

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

ウスの現在までの解析によると、PIR-Bは免疫系細胞の活性化の閾値を決定している可能性が示唆されている。

III. 免疫系レセプター，アダプター分子による中枢神経系制御

FcR およびこれらに関連するアダプター分子の欠損マウスの解析により，これら免疫系分子群が中枢神経系細胞にも発現し，脳細胞の分化発達，組織構築に関与していることを発見した．免疫系受容体分子群がいかにして中枢神経系の発達過程に寄与し，その変調が疾患に結びつき得るのかを解明することは，生体防御のために発達し，具備されるようになった免疫系の原点はどこにあるのか，あるいは免疫系と神経系は歩調を揃えて発達してきたのか，などの興味深い命題を提示しており，免疫学の新しい側面を見せてくれる可能性がある。