



Title	Sulfated bile acid is a host-derived ligand for MAIT cells
Author(s)	伊東, 瑛美
Citation	大阪大学, 2024, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/96328
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

論文内容の要旨

Synopsis of Thesis

氏 名 Name	伊東瑛美
論文題名 Title	Sulfated bile acid is a host-derived ligand for MAIT cells (MAIT細胞の内因性抗原としての硫酸化胆汁酸の同定)
<p>論文内容の要旨</p> <p>〔目 的(Purpose)〕</p> <p>一般にT細胞はタンパク質断片を認識するものとされてきたが、近年、これらに加えて脂質や代謝産物を認識する「自然免疫型」T細胞と呼ばれるサブセットの存在がわかってきた。しかしながら、その分化・維持機構の理解は遅れており、selecting（選択）リガンドの実体も不明である。これに属するMucosal associated invariant T (MAIT) 細胞は、MHC-related-1 (MR1)分子に提示された病原体由来のビタミン代謝産物を認識することが知られている。T細胞は自己を弱く認識することで、非自己の識別を可能にすると考えられているが、MAIT細胞の自己抗原は不明であった。そこで本研究では、MAIT 細胞の新規内因性抗原の同定を目的とした。</p> <p>〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕</p> <p>まず、高速液体クロマトグラフィー（HPLC）による多次元分離とMAIT細胞TCRの刺激に応じてGFPを産生するレポーター細胞を組み合わせた抗原探索システムを構築した。これにマウス臓器を適用したところ、既知の細菌抗原とは異なる活性画分を検出した。活性本体の化学構造を決定するため質量分析及びNMR解析を行ったところ、主成分は一次胆汁酸化合物であるcholic acid 7-sulfate (CA7S)であった。実際に、このCA7Sを化学合成し前述のレポーター細胞で確認したところ、GFP発現を上昇させたことからCA7SはMAIT細胞の新規自己抗原であることが判明した。CA7Sの比活性は細菌抗原と比較して弱く、これは自己抗原の性質として適していると言える。</p> <p>胆汁酸は、胆汁の構成成分である。肝臓においてコレステロールから生合成され、腸肝循環の中で、宿主及び腸内細菌の酵素によって多様な類縁化合物に変換される。この代謝過程により胆汁酸化合物はその量を腸内細菌に依存している。実際にGerm free (GF) マウスとSpecific pathogen free (SPF) マウス腸管の胆汁酸化合物を質量分析により比較したところ、ほとんどの胆汁酸化合物量が腸内細菌の有無で変化した。CA7Sもまた、SPFマウスと比較してGFマウスにおいて劇的に減少していた。CA7Sは内因性化合物でありながら、その存在量は共生細菌に依存する化合物であることが判明した。また、本抗原は腸管や肝臓だけでなく、胸腺でも検出されたことから、MAIT細胞の分化に寄与している可能性が考えられた。</p> <p>CA7Sは硫酸転移酵素Sulfotransferase2a (Sult2a)によってcholic acid (CA)から生合成される。マウスではSult2a¹⁻⁸の8つのアイソフォームが存在することから、これらをすべて欠損させたSult2a^{Δ1-8/Δ1-8}マウスを樹立した。質量分析により、このマウスではCA7Sのみが有意に減少することを確認した。胸腺細胞をMR1 tetramerで解析したところ、Sult2a^{Δ1-8/Δ1-8}マウスにおいてMAIT細胞の数が顕著に減少しており、その成熟過程もまた障害されていた。この結果から、CA7SはMAIT細胞の分化に寄与することが判明した。</p> <p>MAIT細胞は、ヒトにおいて最も豊富な抗原特異的T細胞サブセットである。ヒト末梢血単核細胞（PBMC）をCA7S及び細菌抗原で刺激し、細胞増殖及び生存率を評価した。CA7S刺激は、細菌抗原とは対照的に、MAIT細胞の強い増殖ではなく生存延長を誘導した。また、single cell RNA-sequencingにより、CA7S刺激は創傷治癒や免疫制御に関わる遺伝子発現を誘導した。以上より、自己抗原CA7Sは細菌抗原とは質的に異なる抗原であり、MAIT細胞の分化や末梢での維持に寄与することが示唆された。</p> <p>〔総 括(Conclusion)〕</p> <p>MAIT細胞の新規抗原として内因性胆汁酸化合物CA7Sを同定した。CA7Sは、MAIT細胞の胸腺分化や末梢での生存及び恒常性維持に機能していることが明らかとなった。本発見は、内因性抗原がT細胞の分化のみならず、末梢における維持や組織常在性を規定する可能性を示唆する。また、MAIT細胞は感染症・悪性腫瘍など多くの疾患への寄与が知られている。とりわけ胆汁鬱滞を伴う自己免疫疾患への関与が報告されており、本発見はこのような原因不明の疾患の機序解明及び臨床応用に繋がる可能性が期待される。</p>	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 伊東瑛美				
論文審査担当者	(職)	氏	名	
	主査	大阪大学教授	竹田 潔	岡 田
	副査	大阪大学教授	熊、郷 淳	岡 田
	副査	大阪大学教授	保山 通毅	岡 田

論文審査の結果の要旨

MAIT細胞は自然免疫型T細胞の一種で、細菌代謝物を抗原として認識し抗菌活性を示す。胸腺分化もまたこの細菌抗原が担っていると考えられてきたが、無菌マウスにおいてもMAIT細胞が存在することなどから、自己由来の抗原の存在が示唆されていた。申請者は、カラムクロマトグラフィーを用いた2次元分離・分取手法と鋭敏なレポーター細胞系を組み合わせた抗原探索システムを構築した。これをマウス臓器に適用したところ、MAIT細胞の自己抗原として、硫酸化胆汁酸Cholic acid 7-sulfate (CA7S)を同定した。さらに、合成酵素欠損マウスを作製し、胸腺中のMAIT細胞が顕著に減少したことから、CA7SがMAIT細胞の分化に寄与することが明らかとなった。また、ヒトMAIT細胞をCA7Sで刺激したところ、細菌抗原とは対照的に恒常性維持に関わる遺伝子発現を誘導した。

以上より、申請者はMAIT細胞の新規自己抗原の同定及びその生理的意義を明らかにしたことから、学位に値するものと認める。