

TNF ファミリー分子による疾患制御

富山大学大学院医学薬学研究部（薬学）教授

宗 孝紀

TNF (tumor necrosis factor, 腫瘍壊死因子:TNF- α とLT- α) は、細菌の構成成分であるリポ多糖 (lipopolysaccharide, LPS) の作用により腫瘍の壊死を引き起こす宿主から産生される因子として当初同定され、命名された。この TNF には、特徴的なタンパク質高次構造である TNF ホモロジドメインがあり、このドメインが 3 量体を形成することでリガンドとなり、これに特異的な TNF 受容体と相互作用することで、受容体発現細胞内にシグナルが伝達される。ヒトでは、19 種類の類似した TNF リガンドとこれらが結合する 29 種類の TNF 受容体がスーパーファミリーを形成する。細胞の内外で形成されるリガンドと受容体のネットワークコミュニケーションは、免疫系、神経系、骨や乳腺の発生と恒常性維持、筋再生、器官形成、炎症、細胞死など多彩な生物機能を調節する。一方で、これらの TNF リガンドと受容体の分子相互作用は、自己免疫・炎症性疾患をはじめ、動脈硬化症、糖尿病、喘息、骨粗鬆症、アルツハイマー病、がんなどの疾患とも関連する。

抗原特異的に活性化された T 細胞は、マクロファージの活性化や自身のエフェクター機能により細胞性免疫に関与するとともに、B 細胞を補助することで抗体による体液性免疫を促進し、免疫の司令塔として機能する。T 細胞の表面に発現する一部の TNF 受容体スーパーファミリー分子群は、T 細胞の機能制御に重要な役割をはたす。中でも OX40 (TNFRSF4, CD134) は、抗原で活性化された T 細胞表面上に発現誘導される。末梢の二次リンパ組織において微生物感染等により活性化を受けた樹状細胞は、OX40 リガンド (OX40L, TNFSF4, CD252) を発現するようになり、この樹状細胞が抗原を提示することで、T 細胞は抗原と OX40 による異なるシグナル、それぞれシグナル 1 およびシグナル 2、を受け取り最適に活性化され、エフェクター T 細胞に分化する。OX40 を欠損する T 細胞は体内で長期間維持されず、その結果、記憶 T 細胞の産生に著しい障害が認められる。これに伴って、T 細胞による感染防御免疫応答や炎症性・自己免疫応答が減弱する。

OX40L と結合した OX40 の細胞内領域には TRAF2 (TNF receptor-associated factor 2) が直接結合し、OX40 受容体の形質膜下でキナーゼなどの細胞内シグナル分子の複合体形成反応が促進する。これにより NF- κ B や Akt などのシグナル伝達経路が活性化され、抗アポトーシス作用により細胞生存を促進する Bcl-2 ファミリー分子の発現が増強し、エフェクター T 細胞や記憶 T 細胞の産生が促進される。

近年、腫瘍免疫を活性化する免疫チェックポイント阻害薬に注目が集まり、これに

関連する抗体医薬品の開発が活発に進められている。本講演では、T細胞による腫瘍免疫応答を例にして、OX40を代表とするTNF受容体ファミリー分子がどのように免疫制御分子としてはたらき、T細胞の機能を正に制御することで疾患の制御に寄与するかを解説するとともに、TNFファミリー分子の創薬標的としての重要性について説明する。

参考文献

- 1) Croft, M., T. So, W. Duan, and P. Soroosh. 2009. The significance of OX40 and OX40L to T-cell biology and immune disease. *Immunol Rev* 229:173-191.
- 2) 宗孝紀, 石井直人. 2015. 第4章 TNF スーパーファミリー. 宮園浩平, 秋山徹, 宮島篤, 宮澤恵二編集 サイトカイン・増殖因子キーワード事典. 羊土社.

略歴

学歴

1993年3月 九州大学薬学部薬学科卒業
1995年3月 九州大学大学院薬学府修士課程修了
1999年5月 博士（薬学）九州大学

職歴

1997年5月 九州大学大学院薬学研究院助手
2002年4月 ラホヤアレルギー免疫研究所博士研究員
2011年2月 東北大学大学院医学系研究科助教
2011年10月 東北大学大学院医学系研究科准教授
2017年10月～ 富山大学大学院医学薬学研究部（薬学）教授

学会

日本免疫学会、日本薬学会

受賞

2015年1月 東北大学医学部奨学賞金賞