文の種類により規定が異なるので、それぞれのinstructions for authorsにて詳細を確認すること。

図説明文(legend):本文と参考文献の間に記載。図中で使用する用語、略語、記号および単位は、本文と揃えること。図のタイトルは1行目に記載。

表:本文を補足するものとし、同じ内容を重複して記述しないこと。登場順に番号を付ける。表説明文(legend)の1文目は、記述的な短いタイトルとする。各カラムには見出しを付け、測定単位を括弧内表示。同一カラム内で単位を変更しないこと。

Supplementary Materials:デジタルリソース、大きなデータセット、ビデオまたは音声ファイルなど。印刷媒体では提供できない、または論文の理解や評価に不可欠ではない場合のみ添付可。各資料について簡単な説明を記載すること。

ポリシー

Science Signalingに掲載される論文の著者に対し、AAAS は論文への貢献の性質とレベル、データと材料を共有する義務に関する理解、利益相反などについて適切な情報の開示を求めています。投稿の際には、関連する書類の提出が必要です。

Science Signalingにおける研究成果の発表に関するポリシーは、Scienceに準ずるものとします。

Science: editorial policies

https://www.sciencemag.org/authors/science-journals-editorial-policies

投稿

Science Signalingでは、オンラインで論文の投稿を受け付けています。ファイル形式等の詳細は論文・記事の種類ごとに定めています。

Information for Authors (一般的な情報):

https://www.science.org/content/page/science-signaling-information-authors

Research Article および Research Resources (初回投稿):

https://www.science.org/content/page/signaling-instructions-research-articles-initial-submission

Focus(初回投稿):

https://www.science.org/content/page/signaling-instructions-focus#ContentTop

Reviews(初回投稿):

https://www.science.org/content/page/signaling-instructions-reviews

オンライン投稿システム

https://cts.sciencemag.org

論文投稿に関する問い合わせ先

E-mail: sciencesignalingeditors@aaas.org

Japanese Scientists in *Science Signaling* 2021 シグナリングに載った日本人研究者

文何に ブV・C
食されたBMP シグナル伝達は トファジー性 β-カテニン分解を抑制することによって 産神経堤細胞の分化運命を軟骨形成に決定づける
ohagic β-catenin degradation ciate Professor, Department of Pediatrics, University of Texas Medical School at Houston 小松 義広 essor, Department of Biologic and Materials Sciences, School of Dentistry, ersity of Michigan 三品裕司
RKの阻害によって <i>BMPR2</i> 変異に起因する 動脈性肺高血圧症における血管リモデリングが減弱する
RI K

6月8日号 Research Article Kindlin-3はインテグリンLFA-1のサブユニット間の会合を阻害して Rapl および talin1による正のフィードバックを活性化させる8

Kindlin-3 disrupts an intersubunit association in the integrin LFA1 to trigger positive feedback activation by Rap1 and talin1

関西医科大学 附属生命医学研究所 分子遺伝学部門 講師 近藤 直幸 関西医科大学 附属生命医学研究所 分子遺伝学部門 教授 木梨 達雄

12月21日号 Research Article Suppression of caspase 8 activity by a coronin 1-PI3K δ pathway promotes T cell survival independently of TCR and IL-7 signaling

Postdoctoral Fellow, Biozentrum, University of Basel 森 真弓 (現 京都大学大学院医学系研究科・メディカルイノベーションセンター(MIC) 健康加齢医学講座(寄付講座) 特定講師)

Professor, Biozentrum, University of Basel Jean Pieters

増強されたBMPシグナル伝達は オートファジー性β-カテニン分解を 抑制することによって頭蓋神経堤細胞の 分化運命を軟骨形成に決定づける

Augmented BMP signaling commits cranial neural crest cells to a chondrogenic fate by suppressing autophagic β-catenin degradation

Jingwen Yang^{1,2} Megumi Kitami^{3,4} Haichun Pan² Masako Toda Nakamura² Honghao Zhang² Fei Liu² Lingxin Zhu^{1,5} Yoshihiro Komatsu^{3,4} Yuji Mishina²

- ¹ The State Key Laboratory Breeding Base of Basic Science of Stomatology (Hubei-MOST) and Key Laboratory of Oral Biomedicine Ministry of Education.
- School and Hospital of Stomatology, Wuhan University
- ² Department of Biologic and Materials Sciences, School of Dentistry, University of Michigan
- ³ Department of Pediatrics, University of Texas Medical School at Houston
- Graduate Program in Genes and Development,
- University of Texas Graduate School of Biomedical Sciences at Houston
- ⁵ Life Sciences Institute, University of Michigan

全著者リスト: https://www.science.org/doi/10.1126/scisignal.aaz9368



左から小松 義広、三品 裕司

小松 義広 Yoshihiro Komatsu

Associate Professor, Department of Pediatrics, University of Texas Medical School at Houston

三品 裕司 Yuji Mishina

Professor, Department of Biologic and Materials Sciences, School of Dentistry, University of Michigan

Contact

小松 義広 E-mail: Yoshihiro.Komatsu@uth.tmc.edu

所在地: 6431 Fannin St, Houston, TX 77030, USA URL: https://med.uth.edu/pediatrics/komatsu-lab

三品 裕司 E-mail: mishina@umich.edu

所在地: 1011 N. University Ave, Ann Arbor, MI 48109, USA URL: https://media.dent.umich.edu/labs/mishina/

Abstract

頭部神経堤細胞(CNCC)は、発生過程で頭蓋顔面の骨と軟骨を作り出す多能性幹細胞の集団である。骨形成因子(BMP) シグナルとオートファジーは個別に幹細胞の増殖分化に寄与することが知られている。 I型 BMP 受容体 ACVR1 の不自然な 活性化を引き起こす変異は、先天性疾患である進行性骨化性線維異形成症(FOP)の原因になる。FOPは、体幹の結合 組織における異所性の軟骨化および骨化を特徴とし、ときに頭蓋顔面骨にも異所形成がみられる。本稿でわれわれは、マウ スのCNCCで構成的に活性化させたACVR1(ca-ACVR1)によってBMPシグナル伝達を促進させると、オートファジーに依 存した機構を介して頭蓋顔面領域で異所性の軟骨形成が誘導されることを明らかにした。増強されたBMPシグナル伝達 は、mTORC1を活性化することによってオートファジーを抑制し、それによって本来オートファジーで分解されるβ-カテニンの 低下が遮断され、Wntシグナルが亢進し、結果的にCNCCは軟骨を形成するよう運命づけられる。ca-Acvr1変異体では、 mTORC1の一過性遮断、オートファジーの再活性化、またはWnt-β-カテニンシグナルの抑制によって異所性軟骨は減少した。 これらの結果は、BMPシグナルとオートファジーがβ-カテニンの活性を協調的に調節して、頭蓋顔面発生中のCNCCの分 化運命を方向づけていることを示唆している。また、これらの知見によって、一部のFOP患者で頭蓋顔面領域の軟骨内骨化 による異所性骨化が発生する理由も説明できる可能性がある。

Figure and Note

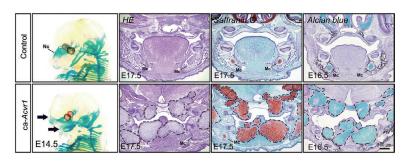


図1:頭部神経堤細胞でのBMPシグナル活性の上昇 は頭部顔面に異所性軟骨を誘導する

マウス胎児、およびマウス頭部顔面領域の組織切片の 染色図。アルシアンブルー染色(軟骨染色)、H&E染色 (組織染色)、サフラニン〇染色(軟骨染色)。矢印は異 所性軟骨を示す。

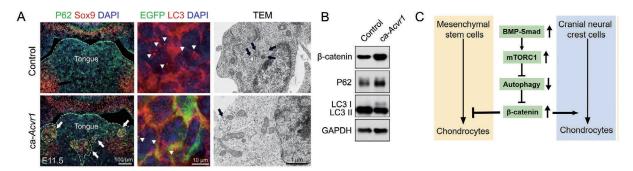


図2:BMPシグナルの上昇によりオートファジーは抑制される

- (A)P62(白矢印)の上昇、LC3パンクタ(白矢頭)の減少、電顕的なオートファゴソーム(黒矢印)の減少を示す。
- (B) ウエスタンブロットによるβ-カテニンとP62の上昇、およびLC3の減少を示す解析結果。
- (C)モデル図。

頭部神経堤細胞の軟骨分化運命決定機構における BMPシグナルの役割

頭蓋顔面領域は骨、軟骨、神経、筋肉結合組織などから形成されます。これら組織の大部分は、発生段階の比較的 初期に一過性に現れる、「頭部神経堤細胞」と呼ばれる非常にユニークな細胞群から分化してくることが知られています。これまでの先駆的な数多くの研究により、発生過程において、頭部神経堤細胞は鰓弓に遊走し、そこから様々な細胞系譜へと分化していくことも明らかとなってきました。しかしながら、そこでの細胞系譜決定機構、特に骨、軟骨細胞への分化決定機構の詳細については、依然として十分にその理解がなされていません。今回、われわれは頭部神経堤細胞における骨形成因子(bone morphogenetic protein、BMP)の役割を明らかにすることを目的とし、複数の遺伝子改変マウスを用いて研究を遂行しました。その結果われわれは、BMPシグナルがオートファジーを抑制することにより、頭部神経堤細胞を軟骨分化へと誘導することを見出しました。

I型BMP受容体の1つである、ACVR1の構成的活性型BMP受容体を神経堤細胞特異的に発現させたトランスジェニックマウスを解析したところ、BMPシグナルの上昇によって頭部神経堤細胞の細胞系譜決定に異常を生じ、頭蓋部に多数の異所性軟骨が形成されることを見出しました(図1)。BMPシグナルの上昇に伴い、オートファゴソーム膜の形成に必須であるLC3は減少し、LC3と相互作用し、オートファジーにより選択的に分解される基質として知られているP62の過剰な蓄積が観察されました。電子顕微鏡を用いた詳細な解析の結果、オートファゴソームの減少とともに、mTORC1が上昇し、オートファジーが抑制され、Wntシグナルを制御するβ-カテニンの分解も抑えられた結果、カノニカルWntシグナルが上昇するという機構を明らかにしました(図2A、B)。通常、体幹部の骨発生過程において、Wntシグナルは軟骨形成に対して抑制的に機能することが知られていますが、頭部神経堤細胞由来の軟骨において、Wntシグナルの上昇に伴い、軟骨分化が促進するという逆の結果が観察されたことは、大変興味深い知見であると思われます(図2C)。

ヒトにおいて、ACVR1の点突然変異が原因である進行性骨化性線維異形成症(fibrodysplasia ossificans progressiva、FOP)は、筋肉や関節に異所性骨化が起きる、極めてまれな遺伝病です。一部のFOP患者で頭蓋顔面領域において、軟骨内骨化による異所性骨化が発生することが報告されています。しかしながら、いまだにその発生機序の詳細は不明です。われわれの研究報告は、頭部神経堤細胞の骨軟骨細胞系譜の分化決定機構解明に新しい展開を与えるとともに、FOPに罹患された方々の頭蓋顔面領域における異所性骨化の病因論の理解に貢献できる可能性があると思われます。

細胞運命決定機構の不思議

発生生物学において、「細胞が様々なシグナルを受け取り、どのようにして運命決定されていくのだろうか?」という問いは、発生生物学に携わる研究者であれば果敢に挑戦したいと願う、重要な研究テーマの1つです。私たちの研究室では、発生の織りなす形態の美しさに魅せられた仲間たちとともに日々、研究に励んでいます。皆さんも私たちと一緒にミシガン大学、あるいはテキサス大学で細胞運命決定の不思議に迫ってみませんか?

写真:筆頭著者 杨静文(Jingwen Yang)博士の凱旋帰国を祝う三品研、小松研、Fei Liu研合同の送別会



PERKの阻害によってBMPR2変異に起因する 肺動脈性肺高血圧症における 血管リモデリングが減弱する

PERK inhibition attenuates vascular remodeling in pulmonary arterial hypertension caused by BMPR2

Takashi Shimizu^{1,2} Yoshiki Higashijima^{1,3,4} Yasuharu Kanki^{1,5} Ryo Nakaki⁶ Takeshi Kawamura¹ Yoshihiro Urade¹ Youichiro Wada1

- Isotope Science Center, The University of Tokyo
- Department of Cardiovascular Medicine, The University of Tokyo Graduate School of Medicine
- Department of Bioinformational Pharmacology, Tokyo Medical and Dental University
- ⁴ Department of Proteomics, The Novo Nordisk Foundation Center for Protein Research, Faculty of Health and Medical Sciences, University of Copenhagen
- ⁵ Laboratory of Laboratory/Sports Medicine, Division of Clinical Medicine, Faculty of Medicine, University of Tsukuba
- ⁶ Rhelixa Inc.

全著者リスト: https://www.science.org/doi/10.1126/scisignal.abb3616



清水 峻志 Takashi Shimizu 東京大学 アイソトープ総合センター 特任助教

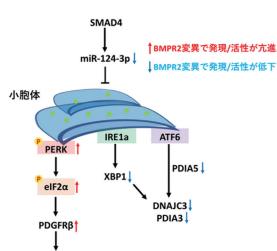
Contact

E-mail: tshimizu227-tky@umin.ac.jp **所在地**:113-0032 東京都文京区弥生2-11-16 URL: https://www.ric.u-tokyo.ac.jp/

Abstract

肺動脈性肺高血圧症(PAH)は、過度の肺血管リモデリン グを特徴とする致死的疾患である。しかし、治療戦略の進 歩にもかかわらず、骨形成タンパク質受容体2型(BMPR2) をコードする遺伝子に変異を有するPAH患者は、重症の 表現型と転帰を示す。われわれは、BMPR2へテロ接合体 マウスにおいて、小胞体ストレス応答(UPR)に関連する3つ の主要な経路の1つに関与するPER-like kinase(PERK) が、PAHの病態生理に及ぼす影響の検討を進めた。肺動 脈平滑筋細胞(PASMC)のBMPR2へテロ接合性により、 PERKに仲介されるUPRを介して、抗アポトーシスマイクロ RNAであるmiR124-3pの存在量が低下した。低酸素によっ て、BMPR2へテロ接合性PASMCにおける折りたたみ不 全タンパク質の蓄積が促進され、PERKシグナル伝達、細 胞生存、細胞増殖、解糖が亢進した。プロテオーム解析で は、PERK除去によって、低酸素のBMPR2へテロ接合性 PASMCにおけるPDGFRβ-STAT1シグナル伝達と解糖が 抑制されることが明らかになった。さらに、PERK 除去または PERK 阻害により、PAHのSugen/慢性低酸素モデルにおい て、BMPR2の状態を問わず、肺血管リモデリングが改善し た。したがってこれらの結果から、PERK 阻害が、BMPR2 変異の有無にかかわらず、PAH患者に対する有望な治療 戦略となることが示唆される。

Figure and Note



細胞表面プロテオスタシスの破綻、低酸素下PASMCs増殖

図1:BMPR2変異肺動脈平滑筋細胞ではPERKシグナリングが亢進する BMPR2変異に伴いmiR124-3pの発現が抑制され、PERK下流シグナ リングが亢進する(赤矢印)。他の小胞体ストレス応答シグナリングは抑制 される(青矢印)。

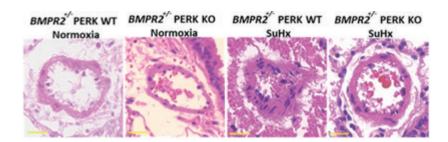


図2:BMPR2変異PAHモデルマウスに平滑 筋特異的にPERKをノックアウトすると肺血管リ モデリングが改善する

BMPR2へテロノックアウト(BMPR2^{+/-})マウスの Sugen/慢性低酸素(SuHx)モデルにおいて、平滑筋特異的なPERKノックアウト(PERK KO) は肺血管リモデリングを阻害した。

遺伝性肺動脈性肺高血圧症の新規治療ターゲットとしての PERKの同定

肺動脈性肺高血圧症(PAH)では様々な原因により、肺血管リモデリング(内皮障害、平滑筋細胞増殖)に伴う肺血管抵抗が増大し、肺動脈の血圧が上昇して右心不全をきたします。PAHは、厚生労働省の指定難病に認定されており、原因解明と有効な治療法の研究開発が急務とされています。PAH患者の約3割では、BMPR2という骨形成因子(BMP)の受容体の遺伝子に異常が見つかります。BMPR2変異を伴う遺伝性PAH(HPAH)です。既存のPAH治療薬(エンドセリン受容体拮抗薬、PDE5阻害薬、プロスタサイクリンなど)により非遺伝性PAHの予後は大幅に改善しましたが、HPAHの予後は不良のままであり、有効な治療法は肺移植しかないのが現状です。日本では慢性的なドナー不足のため、肺移植に至る前に亡くなるケースが大半です。既存のPAH治療薬は内皮障害を改善する血管拡張薬であり、肺動脈平滑筋細胞(PASMCs)増殖を抑制する治療薬は確立されていませんでした。異常なBMPR2遺伝子を持つPASMCsの低酸素下細胞増殖の背景にある分子機序は完全には解明されていませんでした。

本研究では、BMPR2変異PASMCsではmicroRNA1243pの発現が低下することによって、小胞体ストレス応答の1つであるPERK下流シグナリングが異常亢進することを見出しました(図1)。さらに、PASMCsのPERKからPDGFRβ-STAT1に至る信号伝達経路は、低酸素下解糖系を亢進することで細胞増殖を促進し、PAHの発症・進展に関わっていることを、疾患モデルマウスを用いた解析で明らかにしました。研究グループは、これまでLC-MS/MSを用いたプロテオーム解析を駆使して、タンパク質の発現解析などを行ってきました。BMPR2変異PASMCsにPERK遺伝子をノックアウトすると、低酸素下で亢進するPDGFRβ-STAT1シグナリングや細胞増殖が抑制されることを解明しました。BMPR2変異マウスを低酸素下で飼育すると、PAHに類似した表現型(肺血管病変形成および右心室圧上昇)を呈します。上記マウスに平滑筋特異的にPERKをノックアウトすると、肺血管リモデリングや右心室圧上昇が抑制されることを明らかにしました(図2)。

本研究の成果より、BMPR2変異を伴うPASMCsのPERK経路はPAHの発症・進展に関わっていることが示唆され、PERKはHPAHの新規治療ターゲットと考えられました。これは、小胞体ケミカルシャペロンであるSodium phenylbutyrateがPAH動物モデルで治療効果を発揮したという最近の報告にも合致します。これまで、BMPR2の機能異常との関係に踏み込んだ治療法はありませんでした。本研究の成果は、HPAHの発症・進展におけるPERK の役割の解明につながるとともに、将来的な新規治療法の開発に大きく貢献することが期待されます。

臨床病態から標的分子シグナリングを同定し 新規治療薬開発を目指す

様々な疾患の臨床病態を理解するためには、これらに内在する標的分子シグナリングを知ることが極めて重要です。私たちの研究室では、基礎研究から臨床・疫学研究に跨るtranslational researchの観点から、疾患ごとの新規シグナル制御法の開発を目指した研究を進めています。

写真:筆者が現在留学中のHarvard Medical Schoolです。新しい研究手法の習得を目指しております。



Kindlin-3はインテグリンLFA-1のサブユニット間の 会合を阻害してRap1 および talin1 による 正のフィードバックを活性化させる

Kindlin-3 disrupts an intersubunit association in the integrin LFA1 to trigger positive feedback activation by Rap1 and talin1

Naoyuki Kondo Yoshihiro Ueda Tatsuo Kinashi

Department of Molecule Genetics, Institute of Biomedical Science, Kansai Medical University 全著者リスト: https://www.science.org/doi/10.1126/scisignal.abf2184



左から近藤 直幸、木梨 達雄

近藤 直幸 Naoyuki Kondo 関西医科大学 附属生命医学研究所 分子遺伝学部門 講師

木梨 達雄 Tatsuo Kinashi

関西医科大学 附属生命医学研究所 分子遺伝学部門 教授

Contact

近藤 直幸 E-mail: kondonao@hirakata.kmu.ac.jp **所在地**:573-1010 大阪府枚方市新町2-5-1 URL: https://www3.kmu.ac.ip/molgent/

https://researchmap.jp/veritas

Abstract

インテグリン結合分子 talin1 および kindlin-3によるインテグリン の活性化は、リンパ球の接着にきわめて重要である。これらの 結合分子は、双方向的な(インサイドアウト・アウトサイドイン) シグナルを介してインテグリンの活性化を協調的に調節する。 われわれは、1分子計測法を用いて、talin1およびkindlin-3 とインテグリンL $FA-1(\alpha L\beta 2)$ との相互作用動態の差異と、 LFA-1の活性化とLFA-1を介した接着におけるtalin1およ びkindlin-3の機能を明らかにした。β2鎖細胞内領域に結合 するtalin1の結合動態は、LFA-1のリガンドであるICAM-1 とLFA-1の結合動態と一致した。ICAM-1が結合すると、β2 鎖の膜近傍細胞質領域とkindlin-3のN末端ドメインとの一 過性の相互作用が誘導され、インテグリンのサブユニット間の 会合(α鎖/β鎖の留め金)が崩壊し、α/βヘテロ二量体の細 胞外ドメインが非屈曲構造になった。このような立体構造の変 化は、talinのロッドドメインとアクトミオシン細胞骨格を必要とす るtalin1とβ2鎖との高親和性結合を促進した。低分子量Gタ ンパク質Rap1によって誘導されるインサイドアウトのシグナル 伝達は、talin1 および kindlin-3のLFA-1に対する結合をほと んど安定化させなかった。対照的に、リガンドによって誘導され るアウトサイドインのシグナル伝達、LFA-1の伸展型(活性型) コンフォメーションの安定化、または、ずり応力によって、talin1 お よびkindlin-3のLFA-1との結合動態は大幅に変化し、Rapl とLFA-1の両方の活性化が促進された。遊走中のリンパ球で は、talin1とkindlin-3の非対称性分布は、細胞先端部にみら れる低親和性コンフォメーションから接着領域の中心部でみら れる高親和性コンフォメーションへと変化する、LFA-1活性化 の成熟と相関していた。これらの結果は、kindlin-3がLFA-1 活性化の正のフィードバック回路を時空間的に調整して、リン パ球の動的な接着と遊走を調節していることを示唆している。

Figure and Note

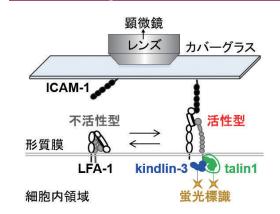


図1:LFA-1活性化と結合分子の1分子計測系

LFA-1 はシグナル依存的に不活性型から伸展した活性型へ構造変化 し、ICAM-1と強く結合する。蛍光標識した結合分子の顕微鏡を用いた 観測により、ICAM-1 結合に伴うこれらの細胞内動態を解明できる。

活性化因子

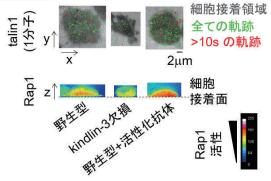


図2: LFA-1 の活性化による活性化因子群の集積

細胞接着領域上でのtalin1動態の1分子軌跡とRap1の活性を示す。 活性化抗体の添加によりtalin1 出現頻度と時間、Rap1 の活性化が増 強するが、kindlin-3欠損では逆に低下する。

タンパク質の1分子計測による 新たなインテグリン制御機構の発見

白血球インテグリンLFA-1(α L β 2)は、リンパ球ホーミング、抗原認識、炎症部位への移動に必要な血管内皮との接着、組織内移動、抗原提示細胞との接着(免疫シナプス形成)に重要な「ベルクロ」のような役割を果たします。 当研究室では、これらの過程における低分子量G9ンパク質Rap1の重要性と、ケモカインやT細胞受容体 (TCR)によるRap1シグナル伝達機構を解明してきました。インテグリン結合分子talin1、kindlin-3は細胞内シグナルによってインテグリンt3鎖細胞内領域に結合し、リガンドへの親和性を亢進させ接着を誘導すると考えられていますが、その細胞内制御機構については不明な点が多く残されています。私たちは本研究に先立ってt1分子イメージング技術を活用し、免疫シナプスにおけるt1とt2にt3とt3とt3とt3に成功し、t4の調節によって高親和性結合が誘導されることを報告しましたが、t4に対応にないては不明でした。

本研究では1分子計測実験系を発展させ、talin1およびkindlin-3とLFA-1の細胞内結合動態の測定に初めて成功し、talin1およびkindlin-3の細胞内作用機序を明らかにしました。talin1はLFA-1と安定に結合し、その結合はICAM-1結合動態と一致しましたが、kindlin-3は一過性に結合し、β2鎖膜貫通領域直下にある接着を抑制する「留め金」に結合して抑制を解除する作用をもつこと、それによってtalin1とβ2鎖の高親和性結合が生じることがわかりました。従来、TCRなどによる接着誘導には、刺激による「インサイドアウト(inside-out)シグナル」によってtalin1、kindlin-3が結合することによりLFA-1細胞外ドメインが屈曲型・低親和性から伸展型・中親和性に変化し、リガンド結合による「アウトサイドイン(outside-in)シグナル」によって、高親和性に変換されると一般に想定されていました。測定の結果、従来の考えとは逆に、ICAM-1結合によるアウトサイドインシグナルがtalin1、kindlin-3とβ2鎖との結合を誘導すること、そのメカニズムとしてICAM-1結合によるアウトサイドインシグナルによってRap1が顕著に活性化され、talin1、kindlin-3結合の頻度と時間を増大させることが分かりました。さらに、talin1とβ2鎖との高親和性結合は、細胞骨格系タンパク質によって裏打ちされ、これら因子群の非対称的な分布が細胞移動における局所的なLFA-1活性の違いを制御していることが明らかになりました。

talin1はすべての細胞が発現するインテグリン共通の制御分子であり、一方kindlinはkindlin-3が造血系特異的に発現し、非血球系ではkindlin-1または-2が発現していることがわかっています。この研究成果は今後、LFA-1以外の重要なインテグリンとの共通性・相違点の解明に繋がります。また、炎症性免疫疾患だけでなく、がん細胞などに発現するインテグリン制御分子を標的にした創薬開発に繋がることが期待されます。

免疫系の原理を個体レベルから 1分子レベルまで探求する

免疫系は管弦楽のように個性的な細胞(楽器)が出す分子(音)が時空間的に巧みに影響を及ばし合うことで、病原体の排除という表現型(ハーモニー)を生み出します。私たちの研究室では、マウス個体を用いた表現系解析から制御分子の1分子解析までの多岐にわたる解析手法を駆使して、インテグリンと免疫系が織りなすハーモニーの創出原理を探っています。ご興味のある若い方はぜひご連絡ください。

(写真:コロナ禍前には定例であった研究所合同ハイキング、ポンポン山にて)



コロニン1-PI3Kδ経路による カスパーゼ8活性の抑制はTCRおよび IL-7シグナル伝達とは独立にT細胞の生存を促進する

Suppression of caspase 8 activity by a coronin 1-PI3Kδ pathway promotes T cell survival independently of TCR and IL-7 signaling

Mayumi Mori¹ Julie Ruer-Laventie¹ Wandrille Duchemin^{2,3} Philippe Demougin⁴ Tohnyui Ndinyanka Fabrice¹ Matthias P. Wymann⁵ Jean Pieters¹

- Biozentrum, University of Basel
- SIB Swiss Institute of Bioinformatics
- ³ Center for Scientific Computing (sciCORE), University of Basel

全著者リスト: https://www.science.org/doi/10.1126/scisignal.abj0057

Biozentrum, Life Sciences Training Facility, University of Basel

⁵ Department of Biomedicine, University of Basel



左から森 真弓、Jean Pieters

真弓 Mayumi Mori

Postdoctoral Fellow, Biozentrum, University of Basel (現 京都大学大学院医学系研究科・メディカルイノベーションセンター(MIC) 健康加齢医学講座(寄付 講座) 特定講師)

Jean Pieters

Professor, Biozentrum, University of Basel

Contact

森 真弓 E-mail: mayumi.mori@lmls-kobe.org

所在地:650-0023 神戸市中央区港島南町6-3-7

URL: https://www.fbri-kobe.org

Jean Pieters E-mail: jean.pieters@unibas.ch

所在地: Spitalstrasse 41, CH-4056 Basel, Switzerland

URL: https://www.biozentrum.unibas.ch

Abstract

T細胞の生存の制御は、感染性病原体やがんの発生に対 する防御にきわめて重要である。末梢ナイーブT細胞の生 存は、インターロイキン-7(IL-7)シグナル伝達と、ペプチドと 結合した主要組織適合遺伝子複合体(pMHC)によるT細 胞受容体(TCR)活性化によって制御されると提唱されてい るが、これらの経路はT細胞の胸腺からの産生と増殖に重 要な役割を果たすことから、T細胞の生存へのそれらの寄 与を解析することは困難になっている。コロニン1は胸腺で の選択と産生には不要なWDリピート含有タンパク質である が、今回われわれは、TCRおよびIL-7シグナル伝達とは独 立に末梢におけるナイーブT細胞の生存を促進する働きを 明らかにした。コロニン1は、ホスホイノシチド3-キナーゼδ (PI3Kδ)の基礎活性の維持に必要であり、それによってカス パーゼ8を介するアポトーシスを抑制した。したがってこれらの 結果は、pMHC: TCRおよびIL-7シグナル伝達に依存せず、 末梢 T細胞の生存に不可欠な、コロニン1依存性のPI3K8 経路を示している。

Figure and Note

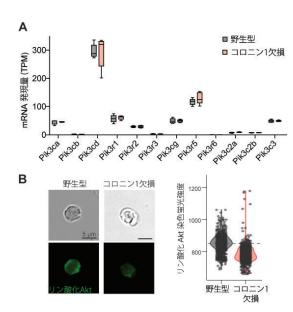


図1:ナイーブT細胞に高発現するPI3KδとそのAktリン酸化活性

(A) 単離したナイーブT細胞におけるPI3Kファミリー遺伝子の発現量を RNAsegにより示した。

(B) 単離したナイーブ T細胞の染色によるリン酸化 Akt の定量的解析を 行い、PI3K活性を評価した。

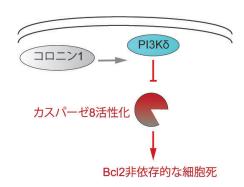


図2: コロニン1がPI3Kδ経路によって抑制するカスパーゼ8活性化と細胞死の制御

コロニン1はPI3Kる経路を介してカスパーゼ8活性を抑制し、 ナイーブT細胞を死から免れさせる。コロニン1が欠損すると、 Bcl2非依存的な細胞死が起こる。

ナイーブT細胞の寿命を決めるコロニン1とPI3Kδ経路

免疫系の中心の一端を担うT細胞は、胸腺にて選択を受けながら分化したのち脾臓やリンパ節などの末梢器官に移動して、抗原に出会うまで静かに生き続けます。外来抗原刺激による活性化や、胸腺での分化に必要な多くの因子は解明されてきましたが、ナイーブT細胞、すなわちまだ抗原に出会って活性化されていない細胞がどのように生存維持しているかは、謎に包まれていました。私たちが用いたコロニン1欠損マウスでは、胸腺でのT細胞産生量は正常であるにもかかわらず、産生されたナイーブT細胞が末梢に移行してまもなく、アポトーシスにより死んでいってしまいます。なぜコロニン1がないとT細胞が死ぬのか、また、コロニン1がどのような生存シグナルに関わるかを明らかにしたいと考えました。

まず、コロニン1欠損マウスで末梢のT細胞が死ぬ経路を明らかにしました。ミトコンドリア依存性のアポトーシスであれば、IL-7の下流にある抑制因子Bcl2を過剰発現させれば細胞死を抑制できるはずですが、コロニン1欠損マウスではそうなりませんでした。一方、別のアポトーシス経路を調べたところ、カスパーゼ8の活性化が亢進していました。

次に、どのような生存シグナルが、ナイーブT細胞で働くのかを探索しました。わずかな自己抗原などによるT細胞受容体を介した"トニックシグナル"を調べるために、この受容体のレポーターマウスを用いましたが、コロニン1を欠損させてもこのシグナルは減弱していませんでした。トニックシグナルそのものが起こらないマウスモデルにおいても、コロニン1がないとT細胞は死にました。そこで、単離したナイーブT細胞のRNAseqと、手作業のスクリーニング実験により、PI3K8がこの生存シグナルに関わる可能性を見出しました。

つまり、コロニン1は $PI3K\delta$ を介してカスパーゼ8の活性化を抑制すると考えられ、このことは選択的阻害剤を用いた実験と活性型 $PI3K\delta$ の過剰発現実験からも示されました。

T細胞はがん免疫治療やワクチンによる感染症予防などでも着目されますが、暴走すれば自己免疫疾患などにつながります。コロニン1を標的の1つとしたT細胞の制御は考えられますが、生存するT細胞数を維持すればよいという単純なものでもないでしょう。コロニン1欠損マウスはT細胞が少なくても感染症で死にやすいわけではなく、自己免疫疾患を起こしにくく移植の拒絶もないという特徴があります。今回発見したコロニン1とPI3Kδ経路やカスパーゼ8の活性化機構との関係は、末梢のナイーブT細胞に特有であると考えられるため、これらの詳細なメカニズムを追うことで免疫系の疾患や制御の新たな知見がさらに得られることと思います。

長生きのために免疫系の寿命を延ばせるか

細胞レベルでも様々なシグナルにより生死が左右されますが、生きている限り時とともに免疫系全体も変化することが知られていて、健康と寿命に大きく関わります。筆頭著者は現在、免疫と老化の関係に興味があり、スイス留学で得た経験をもとに新たな分野の研究をリードしていきたいと考えています。写真右は研究室グループ、左は現在のBiozentrumです。前身の建物が時とともに移り変わったのち、ちょうど2021年から装いを新たにしました。



このJapanese Scientists in *Science Signaling* 2021では、2021年の1年間に*Science Signaling*に論文が掲載された日本人研究者・グループを紹介しています。誌面の都合上、または著者本人のご意向により、すべての日本人著者を紹介しているわけではありませんが、その旨ご了承ください。

所属名、共著者名、本文から図表の選定まで、すべて著者の皆様からご提供いただいたものです。特に、掲載論文については、日本語で分かりやすくご解説いただいておりますので、Science Signaling に掲載された図表とは異なるものを使用している場合があります。また、記載の所属先やメールアドレス、URLなど一切の情報は、2022年1月時点のものになります。

内容については細心の注意を払っていますが、情報の正確性、専門 性について発行者はいかなる責任を負うものではありません。正確な 情報は、必ず原文にてご確認ください。

発行元

American Association for the Advancement of Science (AAAS) 1200 New York Avenue, NW Washington, DC 20005 USA

協賛

コスモ・バイオ株式会社 〒 135-0016 東京都江東区東陽 2-2-20 東陽駅前ビル TEL: 03-5632-9610 FAX: 03-5632-9619 http://www.cosmobio.co.jp



企画・翻訳・編集

株式会社アスカコーポレーション (Science Japan Customer Service Office) 〒 541-0046 大阪市中央区平野町1丁目 8-13 平野町八千代ビル TEL: 06-6202-6272 FAX: 06-6202-6271

http://www.asca-co.com



表紙デザイン

株式会社 大伸社コミュニケーションデザイン 〒 150-0001 東京都渋谷区神宮前 2-4-11 Daiwa 神宮前ビル 1F・2F TEL: 03-6863-3500 FAX: 03-6682-4375

https://www.daishinsha-cd.jp/



発行日

2022年3月

© 2022 American Association for the Advancement of Science (AAAS). All Rights Reserved.



Publish your research in the Science family of journals

The Science family of journals (Science, Science Advances, Science Immunology, Science Robotics, Science Signaling, and Science Translational Medicine) are among the most highly-regarded journals in the world for quality and selectivity. Our peer-reviewed journals are committed to publishing cutting-edge research, incisive scientific commentary, and insights on what's important to the scientific world at the highest standards.

Submit your research today!Learn more at **Science.org/journals**



SOMETIMES THE GRASS REALLY IS GREENER SOMEPLACE NEW.

Find your next job at ScienceCareers.org

There's scientific proof that when you're happy with what you do, you're better at what you do. Access career opportunities, see who's hiring and take advantage of our proprietary career-search tools. Get tailored job alerts, post your resume and manage your applications all in one place. Start here: sciencecareers.org





『シカゴ』発 ナ あなたのラボへ。



米国イリノイ州 シカゴのタンパク質製造メーカー 『HumanZyme®』は 2018 年に、 プロテインテックグループの一部となりました。

その後、プロテインテック本社(同イリノイ州 ローズモント)に 製造ラボを移設すると共に、様々な取り組みを通じて、 高品質な『ヒト組換えタンパク質』をお届けしています。

2019~2020 年:cGMP 準拠ラボの開設 /ISO 13485 認証を取得 2021 年:本社フロアを 3 倍に拡張・在庫管理能力を向上 E トのための、E トタンパク質humankine

2つのグレードから選べる! ヒト細胞発現ヒト組換えタンパク質『HumanKine® (ヒューマンカイン)』



cGMP グレード

- ISO 13485 認証取得
- cGMP 準拠施設 で製造
- 25 種類以上の タンパク質



標準研究グレード

- cGMP グレード製品と 同じプロセスで製造
- 50 種類以上の タンパク質

セールス / テクニカルサポート



国内販売





商品は「研究用試薬」です。人や動物の医療用・臨床診断用・ 食品用としては使用しないように、十分ご注意ください。

■ 探しま章 Neb 検索データベース

100万品目以上の品ぞろえ、主要な約12,000ターゲットの抗体を国内に在庫。

■ 作りま章 / 抗体作製受託サービス

お客様とのコミュニケーションを大切にし、高い技術力であらゆるニーズに対応。



■ファースト抗体

エピトープデザインからペプチド合成、 免疫までを安価にトライ

■カスタマイズ抗体

使用目的や実験条件に応じて カスタマイズしたプランをご提案 ■ 翻訳後修飾アミノ酸抗体作製

リン酸化を含む修飾アミノ酸に対する ポリクローナル抗体を作製

■ モノクローナル抗体作製

成果保証の有無を選択可能、成果品の権利はすべてお客様に帰属

コスモ・バイオの抗体百科に Go!

www.cosmobio.co.jp

ペプチド合成 受託サービス





たとえば…

- 蛍光色素やリン酸化など様々な修飾
- ●文献に掲載のある市販されていないペプチド
- 合成難易度の高い、環状化、ステープル化など特殊な構造のペプチド

詳細は、コスモ・バイオのトップページ「記事 ID 検索」(17259)クリック!

「ペプチドン」

コスモ・バイオ オリジナルキャラクタ

■ AQUA グレードペプチド合成 — ● タンパク質絶対定量用途の安定同位体標識ペプチド合成 ● 配列デザインから合成までの一貫サービス

詳細は、コスモ・バイオのトップページ「記事 ID 検索」(17260)クリック!

❶ Web ページに記載のないサービスや 他社で断られた仕様なども、お気軽にご相談ください。E-mail: peptide-ab@cosmobio.co.jp



コスモ・バイオは、

Science Signaling o

細胞シグナル伝達のトップジャーナル ― 米国科学振興協会(AAAS)発行 ―

日本語サイトを運営しています。

Science Signaling

Science Signaling Japan brought to you by COSMO BIO Signal Transduction Knowledge Environment



Science Signaling とは?

Cell Signaling (シグナル伝達) の先進的研究成果を発信する週刊の web ジャーナルです。 本誌は 1999 年に米国科学振興協会(AAAS)から Signal Transduction Knowledge Environment (STKE) として創刊され、2008 年からは「Science Signaling」に名称を変えて、 シグナル伝達分野の最新情報を毎週お届けしています。

投稿受付中!

本誌に掲載の「Science Signaling 投稿について」もぜひご覧ください。

