

Lecture

解 説



抗原ペプチドの寸法合わせをする プロテアーゼ*

上 野 貴 将**

Key Words : MHC, peptide, antigen, ERAP1, ERAAP

はじめに

われわれ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、ウイルスの感染した細胞がウイルス由来の蛋白質の小さな断片をその表面に提示するからである。この抗原ペプチドの提示過程の最終ステップに関与するプロテアーゼが、最近3つのグループから相次いで報告された^{1)~3)}。そこで、こうした最近の知見を交えて、主要組織適合性抗原(major histocompatibility complex : MHC)クラスI分子による抗原提示の仕組みを解説する。

MHCクラスI分子による T細胞への抗原提示

MHCクラスI分子は、細胞核を有するほぼすべての細胞表面に存在する蛋白質で、その溝には小さなペプチドを結合させている。1つの細胞上にはおおよそ10,000以上の異なるペプチドが提示されていると考えられている。提示されるペプチドは、通常8または9個のアミノ酸で構成されているが、その配列を解析した結果から、これらのペプチドが細胞内にある蛋白質由来することが明らかにされた⁴⁾。細胞がウイルスに感染したり、癌化することによって異なる蛋白質が細胞内で生産されると、MHCクラスI分子にそうした蛋白質由来するペプチドが提示される。細胞傷害性T細胞は、こうして新たに提示された病原体由来のペプチドを認識して、

ウイルス感染細胞を殺傷するなどの免疫反応を起こす。

MHCクラスIはよく知られているようにヒト集団の中で多型性の大きい遺伝子で、ハプロタイプの組合せは無限に近い。その上、T細胞に提示されるペプチドの構造は、MHCクラスI分子の型によって異なるため、個々の人はそれぞれ独自の免疫系を作ることになる。ところが、抗原ペプチドを生成するシステムは、ヒト集団の中ではほぼ均一であり、個々の人がもつMHCに合わせてペプチド生成機構が異なるわけではない。蛋白質のランダムな分解過程で生じた多数のペプチドの中から、たまたまMHC分子の溝に適応したものが、細胞表面に提示されることが10年以上前に明らかにされた⁵⁾。

抗原ペプチドの生成過程

細胞内の蛋白質がペプチドとなってMHCクラスI分子に提示されるまでの過程には、プロテアーゼによる2つの異なる過程が必要である(図1)。まず蛋白質は、細胞質でプロテアソームによる分解を受けて、おおよそ9から15アミノ酸ほどのペプチドとなる。分解後のペプチドのカルボキシ末端は疎水性のアミノ酸(たとえばバリン、ロイシンなど)か正電荷をもつアミノ酸(アルギニンやリジン)である。興味深いことに、MHCクラスI分子に結合するほぼすべてのペプチドは、カルボキシ末端が疎水性または正電荷のアミノ酸であり、MHCとの結合に大きな役割を担う(ア

* A protease that trims MHC ligands to size.

** Takamasa UENO, Ph.D.: 熊本大学エイズ学研究センター[〒860-0811 熊本市本荘2-2-1]; Center for AIDS Research, Kumamoto University, Kumamoto 860-0811, JAPAN

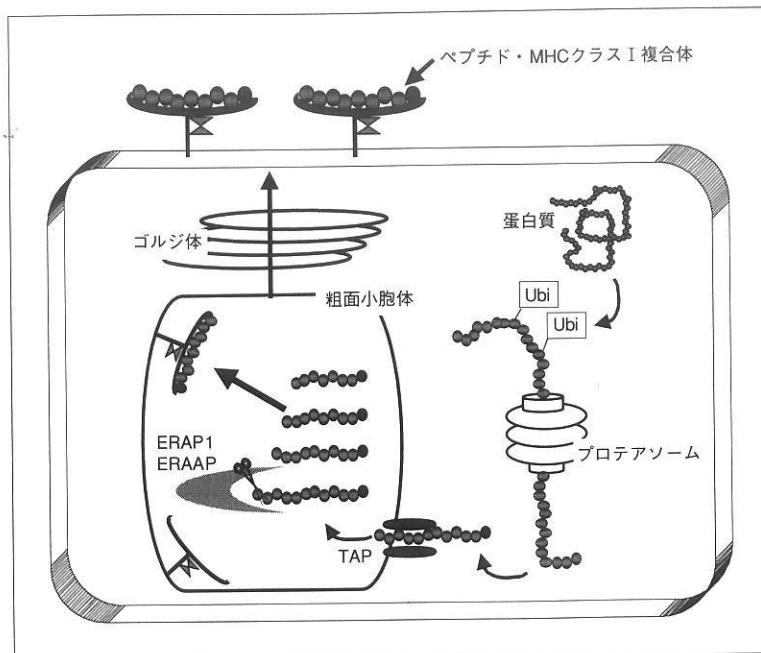


図1 抗原ペプチドがMHCクラスI分子に提示されるまでの過程

細胞内の蛋白質はユビキチン化(Ubi)されるとプロテアソームによって、9から15個のアミノ酸からなるポリペプチドに分解される。そして、ATP駆動型のトランスポーターであるTAPの働きで、粗面小胞体(ER)に運ばれる。ERに運ばれたペプチドは、ERAP1またはERAAPと呼ばれる酵素によってアミノ末端から削られて、最終的には8から9個のアミノ酸からなるペプチドとなる。このうち、MHCクラスI分子の溝に適合する構造をもったペプチドはMHCクラスIに結合し、ゴルジ体を経由して細胞表面に提示される。CD8抗原を細胞表面にもつ細胞傷害性T細胞はこの複合体を抗原として認識して、免疫応答を起こす。

ンカーと呼ばれる)。一部のペプチドはプロテアソームによる分解によって8または9アミノ酸の長さになるかもしれないが、多くの場合はMHCクラスIの溝にぴったりとはまるにはアミノ末端側が長すぎる。プロテアソームで分解されたペプチドは、次にATP駆動型のトランスポーターである*transporter associated with antigen processing*(TAP)によって、粗面小胞体(endoplasmic reticulum: ER)に運ばれる。面白いことに、TAPによる輸送は、MHCの結合にちょうどよい10アミノ酸以下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⁶⁾。ERに運ばれたペプチドは、最後にアミノ末端から削られてMHCクラスI分子との結合にちょうどよい8あるいは9個の長さとなる。この段階で働く酵素が、ERAAPまたはERAP1として最近発見されたアミノエンドペプチダーゼである^{1)~3)}。

新たなプロテアーゼの発見

これまでの研究から、細胞質でプロテアソームに分解された前駆体ペプチドをアミノ末端から削ってMHCクラスIの溝の寸法に合わせせる機構が推察されていたが、その機能を担う分子がみつかっていないかった。いくつかの異なるアミノエンドペプチダーゼがERや細胞質から同定されていたが、どれも抗原提示過程に関わる状況証拠を十分に満足させるものではなかった。最近の3つの報告では、たくさんの細胞からERを採取し、クロマトグラフィーによって蛋白質を精製するという古典的な方法と、干渉性RNA(small interfering RNA: siRNA)を用いたエレガントな方法を組み合わせて、ERAAP(ERAP1)が生体内において直接的に抗原提示に関わることを示した。さらに、MHCクラスIによる抗原提示は、イン

ターフェロン γ によって増強されるが、ERAAP(ERAP1)の発現もまたインターフェロン γ によって増強された。その上、ERAAP(ERAP1)の酵素活性は、基質が9アミノ酸以下の短さになると急激に遅くなるために、結果として8または9アミノ酸の長さのペプチドが蓄積されることも明らかとなった。これまで知られていなかった抗原ペプチド生成の最後の過程は、ERAAP(ERAP1)によって埋められた。

おわりに

こうしてみると、プロテアソーム、TAP、ERAAP(ERAP1)、MHCクラスIなどの抗原提示の鍵となる分子は、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を通じて、全体として驚くほど洗練された効率的なシステムを作り上げていることがわかる。分子レベルでの協同的な適応進化の典型例といえるかもしれない。さらに、MHCクラスI分子にペプチドを載せる過程では、ER内でcalnexinやcalreticulinといったシャベロン分子をはじめとして非常に多くの分子がMHCクラスI分子と複合体を形成して効率化されていることが知られている⁷⁾。いまだこの複合体からアミノエンドペプチダーゼ活性は認められていないが、ERAAP(ERAP1)はこうした複合体の近傍に局在して、協同的に働いているかもしれない。

視点を変えてみれば、ERAAP(ERAP1)は、MHCクラスI分子による抗原提示を通じて、免疫応答に大きな影響を与える可能性を秘めている。このため、自己免疫疾患、腫瘍やウイルス感染症に対する新たな薬剤開発のターゲットとなりうる。たとえば、望ましくないペプチドを提示させなくする、腫瘍免疫を誘発するペプチドをより多く提示させる、あるいはウイルス感染細胞をより強く認識するペプチドを提示させることが、ERAAP(ERAP1)の活性を制御することで可能となるかもしれない。しかしながら、

siRNAによるERAAP(ERAP1)のノックダウンは、エピトープの種類や大きさ、インターフェロン γ 処理により異なる効果を与えている^{1)~3)}。どちらかというと、ERAAP(ERAP1)を阻害すると、提示されるペプチドのレパートリーが変化するという現時点では予測不能な免疫学的効果をもたらすかもしれない。いずれにしろ、ERAAP(ERAP1)を中心とした抗原提示機構の詳細な研究が待たれるところである。

文 献

- 1) Serwold T, Gonzalez F, Kim J, et al. ERAAP customizes peptides for MHC class I molecules in the endoplasmic reticulum. *Nature* 2002; 419: 480.
- 2) Saric T, Chang SC, Hattori A, et al. An IFN- γ -induced aminopeptidase in the ER, ERAP1, trims precursors to MHC class I-preserved peptides. *Nat Immunol* 2002; 3: 1169.
- 3) York IA, Chang SC, Saric T, et al. The ER aminopeptidase ERAP1 enhances or limits antigen presentation by trimming epitopes to 8-9 residues. *Nat Immunol* 2002; 3: 1177.
- 4) Rammensee HG, Friede T, Stevanovic S. MHC ligands and peptide motifs: first listing. *Immuno-genetics* 1995; 41: 178.
- 5) Falk K, Rotzschke O, Rammensee HG. Cellular peptide composition governed by major histocompatibility complex class I molecules. *Nature* 1990; 348: 248.
- 6) Lauvau G, Kakimi K, Niedermann G, et al. Human transporters associated with antigen processing (TAPs) select epitope precursor peptides for processing in the endoplasmic reticulum and presentation to T cells. *J Exp Med* 1999; 190: 1227.
- 7) Cresswell P, Bangia N, Dick T, et al. The nature of the MHC class I peptide loading complex. *Immunol Rev* 1999; 172: 21.