

【基盤研究(S)】

生物系 (医歯薬学)



研究課題名 抑制性免疫受容体による自然免疫応答の制御機構の解明

筑波大学・生命領域学際研究センター・教授

しづや あきら
渋谷 彰

研究課題番号： 16H06387 研究者番号：80216027

研究分野： 医歯薬学

キーワード： 抑制性免疫受容体、自然免疫、疾患制御

【研究の背景・目的】

免疫応答においては、過剰な免疫応答を制御する機構が必要である。抑制性免疫受容体は、細胞内領域に ITIM (immunoreceptor tyrosine-based inhibitory motif) を有し、フォスファターゼを介して免疫細胞の活性化シグナルを遮断する。これまで、T, B, NK 細胞などのリンパ球で、それぞれ PD-1, FcγRIIb, Ly49a などの ITIM を有する抑制性免疫受容体が同定され、これらが過剰の免疫応答を制御することが明らかにされてきた。しかし、リンパ球と異なり、自然免疫応答を担う細胞の活性化制御機構はこれまで十分に解明されていなかった。

我々は細胞内領域に ITIM を有し、樹状細胞、マクロファージ、肥満細胞などの自然免疫細胞に発現する抑制性免疫受容体である MAIR-1, Allergin-1, Clec10a を同定した (図1)。本研究では、これらの抑制性免疫受容体による自然免疫応答の制御機構を明らかにする。これらの分子の免疫応答における機能の詳細な解析によって、自然免疫応答の負の制御機構の理解が促進するとともに、疾患病態における抑制性免疫受容体の意義が明らかになるものと思われる。これらの結果をもとに、感染、アレルギー、炎症などに対する MAIR-1, Allergin-1, Clec10a を分子標的とした医薬の創出の可能性を探る。

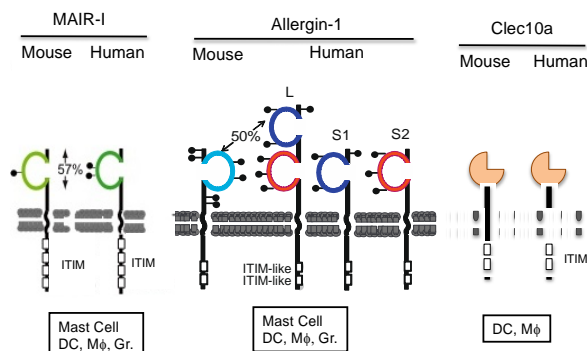


図1. 抑制性免疫受容体の構造

【研究の方法】

Allergin-1 と Clec10a の可溶性キメラ蛋白を用いて、それぞれのリガンドを同定する。さらに、MAIR-1, Allergin-1, Clec10a とそれぞれの同定したリガンドとの結合の時空間局在を解析するとともに、細胞系列特異的コンディショナル遺伝子欠損マウスを作製し、自然免疫をになうそれぞれの細胞における抑制性受容体の機能を解明する。感染、アレルギー、炎症などの疾患モデルマウスの病態において、これらの抑制性受容体の役割を明らかにし、これらの疾患に対する分子標的療法の可能性について、抑制性受容体の機能を中和する抗体あるいは蛋白、または抑制性受容体の機能を賦活化するリガンドを用いて検討する。

【期待される成果と意義】

免疫応答は、自己と非自己を識別し、非自己を排除する生体防御システムであるが、一方で自己に対しては寛容 (Tolerance) を示すことが特徴である。本研究によって、まだ十分に解明されていない自然免疫応答の正と負の制御機構の解明と疾患治療への応用が期待される。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

1. Nakahashi-Oda C, et al. Apoptotic epithelial cells control regulatory T cell expansion. *Nat Immunol*, 17:441-50, 2016
2. Hitomi K, et al. An immunoglobulin-like receptor, Allergin-1, inhibits immunoglobulin E-mediated immediate hypersensitivity reactions. *Nat Immunol*, 11:601-607, 2010

【研究期間と研究経費】

平成 28 年度 - 32 年度 142,600 千円

【ホームページ等】

<http://immuno-tsukuba.com/index.html>