

研究 成 果 報 告 書

(国立情報学研究所の民間助成研究成果概要データベース・登録原稿)

研究テーマ (和文) AB	末梢 T 細胞による自己認識のペプチド特異性				
研究テーマ (欧文) AZ	Peptide specificity of self-recognition by peripheral T cells				
研究氏 代 表 名 者	カナ CC	姓) タカダ	名) ケンスケ	研究期間 B	2010 ~ 2012 年
	漢字 CB	高田	健介	報告年度 YR	2012 年
	ローマ字 CZ	Takada	Kensuke	研究機関名	徳島大学
研究代表者 CD 所属機関・職名	徳島大学疾患プロテオゲノム研究センター・講師				
<p>概要 EA (600 字～800 字程度にまとめてください。)</p> <p>末梢 T 細胞は、自己ペプチドを構成的に認識することで、数的、質的に維持されている。胸腺内の T 前駆細胞も同様に、自己ペプチドと相互作用を繰り返し、適切な抗原レセプター刺激を得られるクローンのみが成熟を遂げる。正の選択は、胸腺皮質上皮細胞に提示された自己ペプチドに対して弱い親和性をもつクローンが生存シグナルを供与される過程であり、T 細胞のレパトアを規定する。これまで、胸腺での正の選択と、末梢でのホメオスタシスに用いられる自己ペプチドの関連性が提唱されてきたが、その実証は未だ無い。</p> <p>プロテアソームは MHC クラス II に提示されるペプチドの産生に重要な役割を担うプロテアーゼ複合体である。最近、触媒活性部位に $\beta 5t$ サブユニットを含有する胸腺プロテアソームが発見された。$\beta 5t$ は正の選択を司る胸腺皮質上皮細胞に発現され、その欠損マウスでは CD8T 細胞の数が顕著に減少する。このことから、胸腺プロテアソームの働きによって発現される特殊な自己ペプチドレパートリーが、CD8T 細胞の正の選択を誘導することが示唆されている。</p> <p>本研究では、まず、RT-PCR 法による全身諸臓器の検討から、胸腺と末梢で共通に認められる免疫プロテアソーム構成鎖 $\beta 5i$ とは異なり、$\beta 5t$ の発現が胸腺に限局的であることを明らかにした。すなわち、$\beta 5t$ 欠損マウスにおいて胸腺プロテアソーム非依存的に分化した CD8T 細胞は、胸腺と末梢で免疫プロテアソーム依存的に作られた自己ペプチドを認識すると考えられた。$\beta 5t$ 欠損マウスの末梢 CD8T 細胞は、メモリー細胞様の表現型、特異的抗原に対する過剰な増殖応答、セントラルメモリー細胞の分化不全など、様々な機能的異常を示した。以上の結果から、これまでの通説に反し、CD8T 細胞は、異なるプロテアソームで産生された自己ペプチドを正の選択とホメオスタシスに使用することで、適切な機能を維持している可能性が考えられた。</p>					
キーワード FA	獲得免疫	T 細胞	正の選択	ホメオスタシス	

(以下は記入しないでください。)

助成財団コード TA					研究課題番号 AA								
研究機関番号 AC					シート番号								

発表文献（この研究を発表した雑誌・図書について記入してください。）									
雑誌	論文標題 ^{GB}								
	著者名 ^{GA}		雑誌名 ^{GC}						
	ページ ^{GF}	～	発行年 ^{GE}					巻号 ^{GD}	
雑誌	論文標題 ^{GB}								
	著者名 ^{GA}		雑誌名 ^{GC}						
	ページ ^{GF}	～	発行年 ^{GE}					巻号 ^{GD}	
雑誌	論文標題 ^{GB}								
	著者名 ^{GA}		雑誌名 ^{GC}						
	ページ ^{GF}	～	発行年 ^{GE}					巻号 ^{GD}	
図書	著者名 ^{HA}								
	書名 ^{HC}								
	出版者 ^{HB}		発行年 ^{HD}					総ページ ^{HE}	
図書	著者名 ^{HA}								
	書名 ^{HC}								
	出版者 ^{HB}		発行年 ^{HD}					総ページ ^{HE}	

欧文概要^{EZ}

Peripheral T cells are quantitatively and qualitatively maintained by constitutively recognizing self-peptides. Likewise, T cell progenitors also use self-peptides during their development in the thymus, and only the progenitors receiving proper antigen receptor signals can mature. Positive selection determines T cell repertoire by providing survival signals to progenitors possessing weak affinity receptors with self-peptides on thymic cortical epithelial cells. Despite a general belief that thymic positive selection and peripheral homeostasis share common self-peptides, it has not been directly shown.

Proteasomes play an important role in the production of peptides presented by MHC class I. The thymoproteasome, which contains $\beta 5t$ catalytic subunit, is expressed in cortical thymic epithelial cells. In $\beta 5t$ -deficient mice, CD8 T cells are significantly decreased. Thus, self-peptide repertoire produced by thymoproteasomes may be important to induce positive selection of CD8 T cells.

In the present study, we first analyzed various systemic tissues by RT-PCR and found that expression of $\beta 5t$ is strictly specific to the thymus, different from the immunoproteasome component $\beta 5i$ seen in both the thymus and the periphery, suggesting that CD8 T cells in $\beta 5t$ -deficient mice may recognize common peptides produced by immunoproteasomes during thymic development and peripheral homeostasis. Peripheral CD8 T cells in $\beta 5t$ -deficient mice showed various functional abnormalities, including the enrichment with memory-phenotype cells, enhanced proliferative response to specific antigens, and failure to develop central memory cells. These findings suggested that CD8 T cells use peptides produced by different proteasomes during development and homeostasis and it is important for their functional maintenance in the periphery.