

Fc 受容体を介する生体防御システムの解析

研究代表者：高井俊行（東北大学加齢医学研究所）

研究の概要

【背景】Fc レセプター(FcR)は、免疫複合体を認識し、エフェクター細胞の活性化あるいは抑制を行うことで生体防御系を調節する重要な分子群である。研究代表者は FcRg 鎖および FcγRIIB の欠損マウス作製により、アレルギー反応において FcR が中心的役割を担っており、免疫応答には FcγRIIB を介する負のフィードバック機構が存在することを世界に先駆けて示した。これによりアレルギー疾患は IgE によるエフェクター細胞の活性化機構のみを考えるのではなく、IgG と FcγRIIB による、細胞活性化や抗体産生を抑制するシステムの重要性を新たに認識すべきであることが示された。また IgE とその FcεRI との解析、IgA と FcαRI の生理的重要性に関する研究も進展させる必要がある。さらに、研究代表者らが見いだした新規 FcαR 様分子（現在では Paired Immunoglobulin-like Receptor, PIR と呼ばれている）の生体防御システムの中での機能にも興味を持たれる。

【研究のコンセプトと目的】生体防御システムにおいて抑制的機能を担っている FcγRIIB、および逆に IgG を介して正の働きをするレセプターであると考えられる FcγRIII と複数の活性化型 FcR の共通シグナルアダプター分子である FcRγの欠損マウスを駆使し、これらの炎症・アレルギー誘発、自己免疫に対する応答能を解析することで、生体防御調節機構の分子および細胞のネットワークを解明し、更にこの成果を踏まえてアレルギー疾患、自己免疫疾患の発症を制御する新しい方法を開発する。

【研究成果の概要】 FcRg 鎖欠損、FcγRIIB 欠損、および FcγRIII 欠損マウス作成を完了し、さらにそれぞれの交配による二重欠損マウス、他の関連分子との二重欠損マウスなど、FcR 関連分子群の生理機能を総合的に解析するためのシステムを整え、これらミュータントを駆使して生体防御システムにおける FcR の役割および疾患との関係の解析を推進した。さらに FcR 近縁分子群としてわれわれの発見した PIR 分子群およびこの近縁分子群 gp49 についても欠損マウス作成と生化学的解析を展開し、興味深い結果を得た。これら FcR ファミリーおよび ILR ファミリーの解析によりアレルギー、自己免疫疾患、さらには癌の制圧に向けた基礎研究の土台が構築され、今後の展開が期待される。実際に、これらのマウスを用いた新しい疾患モデルの構築が可能であることが Goodpasture 症候群モデルやコラーゲン誘導関節炎モデルなどで証明され、これらはすでに企業委託による一般利用に向けた準備を行っている。

これらの研究の過程において、新しい研究の萌芽が得られた。つまり FcR およびその関連シグナルアダプター分子群は免疫系のみならず中枢神経系の細胞にも発現しており、その欠損により脳神経細胞の発達過程に変調をきたし、ある場合には精神神経疾患につながりうることを発見した。

【将来展望】これら FcR の研究を通じ、個体の免疫反応の機構を分子レベルで理解できるようになり、炎症・アレルギー、自己免疫疾患、さらには癌の制御方法の開発基盤を提供できるようになった。さらに免疫系と中枢神経系との相互制御機構に関して新規な研究領域が形成される基礎が構築されつつある。