

自己免疫疾患における翻訳後修飾による T細胞シグナル伝達の調節

松井 幸英^{1)*} 桑原 卓²⁾ 近藤 元就²⁾

¹⁾医療法人社団太公会我孫子東邦病院泌尿器科

²⁾東邦大学医学部免疫学講座

要約：リン酸化等の翻訳後修飾が調節する情報伝達系は、成熟や病原体排除といったT細胞のライフサイクルを制御している。制御の結果、T細胞は排除すべき異物に反応し、他の免疫細胞の機能を調節したり、自身もウイルス感染細胞等を傷害する。T細胞受容体（TCR）からの抗原刺激、CD28などの共刺激分子の刺激およびサイトカイン刺激がT細胞の働きをコントロールする。これらの刺激が協調して免疫応答を正に調節する。自己へのT細胞応答は免疫寛容によって負に制御されている。免疫寛容はT細胞の成熟時から始まりその後継続する。成熟過程でTCRを介した閾値を超えたシグナルは中枢性免疫寛容をもたらす。抗原認識時にCD28経路の刺激が無いと末梢性免疫寛容のアナジーが誘導される。リン酸化シグナルの強度や経路は重要であるが最近、T細胞の情報伝達調節にアセチル化による制御機構が明らかにされた。本稿では情報伝達とT細胞機能を概説する。

東邦医学会誌 68(2)：43-52, 2021

索引用語：T細胞, シグナル伝達, リン酸化, アセチル化, 自己免疫疾患

1. 序 論

生体防御応答で欠かせないT細胞は、免疫応答時の機能や発現分子の違いからCD4 T細胞とCD8 T細胞とに大別できる。CD4 T細胞はマクロファージなどの他の細胞種を活性化して病原体排除を進める。CD8 T細胞はウイルス感染細胞やガン細胞に細胞死を誘導する¹⁾。病原体により活性化したT細胞は、以降の感染に備え記憶細胞として維持される。

抗原やサイトカインの刺激がシグナル伝達分子のリン酸化を誘導して遺伝子発現、細胞運動、および増殖といったT細胞応答として現れる²⁾。リン酸化はその分子機能を切り替えるスイッチとして作用する^{3,4)}。例えば、T細胞受容体（TCR）複合体の細胞質内膜近位領域では、リンパ球特異的に発現するタンパク質チロシンキナーゼLckがCD3 ζ鎖のチロシン（Y）残基をリン酸化することでシグ

ナル伝達カスケードを開始し、他の下流酵素群を活性化する⁵⁾。タンパク質のリン酸化修飾はT細胞機能の調節から切り離せない。加えて最近の研究で、アセチル化修飾によってもシグナル伝達系の制御様式が明らかにされた⁶⁻⁸⁾。例えば、インターフェロン受容体刺激では、リン酸化カスケードが進行すると同時に、細胞質膜に局在する受容体や細胞質に局在するSTATファミリーの転写因子がアセチル化されることが分かっている。このアセチル化はIFNシグナル伝達に不可欠であることも示されている⁷⁾。インターロイキン-2（IL-2）はT細胞の分化と機能に不可欠のサイトカインである。IL-2受容体（IL-2R）刺激によるシグナル伝達分子のアセチル化はT細胞の機能を負に制御する可能性も報告されている⁹⁾。

通常、T細胞は自己成分に反応しない。これは免疫寛容によるものである。免疫寛容に障害があるとTCRを介した自己成分のT細胞応答が起き、自己免疫疾患に至るこ

1) 〒270-1166 千葉県我孫子市我孫子 1851-1

2) 〒143-8540 東京都大田区大森西 5-21-16

*Corresponding Author: tel: 04-7182-8166(内線:816)

e-mail: ym04083@yahoo.co.jp

DOI: 10.14994/tohoigaku.2020-023

受付：2020年9月15日、受理：2020年11月24日

東邦医学会雑誌 第68巻第2号、2021年6月1日

ISSN 0040-8670, CODEN: TOIZAG

とがある^{9,10)}。胸腺での成熟過程にある T 細胞は TCR を生合成する。生合成過程は無作為に進行するため自己反応性 TCR を発現する細胞が現れてしまう。自己成分を認識する TCR は適切な TCR に比べると相対的に強い刺激を入力する。強いシグナルを受け取った場合は自己反応性とされ負の選択により除かれ、成熟過程を全うできない。TCR シグナルの強度が負の選択の指標となっている。負の選択により中枢性免疫寛容がもたらされている。

負の選択機構があるにもかかわらず自己抗原を認識する T 細胞は末梢に存在する。このような T 細胞を抑制するのが末梢性免疫寛容である。末梢性の免疫寛容としてアナジーや制御性 T 細胞による抑制が知られている。T 細胞を活性化するには TCR からの抗原刺激と CD28 による共刺激分子（主に CD80/86）の刺激が必要である。生体内の細胞は自己抗原を提示しうが、正常状態では CD80/86 を発現していないので、仮にこの自己抗原を認識するとしても T 細胞は TCR 刺激だけを受けとる。この場合の T 細胞はアナジーとなる^{11,12)}。一度アナジー状態となった T 細胞は以降で抗原認識しても不応答となる。このように共刺激分子からの情報伝達は T 細胞の調節に重要となる。生体では、自己抗原の提示と同時に CD80/86 を発現し、自己反応性 T 細胞を活性化する場合がある。このようなケースでは、CD28 ファミリーの抑制性受容体である細胞障害性 T リンパ球抗原 4 (CTLA-4) を発現する制御性 T 細胞により、末梢性免疫寛容が誘導される^{11,13,14)}。CTLA-4 は CD28 に比べて CD80/86 に対して高い親和性を持つ。このため CTLA-4 が発現する場合は競争的に CD28 と CD80/86 の結合が抑制される。即ち、制御性 T 細胞は傍らから CD80/86 を CTLA-4 で横取りし、自己抗原を認識してしまった T 細胞の CD28 刺激受容を妨げるのである。結果として T 細胞は十分な共刺激を受け取ることができず活性化されない。PD-1 は別の阻害性受容体として知られている。T 細胞が発現する PD-1 は抗原提示細胞 (APC) が発現する programmed death 1 ligand 1 (PD-L1) と PD-L2 のいずれかをリガンドとして認識する^{11,15)}。PD-1 の細胞質内にはチロシンフォスファターゼが結合しているため、リガンドとの結合はその T 細胞のリン酸化状態をキャンセルする事になる。従って、PD-1/PD-L1 結合の結果、T 細胞は抑制される。このように共刺激分子やチロシンフォスファターゼが鍵となっている。アナジーと制御性 T 細胞による抑制は協調して機能し自己免疫応答を防いでいる。

T 細胞機能の制御不全は自己免疫疾患の原因となる。T 細胞の機能にはリン酸化だけでなくアセチル化も密接に関わっている。本論文では T 細胞のシグナル伝達におけるリン酸化やアセチル化について記述する。また、自己免疫疾患の治療にこれらの修飾が有効な標的になることについ

ても触れる。動物モデルで観察された自己免疫応答とそれに対応する疾患に焦点をあてて説明する。

2. T 細胞のシグナル伝達経路

T 細胞は多種類の受容体を発現し、それらの刺激の総和が T 細胞機能として現れる。なかでも免疫反応に直接的な影響をあたえるものは TCR やサイトカイン受容体である。

2.1. TCR シグナル伝達

T 細胞は、TCR で APC の抗原ペプチド/MHC 複合体を認識すると IL-2 などの免疫メディエーターをコードする遺伝子を発現する¹⁶⁾ (Fig. 1)。抗原を認識した TCR の細胞質領域で最初に生じる反応は Src ファミリータンパク質チロシンキナーゼである Lck の活性化である。CD4 および CD8 の細胞質ドメインに結合した Lck は抗原刺激に応答して活性化し、CD3 分子内の免疫受容体チロシン活性化モチーフ (ITAM) の Y 残基をリン酸化する¹⁷⁾。このリン酸化 Y は ζ -chain-associated protein kinase 70 (ZAP70) のドッキングサイトとなる¹⁸⁾。ITAM へリクルートされた ZAP70 はホスホリパーゼ C (PLC) γ をリン酸化する。PLC γ はホスファチジルイノシトール-4,5-二リン酸 (PIP2) を加水分解し、セカンドメッセンジャーであるイノシトール三リン酸 (IP3) とジアシルグリセロール (DAG) を産生する³⁾。産生された DAG は、Ras やプロテインキナーゼ C (PKC) θ を活性化する。Ras はセリン-スレオニンキナーゼ Raf1 を刺激し MAP キナーゼ (MAPK: mitogen activated protein kinase) カスケードを開始する。Raf1 は MAPK キナーゼキナーゼ (MAPKKK) であり下流の MAPK キナーゼ (MAPKK) をリン酸化して活性化する。その後、MAPKK がさらに下流の MAPK である ERK (extracellular signal-regulated kinases) を活性化する¹⁹⁾。転写因子 AP-1 は ERK により活性化されて標的遺伝子を発現する²⁰⁾。PKC θ シグナル伝達経路も DAG によって制御され、核内因子 κ B (NF- κ B) 活性化を誘導する。DAG で刺激された PKC は足場タンパク質 CARMA1 (CARD-containing MAGUK protein 1) をリン酸化する。その後 CARMA1 は結合パートナーである Bcl10 (B-cell lymphoma/leukemia 10) MALT1 (Mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma translocation protein 1) と三量体を形成する。CBM と呼ばれるこの複合体は、I κ B キナーゼ (IKK) を活性化する。NF- κ B は通常、阻害タンパク質である I κ B との相互作用により細胞質内で非活性状態にとどめられている。I κ B は活性化した IKK によりリン酸化されると、ユビキチン-プロテアソーム系で分解される。I κ B の分解により解放された NF- κ B は核に移動して標的遺伝子の発現を誘導する。

PLC γ によって生成された IP3 は小胞体上の Ca²⁺ チャネ

TCR/CD3 複合体

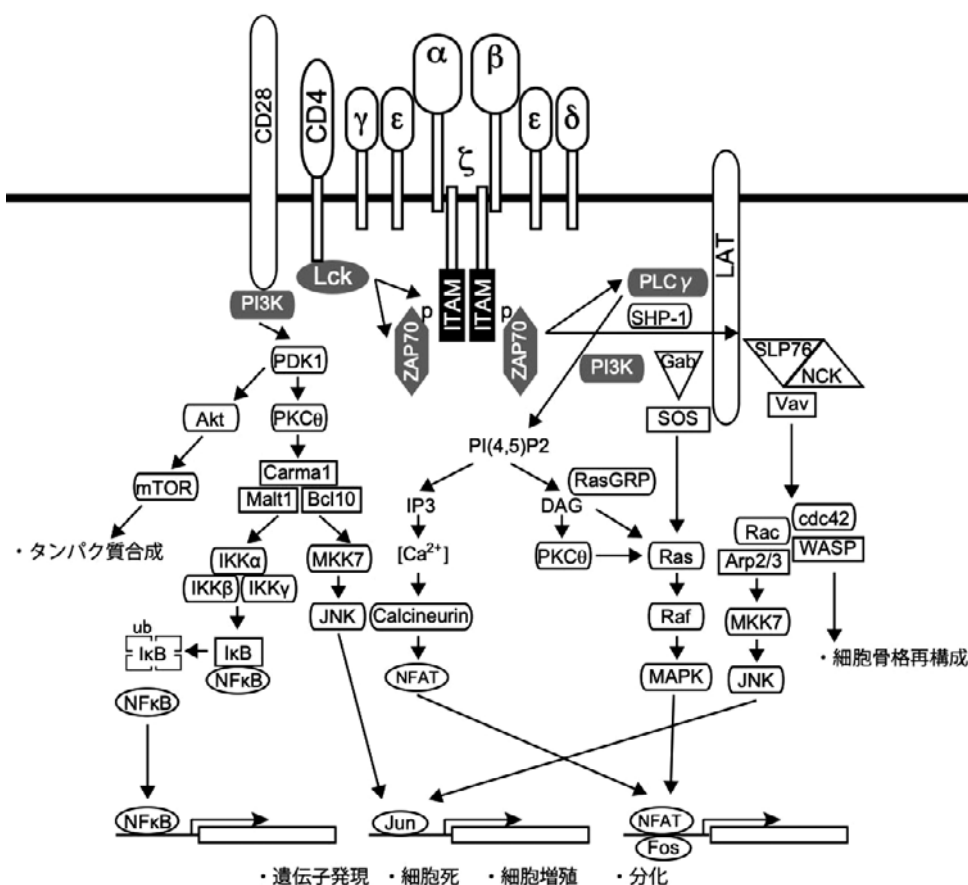


Fig. 1

T 細胞受容体 (TCR) の情報伝達系を示す。

TCR/CD3 複合体で抗原を認識すると、CD4 分子に結合したチロシンリン酸化酵素 Lck が活性化される。Lck は ζ 鎖の ITAM 領域に存在するチロシン残基をリン酸化する。ZAP70 はここで生じたリン酸化チロシンに結合したのち下流ヘカスケードを進行させる。Ras-Raf-MAP キナーゼ (ERK) 経路、Carma1-Malt1-Bcl10 複合体を伝わる経路、あるいはカルシウムイオンの関与を経て転写因子を刺激する。転写因子の例として、NF- κ B、AP-1 (Fos や Jun 等の二量体) あるいは NFAT などがある。これらの転写因子群により遺伝子発現が誘導される。この結果、T 細胞は増殖や機能分化をしていく。Arp2/3-WASP へ伝わった刺激はアクチン重合を介した細胞骨格の再構成を引き起こす。この結果、細胞運動が誘導される。mTOR へ伝わった刺激はタンパク質合成を支持し、T 細胞のエフェクター機能獲得に重要な役割を果たす。

α と β は TCR の各サブユニットを示す。 γ 、 δ 、 ϵ および ζ は CD3 複合体を表す。P: リン酸化, ub: ユビキチン化をそれぞれ示す。

ルを刺激し細胞質へ小胞体内の Ca^{2+} を放出する。小胞体からの Ca^{2+} の放出は細胞膜上の Ca^{2+} チャネル CRAC (calcium-release-activated calcium channel) の活性を介して細胞外 Ca^{2+} の流入を誘発する²¹⁾。こうした一連の TCR によって誘発される細胞内 Ca^{2+} 濃度の上昇は脱リン酸化酵素カルシニューリンと Ca^{2+} /カルモジュリン依存性キナーゼの活性化を誘導する²²⁾。カルシニューリンは転写因子 NFAT を脱リン酸化する。これにより NFAT は核内へ移行し標的遺伝子の発現を誘導する。従って NF- κ B、AP-

1. および NFAT をはじめとするいくつかの転写因子は以降の免疫反応に必須のサイトカインを発現する²³⁾。

2.2. サイトカイン受容体シグナリング

T 細胞は TCR 刺激だけでは効果的に抗原を排除することはできない。サイトカインは、T 細胞や他の免疫細胞のエフェクター機能の活性や強度を調節する。サイトカインによる細胞間情報伝達は免疫制御に必須である。TCR およびサイトカイン受容体を介した刺激は異なるサブセットのヘルパー T 細胞への成熟を誘導する²⁴⁾。APC によって

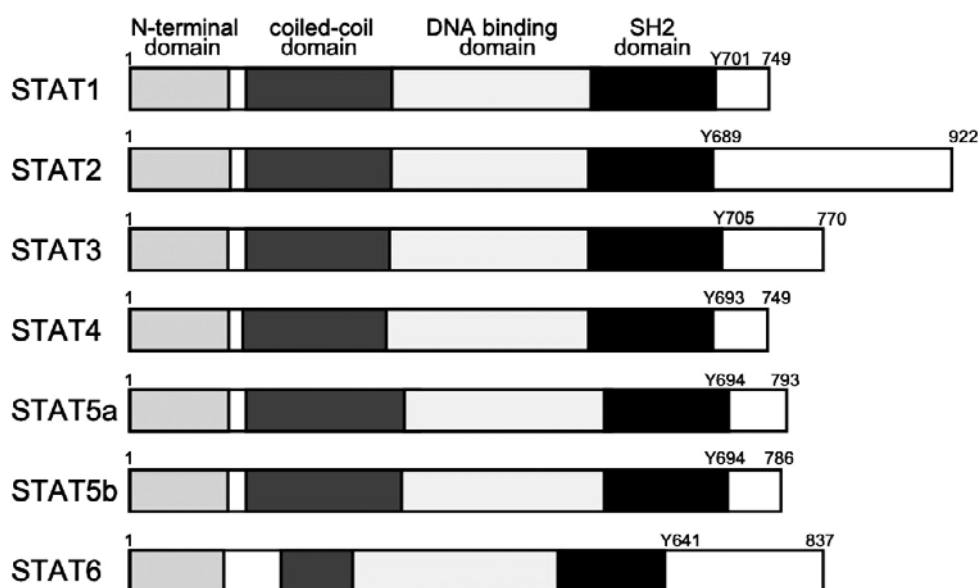


Fig. 2

STAT ファミリーの模式図を示す。

ファミリー分子はSTAT1 からSTAT6で、このうちSTAT5はSTAT5aとSTAT5bの2種類あるため、7分子で構成される。各分子のドメイン構造は相同であることが判る。アミノ末端からN末ドメイン、コイルドコイルドメイン、DNA結合ドメイン、SH2ドメインと配置している。転写活性化領域は、C末端側に位置する。

STAT分子は受容体のリン酸化チロシン残基にSH2ドメインを介して結合する。受容体に結合するJakファミリー分子により、SH2ドメインにあるチロシン残基（STAT1：Y701, STAT2：Y698, STAT3：Y705, STAT4：Y693, STAT5a：Y694, STAT5b：Y694, STAT6：Y641のそれぞれがリン酸化される）をリン酸化されると転写因子活性がオンになる。その後二量体を形成して標的遺伝子を発現する。

産生されるIL-12は抗原認識時のナイーブCD4⁺T細胞をインターフェロン γ (IFN γ)産生性の1型ヘルパーT細胞(Th1細胞)へ分化させる。Th1細胞は細胞性免疫に中心的な役割を持つ^{26,27)}。さらにTh2細胞および濾胞性T(Tfh)細胞の誘導は液性免疫における抗原特異的抗体の産生に不可欠である。IL-4およびIL-21はそれぞれTh2細胞やTfh細胞の成熟を刺激する²⁵⁾。これらの事実、ヘルパーT細胞の分化においてマクロファージと樹状細胞がAPCとしての重要な役割を果たしていることを意味する。

リガンドが受容体へ結合すると、サイトカインシグナルはアダプタータンパク質や下流のキナーゼなどのシグナル伝達分子のリン酸化によって細胞内に伝達される。サイトカイン受容体はキナーゼ活性を持たないが、チロシンキナーゼのJAKファミリー分子が受容体に結合している。哺乳類ではJAK1, JAK2, JAK3, およびTyk2²⁸⁾の4つのJAKファミリーメンバーが同定されている。JAK3は造血系細胞に局限した発現だが、他のJAKファミリーメンバーは様々な組織で発現する。JAKファミリーは受容体の細胞膜直下に存在するBox1およびBox2モチーフに

結合する。細胞外領域でサイトカインが結合すると、受容体サブユニットが重合する。このためサブユニットが近接するので細胞質内領域のY残基をJAKがリン酸化する。リン酸化Yは転写因子STATファミリーを含む下流分子の結合部となる。これまでにSTAT1, STAT2, STAT3, STAT4, STAT5a, STAT5b, およびSTAT6の7つのSTATファミリータンパク質が同定されている(Fig. 2)。STATファミリーは、アミノ末端ドメイン、coiled-coilドメイン、DNA結合ドメイン、およびSH2ドメインと並ぶ構造をしている。SH2ドメインのY残基がリン酸化されると転写活性を獲得する。休止状態の細胞のSTATタンパク質は細胞質に存在している。受容体にリガンドが結合するとSTAT分子は受容体の細胞質ドメインにリクルートされ、そこでSH2ドメインのY残基がJAKによってリン酸化される。その後、2分子のSTATは自身のSH2ドメインを介して他分子のSH2ドメインと結合してホモ二量体またはヘテロ二量体を形成し、核に移動して標的遺伝子の発現を調節する。例えば、高親和性のIL-2受容体(α , β , γ 鎖からなる複合体, IL-2R)では、IL-2依存性に細胞質内のJAK3はIL-2受容体 β 鎖のY残基をリン酸化

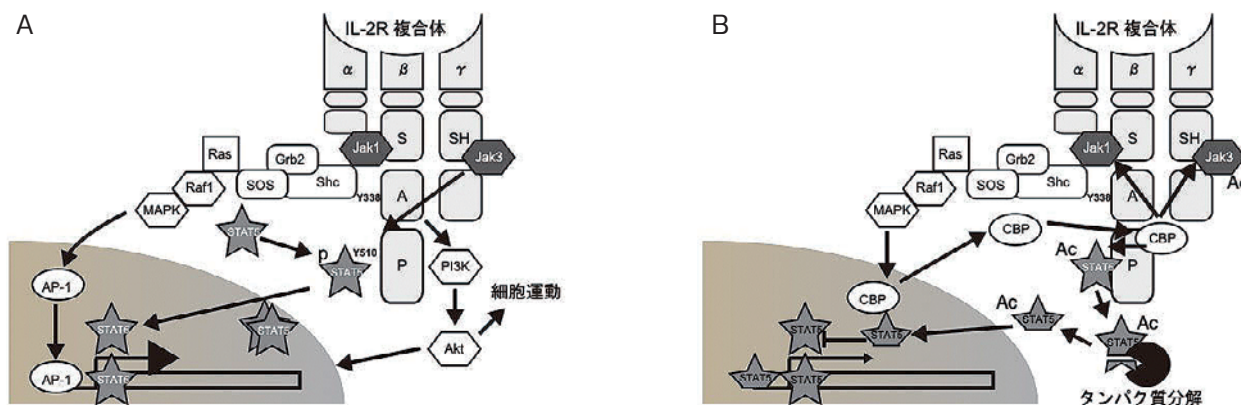


Fig. 3

インターロイキン-2 受容体の情報伝達系を示す。

インターロイキン-2 受容体 (IL-2R) は α 鎖, β 鎖, および γ 鎖の三量体を形成する。 α 鎖の細胞質内領域は他のサブユニット比べて短く機能的なドメインは知られていない。 β 鎖の細胞質内領域は, セリンリッチ領域 (S), 酸性領域 (A) およびプロリンリッチ領域 (P) で構成される。 γ 鎖には SH 領域がある。 β 鎖と γ 鎖にはそれぞれ Jak1 と Jak3 が結合している。 (A) これまで知られていた IL-2R の情報伝達経路を示す。 リン酸化によって調節されている。 IL-2 の結合によりサブユニットが近接化すると両 Jak が自己活性化する。 これに続いて, β 鎖中のチロシン残基は Jak にリン酸化され下流分子の結合部位となる。 A 領域にある 338 アミノ酸残基に位置するチロシン (Y338) に結合したアダプター分子 Shc から, Ras-Raf-MAPK を経て核へ刺激が伝わる。 A 領域からは PI3 キナーゼ (PI3K) を経て Akt へ伝達され, 細胞運動や遺伝子発現が誘導される。 P 領域の Y510 がリン酸化されると転写因子 STAT5 の結合部となる。 β 鎖に結合した STAT5 は Jak によりリン酸化されると転写因子として活性を持つようになり, β 鎖を離れる。 その後に STAT5 ホモ二量体を形成し核へ移行する。 核内で細胞増殖やエフェクター機能に関する遺伝子の転写を誘導する。

(B) 新たに示されたアセチル化による IL-2R 情報伝達機構を示す。 IL-2 刺激は Ras-Raf-MAPK 経路を伝わり, 核に局在するアセチル化酵素 CBP の核外輸送を誘導する。 細胞素へ運び出された CBP は β 鎖へ結合し Jak や STAT5 をアセチル化する。 STAT5 プロテアーゼはアセチル化された STAT5 を特異的に切断する。 切断された STAT5 は転写活性化領域を失う。 切断型 STAT5 の二量体は転写活性を持たない。 ドミナントネガティブ分子として作用するので, 正常 STAT5 と切断型 STAT5 のヘテロ二量体も転写活性を持たない。 このため, アセチル化は STAT5 活性を負に調節していることが考えられる。 白抜き文字の STAT5 は転写活性を発揮する。 黒文字の STAT5 は転写活性を持たない。 P: リン酸化を示す。 Ac: アセチル化を示す。

する²⁹⁾。 STAT5 はリン酸化 Y 残基に結合する。 STAT5 は分子内の Y 残基を JAK3 によってリン酸化されると IL-2 受容体 β 鎖を離れて核へ移行し転写因子として機能する²⁹⁾ (Fig. 3A)。

JAK は受容体に結合するアダプタータンパク質である Shc をリン酸化する³⁰⁻³²⁾。 Shc は Ras 経路タンパク質 Son of sevenless (SOS) と Growth factor receptor binding protein 2 (GRB2) を結合する³³⁾。 SOS は Ras の GDP/GTP 交換因子として働き Ras を活性化する。 その結果, 下流の MAPK ファミリータンパク質である ERK1 および ERK2 が活性化される³⁴⁾。 MAPK は STAT 活性を調節するだけでなく転写因子 c-Jun および c-Fos の発現を誘導する^{31, 35, 36)}。 MAPK は二量体 STAT のセリン残基をリン酸化する事で安定化させ, STAT 複合体の転写活性を促進する³⁷⁻⁴⁰⁾ (Fig. 3A)。

IL-2R および IL-3R などのサイトカイン受容体はリガンド結合によって刺激されると PI3K を活性化する⁴¹⁾。 PI3K はホスファチジルイノシトール (3,4,5)-三リン酸 (PI (3,4,5)

P3) を産生する。 PI3K は調節サブユニット (p85) と触媒サブユニット (p110) で構成される。 p85 サブユニットは受容体のリン酸化 Y 残基に結合し, p110 サブユニットは膜脂質をリン酸化する。 細胞の生存, 増殖, および運動性調節の中心的役割を果たすキナーゼ Akt は PI3K の下流で活性化される (Fig. 3A)。

サイトカインはここに記載されているもの以外にも多くの他の経路を活性化する。 興味のある読者は, 詳細については他のレビューを参照されたい^{33, 42)}。

3. シグナル伝達制御と自己免疫疾患

T 細胞機能の変化はシグナル伝達系の活性状態の変化に依存する。 多くの解析から, 感染に際して T 細胞は強い活性を示すが, 病原体の排除に成功した後は活性化状態を維持するのではなく, 定常時のレベルまで減弱することが解ってきた。 一方, 多くの自己免疫疾患ではシグナル伝達系の異常な活性状態が認められてきた。 自己免疫疾患で認められる T 細胞の活性亢進は機能を推し進める側が過剰

に作用した場合と、それを抑制する側の調節作用が低下した場合とがある。

3.1. タンパク質チロシンホスファターゼ (PTP) による負の制御

PTP は標的分子のリン酸化 Y 残基を脱リン酸化することにより活性を負に制御する⁴⁴⁾。いくつかの研究で JAK シグナル伝達経路の制御における PTP の役割が示されている⁴⁵⁻⁴⁷⁾。SH2 ドメインホスファターゼ-1 (SHP-1) は分子内の SH2 ドメインを介して受容体に結合し JAK を脱リン酸化する。更に SHP-1 は直接結合した JAK を脱リン酸化することも示されている^{37, 47-50)}。このホスファターゼはまた JAK と MAPK シグナル伝達経路の両方を阻害し IL-4 が誘導する Th2 応答を抑制する⁵¹⁾。SHP-1 は ZAP70 を脱リン酸化することにより TCR 経路も阻害する⁵²⁾。また SHP-2 は IFN 刺激細胞における JAK の負の調節に重要な役割を果たしている^{53, 54)}。SHP-2 は JAK1 および JAK2 と直接に結合して抑制する。SH-PTP1 による JAK の制御は IFN シグナル伝達誘導性の増殖シグナルを抑制する^{37, 55)}。

3.2. TCR シグナル伝達の制御と関連疾患

TCR シグナルと自己免疫疾患の関係はヒト関節リウマチ (RA) に似た慢性炎症性関節炎を自然発症する SKG マウスで解析された⁵⁶⁾。このマウスでは生後 8 週あたりから四肢の指関節の腫脹が始まりその後慢性化する。炎症を起こした関節で滑膜細胞の増殖と炎症性細胞の浸潤、パンス形成や骨破壊が観察されている。自然発症の関節炎の原因を解析したところ、ZAP70 の SH2 ドメイン内の 163 番目のトリプトファン (W) がシステイン (C) に変化した点突然変異 (W163C) が明らかとなった。ZAP70 の W163C 変異は TCR 刺激の減衰をもたらした⁵⁶⁾。W163C 変異は胸腺での負の選択における、自己反応性レパトアの排除不全を引き起こしたと考えられている。

4. T 細胞シグナル伝達阻害剤と自己免疫疾患

自己免疫疾患の病態が解析されるにつれ、異常分子が明らかになってきた。ここでは自己免疫疾患の制御に用いられる分子標的薬について疾患の動物モデルで解析されている、あるいは既に医療用として承認されている主要な薬剤の例を中心に示した。

PI3K は TCR または IL-2 刺激によって T 細胞内で活性化されうる。PI3K のサブユニットである p110 を欠損したマウスは TCR 刺激によって誘導される増殖およびサイトカイン産生の減少を示す⁵⁷⁾。これらの知見から PI3K γ や PI3K δ は自己免疫疾患を治療するための分子標的として注目されている^{58, 59)}。PI3K 特異的阻害剤 ZSTK474 はラットモデルのアジュバント誘発性関節炎 (AIA) の発症を抑制した⁶⁰⁾。この動物モデルでは、リンパ節内で T 細胞が盛んに増殖するが、ZSTK474 で処理したラットでは増殖が著

しく抑制された。ラットリンパ節から調製した T 細胞を *in vitro* で刺激する系では、関節炎と密接な IL-17 の産生が ZSTK474 によって有意に抑制された。この結果から ZSTK474 は疾患の初期段階で T 細胞応答を直接に抑制していることが示唆された。PI3K を標的とした化合物による自己免疫疾患の予防が期待される。

トファシチニブは IL-2 誘導性 T 細胞増殖を抑制することができる JAK 阻害剤として開発された⁶¹⁾。この化合物は JAK1, JAK2, JAK3 を阻害する。阻害効果を元にして RA の動物モデルであるコラーゲン誘導性関節炎 (CIA) を発症したマウスでの治療効果が検討されている⁶²⁾。トファシチニブの投与量依存性に CIA マウスの関節症状が緩和した⁶¹⁾。既に治療薬として確立している抗 TNF- α 抗体薬による効果とトファシチニブの効果は同等であった。また AIA ラットを用いた実験でも同様の臨床症状の改善が認められている。一般に RA では Th1 細胞や Th17 細胞が活性化され病原性を発揮している。しかし動物をトファシチニブで治療した場合、どの細胞が具体的な標的となり疾患症状を改善するかは不明である。ナイーブ T 細胞からエフェクター T 細胞への機能成熟をブロックするトファシチニブ阻害機構が解析された。トファシチニブは CD4⁺ T 細胞の Th1 細胞および Th17 細胞への機能成熟を阻害することが明らかにされた⁶³⁾。その後トファシチニブはいくつかの臨床試験で評価され抗リウマチ薬としての使用が承認された⁶⁴⁻⁶⁹⁾。しかし低用量のトファシチニブ投与はヒト多発性硬化症の動物モデルの実験的自己免疫性脳脊髄炎 (EAE) において、Th17 細胞の分化の促進と症状悪化を招き予測に反した結果であった⁶⁴⁾。Th17 細胞が関与する点で CIA と EAE は病態に共通性があるものの、こうした相違点の解析は治療方法の改良につながると考えられる。

5. T 細胞の機能と細胞質内アセチル化

翻訳後修飾はタンパク質の機能と密接に関連している。最近の研究ではリジン残基のアセチル化修飾がタンパク質の活性を調節することが報告されている^{6, 7, 70, 71)}。ヒストンの修飾に代表されるアセチル化は核内で起こる翻訳後修飾だが、細胞質でも生じ細胞の機能に重要であることが知られている⁷²⁾。これまで細胞質でのアセチル化の具体例は多くなかったが、近年、受容体やシグナル分子の細胞質でのアセチル化が報告されてきている^{6, 8, 70)}。

T 細胞の増殖には TCR 刺激だけでなく IL-2R 刺激が必須である。Jak/STAT 伝達系の欄で IL-2R の情報伝達の概略については既に記述した。最近著者らのグループは IL-2R の情報伝達系を精査した。その結果、リン酸化だけでなくアセチル化によっても IL-2R 刺激が調節されていることを見出した⁶⁾。IL-2R の情報伝達を改めて示しながら解

説していく (Fig. 3A). α 鎖はその細胞質ドメインがわずか 13 個のアミノ酸残基で構成されているためシグナル伝達には関与しない. IL-2R β 鎖は 286 残基のアミノ酸で細胞質ドメインを構成し, 膜近位から Box1 モチーフ, serine-rich (S) 領域, 酸性 (A) 領域, proline-rich (P) 領域に分けることができる. γ 鎖の細胞質領域は 86 残基のアミノ酸から成り, 2つの Src ホモロジドメインが存在する. IL-2R のシグナル伝達は β 鎖と γ 鎖によって行われる. JAK1 は β 鎖の S 領域に結合し JAK3 は γ 鎖に結合する. IL-2 結合後に活性化された JAK タンパク質は A 領域の Y338 を含む β 鎖中の Y 残基をリン酸化する. リン酸化 Y338 がアダプタータンパク質 Shc の結合部位として作用し MAPK および PI3K 経路を誘導する^{29,34}. STAT5 は β 鎖の P 領域にあるリン酸化 Y392 およびリン酸化 Y510 に結合した後, JAK によってリン酸化される. リン酸化 STAT5 は受容体から離れてホモダイマーを形成した後に核へ移動し, IL-2 や cytokine-induced SH2-containing protein (CIS) などの標的遺伝子の転写を促進する⁷³.

T 細胞の活性化状態は細胞内シグナル伝達経路の状態に依存する. T 細胞の活性は標的病原体の排除後に抑制される. TCR および IL-2R シグナルは前のセクションで示したようにホスファターゼによって抑制される. 最近の研究において, JAK/STAT5 経路のアセチル化が IL-2R シグナルを負に制御していることが明らかにされた⁶. STAT5 のアセチル化は核内でも生じるが, この報告の場合は細胞質での修飾である. マウス T 細胞株 CTLL-2 は IL-2 刺激に応答して JAK/STAT5 系を活性化して増殖する. IL-2 刺激後の CTLL-2 細胞から調製した IL-2R 画分内の STAT5 はリン酸化だけでなくアセチル化もなされていた⁶. この画分からはアセチル化された JAK1 と JAK3 のそれぞれも検出された. IL-2R 画分内には IL-2 依存性にアセチルトランスフェラーゼ活性が認められた. この結果は IL-2R にアセチルトランスフェラーゼが結合している事を示唆する. そこでこの分画を質量分析計で分析したところヒストンのアセチル化を触媒する cyclic AMP responsive element binding protein (CREB)-binding protein (CBP) が同定された. また, 更なる精査にて CBP は平常時には核内に存在するが IL-2 刺激に応答して細胞質に輸送され, そこで IL-2R β 鎖の P ドメインに結合することが明らかになった⁶ (Fig. 3b).

次に CBP を核から細胞質へ輸送するシグナルを伝達する経路に関して探索した. IL-2R β 鎖の S, A, P 領域を個別に欠損する変異型 IL-2R β 鎖発現 BAF-B03 細胞を用いて解析した⁶. A 領域からのシグナルは核からの CBP 輸送に必須であった. A 領域は Lck, PI3K, Shc/Ras 経路の発信領域であり A 領域中の Y338 は Shc と Lck 経路に関与する. また IL-2 依存性 CBP 輸送は Y338 をフェニル

アラニン (F) に置換した β 鎖変異体 (Y338F) で完全に阻害された. さらに Lck 阻害剤 PP-2 と ERK 経路阻害剤 PD98059 を用いた実験により CBP 輸送には Shc 依存性の Ras/MAPK 経路が関与しており, Lck に依存しないことが示された. IL-2 刺激の標的遺伝子の解析から CBP によるアセチル化は STAT5 の転写活性を抑制することが明らかになった. マウスから調製した CD4⁺ T 細胞の初代細胞においてもアセチル化による抑制作用は観察されたため生理的条件下でもこの機構は作用していると考えられる.

I 型 IFN 受容体, プロラクチン受容体, IL-7 受容体といった他の受容体の下流でも細胞質におけるアセチル化を生じうることが報告されている^{7,70}. 最近になり細胞質におけるアセチル化に関する制御系が徐々に解明されつつあるが IL-2 シグナル伝達経路を介した T 細胞機能の調節に関したアセチル化の役割はすでに証明されている. さらにこれまでの報告では全例で JAK/STAT 経路がアセチル化の標的となっている^{7,70}. JAK/STAT 経路をターゲットにする分子標的薬はすでに十分に研究されており JAK/STAT 経路におけるアセチル化制御機構の詳細な解析は T 細胞機能の制御という基礎生物学だけでなく自己免疫疾患の治療に関する進歩の助けとなる可能性がある. 症状の相似な自己免疫疾患の場合でも疾患の原因がアクセル側の細胞の機能が過剰であることによるものやブレーキ側の細胞の機能が不十分であることによるものなど, 免疫系の様々な不調により自己免疫疾患は引き起こされる. そのため様々な角度からの治療アプローチの開発が望まれる.

6. 結 論

この総説では T 細胞のシグナル伝達と自己免疫疾患の T 細胞の制御不全について考察した. 免疫疾患における組織破壊や機能傷害は T 細胞応答だけでは説明できない. いくつかの研究から自己免疫疾患の症状が細胞内在性の分子機構の調節によって改善できることが示されている. T 細胞活性とシグナル伝達の関連性を知ることは自己免疫疾患の治療戦略の基礎となり得る. 情報伝達における伝統的な考え方は分子機構の中心にリン酸化を据えていたが加えてアセチル化による機能調節も明らかにされてきている. 比較的新しい概念である細胞質におけるアセチル化調節の理解を深めることは T 細胞の異常による疾患制御の新たな切り口として期待できる.

本論文を作成するにあたり, 指導教官の東邦大学医学部泌尿器科学講座 (大森), 中島耕一教授から丁寧かつ熱心なご指導を賜りました. ここに感謝の意を表します.

Conflicts of interest(COI): 本稿作成に当たり, 開示すべき conflict of interest (COI) は存在しない.

文 献

- 1) Gasteiger G, Ataide M, Kastenmüller W. Lymph node—an organ for T-cell activation and pathogen defense. *Immunol Res.* 2016; 271: 200-20.
- 2) Palacios EH, Weiss A. Function of the Src-family kinases, Lck and Fyn, in T-cell development and activation. *Oncogene.* 2004; 23: 7990-8000.
- 3) Smith-Garvin JE, Koretzky GA, Jordan MS. T cell activation. *Annu Rev Immunol.* 2009; 27: 591-619.
- 4) Dustin ML. The cellular context of T cell signaling. *Immunity.* 2009; 30: 482-92.
- 5) Cantrell D. T cell antigen receptor signal transduction pathways. *Annu Rev Immunol.* 1996; 14: 259-74.
- 6) Kuwabara T, Kasai H, Kondo M. Acetylation modulates IL-2 receptor signaling in T cells. *J Immunol.* 2016; 197: 4334-43.
- 7) Tang X, Gao JS, Guan YJ, McLane KE, Yuan ZL, Ramratnam B, et al. Acetylation-dependent signal transduction for type I interferon receptor. *Cell.* 2007; 131: 93-105.
- 8) Yuan ZL, Guan YJ, Chatterjee D, Chin YE. Stat3 dimerization regulated by reversible acetylation of a single lysine residue. *Science.* 2005; 307: 269-73.
- 9) Ohkura N, Kitagawa Y, Sakaguchi S. Development and maintenance of regulatory T cells. *Immunity.* 2013; 38: 414-23.
- 10) Josefowicz SZ, Lu LF, Rudensky AY. Regulatory T cells: mechanisms of differentiation and function. *Annu Rev Immunol.* 2012; 30: 531-64.
- 11) Lohr J, Knoechel B, Nagabhushanam V, Abbas AK. T-cell tolerance and autoimmunity to systemic and tissue-restricted self-antigens. *Immunol Res.* 2005; 204: 116-27.
- 12) Fathman CG, Lineberry NB. Molecular mechanisms of CD4+ T-cell anergy. *Nat Rev Immunol.* 2007; 7: 599-609.
- 13) Lo B, Abdel-Motal UM. Lessons from CTLA-4 deficiency and checkpoint inhibition. *Curr Opin Immunol.* 2017; 49: 14-9.
- 14) Fife BT, Bluestone JA. Control of peripheral T-cell tolerance and autoimmunity via the CTLA-4 and PD-1 pathways. *Immunol Res.* 2008; 224: 166-82.
- 15) Francisco LM, Sage PT, Sharpe AH. The PD-1 pathway in tolerance and autoimmunity. *Immunol Res.* 2010; 236: 219-42.
- 16) Clevers H, Alarcon B, Wileman T, Terhorst C. The T cell receptor/CD3 complex: A dynamic protein ensemble. *Annu Rev Immunol.* 1988; 6: 629-62.
- 17) Hermiston ML, Xu Z, Majeti R, Weiss A. Reciprocal regulation of lymphocyte activation by tyrosine kinases and phosphatases. *J Clin Invest.* 2002; 109: 9-14.
- 18) Davis MM. A new trigger for T cells. *Cell.* 2002; 110: 285-7.
- 19) Gong Q, Cheng AM, Akk AM, Alberola-Ila J, Gong G, Pawson T, et al. Disruption of T cell signaling networks and development by Grb2 haploid insufficiency. *Nat Immunol.* 2001; 2: 29-36.
- 20) Lin J, Weiss A. T cell receptor signalling. *J Cell Sci.* 2001; 114: 243-4.
- 21) Oh-hora M, Rao A. Calcium signaling in lymphocytes. *Curr Opin Immunol.* 2008; 20: 250-8.
- 22) Meldolesi J, Pozzan T. The endoplasmic reticulum Ca²⁺ store: A view from the lumen. *Trends Biochem Sci.* 1998; 23: 10-4.
- 23) Kissinger CR, Parge HE, Knighton DR, Lewis CT, Pelletier LA, Tempczyk A, et al. Crystal structures of human calcineurin and the human FKBP12-FK506-calcineurin complex. *Nature.* 1995; 378: 641-4.
- 24) Murphy KM, Ouyang W, Farrar JD, Yang J, Ranganath S, Asnagli H, et al. Signaling and transcription in T helper development. *Annu Rev Immunol.* 2000; 18: 451-94.
- 25) Vinuesa CG, Linterman MA, Yu D, MacLennan IC. Follicular helper T cells. *Annu Rev Immunol.* 2016; 34: 335-68.
- 26) De Becker G, Moulin V, Tielemans F, De Mattia F, Urbain J, Leo O, et al. Regulation of T helper cell differentiation in vivo by soluble and membrane proteins provided by antigen-presenting cells. *Eur J Immunol.* 1998; 28: 3161-71.
- 27) O'Garra A. Cytokines induce the development of functionally heterogeneous T helper cell subsets. *Immunity.* 1998; 8: 275-83.
- 28) Pelicci G, Lanfranccone L, Grignani F, McGlade J, Cavallo F, Forni G, et al. A novel transforming protein (SHC) with an SH2 domain is implicated in mitogenic signal transduction. *Cell.* 1992; 70: 93-104.
- 29) Ihle JN, Witthuhn BA, Quelle FW, Yamamoto K, Silvennoinen O. Signaling through the hematopoietic cytokine receptors. *Annu Rev Immunol.* 1995; 13: 369-98.
- 30) Sato N, Sakamaki K, Terada N, Arai K, Miyajima A. Signal transduction by the high-affinity GM-CSF receptor: two distinct cytoplasmic regions of the common β subunit responsible for different signaling. *EMBO J.* 1993; 12: 4181-9.
- 31) Blaikie P, Immanuel D, Wu J, Li N, Yajnik V, Margolis B. A region in Shc distinct from the SH2 domain can bind tyrosine-phosphorylated growth factor receptors. *J Biol Chem.* 1994; 269: 32031-4.
- 32) Lioubin MN, Algate PA, Tsai S, Carlberg K, Aebersold A, Rohrschneider LR. p150Ship, a signal transduction molecule with inositol polyphosphate-5-phosphatase activity. *Genes Dev.* 1996; 10: 1084-95.
- 33) Leonard WJ, Lin JX. Cytokine receptor signaling pathways. *J Allergy Clin Immunol.* 2000; 105: 877-88.
- 34) Satoh T, Nakafuku M, Miyajima A, Kaziro Y. Involvement of ras p21 protein in signal-transduction pathways from interleukin 2, interleukin 3, and granulocyte/macrophage colony-stimulating factor, but not from interleukin 4. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1991; 88: 3314-8.
- 35) Itoh T, Muto A, Watanabe S, Miyajima A, Yokota T, Arai K. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor provokes RAS activation and transcription of c-fos through different modes of signaling. *J Biol Chem.* 1996; 271: 7587-92.
- 36) David M, Chen HE, Goelz S, Larner AC, Neel BG. Differential regulation of the α/β interferon-stimulated Jak/Stat pathway by the SH2 domain-containing tyrosine phosphatase SHPTP1. *Mol Cell Biol.* 1995; 15: 7050-8.
- 37) David M, Petricoin E III, Benjamin C, Pine R, Weber MJ, Larner AC. Requirement for MAP kinase (ERK2) activity in interferon α - and interferon β -stimulated gene expression through STAT proteins. *Science.* 1995; 269: 1721-3.
- 38) Wen Z, Zhong Z, Darnell JE Jr. Maximal activation of transcription by Stat1 and Stat3 requires both tyrosine and serine phosphorylation. *Cell.* 1995; 82: 241-50.
- 39) Ihle JN. STATs and MAPKs: obligate or opportunistic partners in signaling. *BioEssays.* 1996; 18: 95-8.
- 40) Cantley LC. The phosphoinositide 3-kinase pathway. *Science.* 2002; 296: 1655-7.
- 41) Fischer EH, Charbonneau H, Tonks NK. Protein tyrosine phosphatases: A diverse family of intracellular and transmembrane enzymes. *Science.* 1991; 253: 401-6.

- 42) Boyman O, Purton JF, Surh CD, Sprent J. Cytokines and T-cell homeostasis. *Curr Opin Immunol*. 2007; 19: 320-6.
- 43) Pallen CJ, Tan YH, Guy GR. Protein phosphatases in cell signaling. *Curr Opin Cell Biol*. 1992; 4: 1000-7.
- 44) Gauzzi MC, Velazquez L, McKendry R, Mogensen KE, Fellous M, Pellegrini S. Interferon- α -dependent activation of Tyk2 requires phosphorylation of positive regulatory tyrosines by another kinase. *J Biol Chem*. 1996; 271: 20494-500.
- 45) Feng J, Witthuhn BA, Matsuda T, Kohlhuber F, Kerr IM, Ihle JN. Activation of Jak2 catalytic activity requires phosphorylation of Y1007 in the kinase activation loop. *Mol Cell Biol*. 1997; 17: 2497-501.
- 46) Weiss A, Schlessinger J. Switching signals on or off by receptor dimerization. *Cell*. 1998; 94: 277-80.
- 47) Jiao H, Berrada K, Yang W, Tabrizi M, Platanias LC, Yi T. Direct association with and dephosphorylation of Jak2 kinase by the SH2-domain-containing protein tyrosine phosphatase SHP-1. *Mol Cell Biol*. 1996; 16: 6985-92.
- 48) Haque SJ, Harbor P, Tabrizi M, Yi T, Williams BR. Protein-tyrosine phosphatase Shp-1 is a negative regulator of IL-4- and IL-13-dependent signal transduction. *J Biol Chem*. 1998; 273: 33893-6.
- 49) Migone TS, Cacalano NA, Taylor N, Yi T, Waldmann TA, Johnston JA. Recruitment of SH2-containing protein tyrosine phosphatase SHP-1 to the interleukin 2 receptor; loss of SHP-1 expression in human T-lymphotropic virus type I-transformed T cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998; 95: 3845-50.
- 50) Kamata T, Yamashita M, Kimura M, Murata K, Inami M, Shimizu C, et al. Src homology 2 domain-containing tyrosine phosphatase SHP-1 controls the development of allergic airway inflammation. *J Clin Invest*. 2003; 111: 109-19.
- 51) Mustelin T, Vang T, Bottini N. Protein tyrosine phosphatases and the immune response. *Nat Rev Immunol*. 2005; 5: 43-57.
- 52) Hof P, Pluskey S, Dhe-Paganon S, Eck MJ, Shoelson SE. Crystal structure of the tyrosine phosphatase SHP-2. *Cell*. 1998; 92: 441-50.
- 53) Qu CK, Nguyen S, Chen J, Feng GS. Requirement of SHP-2 tyrosine phosphatase in lymphoid and hematopoietic cell development. *Blood*. 2001; 97: 911-4.
- 54) Klingmüller U, Lorenz U, Cantley LC, Neel BG, Lodish HF. Specific recruitment of SH-PTP1 to the erythropoietin receptor causes inactivation of JAK2 and termination of proliferative signals. *Cell*. 1995; 80: 729-38.
- 55) Sakaguchi N, Takahashi T, Hata H, Nomura T, Tagami T, Yamazaki S, et al. Altered thymic T-cell selection due to a mutation of the ZAP-70 gene causes autoimmune arthritis in mice. *Nature*. 2003; 426: 454-60.
- 56) Rommel C, Camps M, Ji H. PI3K δ and PI3K γ partners in crime in inflammation in rheumatoid arthritis and beyond? *Nat Rev Immunol*. 2007; 7: 191-201.
- 57) Banham-Hall E, Clatworthy MR, Okkenhaug K. The therapeutic potential for PI3K inhibitors in autoimmune rheumatic diseases. *Open Rheumatol J*. 2012; 6: 245-58.
- 58) Haruta K, Mori S, Tamura N, Sasaki A, Nagamine M, Yaguchi S, et al. Inhibitory effects of ZSTK474, a phosphatidylinositol 3-kinase inhibitor, on adjuvant-induced arthritis in rats. *Inflam Res*. 2012; 61: 551-62.
- 59) Flanagan ME, Blumenkopf TA, Brissette WH, Brown MF, Casavant JM, Shang-Poa C, et al. Discovery of CP-690,550: A potent and selective Janus kinase (JAK) inhibitor for the treatment of autoimmune diseases and organ transplant rejection. *J Med Chem*. 2010; 53: 8468-84.
- 60) Milici AJ, Kudlacz EM, Audoly L, Zwillich S, Changelian P. Cartilage preservation by inhibition of Janus kinase 3 in two rodent models of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2008; 10: R14.
- 61) Ghoreschi K, Jesson MI, Li X, Lee JL, Ghosh S, Alsup JW, et al. Modulation of innate and adaptive immune responses by tofacitinib (CP-690,550). *J Immunol*. 2011; 186: 4234-43.
- 62) Yoshida H, Kimura A, Fukaya T, Sekiya T, Morita R, Shichita T, et al. Low dose CP-690,550 (tofacitinib), a pan-JAK inhibitor, accelerates the onset of experimental autoimmune encephalomyelitis by potentiating Th17 differentiation. *Biochem Biophys Res Commun*. 2012; 418: 234-40.
- 63) Fleischmann R, Kremer J, Cush J, Schulze-Koops H, Connell CA, Bradley JD, et al. Placebo-controlled trial of tofacitinib monotherapy in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2012; 367: 495-507.
- 64) Burmester GR, Blanco R, Charles-Schoeman C, Wollenhaupt J, Zerbini C, Benda B, et al. Tofacitinib (CP-690,550) in combination with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis with an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitors: A randomised phase 3 trial. *Lancet*. 2013; 381: 451-60.
- 65) Kremer J, Li ZG, Hall S, Fleischmann R, Genovese M, Martin-Mola E, et al. Tofacitinib in combination with nonbiologic disease-modifying antirheumatic drugs in patients with active rheumatoid arthritis: A randomized trial. *Ann Intern Med*. 2013; 159: 253-61.
- 66) Van der Heijde D, Tanaka Y, Fleischmann R, Keystone E, Kremer J, Zerbini C, et al. Tofacitinib (CP-690,550) in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate: twelve-month data from a twenty-four-month phase III randomized radiographic study. *Arthritis Rheum*. 2013; 65: 559-70.
- 67) Lee EB, Fleischmann R, Hall S, Wilkinson B, Bradley JD, Gruben D, et al. Tofacitinib versus methotrexate in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2014; 370: 2377-86.
- 68) Ma L, Gao JS, Guan Y, Shi X, Zhang H, Ayrapetov MK, et al. Acetylation modulates prolactin receptor dimerization. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010; 107: 19314-9.
- 69) Matsui Y, Kuwabara T, Eguchi T, Nakajima K, Kondo M. Acetylation regulates the MKK4-JNK pathway in T cell receptor signaling. *Immunol Lett*. 2018; 194: 21-8.
- 70) Spange S, Wagner T, Heinzel T, Krämer OH. Acetylation of non-histone proteins modulates cellular signalling at multiple levels. *Int J Biochem Cell Biol*. 2009; 41: 185-98.
- 71) Friedmann DR, Marmorstein R. Structure and mechanism of non-histone protein acetyltransferase enzymes. *FEBS Journal*. 2013; 280: 5570-81.
- 72) VanNguyen T, Angkasekwinai P, Dou H, Lin FM, Lu LS, Cheng J, et al. SUMO-specific protease 1 is critical for early lymphoid development through regulation of STAT5 activation. *Mol Cell*. 2012; 45: 210-21.
- 73) Okkenhaug K, Vanhaesebroeck B. PI3K in lymphocyte development, differentiation and activation. *Nat Rev Immunol*. 2003; 3: 317-30.

Modulation of T Cell Signaling by Post-translational Modifications in Autoimmune Diseases

Yukihide Matsui¹⁾ Taku Kuwabara²⁾ and Motonari Kondo²⁾

¹⁾Department of Urology, Abiko Toho Hospital

²⁾Department of Molecular Immunology, Toho University School of Medicine

ABSTRACT: Signaling systems regulated by post-translational modifications, such as phosphorylation, regulate the life cycle of T cells, including maturation and pathogen exclusion. As a result of this regulation, T cells respond to foreign substances to be eliminated, regulating the function of other immune cells and damaging others, such as virally infected cells.

Stimulation by antigens via T-cell receptors (TCR), co-stimulatory molecules such as CD28, and cytokines control the function of T cells. These stimuli work together to positively regulate the immune response. T-cell responses to self-antigen are negatively regulated by immune tolerance. Immune tolerance begins at the time of T-cell maturation and continues thereafter. Signals that exceed the threshold via TCR during the maturation process result in central immune tolerance. The absence of stimulation of the CD28 pathway during antigen recognition induces an anergy of peripheral immune tolerance. Although the intensity and pathway of phosphorylation signals are important, a mechanism for T-cell regulation by acetylation of signaling molecules has recently been identified. In this article, we will review signal transduction and T-cell function.

J Med Soc Toho 68 (2): 43–52, 2021

KEYWORDS: T cells, signal transduction, phosphorylation, acetylation, autoimmune diseases

1) 1851-1 Abiko, Abiko-shi, Chiba 270-1166

2) 5-21-16 Omorinishi, Ota-ku, Tokyo 143-8540