

「免疫難病・感染症等の先進医療技術」

平成 13 年度採択研究代表者

瀬谷 司

(大阪府立成人病センター研究所 研究所長)

「自然免疫とヒト難治性免疫疾患」

1. 研究実施の概要

1) 分子生化学的解析,リガンド・レセプターの同定と分子間反応

ヒト TLR 1,2,3,4,6 の 5 種の抗体を用いて、TLR の分布、細胞局在、リガンド認識阻害などを検討している。また、TLR 7,8,9,10 について抗体作製を遂行中である。主な判明事項を列記する。

- a. ミエロイド DC (樹状細胞)、リンホイド DC ともに TLR3 を蛋白レベルで発現する。
- b. TLR2,4 はミエロイド DC で発現が見られるが、リンホイド DC では見られない。以上から DC はサブセット特異的な TLR の発現プロファイルをもつことが示唆される。
- c. TLR3 は ds RNA を認識して IFN β を誘導する。これは TLR を surface に表現するヒト繊維芽細胞で証明できた。TLR3 の下流には MyD88, Mal/Tirap とは異なる第 3 のアダプター分子が存在することを yeast two-hybrid で証明しつつある。
- d. TLR 3, TLR2 の抗体はリガンド(dsRNA, MALP-2)認識を部分阻害する機能阻害抗体であった。TLR2 抗体は市販の TLR2,1 と併用することにより、BCG-CWS の TLR2 活性化を約 80% 阻害する。

2) Innate 関連遺伝子群の収集と array による病態解析

- a. BCG-CWS のヒト樹状細胞刺激によって変動する遺伝子群を、2 月に市販された最新バージョンの affimetrix gene chip で解析している。Cluster 解析を終え、現在 profiling 解析推進中である。がん抑制に有効な遺伝子群を profiling することを目的とする。
- b. 麻疹ウイルスによる免疫抑制は TLR3, CDw150, CD46などを介して変動する遺伝子群に起因すると考えられる。これらを国立小児医療センターと共同で推進中である。

3) ヒトの機能未知の基本免疫関連因子群の解析, innate immunity のモデル動物の開発

- a. BCG-CWS によって誘導される遺伝子群のうち、エンドソームで高発現が誘導されるものを機能解析している。これらは DC 活性化と連動しているらしい。
- b. Genome project が進行している動物で上記の未知遺伝子と TLR の関連を調べる。ゼブラフィッシュ、フグの TLR をクローニング中である。セン虫で RNAi などを確立しつつある。

2. 研究実施体制

大阪府立成人病センター研究所グループ

① グループ長 瀬谷 司(所長)

② 研究項目

Innate immunity に関与する Micro-array, プロテオームの開発・解析、PAMP の機能同定と探索、ウィルスレセプター、食食・補体レセプターの同定・解析

京都大学大学院医学研究科グループ

① グループ長 白川太郎(教授)

② 研究項目

BCG-CWS 投与による遺伝子発現の機能との相関解析
患者の DNA サンプル抽出、遺伝子解析

理化学研究所遺伝子多型センターグループ

① グループ長 白川太郎(チームリーダー)

② 研究項目

統計学的処理と関連の同定
BCG-CWS の応答性決定
SNP 遺伝子の発現量同定

武田薬品(株)医薬探索センターグループ

① グループ長 谷田清一(所長)

② 研究項目

各種微生物由来の Toll-like receptor 刺激因子(PAMP)の調製、PAMP の誘導体の合成、機能の総合評価、高次構造解析