

## ナチュラルキラー細胞のウイルス感染への免疫記憶を制御する分子を発見

ウイルス感染細胞を殺す重要な免疫細胞の一つであるナチュラルキラー（NK）細胞について、その細胞質内に存在する Themis2 という分子が、ウイルス抗原を記憶し、より強力な殺傷能力を持つ免疫記憶 NK 細胞への分化と、その機能を制御していることを発見しました。

人類の歴史において、ウイルス感染症は、ヒトの生命を脅かす最も重大な病気の一つであり続けています。ナチュラルキラー（NK）細胞は、ウイルス感染細胞を殺す役割を持つ免疫細胞ですが、体内に一度侵入したウイルスを記憶して長い間体の中で生存し、ウイルスが再度侵入した際に強力に殺傷できる免疫記憶 NK 細胞に分化することはできないと、これまで考えられてきました。最近、この定説に反して、NK 細胞にもウイルス抗原を記憶する能力があり、より強力な殺傷能力を持つ免疫記憶 NK 細胞に分化することが分かってきました。しかし、そのメカニズムについては、まだ十分に解明されていませんでした。

本研究では、NK 細胞の細胞質内に存在する Themis2 という分子が、免疫記憶 NK 細胞への分化とその機能を制御することを発見しました。Themis2 を欠損した NK 細胞は、野生型 NK 細胞に比べて、サイトメガロウイルス感染後に免疫記憶 NK 細胞により効率良く分化でき、また、Themis2 を欠損した免疫記憶 NK 細胞は、サイトメガロウイルス感染細胞をより強力に殺すことも分かりました。

本研究により、Themis2 を標的として免疫記憶 NK 細胞の分化や機能を強化することによる、新しいウイルス感染症治療薬を開発できる可能性が示されました。

### 研究代表者

筑波大学医学医療系

澁谷 彰 教授

筑波大学生存ダイナミクス研究センター

鍋倉 宰 助教

## 研究の背景

高等動物であるヒトは、病原微生物に対する生体防御機構として、極めて精緻に統合された免疫システムを築き上げてきました。ヒトの進化と生存は感染症との戦いにおける勝利の歴史であったとも言えます。しかしながら、感染症は現代にいたってもなお、人類にとっての最大の脅威であり、ウイルス感染症に対する革新的な予防法や治療法の開発が求められています。

ナチュラルキラー（NK）細胞は、がん細胞やウイルス感染細胞を殺し（細胞傷害活性）、がんやウイルス感染を制御する免疫細胞です。しかし、抗体産生細胞<sup>注1)</sup>のように、体内に一度侵入したウイルスを記憶し、体の中で長期間生存し、ウイルスが再度侵入した際に、強力に殺傷する能力のある免疫記憶細胞に分化することはできないと、これまで考えられてきました。最近、この定説に反して、NK細胞にもウイルス抗原を記憶する能力があり、より強力な殺傷能力を持つ免疫記憶NK細胞に分化することが分かってきましたが、そのメカニズムについては、まだ十分には解明されていませんでした。

## 研究内容と成果

まず、サイトメガロウイルス<sup>注2)</sup>感染のマウスモデルを用い、NK細胞が免疫記憶NK細胞に分化する時に増加する分子を、網羅的遺伝子発現解析によって探索し、Themis2という分子を発見しました。野生型およびThemis2遺伝子欠損マウスにおける、NK細胞の免疫記憶NK細胞への分化を比較したところ、サイトメガロウイルス感染後、Themis2を欠損するNK細胞は、野生型NK細胞よりも効率良く免疫記憶NK細胞に分化しました（図1）。また、Themis2を欠損する免疫記憶NK細胞は、ウイルス感染細胞に対し、未感作<sup>注3)</sup>のNK細胞や、野生型免疫記憶NK細胞よりも、ウイルス感染細胞に対して強い細胞傷害活性を示すとともに（図2）、サイトメガロウイルスの再感染に対し、野生型記憶NK細胞よりも強い増殖能を示すことが分かりました（図3）。さらに、Themis2欠損免疫記憶NK細胞を未感染マウスに移入すると、サイトメガロウイルス感染に対して強いウイルス排除能を示しました（図4）。加えて、Themis2は、細胞質で免疫記憶NK細胞の細胞傷害活性や増殖に関するシグナル伝達を抑えるだけでなく、転写因子<sup>注4)</sup>Zfp740と結合し、免疫記憶NK細胞の生存に関与する遺伝子発現を制御することが明らかになりました（図5）

## 今後の展開

本研究により、Themis2がNK細胞の免疫記憶NK細胞への分化や、その機能を抑えていることが、初めて示されました。Themis2を標的として、免疫記憶NK細胞の分化や機能を増強し、ウイルス感染症をより良く制御できる可能性があります。また、NK細胞はがん細胞も強力に殺傷する能力を持つことから、NK細胞の活性を増強させるがん免疫療法への応用も考えられます。

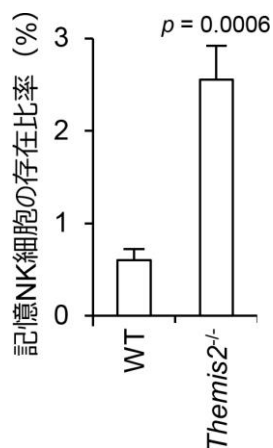


図1 サイトメガロウイルス感染1か月後の、脾臓における野生型 (WT)、および Themis2 を欠損する (*Themis2*<sup>-/-</sup>) 免疫記憶 NK 細胞の存在比率。

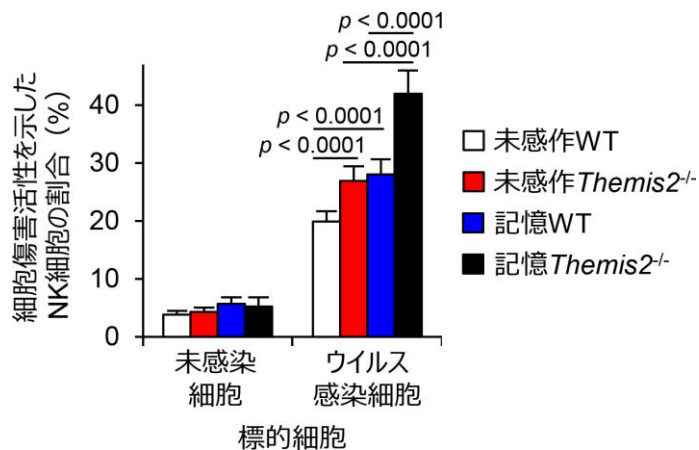


図2 ウイルス感染細胞に対する、野生型 (WT) 未感作 NK 細胞、Themis2 を欠損する (*Themis2*<sup>-/-</sup>) 未感作 NK 細胞、WT 免疫記憶 NK 細胞、*Themis2*<sup>-/-</sup>免疫記憶 NK 細胞の細胞傷害活性。

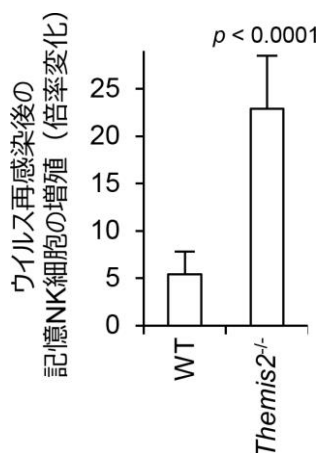


図3 サイトメガロウイルス再感染後の、脾臓における野生型 (WT)、および Themis2 を欠損する (*Themis2*<sup>-/-</sup>) 免疫記憶 NK 細胞の増殖。

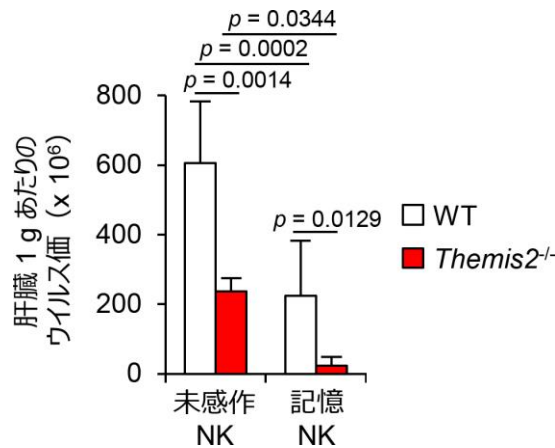


図4 野生型 (WT) 未感作 NK 細胞、および *Themis2* を欠損する (*Themis2*<sup>-/-</sup>) 未感作 NK 細胞、WT 免疫記憶 NK 細胞、*Themis2*<sup>-/-</sup>免疫記憶 NK 細胞を移植されたマウスに対し、サイトメガロウイルスを感染させた後の肝臓のウイルス価。

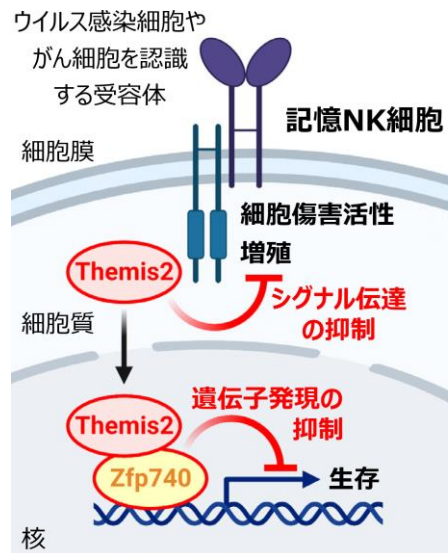


図5 本研究成果の概要図。Themis2 は、細胞傷害活性や増殖を制御するシグナル伝達を抑えるとともに、転写因子 Zfp740 と結合して生存に関する遺伝子発現を制御する。

### 用語解説

注1) 抗体産生細胞

免疫細胞の一種である B 細胞が、抗原に出会った後に分化する、抗体を作り出すことに特化した細胞。

注2) サイトメガロウイルス

ヘルペスウイルス属のウイルスの一種。免疫系が不完全な胎児や、免疫不全状態（骨髄移植・臓器移植・AIDS・免疫抑制療法を受けた患者）ではウイルス増殖による臓器障害を引き起こすことがある。

注3) 未感作

病原体や抗原に出会っておらず、刺激を受けたことのない細胞の状態。

注4) 転写因子

遺伝子発現を開始、または調節（活性化、および抑制）するのに必要なタンパク質を表す総称。

## 研究資金

本研究は、文部科学省科学研究費助成事業、国立研究開発法人科学技術振興機構（JST）創発的研究支援事業、特定非営利活動法人日本免疫学会若手免疫学研究推進事業、国立大学法人筑波大学研究力強化のための令和3年度特別支援シーディングプログラム、筑波大学研究基盤支援プログラムの支援を受けて行われました。

## 掲載論文

- 【題名】 Themis2 regulates natural killer cell memory function and formation  
(Themis2 はナチュラルキラー細胞記憶の機能と形成を制御する)
- 【著者名】 Tsukasa Nabekura、Elfira Amalia Deborah、Saeko Tahara、Yuya Arai、Paul E. Love、Koichiro Kako、Akiyoshi Fukamizu、Masafumi Muratani、Akira Shibuya
- 【掲載誌】 Nature Communications
- 【掲載日】 2023年11月8日
- 【DOI】 10.1038/s41467-023-42578-8

## 問合わせ先

### 【研究に関すること】

澁谷 彰（しぶや あきら）

筑波大学医学医療系 教授／革新的創薬開発研究センター センター長

Tel：029-853-3474

E-mail：ashibuya@md.tsukuba.ac.jp

URL: <http://immuno-tsukuba.com>

### 【取材・報道に関すること】

筑波大学広報室

TEL: 029-853-2040

E-mail: kohositu@un.tsukuba.ac.jp