

Tリンパ球における Rap1^{*1} 不活化制御因子 Rasa3/Sipa1 の生体内での重要性を解明

【本件のポイント】

- Rap1 不活化によるインテグリンの活性化制御による Tリンパ球の再循環の調節機構を解明
- Rasa3/Sipa1 欠損による Tリンパ球の肺毛細血管床への捕捉とリンパ節からの脱出不良が明らかに
- 分子標的免疫調節薬開発への寄与を期待

学校法人関西医科大学（大阪府枚方市 理事長・山下敏夫、学長・木梨達雄）内科学第三講座堀谷俊介助教と附属生命医学研究所分子遺伝学部門・植田祥啓講師のリンパ球の再循環における Rap1 活性化制御の重要性を明らかにした研究をまとめた論文が『Frontiers in Immunology』（インパクトファクター：7.3）に7月20日（木）にオンラインで掲載されました。

1

■ 書誌情報

| | |
|--------|--|
| 掲 載 誌 | Frontiers in Immunology (DOI:doi.org/10.3389/fimmu.2023.1234747) https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2023.1234747/full |
| 論文タイトル | The critical role of Rap1-GAPs Rasa3 and Sipa1 in T cells for pulmonary transit and egress from the lymph nodes |
| 筆 者 | Shunsuke Horitani, Yoshihiro Ueda, Yuji Kamioka, Naoyuki Kondo, Yoshiki Ikeda, Makoto Naganuma and Tatsuo Kinashi |

別 添 資 料

<本研究の背景>

Tリンパ球は獲得免疫の中心で、抗原を認識すると活性化して免疫系を誘導・調節します。Tリンパ球は全身の血管系とリンパ系の間を再循環しながらリンパ節を移動し、外部から侵入してくる抗原を絶えず監視しています。リンパ球がリンパ節などの二次リンパ組織や炎症組織へ移動することをホーミング

【本件取材についてのお問合せ】

学校法人 関西医科大学 広報戦略室（佐脇・林）

〒573-1010 大阪府枚方市新町2-5-1

電話：072-804-2128 ファクス：072-804-2638 メール：kmuinfo@hirakata.kmu.ac.jp

と呼び、出ていくことを移出と言います。これらの過程で接着分子インテグリンは重要な役割を果たしています。リンパ節には高内皮細静脈（HEV）とよばれるリンパ球の入り口となる特殊な血管があり、T細胞はこの血管からリンパ節内に入り、ホーミングします。HEV 表面には T リンパ球を捕捉するためのシアリルルイス X と呼ばれる糖鎖およびインテグリンのリガンド接着分子 ICAM-1 などがでています。HEV に到達した T リンパ球は L セレクチンと呼ばれる表面タンパクにより糖鎖と弱く結合して血管上を転がり、ケモカインからシグナルが入るとインテグリンが活性化して HEV 上の ICAM-1 と結合して停止します。停止したリンパ球は HEV を構成する血管内皮の間を通過してリンパ節の実質内に移動します。実質に到達した T リンパ球は実質内を移動して、自分が持つ抗原受容体に一致する抗原を提示する樹状細胞を探索します。その抗原が見つければ活性化してエフェクター細胞に分化します。リンパ節実質の T リンパ球はスフィンゴシン-1-リン酸（S1P）に対する走化性反応によりリンパ節内のリンパ洞へ移動し、リンパ液に乗ってリンパ節から脱出し、リンパ系を通過して胸管から血液循環に戻ります。

低分子量 G 蛋白質 Rap1 は、抗原刺激やケモカイン刺激によるインテグリンを介したリンパ球の接着や極性形成に重要な役割を果たします。ケモカインによって活性化された Rap1 はインテグリン活性化因子 talin1 と kindlin3 をインテグリンの細胞内領域に結合させてインテグリンを活性化し、細胞間接着を誘導します。この過程は HEV 上での T リンパ球の停止に不可欠であり、Rap1 や talin1 の欠損はリンパ球のホーミングに深刻な障害を引き起こします。Rap1 は、GTP 交換因子（GEF）によって活性化され、GTPase 活性化タンパク（GAP）により不活性化されます。リンパ球にはこの Rap への GAP 活性²をもつ Signal-Induced Proliferation-Associated 1（Sipa1）、Ras GTPase-activating protein 3（Rasa3）が発現しており、それぞれ、Sipa1 はがんの転移や自己免疫を促進し、Rasa3 は接着増強を原因とする血小板減少が生じることが報告されています。近年、T リンパ球で Rasa3 を欠損させると、ICAM-1 への結合が増加し、生体内の T 細胞の移動に障害が出るということが報告されましたが、その調節メカニズムは明らかになっていません。

<本研究の概要>

我々は、生体内の Rap1 不活性化の重要性を調べるために T 細胞特異的な Rasa3 と Sipa1 二重欠損マウス(DKO)を作製したところ、胸腺の T 細胞の分化・産生に影響がないものの、末梢血やリンパ組織で T 細胞数が著しく低下することが明らかとなりました。このマウスの T 細胞では抗原刺激やケモカインの活性化がなくても、Rap1 が自発的に活性化し、インテグリンを介した接着が起きました。この T 細胞のリンパ節への移動を検討するために蛍光標識してマウスに静脈投与したところ、肺の毛細血管に接着して滞留し、リンパ組織に到達しづらくなることがわかりました。肺の毛細血管にはインテグリン LFA 1 のリガンドである ICAM-1 が高発現しており、中和抗体による LFA1 の阻害や talin1 や Rap1 の欠損により、DKO T 細胞の肺への捕捉を阻害できることから、DKO T 細胞は Rap1 の活性化によりインテグリンが活性化されて肺の毛細血管に接着してしまうことが明らかとなりました。

また、DKO T 細胞ではリンパ節から移出する過程が破綻していることが明らかとなりました。リン

【本件取材についてのお問合せ】

学校法人 関西医科大学 広報戦略室（佐脇・林）

〒573-1010 大阪府枚方市新町2-5-1

電話：072-804-2128 ファクス：072-804-2638 メール：kmuinfo@hirakata.kmu.ac.jp

PRESS RELEASE



パ節の髄質領域の二光子励起レーザー顕微鏡を用いたリンパ洞内ライブ組織イメージングから野生型のT細胞ではリンパ洞で動きが低下するのに対して、DKO T細胞はリンパ洞で高い運動性を維持しリンパ洞内からリンパ節実質に頻繁に戻ることが観察されました。よって正常のT細胞ではリンパ洞内で動きを止め、リンパ液に乗ってリンパ節から出ていくのに対し、DKO T細胞はリンパ洞内でも動きが保たれるため、リンパ洞から実質へ戻ってしまうことよりリンパ節から移出しにくくなっていると考えられます。これらの結果から、円滑なT細胞の再循環にはRap1を抑制して不必要なインテグリンの活性化を防ぐ必要があることが明らかになりました。

<本研究の成果>

本研究により、Rasa3とSipa1によるRap1の不活性化制御が生体内でのT細胞の接着・移出過程を調節し、Tリンパ球の再循環に重要な役割を果たしていることを明らかとなりました。これらの分子を標的とした免疫調節薬の開発に寄与することが期待されます。

用語解説

1.Rap1

Rasスーパーファミリーに属する21kDaほどの低分子量Gタンパク質。インテグリンやカドヘリン接着を促進すると考えられている。

3

2.GAP 活性

活性化型に結合するGTPを分解してGDPに変えることにより不活性化する。GAPはその反応を助ける。

<本件研究に関するお問合せ先>

学校法人関西医科大学附属生命医学研究所

分子遺伝学部門 講師

植田 祥啓

大阪府枚方市新町2-5-1

TEL：072-804-0101

E-mail：uedayos@hirakata.kmu.ac.jp

【本件取材についてのお問合せ】

学校法人 関西医科大学 広報戦略室（佐脇・林）

〒573-1010 大阪府枚方市新町2-5-1

電話：072-804-2128 ファクス：072-804-2638 メール：kmuinfo@hirakata.kmu.ac.jp