

T細胞への抗原提示機構

クラス I MHC 拘束性抗原提示機構

Antigen presentation mediated by class I major histocompatibility complex

上野貴将

Key words : 抗原ペプチド, プロセッシング, DRiPs, HLA クラス I, CD8 T細胞

はじめに

我々の免疫系がウイルスなどの感染から身を守ることができるのは、ウイルスに感染した細胞がウイルス由来の小さな蛋白質の断片をその表面に提示するからである。その抗原ペプチドを CD8 T細胞に提示する分子が、MHC クラス I (MHC-I) である。最近、MHC-I は T細胞レセプターのリガンドとしてだけではなく、様々な NK細胞レセプター群のリガンドとして、免疫系に働きかけることがわかってきた。

本稿では、細胞内で産生された蛋白質からの MHC-I 拘束性の抗原提示機構に焦点を絞り、最新の知見を交えて解説する。

1. MHC-I に提示される抗原ペプチドの構造

a. ペプチドはアンカーとなるアミノ酸によって MHC-I と結合している

MHC-I は、MHC-I 重鎖、 β 2 ミクログロブリン、ペプチドの 3 分子で構成される複合体である。細胞表面に発現する MHC-I 分子に結合していたペプチドを精製して構造を解析したところ、ペプチドはウイルスなどの外来性因子由来のものだけでなく、自己由来のものが含まれていた。MHC-I 結合ペプチドは、そのほとんどが 8-11 アミノ酸で構成されており、C 末端と

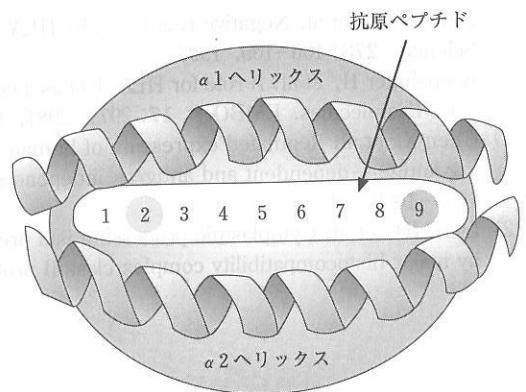


図1 MHC-I と抗原ペプチドの構造模式図

MHC-I 重鎖の 2 本の α ヘリックスに挟まれたところに、抗原ペプチドは埋め込まれて結合している。ペプチドの表面のほぼ 70% は MHC-I と相互作用しており、T細胞レセプターの抗原として認識に果たす領域は 30% ほどにすぎない。HLA クラス I 分子 (ヒトの MHC-I) では、C 末端と 2 番目のアミノ酸がアンカーとなる場合が多い。具体的な例は表 1 を参照のこと。

N 末端近く of 2 カ所に特徴的な構造モチーフをもっていた (図 1)。これを抗原ペプチドのアンカーと呼ぶ。MHC-I とペプチドの複合体の三次元結晶構造解析の結果、ペプチドはアンカー部位で MHC-I のペプチド結合部位に深くもぐりこんでいた。一方、ペプチドの中央部は表面に膨れだして、T細胞レセプター (TCR) との結合に寄与することが明らかとなった¹⁾。

表1 日本人で多くみられる HLA クラス I アリルとその結合ペプチドモチーフ

	遺伝子 頻度 (%)	アンカーとなるアミノ酸								
		1	2	3	4	5	6	7	8	9
HLA-A*0201	10.6		L M							V L
HLA-A*1101	11.1		V I F Y							K
HLA-A*2402	32.7		Y							I L F
HLA-A*3303	12.8		A I L F							R
HLA-B*3501	7.8		P							Y F M L
HLA-B*4403	12.2		E							F Y
HLA-B*5101	7.0		A P G							F I
HLA-B*5201	10.4		Q							I V

遺伝子頻度は、日本人を基にしたもので、文献²⁾から抜粋した。
ペプチドのモチーフは、文献³⁾のデータを基に作成した。

b. 日本人に多い MHC-I ハプロタイプの結合ペプチドモチーフ

ヒトの MHC-I は、HLA クラス I 分子 (human leukocyte antigen class I: HLA-I) である。HLA-I は非常に多型性の高い遺伝子座で、2004 年 10 月現在データベース (<http://www.ebi.ac.uk/imgt/hla/>) に登録されているアリル数は 1,156 に上る。HLA-B アリルが最も多型性の高い遺伝子座でアリル数は 617 である。

このうち、日本人に頻度の高い HLA-I の結合ペプチドモチーフを表 1 に示す。HLA-A3, A11, A31, A33 や HLA-B7, B35, B51 などのアリルは、結合ペプチドのモチーフを共有しており HLA supertype と呼ばれる。こうしたハプロタイプでは、同一の抗原ペプチドが異なった HLA 分子によって提示され、CD8 T 細胞に認識されることが知られている⁴⁾。

2. 抗原ペプチドのプロセッシングと MHC-I への結合

a. 抗原ペプチドのプロセッシング

細胞内の蛋白質は、ユビキチン化されたのちプロテアソームにより分解される。プロテアソームで分解されたペプチドの C 末端は、疎水性のアミノ酸か正電荷をもつアミノ酸であり、興味深いことにちょうど抗原ペプチドの C 末端アンカーに一致している。プロテアソームによるプロセッシングの詳細は、本書「抗原プロセッシングの機構」を参照されたい。分解された

ペプチドは、抗原処理関連トランスポーター (transporters associated with antigen processing: TAP) によって小胞体に運ばれて MHC-I と結合し、細胞表面に提示される (図 2)。最近、細胞質で抗原ペプチドのプロセッシングにかかわるプロテアソーム以外のプロテアーゼが明らかになってきた。例えば、leucine aminopeptidase, bleomycin hydrolase, puromycin-sensitive aminopeptidase, thimet oligopeptidase, tripeptidyl peptidase II (TPP II) などである⁵⁾。HLA-A3 拘束性の HIV-1 Nef 蛋白質由来のペプチドのプロセッシングは、プロテアソーム阻害剤を作用させても全く影響されないことから、新しいプロテアーゼ経路として TPP II による抗原ペプチドのプロセッシングが明らかとされた⁶⁾。興味深いことに、こうしたプロテアーゼは細胞質で抗原ペプチドのプロセッシングに働くと同時に、プロテアソーム分解産物を更にくさく分解することで、MHC-I に提示される抗原ペプチド量を少なくする方向にも働いている⁵⁾。

b. 抗原ペプチドの小胞体への輸送と MHC-I への結合

プロテアソームやアミノペプチダーゼで分解されたペプチドは、TAP によって小胞体に輸送される。興味深いことに TAP による輸送は、MHC との結合にちょうどよい 10 アミノ酸前後の短いペプチドよりも、15 アミノ酸程度の長いペプチドの方が効率がよい。この謎を解く分

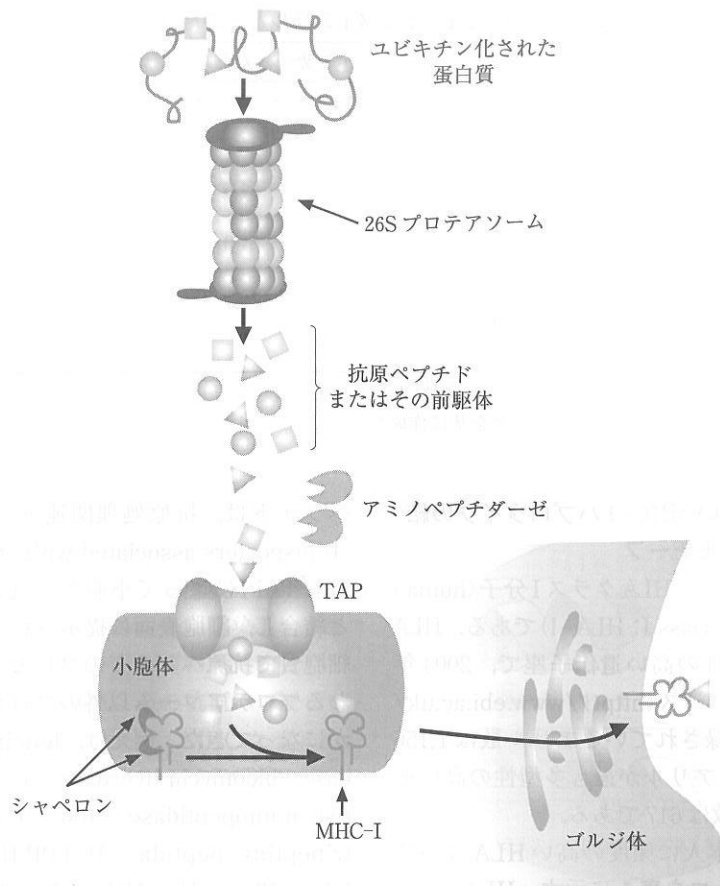


図2 蛋白質分解から MHC-I による抗原提示の過程

ユビキチン化された蛋白質はプロテアソームによってペプチドに分解される。この分解過程では幾つかのアミノペプチダーゼも関与する。ペプチドは TAP によって小胞体に輸送され、MHC-I に結合する。このとき数々のシャペロン分子やペプチドの N 末端を削るアミノペプチダーゼが作用する (図 3 参照)。ペプチドを結合した MHC-I はゴルジ体を経由して細胞表面に運ばれ、CD8 T 細胞に対して抗原提示を行う。(文献⁵⁾より改変)

子機構が最近明らかにされた。小胞体の中で抗原ペプチドの N 末端をちょうどよい大きさにまで短くするアミノペプチダーゼ (endoplasmic reticulum aminopeptidase 1: ERAP-1) が発見されたのである^{7,8)}。

TAP によって小胞体に運ばれた抗原ペプチドは、MHC-I peptide-loading complex と呼ばれる MHC-I とシャペロン分子の複合体 (図 3) の働きで、MHC-I と結合する。この複合体は MHC-I 分子のほかに、tapasin, calreticulin, ERp57 といった小胞体で働くシャペロン分子で構成される。この複合体は tapasin を介して

TAP の近傍に位置していると考えられている。tapasin は、ペプチドの選別すなわち、新たに現れたより結合力の強いペプチドと交換する反応にも関与すると考えられている⁹⁾。そして、抗原ペプチドと安定な複合体を形成した MHC-I 分子のみが、この複合体から離れ、ゴルジ体を経由して細胞表面に提示される。

3. 抗原ペプチドの生成効率

a. 抗原ペプチドの原料

抗原ペプチドの原料となる蛋白質は、細胞内で使い果たされて古くなった蛋白質が分解され

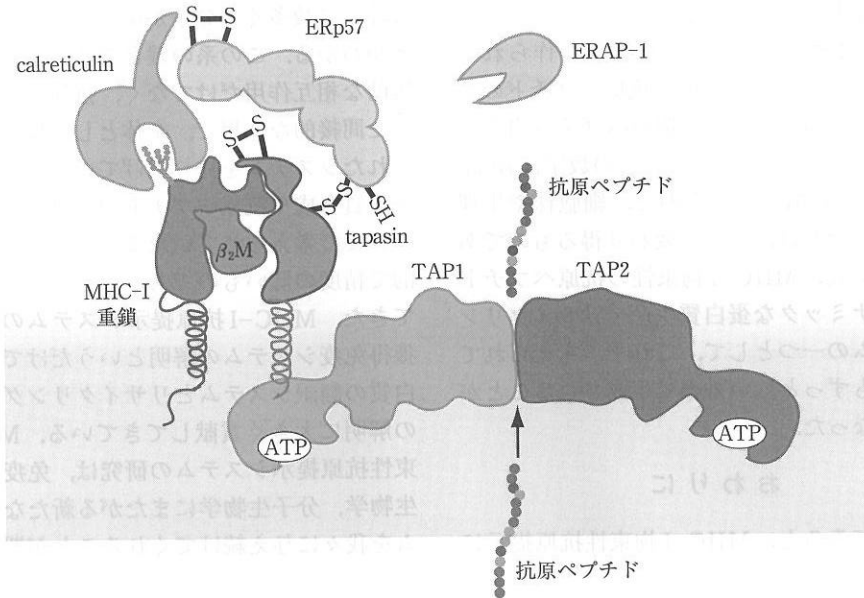


図3 MHC-Iにペプチドを積載する複合体(MHC-I peptide-loading complex)

TAPによって小胞体に運ばれたペプチドをMHC-Iに載せる過程では、小胞体に存在する様々なシャペロン分子が関与している。例えば、tapasin, calreticulin, ERp57である。β2M, tapasin, calreticulin, TAPなどはMHC-Iと抗原ペプチド複合体の生成に必須な分子で、これらのうち1つの分子でも欠損させた細胞やマウスではMHC-I拘束性の抗原提示は行われない。(文献⁹⁾より改変)

たものだろうか。最近の研究から、抗原ペプチドの原料は新しく合成されたばかりの蛋白質で、その大部分がリボソームによる翻訳時の欠陥品(defective ribosomal products: DRiPs)であることがわかってきた¹⁰⁾。この中には、リフォールディングに失敗した蛋白質や転写段階で変異が入ったものも含まれると考えられる。これまでリボソームによる翻訳システムは非常に精度の高い分子機械と考えられていたが、実際はその精度はとても低く、新たに合成された蛋白質の約30%はDRiPsであることが明らかにされた¹¹⁾。DRiPsはすぐにユビキチン化されてプロテアソームにより分解される。使い古された蛋白質でなく、新たに合成された蛋白質が抗原ペプチドとして提示されることは、ウイルスに感染したときなどにすばやくウイルス由来のペプチドを抗原として提示できるという利点があるのかもしれない。

また、抗原ペプチドが蛋白質をコードしていないmRNA領域あるいは異なったフレームの

翻訳産物から生成され、免疫系の自己寛容にかかわることが報告された¹²⁾。更に、MHC-Iに提示されたペプチドの解析から、翻訳後の蛋白質スプライシングの存在が示された¹³⁾。このようにMHC-Iに提示されるペプチドのレパートリーは、遺伝子レベルからの予想を超えた、新たな蛋白質レベルの多様性を明らかにしてくれるかもしれない。

b. 抗原ペプチドの生成効率

MHC-Iに提示される1つの抗原ペプチドを作るのにどの程度の数の蛋白質が必要だろうか。L929細胞を基に、オバルブミンが細胞内で翻訳され、分解されて、抗原ペプチドが生成されるまでの効率が見積もられた¹⁴⁾。600万個のリボソーム分子が、それぞれ1秒当たり5個のアミノ酸を伸張する。80万個のプロテアソームが1分当たり2.2個の蛋白質を分解すると、1秒当たり200万個のペプチドが生成される。ペプチドは細胞質内ではアミノペプチダーゼなどによって速やかに分解されるため、その半減期

は約 5 秒である。ところが、ペプチドが載った MHC-I は 1 秒当たり 150 個程度しか作られていない。すなわち、最終的な抗原ペプチドのプロセッシング効率は、1 万個のペプチド当たり 1-2 個と計算された^{11,14)}。これらの数字は *in vitro* の培養細胞系で得たもので、細胞株や生理的条件が異なれば、大きく変わり得るものである。とはいえ、MHC-I 拘束性の抗原ペプチドは、ダイナミックな蛋白質生産・リサイクリングシステムの一つとして、これまで考えられていたよりもずっと低い効率で生成されることが明らかとなった。

おわりに

こうしてみると、MHC-I 拘束性抗原提示に

は非常に数多くの分子が協調的に働いていることがわかる。この系の鍵となる分子たちは、直接的な相互作用だけでなく、抗原ペプチドを通じた間接的な作用で、全体として驚くほど洗練されたシステムを作り上げている。その一方、蛋白質合成や抗原ペプチドのプロセッシングは、これまで考えられていたよりも、ずっと非効率的で精度の低いものであることが明らかとなってきた。MHC-I 抗原提示システムの研究は、獲得免疫システムの解明というだけでなく、蛋白質の翻訳システムとリサイクリングシステムの解明に大きく貢献してきている。MHC-I 拘束性抗原提示システムの研究は、免疫学、細胞生物学、分子生物学にまたがる新たなパラダイムを我々に与え続けてくれることが期待される。

■ 文 献

- 1) Hennecke J, Wiley DC: T cell receptor-MHC interactions up close. *Cell* 104: 1-4, 2001.
- 2) Tokunaga K, et al: Sequence-based association analysis of HLA class I and II alleles in Japanese supports conservation of common haplotypes. *Immunogenetics* 46: 199-205, 1997.
- 3) Rammensee HG, et al: MHC ligands and peptide motifs: first listing. *Immunogenetics* 41: 178-228, 1995.
- 4) Ueno T, et al: Single T cell receptor-mediated recognition of an identical HIV-derived peptide presented by multiple HLA class I molecules. *J Immunol* 169: 4961-4969, 2002.
- 5) Kloetzel PM: Generation of major histocompatibility complex class I antigens: functional interplay between proteasomes and TPP II. *Nat Immunol* 5: 661-669, 2004.
- 6) Seifert U, et al: An essential role for tripeptidyl peptidase in the generation of an MHC class I epitope. *Nat Immunol* 4: 375-379, 2003.
- 7) Serwold T, et al: ERAAP customizes peptides for MHC class I molecules in the endoplasmic reticulum. *Nature* 419: 480-483, 2002.
- 8) Saric T, et al: An INF- γ induced aminopeptidase in the ER, ERAAP1, trims precursors to MHC class I-presented peptides. *Nat Immunol* 3: 1169-1176, 2002.
- 9) Ackerman AL, Creswell P: Cellular mechanisms governing cross-presentation of exogenous antigens. *Nat Immunol* 5: 678-684, 2004.
- 10) Scubert U, et al: Rapid degradation of a large fraction of newly synthesized proteins by proteasomes. *Nature* 404: 770-774, 2000.
- 11) Yewdell JW, et al: Making sense of mass destruction: quantitating MHC class I antigen presentation. *Nat Rev Immunol* 3: 952-961, 2003.
- 12) Schwab SR, et al: Constitutive display of cryptic translation products by MHC class I molecules. *Science* 301: 1367-1371, 2003.
- 13) Hanada K, et al: Immune recognition of a human renal cancer antigen through post-translational protein splicing. *Nature* 427: 252-256, 2004.
- 14) Princiotta MF, et al: Quantitating protein synthesis, degradation, and endogenous antigen processing. *Immunity* 18: 343-354, 2003.