

食べるべきか、食べざるべきか：オートファジーを標的にして記憶免疫応答を増強する

キーワード：ルビコン（RUBCN）、オートファジー、B細胞

研究のポイント

- RUBCN¹⁰⁰というルビコン^{*1}の短いアイソフォーム^{*2}を発見
- RUBCN¹⁰⁰を発現しているB細胞^{*3}では、オートファジー^{*4}が亢進する一方、RUBCN¹³⁰を欠損したB細胞でオートファジーが亢進する
- RUBCN 同士の相反する機能を用いてB細胞の記憶を操作できる可能性がある

オートファジー（自食）は、細胞内の損傷した成分や小器官を分解・再利用する機構であり、生体の様々なシステムにおいて重要な役割を果たしています。免疫系では、オートファジーはB細胞の自己複製とメモリーB細胞およびプラズマB細胞の生存に関与しています。しかし、B細胞においてオートファジーを増強することの効果はよく分かっていません。ルビコン（Rubicon, RUBCN）という蛋白質は、オートファジーを阻害し、脂肪肝、腎線維症、骨粗鬆症、心筋虚血・再灌流障害など様々な病態に影響を与えます。しかし、ルビコンの欠損はメタボリックシンドロームやマウスのセルトリ細胞機能の低下につながります。すなわち、ルビコンには善悪の二面性があり、オートファジーやその他の機能を制御する正確なメカニズムはまだ完全に解明されていません。

大阪大学免疫学フロンティア研究センターの Chao-Yuan Tsai 博士（現 医学系研究科解剖学講座助教）らは、RUBCN¹⁰⁰と呼ばれるルビコンアイソフォーム（isoform）を同定し、その特徴を明らかにしました。一方で、RUBCN¹³⁰を欠損したB細胞（図1）やRUBCN¹⁰⁰を発現しているB細胞では、オートファジーが亢進しました。

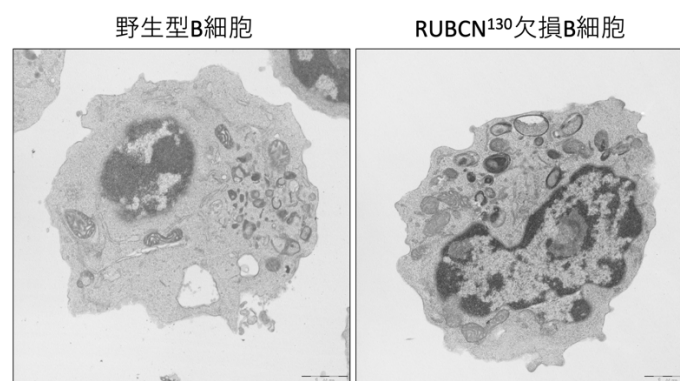


図1. 野生型細胞（左）に比べ、RUBCN¹³⁰欠損B細胞（右）ではオートファジーが亢進している。

(License: CC BY-NC 4.0)

さらに、RUBCN¹³⁰のマウス欠損はオートファジー依存的にメモリーB細胞の生成を促進しました（図2）。つまり、RUBCN¹³⁰は通常オートファジーを抑制し、かつ記憶B細胞の生成を抑制しています。

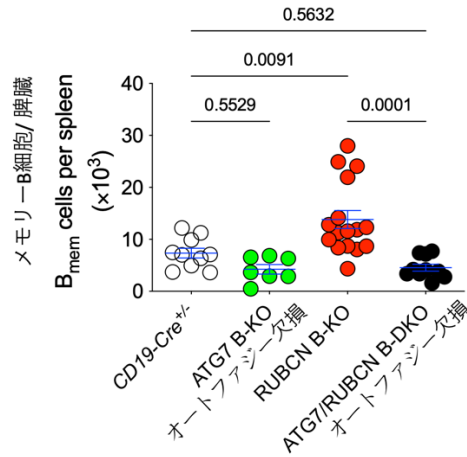


図 2. B 細胞に特異的に RUBCN¹³⁰ を欠損させたマウス (RUBCN B-KO) は、オートファジー依存的なメカニズムにより、より多くのメモリーB 細胞を産生した。CD19-Cre^{+/-}: 野生型; ATG7 B-KO: B 細胞特異的 ATG7 ノックアウト(オートファジー欠損); DKO : ダブルノックアウト (オートファジー欠損)。

重要なのは、RUBCN B-KO マウスでは、オートファジーの上昇が、胚中心形成や細胞生存に影響を与えることなく、胚中心 B 細胞分化の運命を変えることです。

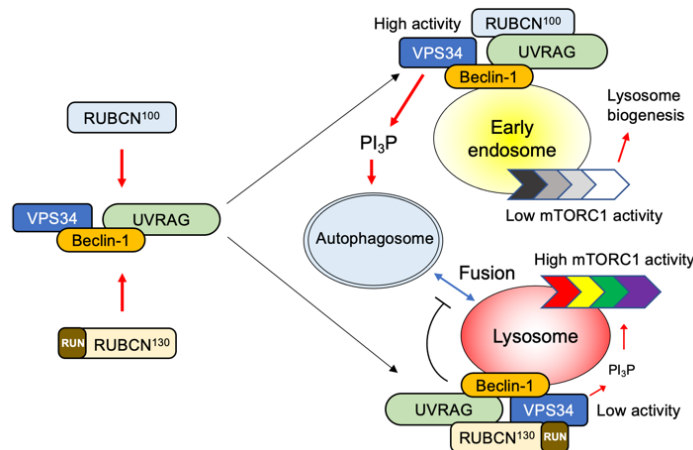


図 3. オートファジーを制御する RUBCN¹⁰⁰ と RUBCN¹³⁰ の機能的相互作用のモデル (License: CC BY-NC 4.0)

ルビコンアイソフォームにおける RUN ドメインの有無は、オートファジーを制御する際のそれぞれの異なる機能を説明する。RUBCN¹⁰⁰-VPS34 複合体は VPS34 活性を増強し、オートファゴソーム形成を促進する。一方、RUBCN¹³⁰-VPS34 複合体は、VPS34 活性とオートファゴソーム-リソソーム融合を阻害することにより、オートファジーを抑制する。さらに、RUBCN¹⁰⁰ は初期エンドソームで mTORC1 を遅延させ、その活性化を遅らせる。まとめると、RUBCN¹⁰⁰ はオートファジーを促進し、RUBCN¹³⁰ は抑制的な役割を担っている。

以上をまとめると、著者らは RUBCN¹⁰⁰ と呼ばれる RUBCN アイソフォームを発見し、2 つの RUBCN アイソフォーム間の相互作用がオートファジーの制御に重要であることを示しました(図 3)。これらのアイソフォームのバランスは、細胞のバランスを維持し、オートファジーと mTORC1 活性を制御するために極めて重要です。RUBCN¹³⁰ の欠損と薬剤によるオートファジーの増強は、メモリーB 細胞の生成を増加させることができます。RUBCN¹⁰⁰ の発見は、RUBCN の機能に関する相反する知見を解決するだけでなく、B 細胞の記憶を操作することにも光を当てるものです。



本研究の概念図

RUBCN¹⁰⁰スティックが "オートファジー" ボールにぶつかり、"B" のボールを "Mem (記憶細胞)" のポケットに入れる。

(GC : 胚中心 ; B : B 細胞 ; PC : 形質細胞 ; Mem : 記憶 B 細胞 ; PB : 抗体産生細胞)

License: CC BY-NC-ND 4.0

用語解説

*¹ ルビコン (Run Domain Beclin-1-Interacting And Cysteine-Rich Domain-Containing Protein; Rubicon, RUBCN) :

オートファジーの制御因子として知られるタンパク質をコードする遺伝子群

*² アイソフォーム (Protein isoform) :

単一遺伝子または遺伝子ファミリーに由来する類似した一連のタンパク質。各アイソフォームは類似した生物学的機能を示すが、一部のアイソフォームで特有 (ときには異なる) 機能が存在する。

*³ B 細胞 (B cell) :

T 細胞と同じリンパ球の一種でリンパ球の約 20~40%を占める。骨髄 (Bone marrow) で産生され骨髄内で分化、成熟する。体内に侵入した病原体の情報を受け取った B 細胞は抗体産生細胞 (Plasma cell プラズマ細胞) と記憶細胞 (Memory cell メモリー細胞) に分かれる。

*⁴ オートファジー (Autophagy 自食) :

細胞が持つ細胞内のタンパク質を分解するための仕組みの一つで、酵母からヒトまで真核生物が持つ機構。細胞内の異常なタンパク質の蓄積を防ぐ、タンパク質のリサイクルを行う、細胞質内に侵入した病原微生物を排除するなど生体の恒常性維持を行う。

論文情報

掲載紙: *Science Signaling* (Sep. 19, 2023 online)

タイトル: Opposing roles of RUBCN isoforms in autophagy and memory B cell generation

著者: Chao-Yuan Tsai*, Shuhei Sakakibara, Yu-Diao Kuan, Hiroko Omori, Maruwa Ali El Hussien, Daisuke Okuzaki, Shiou-Ling Lu, Takeshi Noda, Keisuke Tabata, Shuhei Nakamura, Tamotsu Yoshimori, Hitoshi Kikutani. (*責任著者)

<https://www.science.org/doi/full/10.1126/scisignal.ade3599>