

研究課題別事後評価結果

1. 研究課題名： T細胞分化における細胞外小胞の役割とその応用

2. 個人研究者名

山野 友義（金沢大学医薬保健研究域医学系 准教授）

3. 事後評価結果

胸腺における T 細胞の自己免疫寛容の誘導は、自己反応性の T 細胞から自己を守る上で必須であり、その破綻は自己免疫疾患を引き起こす。この現象は獲得免疫の根幹をなすものであり、これまで多くの研究がなされてきている。一方、胸腺には細胞外小胞（EV）が多く存在することが知られており、その EV 中には組織特異的抗原が含まれていることが報告されている。本研究で山野氏は、胸腺 EV そのものが直接抗原提示を行う能力があることを発見し、胸腺 EV の T 細胞分化と免疫寛容に与える影響を解明することを目指した。また、胸腺 EV が抗原提示細胞と同様に機能することができるのならば、人工的に、抗原提示細胞と同等かそれ以上の機能を持った抗原提示小胞が作製できないかと考え、複数の免疫制御因子を同時にエクソソーム上に載せることで、免疫を正または負に制御する人工抗原提示小胞の開発を進めた。

胸腺 EV 上に MHC および補助シグナル分子の発現があり、胸腺 EV が直接 T 細胞に抗原提示をすることで T 細胞分化に寄与すること、また胸腺抗原提示細胞を模倣する細胞が放出する EV を用いても抗原特異的 T 細胞を活性化させることが示された。一方、テトラスパニンと融合させることで目的のタンパク質を自在にエクソソーム上に発現させる系を作製し、複数の免疫制御因子が同じ場で作用する効果を解析した。実際、抗原-MHC クラス I 複合体、補助シグナル分子、IL-2 を同時にエクソソーム上に発現させた人工抗原提示小胞が、抗原特異的 CD8T 細胞を活性化させることに成功するなど、さまざまな成果を得た。

山野氏はさきがけ期間中に准教授に昇任している。本研究は、T 細胞の自己免疫寛容というきわめて重要なイベントに、細胞外小胞が直接関与しうることを示しただけでなく、複数の機能分子を載せた人工 EV がさまざまな免疫制御を実行することができる可能性を拓くものであり、臨床における新しい治療法への展開にも大きな期待をもたせるものである。