

免疫系と神経・内分泌系の立体的分子機構の解明

研究代表者：奥村 康（順天堂大学医学部）

講演要旨

Tumor necrosis factor (TNF)/TNF レセプターファミリー分子の生理的な機能

奥村 康（順天堂大学医学部）

TNF/TNF レセプターファミリー分子は免疫系のみならず、神経系、内分泌系にも広く発現しており、これらの分子の生体における生理的あるいは病理的機能を明らかにすることにより、免疫系、神経系および内分泌系のクロストークを明らかにすることができると期待される。一方、我々は、キラー細胞のエフェクター分子の一つであるパーフォリン分子を同定して以来、細胞傷害に関連した分子の免疫系における役割を解析してきた。そこで本シンポジウムでは、TNF ファミリーに属する分子群の生理的な機能解析の結果を中心に、最近の我々の仕事を紹介したい。TNF、lymphotoxin-a、Fas リガンド (FasL)、TNF-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL)、TNF family that weakly induces apoptosis (TWEAK) 等の TNF ファミリーに属する分子群は、ある種の細胞（特に腫瘍細胞）にアポトーシスを誘導することが明らかにされている。特に TRAIL は FasL と同様に腫瘍細胞、ウィルス感染細胞に対して細胞傷害活性を示すが、他の TNF ファミリー分子と異なり正常細胞に対しては細胞傷害活性を示さないことから、その抗腫瘍効果の臨床応用が期待されている分子である。TRAIL 分子の抗腫瘍効果における重要性について解析した結果、TRAIL 分子の発現が恒常的に肝 NK 細胞上に認められること、さらに、われわれが、作製した抗 TRAIL 中和抗体の投与が L929 や Renca といった種々の TRAIL 感受性細胞の肝臓への転移を促進すること等から、肝 NK 細胞の上に発現する TRAIL が腫瘍細胞の転移に対して抑制的に働いていることを明らかにした。また、IFN γ 欠損マウスでは肝 NK 細胞上における TRAIL の発現および、TRAIL による癌細胞の転移抑制効果が認められないことから肝 NK 細胞における恒常的な TRAIL の発現には IFN γ が必要であることが判明した。

さらに我々は抗腫瘍効果としてのエフェクター機構の一翼を担う単球細胞の様々な癌細胞に対する標的細胞破壊機構について解析した結果、TRAIL のみならず新規 TNF ファミリー分子 TWEAK を介して単球細胞がターゲットにアポトーシスを誘導することを見い出した。また単球細胞上の TWEAK の発現誘導には、TRAIL 同様 IFN γ が必要であり、他のサイトカインや LPS 等のマイトジェン刺激によっては発現は誘導されなかった。