



岡山大学記者クラブ

文部科学記者会

科学記者会

御中

令和 5 年 3 月 9 日

岡 山 大 学

細胞外 ATP は樹状細胞を活性化し T 細胞からの IFN- γ 産生を誘導する ～ATP による免疫活性化機構の解明～

◆発表のポイント

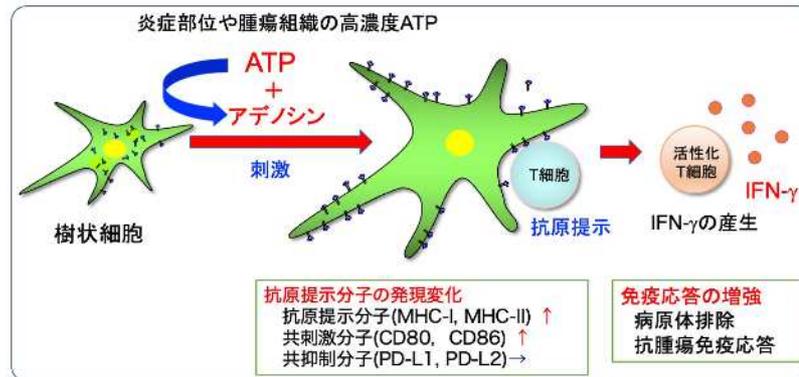
- ・ 高濃度の ATP は、樹状細胞の抗原提示に関連する分子の細胞表面発現を上昇させる
- ・ 抗原提示分子である MHC の発現上昇は、ATP とその代謝産物であるアデノシンの協調した刺激による
- ・ ATP で刺激された樹状細胞は、IFN- γ を産生する T 細胞の活性化を強く誘導する

概要

アデノシン三リン酸(ATP)は細胞内のエネルギー分子としての役割がよく知られていますが、近年では、炎症部位や腫瘍組織内などで細胞外に放出され、高濃度の細胞外 ATP が炎症応答や免疫応答を誘導することも知られています。岡山大学学術研究院医歯薬学域の古田和幸准教授、垣内力教授らの研究グループは、京都薬科大学との共同研究として、細胞外 ATP による樹状細胞の活性化とそのメカニズムを明らかとしました。

樹状細胞は免疫応答において病原体や腫瘍細胞を取り込み、T 細胞に提示することで、病原体や腫瘍細胞排除のための免疫応答を開始する役割があります。これまで細胞外 ATP は樹状細胞にも作用すると考えられていましたが、ATP によって樹状細胞がどのように影響を受けるかは不明でした。本研究では、高濃度の ATP が、抗原提示を活性化する分子である MHC 分子の細胞表面への発現を上昇させることを見出し、さらにそのメカニズムとして、ATP とその代謝物であるアデノシンが協調して樹状細胞に作用することで、MHC 分子の発現を上昇させることを明らかとしました。また、ATP によって活性化された樹状細胞は、IFN- γ (インターフェロンガンマ) を産生する T 細胞の活性化を強く誘導することが明らかとなりました。IFN- γ は抗腫瘍免疫に重要な役割を持つことが知られており、ATP を介した樹状細胞の活性化は、腫瘍免疫の活性化機構である可能性が考えられました。

本研究成果は 3 月 6 日に米国の科学雑誌「*The Journal of Biological Chemistry*」のオンラインサイトに掲載されました。



■ 発表内容

【背景】

アデノシン三リン酸(ATP)は生体におけるエネルギー分子であり、細胞内に豊富に存在しますが、正常な組織の細胞外にはほとんど存在しません。近年、炎症部位や腫瘍組織などでは高濃度のATPが局所的に放出され、炎症などの免疫応答に関与することが明らかとなっています。樹状細胞は免疫応答において病原体や腫瘍細胞を取り込み、それらに由来する抗原をT細胞に提示することで、病原体の排除を開始する抗原提示の役割があります。これまでATPは樹状細胞にも作用すると考えられていましたが、樹状細胞の機能に対して細胞外ATPがどのように作用するのか、また、どのような受容体を介してATPは作用するのかは明らかではありませんでした。本研究では、樹状細胞の抗原提示機能に対する細胞外ATPの作用を解析しました。

【研究成果】

樹状細胞を高濃度のATPで刺激すると、抗原提示分子(MHC-I, MHC-II)と抗原提示を活性化する因子である共刺激分子(CD80, CD86)の細胞表面の発現を上昇させるのに対し、抑制性因子である共抑制分子(PD-L1, PD-L2)の発現は変化させませんでした。また、ATPによるMHC分子の発現誘導には、ATP刺激に加えATPが細胞外で代謝されて生成するアデノシンの刺激も必要であることが分かりました。さらに、ATPで刺激された樹状細胞によるT細胞の活性化機能を調べた結果、T細胞からのIFN-γ産生が強く誘導されることを見出しました。

【社会的な意義】

腫瘍細胞に対する免疫応答においても樹状細胞による抗原提示が重要です。腫瘍組織ではATPが高濃度に細胞外に存在することが知られています。細胞外ATPは樹状細胞を活性化して、T細胞からの抗腫瘍性因子であるIFN-γ産生を誘導したことから、腫瘍免疫応答において樹状細胞へのATP刺激が腫瘍免疫応答において重要である可能性が考えられます。本研究成果は、今後、腫瘍免疫機能の調節を目的とした新たな薬の開発に役立つと期待されます。

■ 論文情報

論文名：ATP and its metabolite adenosine cooperatively upregulate the antigen-presenting molecules on dendritic cells leading to IFN-γ production by T cells (ATPはその代謝物アデノシンと協調して樹状細胞の抗原提示分子の発現を上昇させIFN-γ産生T細胞を誘導する)

掲載紙：The Journal of Biological Chemistry



PRESS RELEASE

著 者： 古田和幸¹, 大西宏果¹, 筏勇喜¹, 政木健人¹, 田中智之², 垣内力¹ (¹岡山大学大学院医歯薬学総合研究科, ²京都薬科大学薬学部)

D O I : <https://doi.org/10.1016/j.jbc.2023.104587>

U R L : [https://www.jbc.org/article/S0021-9258\(23\)00229-6/fulltext](https://www.jbc.org/article/S0021-9258(23)00229-6/fulltext)

■お問合せ先

岡山大学学術研究院医歯薬学域 (薬学系)

准教授 古田 和幸

T E L 086-251-7962

U R L <http://www.pharm.okayama-u.ac.jp/lab/bunsei/>

■研究資金

本研究は、科学研究費補助金 (17K08273, 20K07030, 19K03466, 22H02869, 22K19435)、小柳財団、鈴木謙三記念医科学応用研究財団、武田科学振興財団などの支援を受けて実施しました。



岡山大学は持続可能な開発目標 (SDGs) を支援しています。