

研究成果

(1) 免疫グロブリンレセプター (FcR) と疾患

順天堂大学アトピー疾患研究センター 羅 智靖
(現：日本大学医学部先進医学総合研究センター
分子細胞免疫・アレルギー学講座)

I. IgE- FcεRI-マスト細胞枢軸：アレルギーの増悪サイクル

アレルギーには、外界に接する末梢局所の臓器選択的疾患の側面があり、この末梢のアレルギー性炎症の現場で、増悪サイクルが形成されている可能性を示した。ヒトマスト細胞の高親和性 IgE レセプター (FcεRI) 発現は IL-4 によって増強され、しかもそれは α 鎖の遺伝子発現の増強によることを明らかにした。一方でアレルギー性炎症局所のマスト細胞は IL-4、IL-13 を発現し、さらに細胞表面には CD40L を発現しており、B 細胞上の CD40 と細胞間相互作用を行ない IgE へのクラススイッチを誘導できることを証明した。また IgE そのものが FcεRI の細胞表面への集積を著しく増強するので、ここに末梢のアレルギー増悪サイクルが形成される可能性を示した。

II. アレルギー制御の標的としての FcεRI

可溶性ヒト FcεRI α 鎖は、IgE を捕捉することによってアレルギー反応を抑制する一方、B 細胞上の膜型 IgE に結合して IgE 産生を抑制することを証明した。IgE と競合する抗 FcεRI α 鎖抗体をヒト化し、その Fab フラグメントが日本猿においてアレルギー反応を抑制することを明らかにした。また FcεRI はマスト細胞、好塩基球のみならず、ランゲルハンス細胞、単球 (マクロファージ)、好酸球、血小板などの炎症細胞にも発現しており、これらの細胞をも標的にして、IgE- FcεRI の結合障害はアレルギー制御の戦略として極めて有望であることを示した。

III. FcεRI の発現制御

IgE 結合サブユニットである α 鎖の遺伝子発現を制御できれば、それはアレルギー反応の根本的な制御につながる可能性が高い。マスト細胞特異的な発現調節能の存在するプロモーター領域では、GATA1、Elf-1 などの複数の転写調節因子が結合し、さらに第一イントロンでは USF1/USF2 のヘテロダイマーが結合し、α 鎖の遺伝子発現活性化に関与していることを明らかにした。これらの因子群も根本的な抗アレルギー剤開発のターゲットになり得る。

FcεRI β 鎖は、FcεRI と FcγRIII によるマスト細胞活性化に著しい増強効果を示すシグナル伝達分子であり、アレルギーの背景遺伝子の一つに擬せられている。β 鎖ノックアウトマウスのマスト細胞に β 鎖 ITAM の Tyrosine を Phenyl-alanine に置換した変異 β 鎖を導入すると、FcεRI 刺激による脱顆粒とアラキドン酸代謝は抑制されるが、サイトカイン産生は逆に増強されることが明らかになり、β 鎖の抑制性機能も示された。β 鎖の遺伝子発現の制御についても、プロモーター領域、イントロン領域の転写調節領域の同定と解析を行っている。

IV. FcR と糸球体腎炎

FcRγ 鎖ノックアウトマウス (γ (-/-)) を用いて、免疫グロブリンの関与する糸球体腎炎における FcR の役割を検討した。γ (-/-) マウスの自然経過を野性型と比較すると、週令を

重ねるに従って前者では多量の免疫グロブリンと補体が糸球体に沈着するが、腎機能に何ら異常を認めなかった。野性型では殆んど免疫グロブリンの沈着を認めない。この結果は、免疫グロブリンの沈着のみでは糸球体障害は起こらず、FcR 陽性細胞の活性化が必要であることを示している。

γ (-/-) マウスでは馬杉腎炎の好中球浸潤を伴う急性期反応は惹起されない。

さらにこの急性期の糸球体障害には、浸潤細胞側の Fc γ R が必要であることが判明した。また、SLE の自然発症マウスモデルである NZB/W F1 においても、 γ (-/-) では糸球体腎炎が起きない。

V. Fc α R の発現調節と IgA 腎症

Fc α R の転写調節プロモーター領域を同定し、さらに同部位における SNPs を同定した。IgA 腎症の患者群ではこの部位の変異が高率にみられ、しかも変異型では Fc α R 遺伝子の転写活性が亢進することを見出した。すなわち IgA 腎症には、Fc α R 発現が亢進しているタイプのあることが示唆される。

(2) FcR を介する免疫系および中枢神経系の制御機構

東北大学 加齢医学研究所 遺伝子導入研究分野 高井俊行

I. FcR と自己免疫疾患

我々は IgE の受容体である Fc ϵ RI, IgG の受容体である Fc γ RI, Fc γ RIII など、複数の活性化型 FcR の発現が消失した FcR γ 鎖欠損 (FcR γ -/-), Fc γ RIII 欠損 (RIII-/-), そして IgG に対する抑制型の FcR と考えられる Fc γ RIIB の欠損マウス (RIIB-/-) の 3 種のノックアウトマウスを作製し、アレルギーや自己免疫を制御する因子としての FcR の役割を解析してきた。FcR γ -/- では I 型~III 型アレルギーが減弱、消失することから、補体経路よりも FcR を介するエフェクター細胞の活性化がアレルギー発症に圧倒的優位に機能することが示された。逆に RIIB-/- ではエフェクター細胞の活性化が促進されることから、アレルギーや自己免疫疾患における Fc γ RIIB の抑制機能が注目された。特にコラーゲン誘導関節炎モデルにおいて RIIB-/- は関節炎が著明に増悪する。また、これまで動物レベルでは誘導が困難であった Goodpasture 症候群が RIIB-/- へのウシ IV 型コラーゲン免疫で誘導でき、顕著な肺胞出血、糸球体腎炎を発症することが分かった。すなわち、活性化型 FcR と抑制性 FcR との巧妙なバランスが崩れることがアレルギー、炎症、自己免疫疾患の引き金になること示した。これらの成果は新規リウマチ関節炎モデルマウス、Goodpasture 症候群モデルマウスなどの開発につなげ、新規治療法、治療薬の開発に供しつつある。

II. 新規 ILR 分子群の機能解析に関する研究

キラー・イムノグロブリン様レセプター (KIR) の発見により、ヒトのキラー細胞による自己と非自己細胞の識別機構が次第に明らかになりつつある。マウスにもこれらに類似したレセプター分子つまり ILR ファミリーの分子群が見い出されており、特に我々の発見した PIR の機能が、FcR や KIR との類似性から注目されている。我々は PIR-A が活性化型のレセプターであることを示し、興味深いことに FcR γ と b サブユニットを活性化シグナル伝達に利用していることを示した。また、我々の作製した PIR-B ノックアウトマ