

# リンパ球の接着を制御する新たな経路を発見： オートファジー（自食作用）因子が関与

## 【本件のポイント】

- オートファジーの制御因子 LC3 がリンパ球の細胞接着を担うインテグリン LFA1 の集積を誘導することを発見
- LFA1 依存的細胞接着を制御するが、オートファジーを起こさない未知の非典型オートファジー制御経路を解明し、LAPTIN と命名
- LAPTIN に関する研究の展開により自己免疫疾患や免疫不全症などの発症機序の解明に期待

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）附属生命医学研究所分子遺伝学部門の近藤直幸講師らの研究チームは、白血球特異的インテグリン LFA1 の活性化に伴うシグナル経路が LC3 と LFA1 の細胞内での共クラスター化を促進し、これにより LFA1 依存的なリンパ球の接着が制御されることを解明しました。この機能制御経路は、従来のインテグリン制御経路やオートファジー制御経路とも異なることから LC3-Associated Protein Transport induced by Integrin (LAPTIN) と命名しました。LAPTIN の発見により、自己免疫疾患や免疫不全症などの発症機序の解明につながることを期待されます。詳しい研究概要は次ページ以降の別添資料をご参照ください。

なお、本研究をまとめた論文が英国科学誌『Nature Communications』（インパクトファクター：14.7）に2月4日（火）に掲載されました。

## ■ 書誌情報

掲 載 誌	『Nature Communications』 <a href="https://doi.org/10.1038/s41467-025-56631-1">https://doi.org/10.1038/s41467-025-56631-1</a>
論文タイトル	The autophagy component LC3 regulates lymphocyte adhesion via LFA1 transport in response to outside-in signaling
筆 者	Naoyuki Kondo, Yuko Mimori-Kiyosue, Keizo Tokuhira, Giuseppe Pezzotti, Tatsuo Kinashi

## 【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

## 別添資料

### <本研究の背景>

オートファジー（自食作用）は栄養飢餓状態を助ける細胞の生存メカニズムの一つです。その制御因子の一つである LC3 は、オートファジーにおいて分解される物質を包む輸送体の役割を果たすオートファゴソーム<sup>\*1</sup>の拡大に関与し、オートファジーのマーカーとしても幅広く使用されている重要な因子です。また、LC3 は栄養飢餓状態でのエネルギー源として働く上述の“古典的オートファジー”経路に加えて、飢餓状態に依存しない、LC3-associated phagocytosis (LAP)<sup>\*2</sup>や LC3-associated endocytosis (LANDO)<sup>\*3</sup>と呼ばれるいわゆる“非典型オートファジー”経路を介して細胞内小器官（オルガネラ）の制御にも関わるということが知られていました。

白血球特異的接着分子インテグリン LFA1 は免疫応答開始時の T 細胞-抗原提示細胞間の細胞接着や T 細胞のホーミングなどに重要な働きを果たす  $\alpha$ L 鎖と  $\beta$ 2 鎖の 2 つのサブユニットのヘテロ二量体からなる膜タンパク質です。LFA1 は TCR (T 細胞受容体) やケモカインなどのインテグリン以外から導入される inside-out シグナルと、インテグリンがリガンドと結合することで導入される outside-in シグナルという 2 種類のシグナル伝達経路によって、その活性化が制御されることが一般的に知られていましたが、その詳細な制御機構には謎が多く残されていました。近年、近藤講師らは LFA1 の outside-in シグナルが LFA1 自身の細胞接着面への蓄積に重要な働きを担うことを発見しました[Kondo *et al.* (2021) *Sci. Signal.*, **14** (686), eabf2184]。また最近、LFA1 の outside-in シグナル依存的に細胞内で動き回る LFA1 のクラスターが形成されることを報告しましたが[Kondo *et al.* (2024) *PNAS Nexus*, **3**, pgae332]、このクラスターの形成機構や outside-in シグナルとのつながりの詳細は不明のままでした。

### <本研究の概要>

本研究では、一見全く関係のないオートファジー制御経路と、LFA1 活性化経路の 2 種類の経路が機能的につながっていることを発見しました。

Outside-in シグナル依存的に形成される LFA1 の細胞内クラスターに共局在（二種類以上の因子が同じ場所に偏在）する因子を探索したところ、LC3 が共局在することが分かりました。そこで、LC3 を欠損させたリンパ球を作製し、LFA1 依存的な接着を調べたところ、リンパ球の接着は低下していました。また、LC3 欠損細胞では細胞内 LFA1 クラスターの形成が低下し、それに伴い細胞接着面での LFA1 の蓄積も低下していたことから、LC3 は LFA1 のクラスター化を制御し LFA1 の接着面への蓄積と LFA1 依存的な細胞接着を制御する新規因子であることが解明されました。

次に、LFA1-LC3 クラスターの形成機構を調べる目的で、outside-in シグナルによるオートファゴソーム制御経路への影響を調べたところ、outside-in シグナルの誘導により AMPK<sup>\*4</sup>が活性化されることが分かりました。そこで AMPK 欠損リンパ球を作製し実験を行ったところ、AMPK 欠損により LC3 と

### 【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



LFA1の細胞内クラスターが減少し、それによりLFA1の接着面での蓄積とLFA1依存的細胞接着が低下したことから、outside-inシグナルの下流でAMPKが働くことでLC3のクラスター化とLFA1の機能を制御していることが分かりました。

発見したこの現象と古典的なオートファジーとの関係性を明らかにする目的で、古典的オートファジーによる細胞内タンパク質の分解量（オートファジーフラックス）をモニターできるレポーターを用いて実験を行ったところ、outside-inシグナルによりオートファジーフラックスは増加しないことが分かりました。古典的オートファジーではオートファゴソームは二重膜構造を有し、そこに局在するLC3はphosphatidylethanolamine (PE)による脂質修飾を受けていますが、LAPやLANDOなどの非典型オートファジーではLC3が局在する構造体は一重膜構造を有し、このLC3の一部はphosphatidylserine(PS)により脂質修飾されることが知られています。そこでPSを特異的に認識することができる2xPHプローブ\*<sup>5</sup>を用いてLC3陽性かつLFA1陽性の細胞内クラスターとの局在を見たところ、このクラスターの一部は2xPHプローブと共局在することが分かりました。また、先行研究からLC3の脂質修飾はオートファジー関連遺伝子の一つであるATG16L1により制御されており、ATG16L1内で特定の役割を果たす機能部位であるFIP200-binding domain (FBD)とWD40 domain (WD)が古典的オートファジー経路と非典型オートファジー経路をそれぞれ選択的に制御することが知られていましたが、outside-inシグナル依存的な接着やLFA1のクラスターリングはFBDとWDの両方に依存していることが明らかになりました。これらのことから、outside-inシグナル依存的なLC3のクラスター化を介したLFA1依存的細胞接着は、古典的オートファジー制御経路と既存の非典型オートファジー制御経路のどちらとも異なる、新規の非典型オートファジー制御経路により担われていることが解明されました。

また、アダプタータンパク質RAPLは、LFA1の活性化に伴い機能する低分子量Gタンパク質Rap1の下流で働き、LFA1の $\alpha$ Lサブユニットと直接結合することでLFA1の輸送を制御しています。LC3によるLFA1の輸送制御機構を調べる目的でRAPLとLC3との関係性を調べたところ、LC3はRAPLと直接結合することを発見しました。さらなる解析から、RAPLがLC3のMst1\*<sup>6</sup>によるリン酸化を阻害し、それによりLC3のキネシン依存的な輸送を促進することでLFA1の接着面への蓄積を正に制御する、新規インテグリン輸送経路（図1）の存在が明らかになりました。

【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

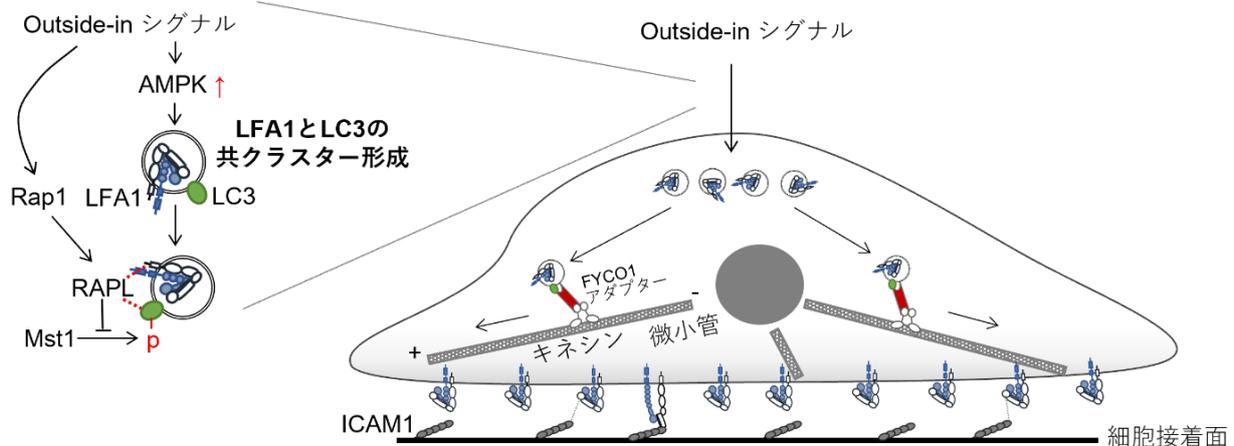


図1. LFA1 と LC3 の共クラスター形成と輸送を介した新規リンパ球接着モデル

### <本研究の成果>

本研究により、これまで未知であった新規の LC3 の機能が明らかになりました。またこの機能制御経路は、古典的なオートファジー制御経路とは異なり、これまでの非典型オートファジー制御経路ともことなることから、**LC3-Associated Protein Transport induced by Integrin (LAPTIN)** と命名しました。LAPTIN の発見により、インテグリン LFA1 を介した免疫細胞間の接着による免疫応答の新しい起動メカニズムの解明や、その制御の破綻による自己免疫疾患や免疫不全症などの発症機序の解明などにつながることを期待されます。また、LFA1 以外にも 23 種類あることが知られている他のインテグリンにおける LAPTIN の重要性を解明することにより、インテグリンの過剰な働きによって引きこされる、関節リウマチや血栓症、炎症性腸疾患などの疾患に対する新しい薬剤や治療法の開発につながることを期待されます。

## 用語解説

### \* 1 オートファゴソーム

オートファジーの初期段階において形成される、細胞質の一部が二重膜に囲まれた球状の構造体。

### \* 2 LAP

LC3 が関与するファゴサイトーシス（細胞表面の細胞膜を介して細胞外にある細菌など大きい細胞を細胞内に取り込む現象）。病原体や死細胞などを細胞表面の受容体が認識することにより誘導される。

### 【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

\* 3 LANDO

LC3 が関与するエンドサイトーシス（細胞表面の細胞膜を介して細胞外にある分子や粒子を細胞内に取り込む現象）。Toll 様受容体などの受容体を介してクラスリン依存的に取り込みが起こる。

\* 4 AMPK

AMP-activated protein kinase。栄養飢餓時に活性化される Ser/Thr リン酸化酵素。古典的オートファジーの誘導に関わる様々な因子群をリン酸化する。

\* 5 2xPH プローブ

内田安則博士、田口友彦博士らにより開発された PS 特異的に脂質を認識するタンパク質。エンドサイトーシスで取り込んだ物質を細胞の外へ戻す構造体であるリサイクリングエンドソームの細胞質側に局在するタンパク質 evectin-2 の一部である pleckstrin homology (PH) ドメインを2つタンデムに連結したもの。これに蛍光タンパク質を融合させて細胞内で発現させることにより PS を可視化することができる。

\* 6 Mst1

リンパ球では Rap1 の下流で働く Ser/Thr リン酸化酵素。古典的オートファジーにおいては LC3 をリン酸化することで分子モーターであるキネシンのアダプタータンパク質 FYCO1 と LC3 との結合を阻害し、LC3 を含むオートファゴソームをキネシンと逆方向の輸送を担う分子モーターであるダイニン依存的な輸送経路に配向させることにより、オートファジーフラックスの上昇を促進する。

<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

近藤 直幸

大阪府枚方市新町 2-5-1

TEL：072-804-0101（代表）

E-mail：kondonao@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