

# Growth and Differentiation Signalling in the Immune System

## 免疫担当細胞における増殖と分化のシグナル

プロジェクトリーダー 谷 口 維 紹

東京大学 大学院医学系研究科 教授



### 1. 研究の目的

昨今の、エイズや院内感染、さらにはO157の問題を考えれば、感染症の予防、治療は焦眉の策です。当座の対策として、公衆衛生的な施策が必須なことはいうまでもありませんが、20世紀後半に有効なワクチンと抗生剤の広範な使用によって撲滅できたかと思われた感染症が、多剤耐性菌の出現によって再び不気味に広がろうとしている現在、もう一度人間の体が本来持っている感染に対する防御機構について考え、それを高めることで感染症に対抗することを目指す時期が来ているのではないのでしょうか。

本プロジェクトは、このような視点に立ち、生体がウイルスや細菌の感染に対応する際に、感染防御に関わるインターフェロン系や免疫系で働くリンパ球やマクロファージなどの細胞が、どのようにして感染に立ち向かうのかを、分子レベルで明らかにしようとするものです。この方向の研究は、近年非常に盛んになり、激しい勢いでこのプロセスの分子機構を明らかにしていますので、そう遠くはない未来に、その情報を元にした新しい感染防御法の開発も可能になるものと期待されます。



## 2. 研究の内容

感染という個体の一大危機に際して、私たちの体の細胞はお互いに緊密な連絡を取り合いながら、外敵の排除という目標を達成します。私たちのプロジェクトでは、このような細胞間の連絡を担っているサイトカインと呼ばれる一群の物質が、相手の細胞にどのようなシグナルを伝えるのかを、以下に示す様々な系で追求しています。

### (1) インターロイキン-2によるTリンパ球の増殖とその機能発現に関わるシグナル

インターロイキン-2 (IL-2と略します) は、免疫応答を開始させる「ヘルパーT細胞」が作り、Tリンパ球自身の数を増やし、かつその機能を高める重要なサイトカインです。私たちのこれまでの研究から、IL-2の信号を受け取る受容体は、 $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\gamma$ の三つのタンパク鎖からなり、それぞれの鎖の細胞内に面した特定部分に、様々な細胞内分子が結合し、ユニークで、しかもIL-2の機能に必須な信号を伝えることが分かっています。私たちは、これらシグナル伝達経路の全貌を明らかにしようとしています。既に、IL-2が受容体に結合すると、 $\gamma$ 鎖に結合しているJak3、更にこれに結合しているPyk2の二つのプロテインキナーゼ（タンパク質にリン酸基を結合させる酵素）が、順に活性化されることを発見しています。更に、現在 $\beta$ サブユニットに結合する新しい分子を検索し、興味ある分子を見いだしつつあります。また同時に、IL-2受容体の各鎖の一部を欠く変異体しか持たないマウスを、トランスジェニックマウスの技術を用いて樹立し、実際に体の中で各鎖がどのような働きをしているのかを検討しています。これまでに、 $\beta$ 鎖の一部が、ウイルスや細菌に対する抵抗性に重要な役割を果たすナチュラルキラー細胞（NK細胞）や小腸上皮に存在する $\gamma\delta$ 型T細胞を個体が作り出すのに欠かせないシグナルを伝達していることを発見しています。

### (2) 転写因子IRF-1による生体防御系の構築と機能の制御

生体防御が成立するためには、それを担当する細胞がうまく発生しできあがって、しかも遺伝子にプログラムされた仕方で、適切に機能しなければなりません。この遺伝子のON/OFFを決めているのが転写因子といわれる一群のタンパク質です。私たちは、細胞が、インターフェロン（IFNと略します）に応答してウイルス感染に抵抗性になる際に働く転写因子としてIRF-1やIRF-2（IRFは「IFN制御因子」の略です）を発見して、その抗ウイルス作用における役割を研究してきました。さて、免疫応答の方向性は、ヘルパーT細胞が1型もしくは2型のいずれの機能を持つかによって決定されます。ある感染に対して、もし間違った型のヘルパーT細胞が優位になってしまったら、体のその感染に対する防御は全く成り立たないことが、色々な例で証明されています。私たちは、これまでに、IRF-1が、この1型のヘルパーT細胞が出現してくるのに欠くことができないこと、加えて、先ほども出てきたNK細胞が、骨髄で作られるのにも、このIRF-1が必須であることを明らかにしています。このように、私たちの研究から、生体防御に関わる細胞の発生や機能がIRF-1という一つの転写因子で実に多様にコントロールされていることが分かってきています。

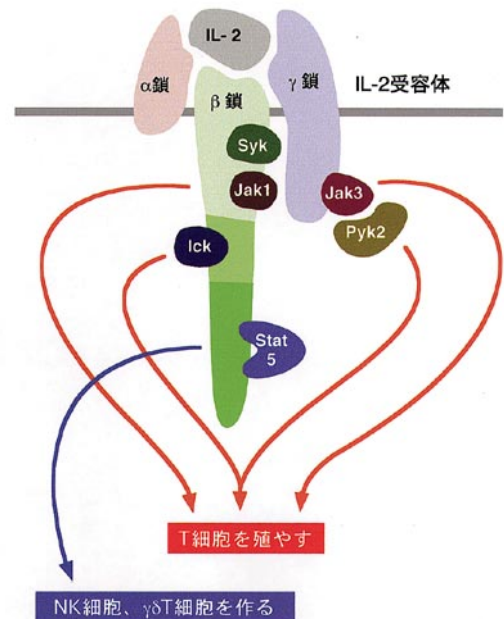
IFNは既にウイルス性肝炎などの治療に使われていますが、多くの副作用が出るため、広く使われるには至っていません。副作用の一つが、尋常性乾癬と呼ばれる皮膚病です。私たちは、IRF-2を全く持たないマウスでは、この乾癬によく似た皮膚病が現れてくることを発見しましたが、このマウスでIFNが全く働かないようにしてやると、この皮膚病は完全に消失してしまいます。すなわち、IRF-2はIFN作用の行き過ぎを押さえている転写因子で、これが正常に働かないと、常に体の中で作られている極少量のIFNが、あたかも大量のIFNを投与したときのように働き、皮膚病を引き起こしたと考えられます。IRF-2が、その働きを抑制している遺伝子を明らかにすることで、IFN治療の副作用の機構を明らかにすることができ、将来的にはIFNの副作用を無くし、より広く使えるようにする事ができるでしょう。

## 3. 研究の体制等

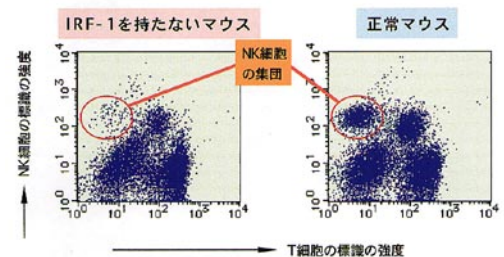
期 間：1996年10月～2001年3月

構 成：IL-2のシグナル4名、IRF関連2名、合計6名がコアメンバーとなり、協力して研究を進めています。

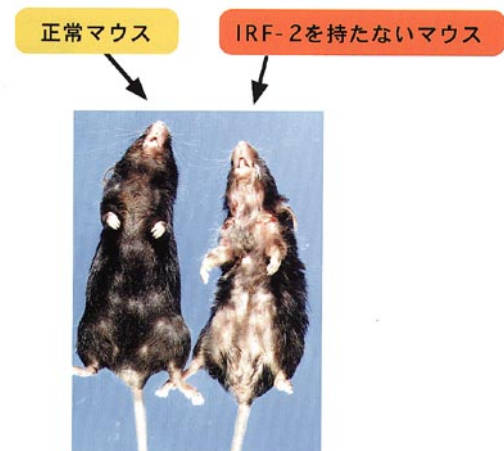
実施場所：東京大学大学院医学系研究科免疫学講座で研究を行っています。



IL-2がその受容体に結合した後に活性化されるシグナル伝達を担う分子が、次々と発見されています。



転写因子IRF-1を持たないマウスではNK細胞が出来ません。  
(フローサイトメトリーの手法で、肝臓中のNK細胞集団の数を計測)



転写因子IRF-2が作られないマウスでは、インターフェロンの作用を抑制することが出来ず、副作用として乾癬様の皮膚炎を発症します。