

CD8+ T細胞の代謝の制御は インフルエンザウイルス感染から保護する

Introduction

T細胞は、病原体感染に対する宿主の先天性の免疫応答において重要な役割を果たします。感染の間、naïve細胞からエフェクター細胞そしてメモリー細胞への移行において、宿主T細胞の活性化、増殖、分化は、感染した細胞を根絶するための細胞の要求に応じるために、代謝の応答によって駆動されます。病原体感染に対する宿主T細胞の応答を制御するこれらの代謝のメカニズムは、完全には理解されていません。

病原体感染と戦うための宿主T細胞応答のこの基本的な役割と共に、宿主T細胞活性化のチェックポイントと調節装置を同定することは、感染症の効果的な治療法のための有望な領域となります。Agilent Seahorse XFテクノロジーは、病原体感染に対する代謝的な宿主の先天性免疫応答を計測するために、生きた細胞のリアルタイムでの重要な機能的計測を提供し、先天性のT細胞応答を強化するための治療的ターゲットに対する洞察を提供する可能性があります。

Study results

ミトコンドリア機能を直交アッセイ法で計測するため、XFミトストレステストの有用性を組み合わせて、Champagne et al. は、MCJ/DnaJC15タンパク質 (ミトコンドリア内膜に局在するコシャペロン) がCD8+ T細胞でミトコンドリア呼吸を抑制することを示しました (Figure 1)¹。この自然な抑制がない場合、活性化されたCD8+ T細胞はOXPHOS活性を増強し、エフェクターCD8+ T細胞によるIFN- γ 分泌の増加が導かれました (Figure 2)。

MCJに欠陥があるメモリーCD8+ T細胞も、インフルエンザウイルスに対する保護の増強を示しました。MCJの欠陥は、エフェクターCD8+ T細胞の収縮期における代謝の適応に干渉し、メモリーCD8+ T細胞のより強い抗ウイルス保護活性をもたらしました。この効果は、生存の増加とウイルス量の減少によって示されました (data not shown)。

Conclusion

代謝は、免疫細胞生物学の多くの側面と深く関連があります。免疫細胞機能に関する代謝のプログラムの影響を計測することによって、経路と栄養物質がどのように免疫細胞プロセスに影響を与えるかという洞察が、免疫細胞の運命と機能を調節して制御するための新しい革新的な戦略の

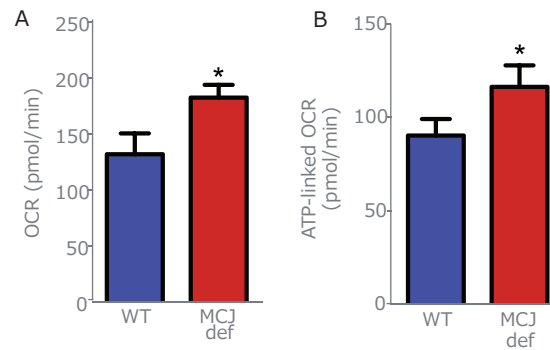


Figure 1. MCJは、naive CD8+ T細胞におけるミトコンドリア呼吸を抑制する。WT (青) とMCJに欠陥があるCD8+ T細胞 (MCJ def, 赤)。新たに単離された細胞の (A) Baseline OCRと(B) ミトコンドリアATP産生に関連したOCRをXFミトストレステストで決定した。

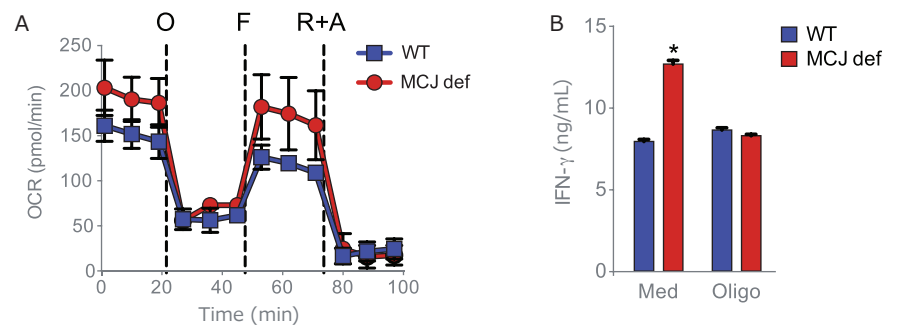


Figure 2. MCJに欠陥があるエフェクターCD8+ T細胞の酸化的リン酸化の上昇は、IFN- γ 分泌を促進する。WT (青) とMCJに欠陥があるCD8+ T細胞 (MCJ def, 赤) は、抗CD3と抗CD28で2日間、活性化させた。(A) ベースラインに12時間静止、およびXFミトストレステストのオリゴマイシン(O)、FCCP(F)、ロテノン+アンチマイシン(R+A)に反応した細胞のOCR。(B) 細胞は活性化の最後の4時間オリゴマイシンでインキュベートし、次に4時間休ませた。上清のIFN- γ はELISAで決定した。

発見を推進させます。本研究からの結果は、MCJがインフルエンザウイルス感染に対するCD8+ T細胞の保護応答を増加させる、有望な治療的ターゲットである可能性を示唆しています。

Reference

1. Champagne, D. P. et al. Fine-Tuning of CD8(+) T Cell Mitochondrial Metabolism by the Respiratory Chain Repressor MCJ Dictates Protection to Influenza Virus. *Immunity* 2016.

●お問合せ先 (Seahorse XFシリーズ 販売店):



プライムテック株式会社

東京都文京区小石川 1-3-25 小石川大国ビル2F
Phone: [東京] 03-3816-0851 [大阪] 06-6310-8077
http://www.primetech.co.jp/ sales@primetech.co.jp

※本文書に記載の製品は、すべて研究・実験用です。
人・動物の診断あるいは治療等の臨床用途に使用することはできません。

●製造元:



DE44273.8037152778
rev02 (202107E)