

アレルギー疾患・自己免疫疾患などの発症機構と治療技術
平成 21 年度採択研究代表者

H25 年度 実績報告

岡崎 拓

徳島大学疾患プロテオゲノム研究センター
教授

自己免疫疾患制御分子の同定による新規治療法の開発

§ 1. 研究実施体制

(1) 「岡崎」グループ

- ① 研究代表者: 岡崎 拓 (徳島大学疾患プロテオゲノム研究センター、教授)
- ② 研究項目
 - ・ LAG-3 の機能解析
 - ・ 自己免疫疾患モデルマウスを用いた遺伝解析

§ 2. 研究実施の概要

人口の5%が何らかの自己免疫疾患にかかっていると言われていますが、その多くについて効果的な根治療法はなく、対症療法による治療が中心となっています。効果的な根治療法の開発には、疾患がどのように発症するのかを解明することが不可欠ですが、ほとんどの自己免疫疾患は多くの遺伝子が関与するため、原因遺伝子を特定することは極めて困難です。また、自己免疫疾患の制御に関与する遺伝子がいくつか報告されているものの、それらがどのように協調して働き、実際に自己免疫疾患の発症を制御しているかはほとんど解明されていません。

我々はこれまでに、リンパ球の膜表面にあって免疫反応を抑制する「PD-1」と呼ばれるタンパク質を働かなくしたマウスが、マウスの系統によって異なる種類の自己免疫疾患を発症することを発見し、その解析を行ってきました。例えば、BALB/cという本来正常な系統のマウスでPD-1を欠損させると、自己免疫性の拡張型心筋症や胃炎を自然発症しますが、C57BL/6という系統では、糸球体腎炎や関節炎を自然発症します。このことから、PD-1 欠損が他の遺伝素因と合わさって、特定の自己免疫疾患を惹起していると考えられます。

そこで、本研究課題では、異なる系統の PD-1 欠損マウスを用いて遺伝解析を行うことにより、PD-1 と協調して自己免疫疾患の発症を制御する分子を特定することを目的としております。これにより、自己免疫疾患の発症を制御する多因子のネットワークシステムが解明され、新規の診断法・治療法の開発につながるものと期待されています。

平成 25 年度は、I 型糖尿病のモデルマウスである NOD 系統について、PD-1 欠損と協調して働く遺伝子座の解析を行い、候補遺伝子を絞り込みました。特定の染色体領域の由来系統を変更したコンジェニックマウスを複数作製することにより、NOD 系統において最も注目されていた領域とは別の領域が、PD-1 欠損下での I 型糖尿病の発症において、極めて重要であることを直接的に示すことに成功しました。

また、本研究課題において、PD-1 欠損と組み合わせることにより重篤な自己免疫疾患を惹起する遺伝子変異として、LAG-3 機能不全変異を同定しています。これまでに、他の研究グループによって、LAG-3 が抗原受容体刺激に対する抑制能を有することが報告されていますが、その詳細なメカニズムは不明であるとともに、これまでの報告と合致しない実験結果が複数得られましたので、LAG-3 の抑制メカニズムを解析しています。平成 25 年度は、LAG-3 のリガンドを詳細に解析することにより、LAG-3 の機能制御メカニズムを解明しました。また、これまでに同定している LAG-3 の抑制機能に関与すると思われる分子の機能を解析しました。

§ 3. 成果発表等

(3-1) 原著論文発表

論文詳細情報(国際)

1. Taku Okazaki, Shunsuke Chikuma, Yoshiko Iwai, Sidonia Fagarasan, Tasuku Honjo., A rheostat for immune responses: the unique properties of PD-1 and their advantages for clinical application., Nat. Immunol. 14(12):1212-1218, 2013 (doi: 10.1038/ni.2762)