

平成 27 年 10 月 23 日

報道機関 各位

東北大学大学院薬学研究科  
科学技術振興機構 (JST)

## 自然免疫応答を発動する新分子「Sherpa」を発見 昆虫モデルから見た新たな免疫制御メカニズム

### 【概要】

東北大学大学院薬学研究科の倉石貴透元助教（現：慶應義塾大学医学部微生物学・免疫学教室専任講師）と倉田祥一郎教授らの研究グループは、ショウジョウバエの自然免疫経路である Toll（トール）経路の新規の細胞内シグナル伝達因子 Sherpa（シェルパ）の同定に成功しました。ヒトやショウジョウバエを含むすべての多細胞生物は、細菌やウイルスなどの感染から身を守るため自然免疫というメカニズムを備えています。ショウジョウバエでは、カビなどの感染時に Toll 経路が活性化することで自然免疫が発動します。しかし、細胞内で Toll 経路が活性化される仕組みはまだ十分に解明されていませんでした。

本研究グループは、Toll 経路の解析に適した培養細胞を見いだしてショウジョウバエの全遺伝子を対象に網羅的に探索し、Toll 経路活性化に必須の新たな遺伝子“*Sherpa*”を見いだしました。Sherpa に類似した遺伝子はヒトにも存在していることから、自然免疫を活性化する新たなメカニズムが提唱されると期待されます。

この成果は、平成 27 年 10 月 27 日 14 時（アメリカ東部時間、日本時間 10 月 28 日 3 時）に、Science Signaling 誌電子版に掲載予定です。

### 問い合わせ先

慶應義塾大学医学部 微生物学・免疫学教室  
専任講師 倉石 貴透（くらいし たかゆき）  
Tel 03-5363-3769  
E-mail takayuki.kuraishi@gmail.com

東北大学大学院薬学研究科 生命機能解析学分野  
教授 倉田 祥一郎（くらた しょういちろう）  
Tel 022-795-5916  
E-mail kurata@m.tohoku.ac.jp

## 【詳細な説明】

ヒト、マウス、昆虫を含めたすべての多細胞生物は、病原体の感染や組織の傷害に対抗する生体防御機構として、抗菌ペプチドの産生などを起こす自然免疫系を備えています。シンプルなモデル生物であるショウジョウバエは、種を超えて共通の自然免疫系に関与する遺伝子を探索し、その機能を効率良く調べるのに有効なモデル生物です。これまでに、ショウジョウバエで発見された Toll (トール) 受容体は、ヒトやマウスに至るまで進化的に保存された自然免疫系の反応に関与する受容体<sup>\*1</sup> であり、この受容体からのシグナル伝達<sup>\*2</sup> 経路である” Toll 経路” が起点となり、感染や傷害に対抗する免疫応答が発動することが分かっていました。しかし、Toll 経路が細胞内でどのような仕組みで活性化するのは、生体内の Toll 経路のシグナル伝達を再現できる培養細胞が見つかっていなかったため、充分には解明されていませんでした。

東北大学大学院薬学研究科の狩野裕考（元博士課程院生、現：東北薬科大学分子生体膜研究所アソシエイトスタッフ）と倉石貴透元助教らは、Toll 経路の活性化を起こしやすい培養細胞をあらためて探索し、DL1 細胞と呼ばれる培養細胞がこの経路のシグナル伝達の解析に適していることを見いだしました。この DL1 細胞を用いることで、ショウジョウバエが持つ約 15,000 遺伝子から Toll 経路活性化に関わる遺伝子を網羅的に探索し、新規シグナル伝達因子 Sherpa (シエルパ) を同定しました。

Sherpa を失ったショウジョウバエは、カビなどの微生物に対抗するための物質である抗菌ペプチドを十分に作ることができなかつたため、微生物の感染に耐えることができず死亡しました。Sherpa が欠損した細胞では Toll 経路のシグナル伝達が障害を受けることから、Sherpa は Toll 経路の活性化に必須の因子であることが分かりました。また、どのようにして Sherpa が Toll 経路を活性化しているのか調べた結果、Sherpa によるユビキチン化<sup>\*3</sup> が必要であることが分かりました。ユビキチン化とは、あるタンパク質にユビキチンという小さいタンパク質が無数に連結される現象で、元のタンパク質の性質を大きく変化させることが知られています。さらに、Sherpa によってユビキチン化されるタンパク質を調べたところ、Toll 受容体に結合するシグナル伝達因子 dMyd88<sup>\*4</sup> と Sherpa 自身であることが分かりました。そこで、なぜ Sherpa によるユビキチン化が Toll 経路の活性化に必要なのか調べるため、ユビキチン化を受ける Sherpa と dMyd88 の細胞内局在<sup>\*5</sup> を調べました。その結果、ユビキチン化した Sherpa は細胞膜に局在しており、ユビキチン化能力を失った（ユビキチン化していない）Sherpa は細胞膜には局在できませんでした。さらに、Sherpa が存在する細胞では、dMyd88 も細胞膜に局在していましたが、Sherpa を欠損した細胞で dMyd88 は細胞膜に局在できませんでした。

このことから、Sherpa は dMyd88 などのシグナル伝達因子をユビキチン化することで Toll 受容体周辺の細胞膜へと局在させ、Toll 経路のシグナル伝達を活性化していると考えられます（図参照）。ヒトやマウスにも Sherpa と類似した遺伝子が存在していますが、免疫応答の発動における生理学的意義は明確になっていません。今回の知見をもとに、ヒトやマウスの Sherpa 遺伝子による、自然免疫系の新たな活性化メカニズムが明らかになることが期待されます。

※本研究は、JST 戦略的創造研究推進事業の一環として行われました。

【語句説明】

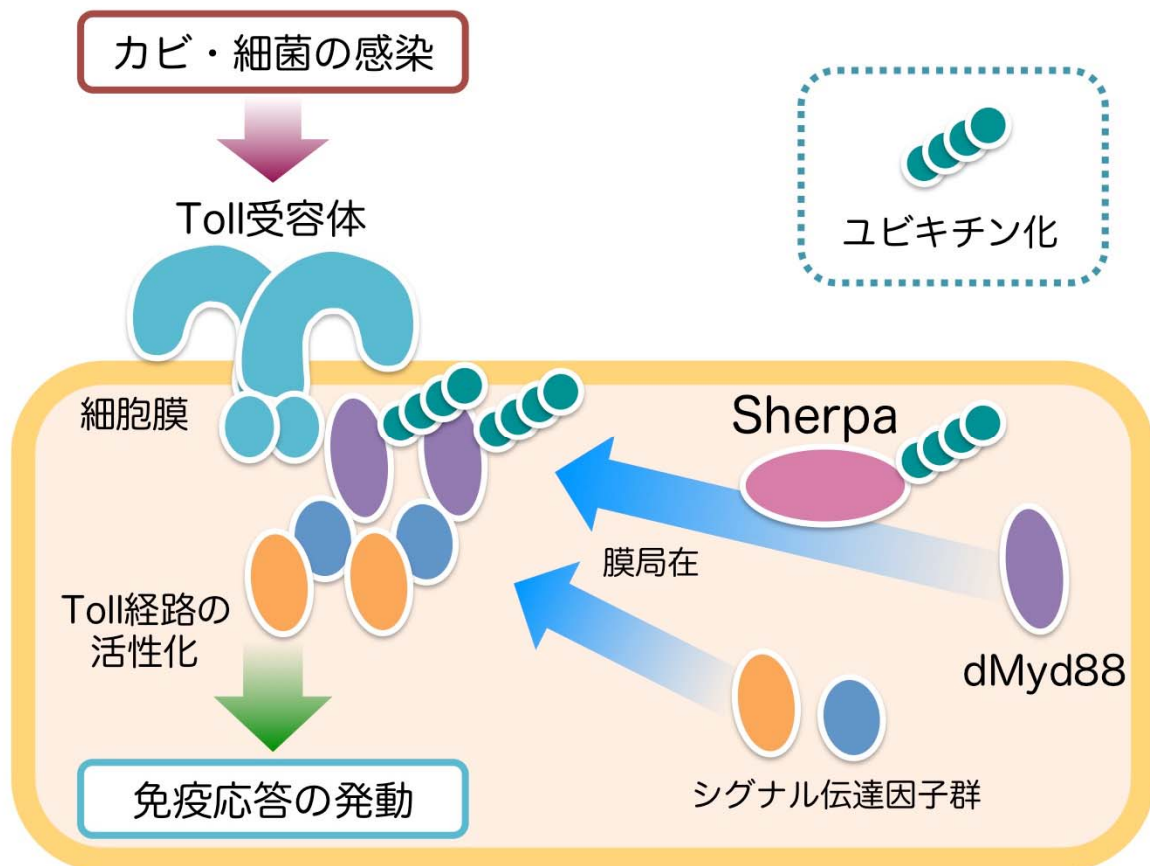
\*1 受容体；主に細胞の表面に存在し、細胞外のさまざまな刺激を受け取るタンパク質や糖質を「受容体」という。細胞は、この「受容体」を用いて、栄養や光、ときとして病原体や化学物質の存在を感知することができる。

\*2 シグナル伝達；細胞表面の受容体から、細胞中心部の核へと、化学的に情報が伝達される現象。タンパク質などの生体物質に、新たな化学修飾が生じるか、あるいは化学修飾が除去されることで、情報が伝達されることが多い。

\*3 ユビキチン化；シグナル伝達で見られる代表的な化学修飾。大きく分けて、タンパク質が分解されるための目印になる場合と、同じ種類あるいは異なる種類のタンパク質が相互に接触するための足場になる場合がある。

\*4 dMyd88；ヒトやマウスの免疫応答で中心的な役割を果たす遺伝子 MyD88 に類似するショウジョウバエの遺伝子。

\*5 細胞内局在；細胞内でタンパク質が存在する位置と、その偏り。細胞内は、表面の細胞膜、内部の細胞質、中心部の核などと領域を区別することができ、タンパク質は適切な場所に到達（局在）して、初めて機能を発揮する。



図；Sherpaによるショウジョウバエ Toll 経路の活性化メカニズムを模式的に示した。カビや細菌に感染すると、細胞膜上の Toll 受容体がそれを感知し、そのシグナルに基づき細胞内でさまざまな分子による相互作用(Toll 経路の活性化)が起こり、結果として微生物に対抗するための物質である抗菌ペプチドの産生などの免疫応答が発動する。本研

究では、ショウジョウバエの Toll 経路の活性化に必要な分子として、新たに Sherpa を発見した。さらに Sherpa は、同様に Toll 経路の活性化に関与する dMyd88 と自身をユビキチン化して細胞膜に局在させることにより Toll 経路のシグナル伝達を活性化することを明らかにした。

#### J S T 事業に関する問い合わせ先

科学技術振興機構 戦略研究推進部 ライフイノベーショングループ

松尾 浩次、川口 哲、加藤 真一

〒102-0076 東京都千代田区五番町 7 K' s 五番町

[Tel:03-3512-3525](tel:03-3512-3525) Fax:03-3222-2064

E-mail:presto@jst.go.jp

#### 報道に関するお問い合わせ

東北大学大学院薬学研究科 総務係

〒980-8578 仙台市青葉区荒巻字青葉 6-3

TEL : 022-795-6801 FAX : 022-795-6805

#### 科学技術振興機構 広報課

〒102-8666 東京都千代田区四番町 5 番地 3

TEL : 03-5214-8404 FAX : 03-5214-8432