

研究課題別中間評価結果

1. 研究課題名：接着制御シグナルの破綻と自己免疫疾患

2. 研究代表者：木梨 達雄（関西医科大学 附属生命医学研究所 教授）

3. 研究概要

免疫細胞の全身性の移動制御は、異物侵入を監視する免疫機能に重要な働きをしています。私たちは、免疫細胞の動態を制御する Rap1 シグナル伝達機構を発見し、そのメカニズムを明らかにしてきましたが、その破綻が、多臓器の自己免疫病につながることを見出しました。本研究は、自己寛容における免疫動態制御シグナルが果たす機能と制御を明らかにして、新たな自己免疫発症機構を提示し、難治性自己免疫疾患との関連を明らかにします。

4. 中間評価結果

4-1. 研究の進捗状況及び研究成果の現状

研究代表者は接着分子研究の第一人者であり、その知識、経験をよく生かして、各共同研究グループと協力して期待された成果が着実に得られている。接着制御分子として木梨と片桐らは RAPL の機能、岡崎らは Mst1 に着目している点でオリジナリティが高く、インパクトの高い成果を出している。

主要なテーマとしている、RAPL および Mst1 の各欠損マウスで誘導される自己免疫疾患の発症メカニズムについて、分子から個体のレベルで解明されつつある。RAPL および Mst1 が共に細胞接着の制御分子であるとして研究を開始したが、RAPL 欠損マウスを用いた解析からは、RAPL は細胞周期の制御分子 p27Kip1 のリン酸化を制御しており、その破綻がリンパ球増殖につながり、自己免疫疾患を誘導することが明らかになった。一方、Mst1 欠損マウスでは胸腺選択異常、制御性 T 細胞の機能異常に伴う疾患であることが判明した。これらは細胞接着制御に関連するシステムというよりは、より普遍的な機能に重要に関わっているために、広くシグナル系の解析になってきているが、当初の研究計画から発展して進捗しているといえる。さらに、Rap1-RAPL-Mst1 シグナルによる接着誘導に関与する分子がフィラミンであること、低分子量 G タンパク質 Rab13 がインテグリン LFA-1 のクラスターの形成を誘導し、細胞の遊走を促進すること、RAPL はインテグリンのみならず、B 細胞増殖をも調節することを分子的に明らかにしたことは、高く評価できる。

また、RAPL/Mst1 シグナル異常を来すヒトの疾患として IgG4 関連疾患を取り上げている点は興味深い。Mst1 のメチル化が脾外病変をもつ IgG4 関連疾患で亢進しているというエピゲネティックな解析結果は大きく展開する可能性もある。

2光子イメージングなど、色々な技術を使いこなして胸腺での T 細胞選択機構における接着シグナルを解析し、負の選択過程をイメージングによりとらえられる可能性がでてきたことは大変興味深い。

木梨グループ、片桐グループ、岡崎グループのそれぞれが、欠損マウスを用いた個体レベルでの解析と、細胞におけるシグナル解析とを分担して RAPL と Mst1 に関して研究成果をあげている。

4-2. 今後の研究に向けて

RAPL と Mst1 に関して、優れた基礎研究の成果がでており、これから免疫疾患の治療応用に向けての研究の展開が期待される。RAPL/Mst1 欠損と臨床との強い関わりおよび、これらあるいは下流の分子を標的とした制御法への展開など期待すべきことは多い。

また、イメージング技術を駆使して、胸腺細胞の成熟過程を可視化できれば、その科学的インパクトは大きい。

生物学的に大変興味深い成果が得られているので、これらの知見を積み重ねていけば、疾患病理に関

する理解も深まり、最終的には戦略目標にも貢献できるものと思われる。

4-3. 総合的評価

順調、堅調に研究が進んでおり、接着制御分子の異常によって自己免疫疾患が発症するという仮説を証明しつつある点は評価される。

特に、RAPLとMst1に関する研究は、その遺伝子欠損によるヒト免疫不全症が見つかっており、研究の重要性が強調されてきている。新規治療法の開発に向けて、研究を続けてもらいたい。

イメージング技術を駆使して、胸腺細胞の成熟過程を可視化できる可能性がでてきたことは大変興味深く、接着分子の自己寛容の維持機構に関わる役割についてクリアーに証明されたことは高く評価したい。

生命現象における接着分子の重要性に関しては論を待たないが、臨床応用に関しては、分子制御の標的となりやすいことから、具体的戦略のもとに学術的、技術開発両面から強力に研究を推進し、自己免疫病の理解に向けて、戦略目標に貢献し、社会的インパクトのある成果を期待したい。