

〈7〉免疫グロブリン様受容体による自己免疫疾患の制御機構の解明

中村 晃

東北大学加齢医学研究所遺伝子導入研究分野

研究背景と目的：免疫グロブリン様受容体(Immunoglobulin-Like Receptor, IgLR)は細胞外にIg様ドメインを持つI型膜貫通タンパク質で、Immunoreceptor tyrosine-based activation motif (ITAM)を有する膜アダプター分子と会合して細胞に活性化のシグナルを伝達する活性化型と、Immunoreceptor tyrosine-based inhibitory motif (ITIM)を有し細胞内に抑制性のシグナル伝達を行う抑制型が存在している。このうちもっとも代表的なIgLRは抗体のFc部分と結合するFcReceptor (FcR)であり、申請者らは特に抑制性Fc γ RIIBを欠損したFc γ RIIB遺伝子欠損マウスを用いた解析から、Goodpasture症候群やコラーゲン関節炎モデルなど誘導型自己免疫疾患の発症の抑制にFc γ RIIBが極めて重要な役割を果たしていることを明らかにしている。また、Fas遺伝子の変異を有するが自己免疫を発症しないlpr/B6マウスとFc γ RIIB欠損マウスを交配して得られたFc γ RIIB欠損lpr/B6マウスは、関節炎や致死的な糸球体腎炎などSLE様病態を発症することを見出している。一方、PIRはFcRと同様に活性化型のPIR-Aと抑制型のPIR-Bの2つのレセプターペアーを形成している。とりわけPIR-BはMHCクラスIをリガンドとし、遺伝子欠損マウスの解析を通じて、PIR-Bが抗体産生を負に制御することを明らかにしている。そこで本研究でこれら抑制型免疫グロブリン様受容体による自己免疫疾患の制御機構を明らかにすることを目的とする。

結果と考察：PIR-Bはループス腎炎の抑制因子であるPIR-B欠損マウスとlpr/B6マウスを交配しPIR-B欠損lpr/B6マウスを作製し、生存率の比較を行った。その結果lpr/B6と比べ平均生存率が約50%と短縮していた。病理学的検討を行ったところFc γ RIIB欠損lpr/B6マウスと同様にIgG, Mおよび補体系が沈着した糸球体腎炎を認めた。またPIR-B・Fc γ RIIB二重欠損lpr/B6マウスはさらに生存期間が短縮していた。一方、Fc γ RIIB欠損lpr/B6マウスおよびPIR-B・Fc γ RIIB二重欠損lpr/B6では抗dsDNAおよびssDNA抗体が高値を示したが、PIR-B欠損lpr/B6マウスは抗核抗体を認めるものの抗dsDNAおよびssDNA抗体は低値のままであった。そこでRheumatoid factor (RF) 値を測定したところ、PIR-B欠損lpr/B6マウスにおいて高値であった。RF産生B細胞はToll-like receptor (TLR)9刺激により増殖することから、PIR-Bが欠損したためにTLR9からの活性シグナルが亢進している可能性が考えられることから、現在TLRシグナルにPIR-Bの抑制シグナルについて検討中である。

PIR: paired immunoglobulin-like receptor

参考文献

1. 中村晃ほか. Fc receptor targeting in the treatment of allergy, autoimmune diseases and cancer. *Expert Opinion on Therapeutic Targets*, 9: 169-190, 2005.