

選択的 mTOR シグナル調節による、 $\gamma\delta$ T 細胞分化誘導の解明と抗腫瘍効果への応用

舟崎慎太郎

熊本大学 生命資源研究・支援センター 分子血管制御分野

【研究の背景】

$\gamma\delta$ T 細胞は細菌感染時に迅速に活性化するユニークな T 細胞で、自然免疫と獲得免疫の橋渡的作用を担う。胸腺では、 $\alpha\beta$ T 細胞と分岐し成熟するが、その詳細なメカニズムは不明である。近年 mTOR (mechanistic target of rapamycin) シグナル抑制による $\gamma\delta$ T 細胞分化促進が報告された¹⁾。我々は、栄養シグナルと細胞内代謝を調節する新しい分子として Folliculin (FLCN) について着目しその機能解析を進め、FLCN による様々な細胞分化・成熟過程への関与を明らかにしてきた²⁻⁴⁾。FLCN による mTOR シグナルを選択的に調節するアダプタータンパク質としての役割が注目されていることから⁵⁾、本研究では mTOR シグナルの選択的制御に基づく $\gamma\delta$ T 細胞分化促進メカニズムがあるのではないかと考えた。

【目的】

胸腺 T 細胞成熟時において *Flcn* 欠損マウスによる胸腺 $\gamma\delta$ T 細胞分化へ与える影響とそのメカニズムを明らかにすると、さらに、 $\gamma\delta$ T 細胞を用いた抗腫瘍治療への応用を目指した。

【方法】

胸腺 T 細胞成熟時において *Flcn* をノックアウト (KO) したところ (*Flcn* KO, *Lck-Cre Flcn*^{f/f})、*Flcn* KO マウスで $\gamma\delta$ T 細胞分化が促進することから、 $\gamma\delta$ T 細胞およびその分化過程の細胞を用いて、*Flcn* 欠損によって生じる $\gamma\delta$ T 細胞サブセットの変化を調べる。また、RNA-seq による遺伝子発現差解析からそのメカニズムについて調べた。

【結果】

Flcn KO マウスでは、胸腺における CD24⁻/CD73⁺の成熟 $\gamma\delta$ T 細胞分化が促進し、これに伴い末梢の $\gamma\delta$ T 細胞数増加が確認できた。 $\gamma\delta$ T 細胞のうち、V γ 1.1 や NK1.1 陽性の IFN- γ 産生サブセットへの分化を特に促進させていることがわかった。RNA-seq 解析によって、*Flcn* KO の胸腺 $\gamma\delta$ T 細胞では Interferon pathway に関連するシグニチャーの亢進がみられ、実際に IL-17R や IL-18R などの IL レセプターの発現が増加することが確認できた。また、 $\gamma\delta$ T 細胞分化へと分岐する DN3 ステージの胸腺 T 細胞では ROS、NOS やミトコンドリア関連のシグニチャーが見られることから、*Flcn* KO によるこれらの代謝変化が TCR シグナル強度に基づく $\gamma\delta$ T 細胞への選択的分化に影響する可能性が示唆された。加えて、強い TCR シグナルによって分化する iNKT 細胞分化に関与する遺伝子である promyelocytic leukemia zinc finger (PLZF) の発現が $\gamma\delta$ T 細胞分化促進とともに上昇していることがわかった。

【考察】

PLZF は NKT 細胞分化において重要な遺伝子であるが、NKT-like な $\gamma\delta$ T 細胞 ($\gamma\delta$ iNKT 細胞) の分化にも重要である。 $\gamma\delta$ T 細胞による腫瘍への効果は抗腫瘍性のものと腫瘍促進性のものが報告されているが、Innate-like T 細胞の一種で

ある $\gamma\delta$ NKT細胞は抗腫瘍作用をもつ。そのため、*Flcn*欠損によって選択的な分化が誘導できれば、そのメカニズムに基づく $\gamma\delta$ T細胞抗腫瘍免疫が期待される。*Flcn*欠損によって分化した $\gamma\delta$ T細胞を用いて、腫瘍細胞への効果をマウスを用いた同種移植実験などによって今後検証する必要がある。

【臨床的意義・臨床への貢献度】

FLCN抑制に基づく抗腫瘍性 $\gamma\delta$ T細胞の選択的な分化誘導方法は、 $\gamma\delta$ T細胞を用いた腫瘍免疫療法において抗腫瘍効果を高める戦略として有用であることなどが期待される。

【参考・引用文献】

1. Yang K, et al. Metabolic signaling directs the reciprocal lineage decisions of $\alpha\beta$ and $\gamma\delta$ T cells. *Sci Immunol*. 2018 Jul 6;3(25)
2. Baba M, et al. Folliculin Regulates Osteoclastogenesis Through Metabolic Regulation. *J Bone Miner Res*. 2018 Oct;33(10):1785-1798.
3. Baba M, et al. Loss of Folliculin Disrupts Hematopoietic Stem Cell Quiescence and Homeostasis Resulting in Bone Marrow Failure. *Stem Cells*. 2016 Apr;34(4):1068-82.
4. Tai-Nagara I, et al. Blood and lymphatic systems are segregated by the FLCN tumor suppressor. *Nat Commun*. 2020 Dec 9;11(1):6314.
5. Napolitano G, et al. A substrate-specific mTORC1 pathway underlies Birt-Hogg-Dubé syndrome. *Nature* 2020 Sep;585(7826):597-602.
6. Li Y, et al., The Dual Roles of Human $\gamma\delta$ T Cells: Anti-Tumor or Tumor-Promoting. *Front Immunol*. 2021 Feb 16;11:619954.