



PRESS RELEASE

2022年5月20日

報道関係者 各位

DNA が傷ついたときに起こる新しい免疫応答の仕組みを解明
～これまで謎に包まれていた DNA 損傷後の HLA Class I 提示機構が明らかに～

分野：分子生物学、がん研究、慢性炎症、アレルギー疾患

キーワード：DNA 損傷、DNA 修復、シグナル伝達、免疫応答、HLA Class I

群馬大学未来先端研究機構、内分泌代謝・シグナル学研究部門の柴田淳史准教授（責任著者）と内原脩貴博士研究員（筆頭著者）、九州大学大学院医学研究院応用幹細胞医科学部門・堅田明子助教、九州大学アイソトープ統合安全管理センター・山内基弘准教授を中心とした国際共同研究チームが、DNA が傷ついたときに起こる新しい免疫応答の仕組みを明らかにし、その研究成果が Molecular Cell 誌（Cell 姉妹紙）に掲載されました。抗原提示を行うことで免疫を活性化する役割を持つ HLA Class I¹ が、DNA 損傷に応答することは知られていましたが、どのような仕組みで HLA Class I が細胞表面に提示されるかはこれまで不明でした。今回の研究では、最新の分子生物学的技術を駆使することで、その仕組みを一つ一つ紐解き、DNA 損傷後の HLA Class I 提示機構の謎を世界に先駆けて明らかにしました。DNA 損傷は生体内の様々な場面で生じることから、今回の研究により、HLA Class I が関わる、がん・慢性炎症・自己免疫疾患・アレルギー疾患などの病気の予防法や治療法の開発につながることを期待されます。

研究の成果

細胞は様々なストレス環境下において、損傷と修復を繰り返しながら生存しています。実際、人が生活する中で、放射線や紫外線、炎症や老化環境における酸化ストレスが、人体の DNA を傷つけてしまうことが知られています。一方で、がん治療においては、放射線や化学療法剤を使って意図的にがん細胞に DNA 損傷を与えることで、がん細胞を殺傷します。このように DNA 損傷は様々な場面で生じ、また活用されています。

2006 年、Reits らにより、放射線照射がヒトの主要組織適合性複合体（MHC; Major Histocompatibility Complex）として知られる HLA Class I を細胞膜に提示させることを報告しました。HLA Class I は細胞膜上に抗原を提示します。免疫細胞である T 細胞は、自身の細胞膜上に存在する T 細胞受容体を使って、HLA 上に提示された抗原を認識して下流の免疫シグナルを活性化させます。つま

り、放射線照射を受けた細胞は、HLA Class Iによる抗原提示を介してT細胞を活性化すると考えられています。まず我々は、放射線が特別であるのか、または放射線が誘発するDNA損傷、特にDNA二本鎖切断がHLA Class Iの提示を誘導しているのかを明らかにするため、DNA二本鎖切断を誘導する化学療法剤や制限酵素を使ってHLA Class Iの誘導の有無を検討しました。その結果、DNA損傷誘導剤の種類を問わず、DNA二本鎖切断が発生することで、その24-48時間後にHLA Class Iの細胞膜への提示が増加することを見出しました。これらの結果から、我々はDNA損傷によって誘導されるHLA Class Iの提示を「DNA damage-induced HLA (di-HLA)提示」と名付けました(図1)。

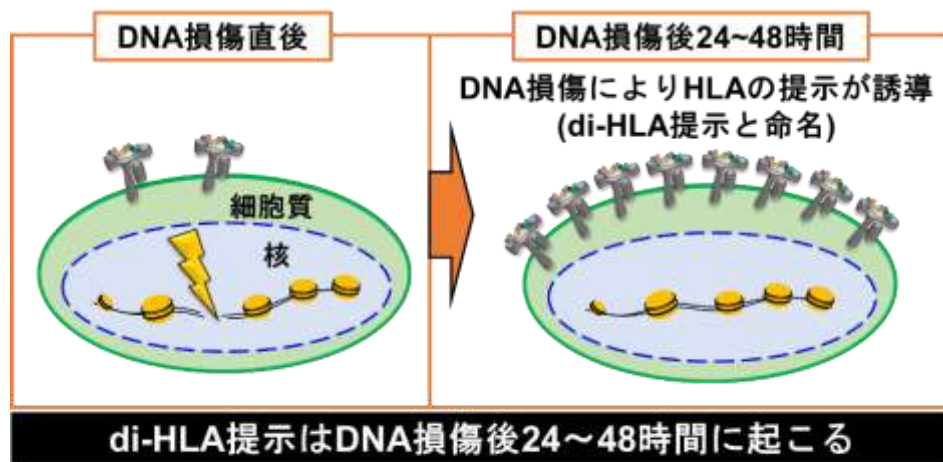
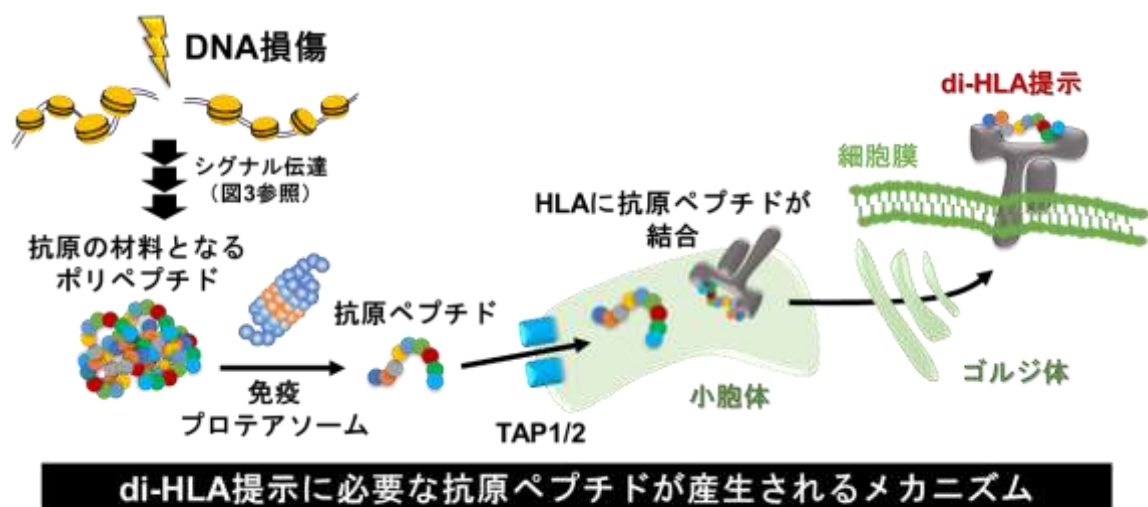


図1. DNA損傷によるHLA Class Iの提示

次に、di-HLA提示が抗原に由来しているかどうかを明らかにするため、細胞内の抗原産生に必要な免疫プロテアソーム²および小胞体トランスポーターTAP1/TAP2の依存性を検討しました。その結果、免疫プロテアソームまたはTAP1/TAP2が欠損した細胞ではdi-HLA提示が起きなかったことから、DNA損傷後に生み出される抗原がdi-HLAの提示に必要なであることを証明しました(図2)。



di-HLA提示に必要な抗原ペプチドが産生されるメカニズム

図2. 抗原ペプチド産生を介したdi-HLAの提示

次に我々は、様々な仮説と検証を重ねていく中で、一つのアイデアとして、抗原の産生が mRNA の品質管理機構である nonsense mediated decay (NMD)³ と関連しているのではないかと考え、その検証を行いました。その結果、NMD に先立って起きるパイオニアラウンド翻訳⁴が、di-HLA 提示における抗原の産生に必要であることを突き止めました。

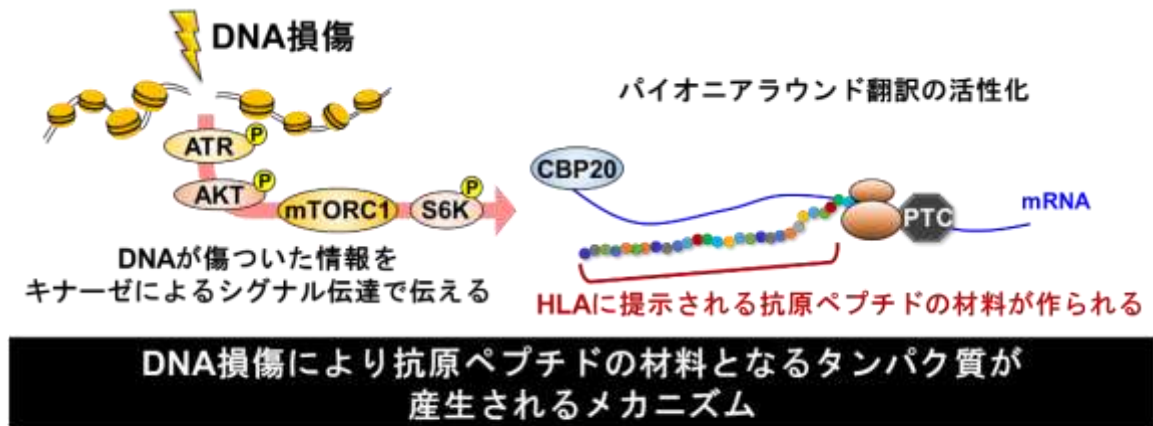


図3. パイオニアラウンド翻訳を介したdi-HLAの提示

これらの結果をサポートするように、DNA 損傷に伴っておきるシグナル伝達が、ATR⁵ から AKT、AKT から mTORC1、mTORC1 から S6K へとリン酸化を通じて活性化させることを明らかにしました (図 3)。さらに RNA-seq⁶ を用いたパイオインフォマティクス解析から、DNA 損傷後に NMD が促進されること、つまり DNA 損傷がパイオニアラウンド翻訳を活性化することを裏付ける結果を得ました。また RNA-seq にて得られた結果から、パイオニアラウンド翻訳由来の抗原が有する HLA Class I への結合能と免疫原性を解析した結果、パイオニアラウンド翻訳由来のペプチドは HLA Class I によって抗原として提示され、T 細胞を活性化するという結果を得ました (図 3)。以上の結果から、長く不明であった DNA 損傷後に起こる HLA Class I 提示までの詳細な分子機構が明らかになりました (図 4)。

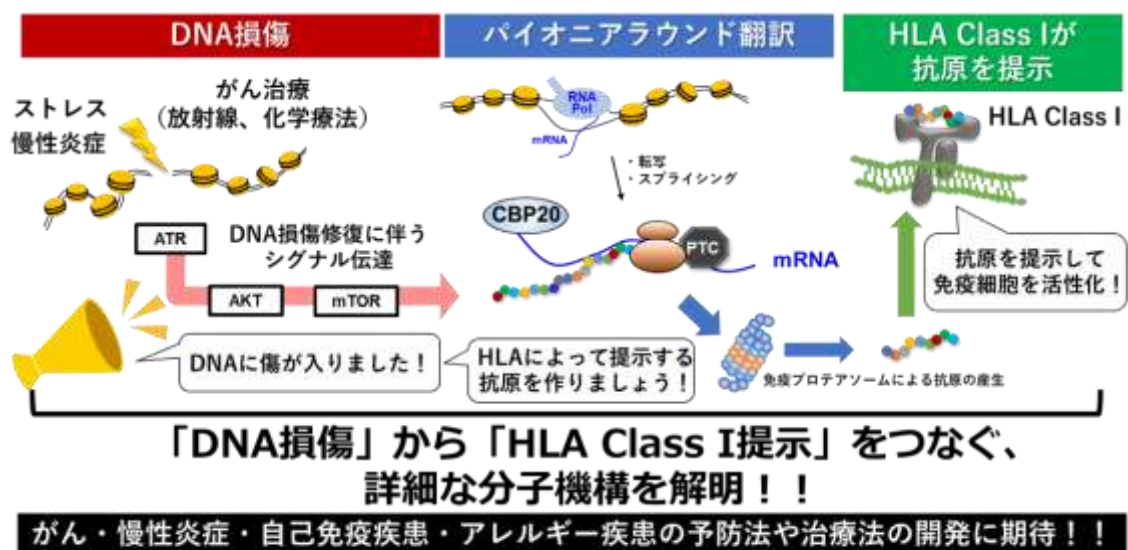


図4. DNA損傷によるHLA Class I提示の分子機構

がん治療において、放射線治療を筆頭に、シスプラチンなどの多くの化学療法剤は、癌細胞に DNA 損傷を引き起こすことで癌細胞を殺傷します。一方で、DNA 損傷系の癌治療が DNA 損傷だけではなく患者の免疫活性化を介して癌治療を殺傷する可能性が報告されていますが、その詳細は未だ多くが明らかになっていません。本研究では、DNA 損傷を使ったがん治療時の重要な免疫応答の一つである HLA Class I の抗原提示の分子メカニズムを明らかにすることができました。これらの分子メカニズムを一つ一つ明らかにすることで、DNA 損傷誘導系のがん治療と、免疫治療を合わせた新しいがん治療法の開発が期待されます。また一方で、異常な HLA Class I の活性化は慢性炎症・自己免疫疾患・アレルギー疾患にも関わることから、これらの疾患に関しても、今回明らかにした分子メカニズムを標的とした新しい予防法・治療法の開発が期待されます。

掲載情報

本研究成果は、2022 年 5 月 19 日付の「Molecular Cell」の電子版に掲載されます。

タイトル : DNA Damage Promotes HLA Class I Presentation by Stimulating a Pioneer Round of Translation-Associated Antigen Production

筆者 : Yuki Uchihara, Tiara Bunga Mayang Permata, Hiro Sato, Reika Kawabata-Iwakawa, Sayako Katada, Wenchao Gu, Sangeeta Kakoti, Motohiro Yamauchi, Reona Kato, Soehartati Gondhowiardjo, Naoki Hosen, Takaaki Yasuhara, and Atsushi Shibata* *責任著者

雑誌名 : Molecular Cell

なお、本研究は、科学研究費助成事業（JP17H04713, JP20H04879, JP20K21536, JP21H05504, JP21H03596）、公益財団法人 武田科学振興財団、公益財団法人 住友財団、公益財団法人 サントリー生命科学財団、公益財団法人 小林がん学術振興会、公益財団法人 がん研究振興財団、公益財団法人 群馬健康医学振興会、公益財団法人 上原記念生命科学財団、公益財団法人 アステラス病態代謝研究会、公益財団法人 かなえ医薬振興財団、公益財団法人 安田記念医学財団、公益財団法人 中島記念国際交流財団、群馬大学重点支援プロジェクト G3、放射線災害・医科学研究拠点 共同利用・共同研究、がん研究開発（2021-A-8）の助成を受け、行われました。

* 米国東部夏時間 5 月 19 日午前 11 時（日本時間で 5 月 20 日午前 0 時）以前の公表は禁じられています。

【用語説明】

[用語 1] HLA Class I：基本的に全ての有核細胞に発現している膜タンパク質である。主に 9~11 個のアミノ酸から構成される抗原ペプチドを細胞膜上に提示する。ウイルスやがん特異的抗原などの非自己由来のペプチドが提示された場合、細胞傷害性 T 細胞の細胞膜に存在する T 細胞受容体により認識され、T 細胞が活性化する。

[用語 2] 免疫プロテアソーム：標準プロテアソームの $\beta 1$ および $\beta 2$ 、 $\beta 5$ サブユニットが、 $\beta 1i$ (LMP2)および $\beta 2i$ (MECL-1)、 $\beta 5i$ (LMP7) に置換されたアイソフォームが免疫プロテアソームである。高いキモトリプシン様活性を持ち、HLA class I に結合しやすいポリペプチドを産生する。

[用語 3] NMD (Nonsense-mediated mRNA decay)：パイオニアラウンド翻訳の過程で検知された異常な mRNA を取り除くための機構。最後のスプライシングジャンクションよりも 50~55 nt 以上上流に未成熟終始コドン⁷が存在した場合、この異常な mRNA はパイオニアラウンド翻訳で検知され、NMD により分解される。NMD では、SMG1 や UPF1 などの分子が主要な役割を担う。

[用語 4] パイオニアラウンド翻訳：転写された mRNA が最初に受ける翻訳。新規に合成された mRNA の 5'端のキャップ構造には、CBP20 と CBP80 から構成されるキャップ結合複合体が結合している。パイオニアラウンド翻訳により mRNA の品質管理が行われる。mRNA に異常がなかった場合、キャップ結合タンパク質が eIF4E に置き換わり、定常状態の翻訳が開始される。

[用語 5] ATR：PI3K 関連キナーゼファミリーに属するセリン/スレオニンキナーゼである。DNA 損傷修復時に形成される一本鎖 DNA に反応して活性化され、DNA 損傷修復シグナル伝達を開始する。

[用語 6] RNA-seq：細胞内に存在する RNA の塩基配列情報を次世代シーケンサーにより解読し、転写産物の発現レベルを調べる方法。

【研究者からのコメント】

(柴田) DNA 損傷は体内の様々な場面で生じています。細胞はその傷を直そうすると同時に、体中に傷ついた細胞がいることを伝える機能があります。その一つの反応として、HLA Class I を使った抗原提示の応答があったのですが、長くその分子機構は分かっていませんでした。科学の世界では、「技術の進捗」と「斬新なアイデア」、この二つが両輪のように循環しながら新しい知見を生み出します。今回はまさにそのケースで、新しい分子生物学的実験技術の発達、特に次世代シーケンスを駆使したデータ解析、そして私たちの DNA 修復の知識や経験から生まれたアイデアにより、非常に難解だった抗原産生のメカニズムを明らかにすることができました。この研究成果が、DNA 損傷、免疫、炎症に関わる医療の発展に繋がればと願っております。また今回の研究は多くの共同研究者に支えられることで実現しました。この場を借りて深く御礼申し上げます。

(内原) 今回の研究では、DNA 損傷や免疫、翻訳などの幅広い専門分野の知識やデータ解析技術が必要とされたため、自分一人の能力では解決困難な様々な難題にぶつかりました。しかし、

多くの先生方にサポートしていただいたおかげで、無事に乗り越えることができ、興味深い発見をすることができました。研究者として成長できたのも、論文として成果をまとめることができたのも多大なご支援なしには実現できなかったと思います。この場を借りて共同研究者の先生方に深く感謝いたします。

【本件に関するお問合せ先】

《研究に関すること》

- ・群馬大学未来先端研究機構 DNA 修復研究室

准教授 柴田淳史

HP: <https://shibataxlab.com/>

TEL : 027-220-7977

E-MAIL : shibata.at@gunma-u.ac.jp

- ・九州大学大学院医学研究院応用幹細胞医科学部門

堅田明子 助教

HP : <https://www.lab.med.kyushu-u.ac.jp/scb/katada/>

- ・九州大学アイソトープ統合安全管理センター

山内基弘 准教授

Email : yamauchi.motohiro.619@m.kyushu-u.ac.jp

《報道に関すること》

群馬大学総務課広報係

TEL:027-220-7010 FAX:027-220-7012

E-mail:s-public@jimu.gunma-u.ac.jp (係共通)

関連リンク

群馬大学

<https://www.gunma-u.ac.jp/>

群馬大学未来先端研究機構

<https://www.giar.gunma-u.ac.jp/>

群馬大学未来先端研究機構ウイルスベクター開発研究センター

<https://synapse.dept.med.gunma-u.ac.jp/vvcenter/>

群馬大学医学系研究科

<https://www.med.gunma-u.ac.jp/index.php>