

研究課題別中間評価結果

1. 研究課題名: IgL受容体の理解に基づく免疫難病の克服

2. 研究代表者名: 高井 俊行 (東北大学加齢医学研究所 教授)

3. 研究概要

IgL受容体 (Immunoglobulin-like receptor, IgLR) は、ペアで免疫系を正と負の両方向に制御するレセプター群である。高井らはIgLRの代表格であるFcレセプター (FcR) がアレルギーや自己免疫疾患に対して枢軸的な制御を行っていることを解明してきたが、その過程で彼らが独自に見出したIgLRであるPIR (Paired Ig-like Receptor) がMHCクラスI分子を認識することを発見し、アレルギーおよび移植片対宿主病 (GVHD) の発症を正と負の両方向に制御することを示したうえ、PIRがT細胞レセプター、NKレセプターに匹敵する重要な第3の自己認識性レセプターであることを指摘している。今後はさらにPIRを中心にしたIgLRの解析を通して免疫難病の理解と免疫難病の克服につながる新しい局面の打開と新規治療法の構築を目指す計画となっており、その成果が期待される。

4. 中間評価結果

4 - 1. 研究の進捗状況と今後の見込み

PIRによる免疫制御機構に関する研究およびIgLR群によるミエロイド系細胞の分化制御に関する研究の2本の柱からなる基礎研究に関して着実に成果を挙げている。とりわけPIRによるMHCクラスI 認識についてはB細胞、ミエロイド系細胞が有する第三の自己認識機構として興味深く、今後も新たな発見が見込まれる。

4 - 2. 研究成果の現状と今後の見込み

PIR-AおよびPIR-BがMHC class I分子を認識していることを世界に先駆けて明らかにし、さらにこのうち抑制性レセプターであるPIR-Bが欠損するとB細胞が過剰応答し、樹状細胞の成熟が阻害されるなどの興味深い知見が得られている。またGVHDの発症にPIRが密接に関与していることを高井らは突き止めた。一方、PIR-Aに代表されるように、活性化型のIgLR群はそれぞれのリガンドと結合したのち、活性化モチーフITAMを有するアダプター分子であるFcR がDAP12を介して細胞内にシグナル伝達を行うが、これら活性化型IgLR群の生理的な役割は、抑制性IgLRよりもさらに解析が遅れている。高井らはマスト細胞や破骨細胞などのミエロイド系細胞の分化に活性化型IgLRが重要な役割を演じていることを明らかにしている。これらの研究成果は世界のトップレベルにあると考えられ、今後さらにPIRによる第三の自己認識の役割などに関して重要な知見が得られることが見込まれる。

4 - 3. 今後の研究に向けて

現在まで PIR のリガンドの同定とその生理的意義を中心とした課題について高井らは集中的な研究を行ってきた。また、活性化型 IgLR とミエロイド系細胞の制御についても興味深い知見が蓄積されてきた。今後もこの方針を崩さず、さらに免疫難病の成因への寄与をヒト PIR (ヒトでは LILR と呼ばれる) の機能解析も含めた形で解明することが望まれる。

4 - 4 . 戦略目標に向けての展望

本研究主題である免疫難病、特にアレルギー、自己免疫疾患、移植免疫に伴う拒絶反応に、自己認識レセプターとしての PIR をはじめとする IgLR が介する新たな機構が存在することの証明をさらに押し進め、PIR と他の IgLR をターゲットにした治療方法の構築を目指す方向で進展を計ることが望ましい。現在の進捗状況からすれば、より支援体制を整えることによって更なる成果が得られ、戦略目標が達成されることが大いに期待される。

4 - 5 . 総合的評価

PIR の生理学的解析は、世界的にトップを行くもので学術上高いレベルの研究であり、今後の発展が期待され、支援すべきであると評価した。特に、新しい視点からの急性の移殖片対宿主病 (GVHD) の理解とそれに基づく治療法開発のための重要な知見の得られることを期待したい。