

### 「免疫力は糖によって調節される！」 免疫反応の新しい ON/OFF の仕組みを解明

#### 【研究成果の概要】

免疫は病原体から我々の身体を守るために必須です。しかし、その免疫反応は厳密に制御されなければなりません (図 1)。病原菌やウイルスが感染していない時に免疫反応が活性化してしまうと、自己免疫疾患や慢性炎症などが引き起こされ、身体は多大なるダメージを受けます (図 1B)。一方、病原体が感染した時に免疫反応が活性化しなければ、感染症などで死に至る場合もあります (図 1C)。従って免疫反応は、非感染時には抑制され、いったん感染が起こると速やかに活性化されなければなりません。このような免疫反応の抑制と活性化がどのようにして調節されているのか、その仕組みはよく分かっていませんでした。このたび、立教大学理学部の山本 (日野) 美紀 PD、後藤聡教授のチームは、慶應義塾大学医学部 岡野栄之教授らと共同で、「糖鎖」という物質がこのダイナミックな制御を行っていることを発見しました。

山本らはまず、過剰な免疫反応を抑制する活性をもつ「糖鎖」が存在することを明らかにし、これを合成する遺伝子を同定して「*senju* (センジュ)」と名付けました。さらに、感染が起きるとこの抑制的に働く「糖鎖」は減少して免疫反応の活性化を促進していることを見出しました。今回得られた知見は、免疫反応制御の基本的な理解を深めるとともに、過剰な免疫反応による病態の改善や、効率的な免疫反応の活性化を目指した医療への応用が期待されます。

本研究の成果は「米国科学アカデミー紀要 (Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America)」電子版 4 月 21 日 (米国東海岸時間) 付に発表されましたのでお知らせします。

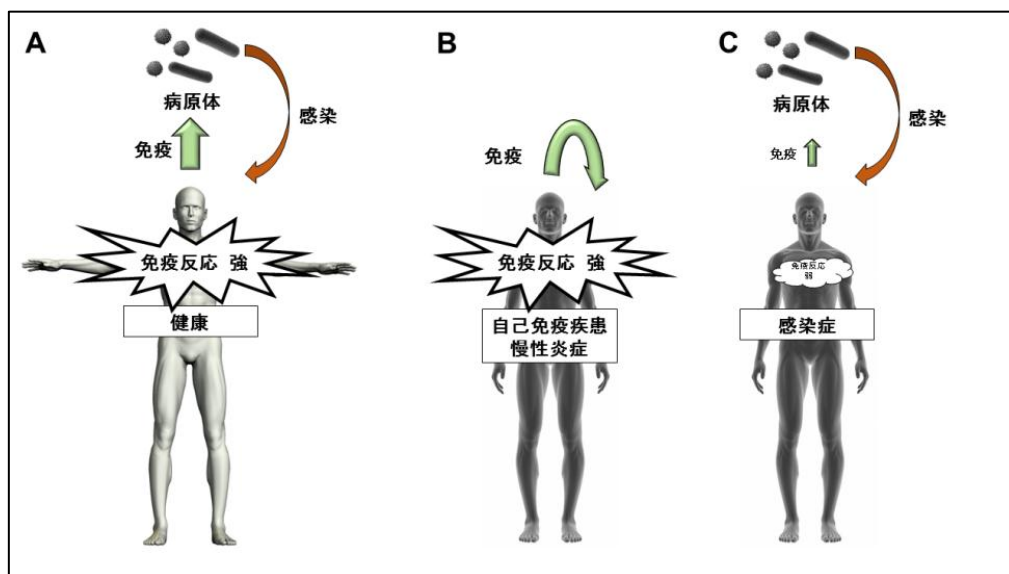
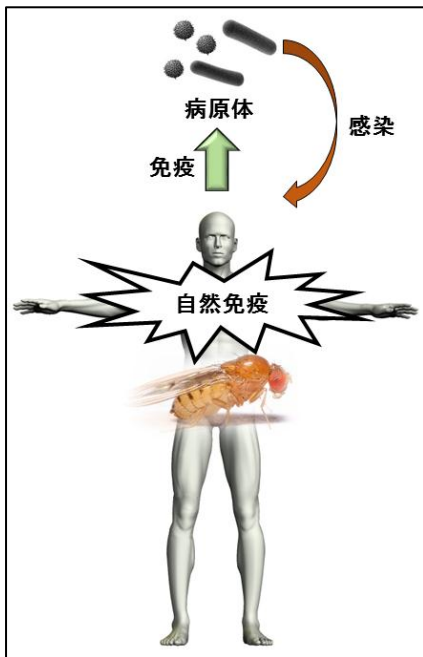


図 1. 病原体の感染の有無に応じて、免疫反応の強弱は制御されなければなりません。  
(A) 病原体が感染した場合には免疫反応が活性化され速やかに病原体を排除します。  
(B) 非感染時に免疫反応が活性化されると自己免疫疾患や慢性炎症が引き起こされます。  
(C) 感染時に免疫反応が十分に活性化されないと感染症が引き起こされます。

## 1. 研究の背景

免疫には、ほとんどの生物が持っている「自然免疫」という機構と、脊椎動物だけがもっている「獲得免疫」という機構があります。病原体が体内に侵入したとき、まず自然免疫が活性化し、速やかに病



原体の排除を行います。その後、自然免疫からの情報を受けて獲得免疫が活性化し、病原体の特異的な排除と再感染に対する抵抗性の上昇（免疫記憶）が行われます。もし自然免疫が正しく活性化しないと感染初期の免疫が働かないだけでなく、その後の獲得免疫までもが異常になってしまいます。このように重要な自然免疫の分子機構は、まずショウジョウバエを用いて解明され、その後ヒトを含む多くの生物で同じ分子機構が働いていることが明らかになりました（図2）。この功績によりショウジョウバエで自然免疫の機構を解明した Jules A. Hoffmann 博士が2011年にノーベル医学生理学賞を受賞しました。このことからわかるように、ショウジョウバエは自然免疫を研究するうえで非常に役に立つモデル生物です。

図2. 自然免疫の分子機構はヒトとショウジョウバエで良く保存されています。

ところで、「糖鎖」とはグルコースやガラクトースなどの糖が共有結合で連結し鎖状になった分子です（図3）。糖鎖は、糖転移酵素の反応により多くのタンパク質や脂質に結合し、それらの分子を正しく働かせるために必要です。また、結合した糖鎖は、酵素による加水分解反応によって部分的に解離する場合があります。解離した糖鎖部分がタンパク質などの活性に必要な場合、加水分解反応によってタンパク質などは活性を失います。これらのことは、糖鎖はタンパク質などの活性を可逆的に、言い換えるとダイナミックに制御できることを意味しています（図3）。しかし、このような糖鎖が自然免疫の制御に関与しているかはよくわかっていませんでした。

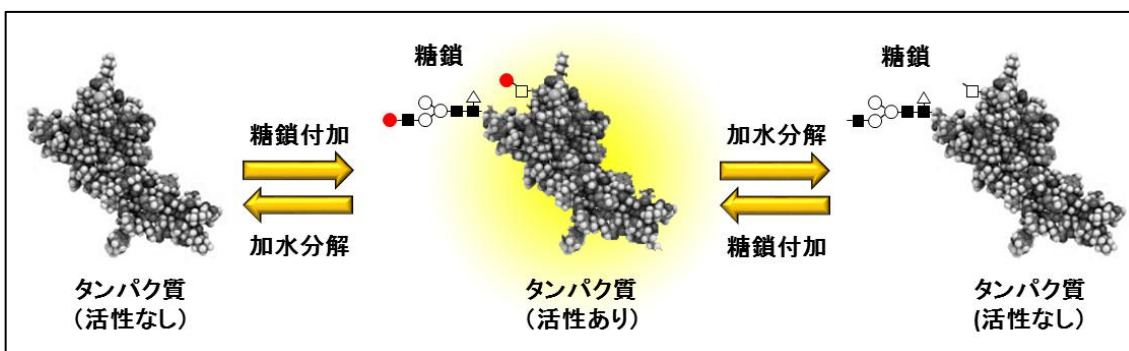


図3. 糖鎖の付加と解離により、タンパク質などの活性が可逆的に制御されます。糖鎖は、グルコースやガラクトースといった単糖（●、○、■、△）が鎖状に結合したものです。例えば、ガラクトース（●）がタンパク質の活性に必要なとすると、ガラクトースが付加したタンパク質（中央）は活性を持ちますが、糖鎖を全く持たないタンパク質（左）やガラクトースだけが解離したタンパク質（右）は活性を持ちません。

## 2. 今回の研究成果

山本らは、糖鎖を作るのに必要な遺伝子 *senju* (センジュ) を同定し、その遺伝子の変異体をショウジョウバエで作製しました。すると *senju* 変異体では非感染時にもかかわらず自然免疫が異常に活性化していました (図4)。つまり、*senju* が関与する糖鎖は非感染時に自然免疫が活性化しないように抑制する働きをしていることが分かりました。

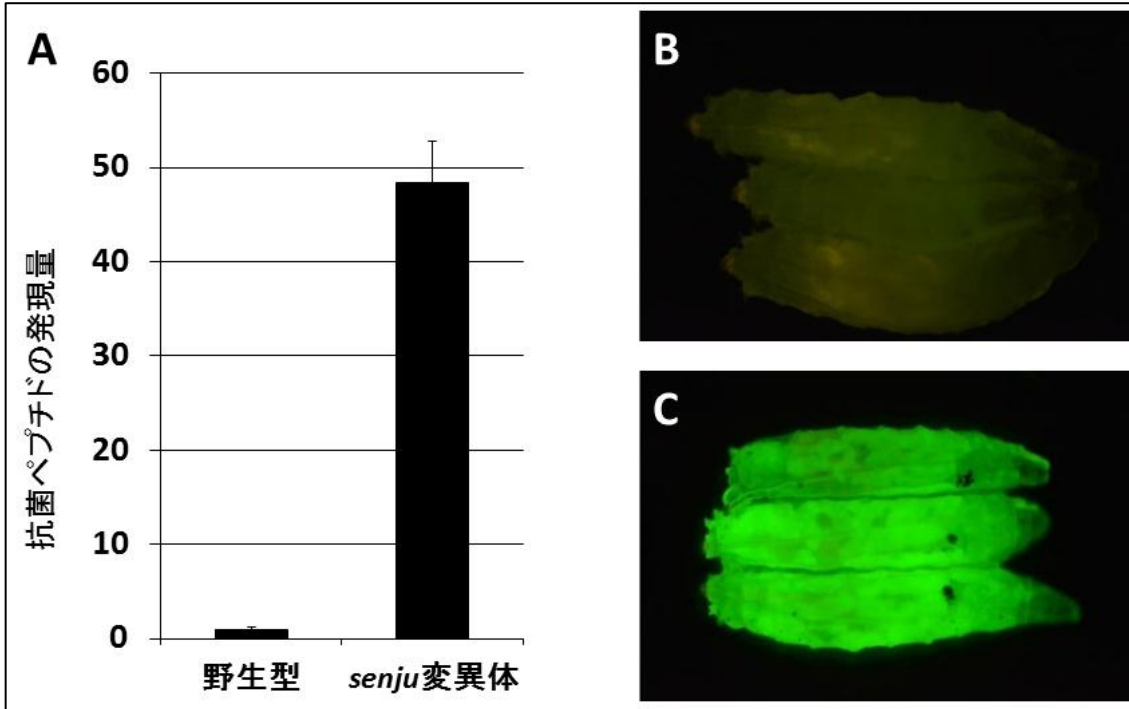


図4. *senju* 変異体では非感染時にもかかわらず自然免疫が異常に活性化していました。  
(A) 自然免疫が活性化すると殺菌作用のある抗菌ペプチドが発現します。非感染時には、野生型では抗菌ペプチドはほとんど発現しませんが、*senju* 変異体では約50倍まで発現が上昇していました。  
(B、C) 抗菌ペプチドの発現 (自然免疫の活性) をGFPで検出できるショウジョウバエの幼虫を用いたところ、(B) 野生型ではGFPはほとんど観察されませんでした、(C) *senju* 変異体では強くGFPが光っていました。

では、*senju* はどのようにして自然免疫を抑制しているのでしょうか？自然免疫はToll/TLRなどさまざまなシグナル伝達経路を使って活性化されます。*senju* 変異体では、Toll/TLR以外にもJNK, JAK/STAT, Ras/MAPKなど多くのシグナル伝達経路が異常に活性化していました。つまり、*senju* 遺伝子はさまざまなシグナル伝達経路を抑制することで自然免疫の活性化を抑制していることが分かりました。そこで、*senju* という遺伝子名は「千手 (*senju*) 観音はそのたくさんの手で多くの道具 (シグナル伝達経路) を操り、私達を守ってくれている (免疫)」ということから名付けました (図5)



図5. 千手 (*senju*) 観音は、様々な道具 (経路) を操り私達を守っています。

上述したように、*senju* は糖鎖を作るのに必要な遺伝子です。では、どのような糖鎖が *Senju* によって作られるのでしょうか？まず、*Senju* タンパク質の活性を調べたところ、糖鎖を作る場であるゴルジ体に、糖鎖の基質となる UDP-ガラクトースを輸送する活性を持つことがわかりました (図 6)。

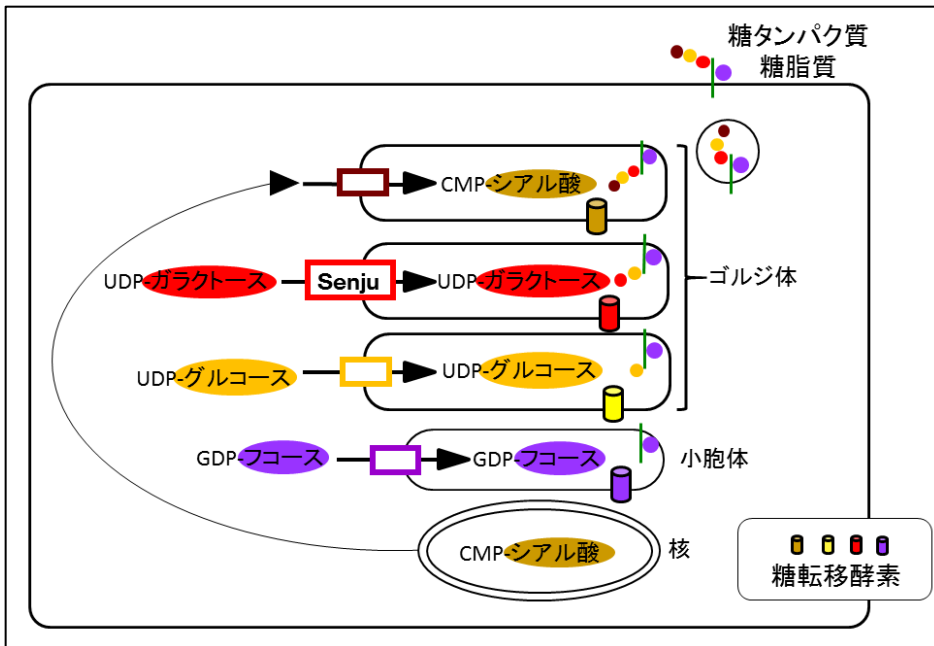


図 6. *Senju* タンパク質はゴルジ体の膜上に存在し、細胞質で合成された UDP-ガラクトースをゴルジ体内へ輸送する活性を持ちます。ゴルジ体内の輸送された UDP-ガラクトースは、ガラクトース転移酵素 (●) によってガラクトース部分 (●) だけがタンパク質や脂質に付加されます。したがって、*Senju* タンパク質がないと、ガラクトースが含まれない糖鎖になってしまいます。

*senju* 変異体では、ゴルジ体内のガラクトース濃度が低下し、結果的にガラクトースを含む糖鎖 (以下、ガラクトース糖鎖と呼ぶ) が減少すると予想されました。実際に、*senju* 変異体でどのような糖鎖が異常になっているかを調べたところ、ガラクトース糖鎖の多くが異常になっていました。したがって、*Senju* はガラクトース糖鎖を作るのに必要であることがわかりました。では、ガラクトース糖鎖は自然免疫を抑制しているのでしょうか？ *Senju* タンパク質を過剰に発現させた個体では、ガラクトース糖鎖の量が増加するとともに免疫反応が低下し、その結果、病原体の感染に対して脆弱になることがわかりました。これらの結果から、ガラクトース糖鎖が自然免疫を抑制していることが明らかになりました (図 7)。

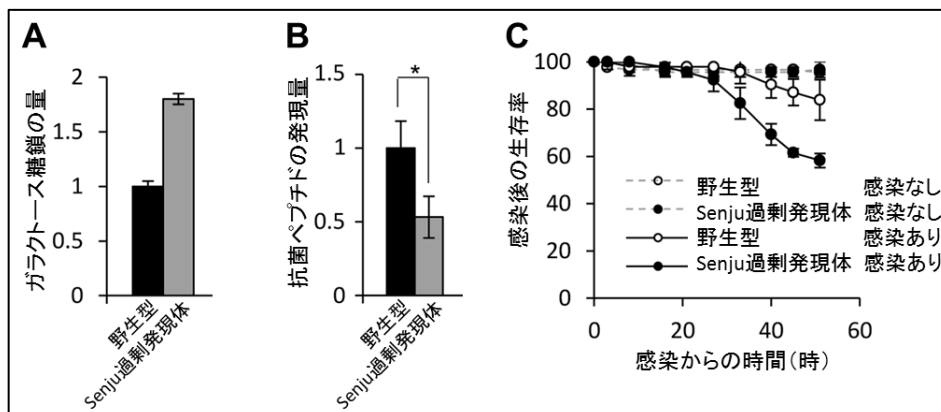


図 7. *Senju* を過剰に発現させたところ、(A) ガラクトース糖鎖の量が増加するとともに (B) 免疫反応が低下し、その結果、(C) 病原体の感染に対して脆弱になりました。

(A) *Senju* を過剰に発現させた個体では、野生型に比べて約 1.8 倍ガラクトース糖鎖が増加しました。(B) *Senju* を過剰に発現させた個体では、抗菌ペプチドの発現量 (自然免疫反応の強さ) が約半分まで減少しました。(C) 病原体を感染させると、*Senju* を過剰に発現させた個体 (●) は、野生型 (○) と比較すると著しく生存率が低下していました。つまり、感染に対して脆弱になっていました。



このようにガラクトース糖鎖は自然免疫反応のブレーキになっています。では、病原体に感染したときにこのブレーキはかかったままなのでしょうか？それを調べるために、Toll/TLR シグナル伝達経路を活性化させた時（感染時）のガラクトース糖鎖の量を測定しました。すると、Toll 経路を活性化させた個体ではガラクトース糖鎖の量が著しく減少することが分かりました（図 8）。このことは、病原体に感染した時には、ガラクトース糖鎖の量が減少、すなわちブレーキが解除されることで免疫反応が十分に強く引き起こされ、速やかに病原体を排除しているのだということを示しています。

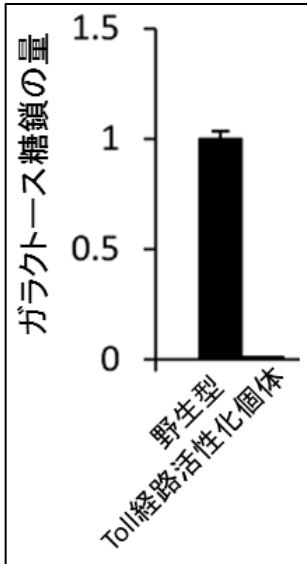


図8. Toll 経路を活性化し自然免疫を活性化すると、ガラクトース糖鎖の量が著しく減少しました。

以上をまとめると、Senju が関与するガラクトース糖鎖は非感染時には自然免疫の活性化を抑制し慢性炎症などがおこらないようにしています（図 9A）。しかし、いったん病原体に感染する（図 9B）とガラクトース糖鎖の量が減少することで自然免疫を活性化し、速やかに病原体は排除されることがわかりました（図 9C）。このような糖鎖による自然免疫のダイナミックな制御は全く新しい発見です。

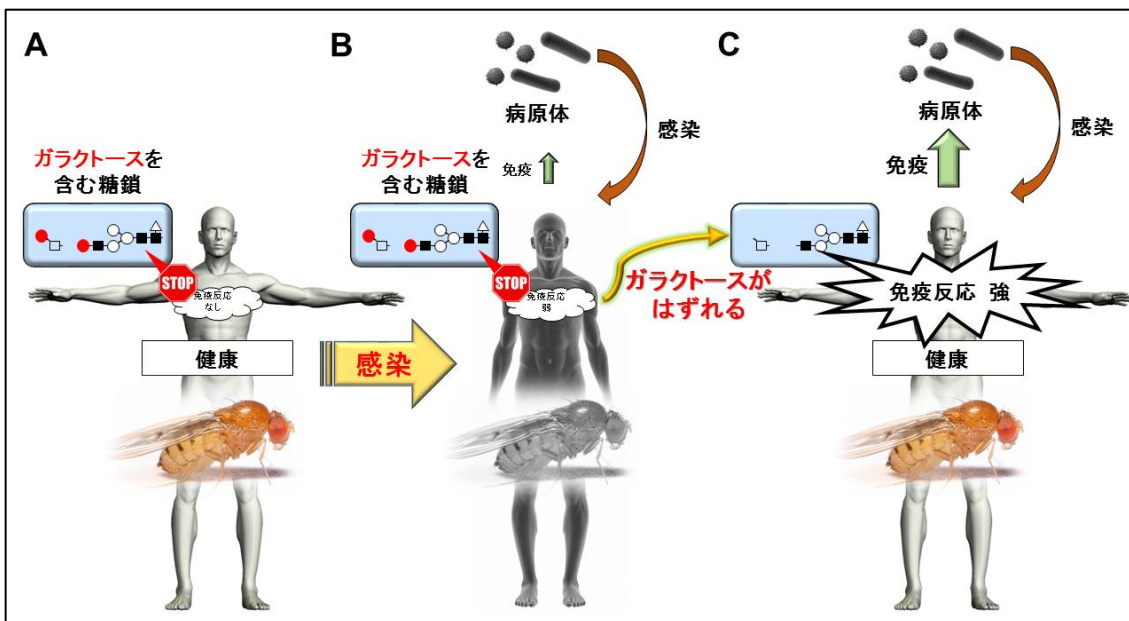


図 9. 糖鎖による自然免疫のダイナミックな制御機構。



### 3. 今後の展開と応用

自然免疫の分子機構はショウジョウバエからヒトまで非常によく保存されています。また、ショウジョウバエの *senju* 遺伝子によく似たヒトの遺伝子が存在するので、今回発見した「糖鎖による自然免疫の新しい制御機構」はヒトにも存在する可能性が高いと考えられます。今後は、この機構がヒトを含む脊椎動物で保存されているかを明らかにする予定です。また、このガラクトース糖鎖は細胞外に存在するため、創薬のターゲットとなりやすく、将来的には慢性炎症や感染症の治療薬の開発が期待されます。

### 論文情報

Title: **Dynamic regulation of innate immune responses in *Drosophila* by Senju-mediated glycosylation.**

Journal: **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**

Authors: **Miki Yamamoto-Hino, Masatoshi Muraoka, Shu Kondo, Ryu Ueda, Hideyuki Okano, and Satoshi Goto**

(山本(日野)美紀<sup>1</sup>、村岡正敏<sup>2</sup>、近藤周<sup>3</sup>、上田龍<sup>3</sup>、岡野栄之<sup>4</sup>、後藤聡<sup>1, 4</sup>)

<sup>1</sup>立教大学理学部生命理学科

<sup>2</sup>東京都医学総合研究所 幹細胞プロジェクト

<sup>3</sup>国立遺伝学研究所 系統生物研究センター 無脊椎動物遺伝研究室

<sup>4</sup>慶應義塾大学医学部生理学教室

本文 > <http://www.pnas.org/content/early/2015/04/20/1424514112>

★本成果の一部は、文部科学省私立大学戦略的研究基盤形成支援事業「オルガネラが駆動する真核細胞システムの高度化」の支援によってなされました。

### 本件に関する問い合わせ先

立教大学理学部 後藤 聡 TEL: 03-3985-2387 E-mail: [stgoto@rikkyo.ac.jp](mailto:stgoto@rikkyo.ac.jp)

立教学院広報課 宇野裕樹 TEL: 03-3985-4836 E-mail: [koho@rikkyo.ac.jp](mailto:koho@rikkyo.ac.jp)

〒171-8501 東京都豊島区西池袋 3-34-1