

研究種目：特定領域研究

研究期間：2007～2011

課題番号：19059007

研究課題名（和文） 自己形成の制御と破綻

研究課題名（英文） Developmental regulation and dysregulation of immunological self

研究代表者

烏山 一 (KARASUYAMA HAJIME)

東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・教授

研究者番号：60195013

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：基礎医学・免疫学

キーワード：アレルギー・ぜんそく、感染症、細胞・組織、シグナル伝達、蛋白質

1. 研究計画の概要

リンパ球が骨髄、胸腺で分化・成熟してくる過程で、抗原レセプター遺伝子の再構成がおこり多様性が生み出されるが、それとともに多数の自己反応性細胞も誕生する。このような自己反応性細胞を中枢性あるいは末梢性に除去・抑制することで、自己免疫疾患の発症が回避されていると考えられているが、その機序に関してはまだまだ未知の部分が多い。

B-1 と呼ばれる細胞は、腹腔に局在するユニークなB細胞で、自己反応性抗体の産生など自己免疫疾患との関連で注目されている。通常B細胞とは異なり、胎児肝臓由来であることが示されているが、このような自己反応性B-1細胞が、どのようにして胎児肝臓で選別、維持されるのかに関してはほとんどわかっていない。そこで本研究では、B-1細胞において高頻度で使用される特徴的なH鎖に注目して、胎児肝臓での遺伝子、蛋白質、細胞レベルでの選択・制御機構を明らかにする。

これまで、自己免疫疾患に関してT細胞を中心とした研究が進められてきたが、最近、関節リウマチや多発性硬化症などの自己免疫疾患において、自然免疫系のマスト細胞がその発症に大きく貢献していること、制御性T細胞とマスト細胞に相互作用があることが報告された。そこで本研究では、マスト細胞や好塩基球など典型的な自然免疫系細胞が単に炎症のエフェクター細胞としてのみならず、獲得免疫系の制御細胞として機能しているという仮説を立てて、その制御機構を明らかにし、自己免疫やアレルギー、免疫不全など免疫異常病態の解明をめざす。

2. 研究の進捗状況

(1) 獲得免疫系細胞の初期分化段階における自己レパトリー形成制御機構の解明

腹腔B-1細胞では、フォスファティジールコリン (PtC) に反応性を示すクローンの頻度が極めて高く、しかも免疫グロブリンH鎖の大部分がVH11セグメントとJH1セグメントを使用しているという特徴がある。このような偏ったレパトリーがB細胞分化のいずれの段階で生じるのかを解析した。その結果、著しいJH1バイアスが胎児肝臓におけるB細胞分化の過程で、抗原を介するクローン選択がおこる以前にすでに確立していること、プレB細胞レセプター (preBCR) を介する正の選択によって生じていることが判明した。さらに面白いことに、JH1を使用するVH11-H鎖を有するB細胞レセプターのみが、PtC結合性を示した。すなわち、B-1細胞の分化過程で、将来PtC反応性を示すH鎖のみを選別する機構があることが判明した。また、preBCRの発現終焉にpreBCRシグナル依存的な蛋白分解が関与していることが明らかとなってきた。

(2) 自然免疫系細胞による免疫制御とその破綻

末梢白血球のわずか0.5%を占めるに過ぎない好塩基球が、全身性アナフィラキシーの誘導に重要な働きをしていることをつきとめた。アレルゲンとアレルゲン特異的IgGとから構成される免疫複合体がIgG受容体を介して好塩基球に結合すると、好塩基球が活性化されて血小板活性化因子を放出することで、血圧低下・体温低下をともなう全身性アナフィラキシーが引き起こされる。すなわ

ち、これまで知られていたマスト細胞・IgE・ヒスタミンを介する古典的経路とはまったく異なるアナフィラキシー誘導機構が存在することが明らかとなった。一方、マウス感染症モデルの解析から、好塩基球が寄生虫（内部ならびに外部寄生虫）に対する生体防御に重要な働きをしていることがわかってきた。

3. 現在までの達成度

当初の計画以上に進展している。

(理由)

1. 従来、B-1 細胞に認められるレパトリーの偏りは、自己抗原刺激によるクローン性増殖に起因するものと考えられていた。本研究により、このレパトリーの偏りは胎生期の肝臓でのB細胞初期分化の段階で、抗原非依存的にプレB細胞レセプターを介する選択により形成されることが判明した。これは、自己反応性B-1細胞のレパトリー形成の新規メカニズムを明らかにしたもので、高く評価される。研究の達成度は高いと判断する。

2. 本研究により、これまで考えられていた全身性アナフィラキシー誘導機構とはまったく別に、好塩基球が主役を演じる全身性アナフィラキシーの誘導経路があることが明らかとなった。この発見は臨床的観点からも意義があるもので、研究の達成度は高いと判断する。

4. 今後の研究の推進方策

CREST 研究に採用されたため、平成22年度より本特定領域研究班から離脱することとなった。

5. 代表的な研究成果

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 52 件)

1. Ugajin, T., Kojima, T., Mukai, K., Obata K., Kawano, Y., Minegishi, Y., Eishi Y., Yokozeki, H., and Karasuyama, H.: Basophils preferentially express mouse mast cell protease 11 among the mast cell tryptase family in contrast to mast cells. *J. Leukoc. Biol.* 86: 1417-1425, 2009. (査読有り)
2. Yoshikawa, S., Kawano, Y., Minegishi, Y. and Karasuyama, H.: The skewed heavy-chain repertoire in peritoneal B-1 cells is predetermined by the selection via pre-B cell receptor during B cell ontogeny in the fetal liver. *Int. Immunol.* 21: 43-52, 2009. (査読有り)
3. Hida, S., Yamasaki, S., Sakamoto, Y., Takamoto, M., Obata, K., Takai, T.,

Karasuyama, H., Sugane, K., Saito, T. and Taki, S.: Fc receptor γ -chain, a constitutive component of the interleukin 3 receptor is required for interleukin 3-induced interleukin 4. *Nat. Immunol.* 10: 214-222, 2009. (査読有り)

4. Karasuyama, H., Mukai, K., Tsujimura, Y. and Obata, K.: Newly-discovered roles for basophils: a neglected minority gains new respect. *Nat. Rev. Immunol.* 9: 9-13, 2009. (査読有り)
5. Tsujimura, Y., Obata, K., Mukai, K., Shindou, H., Yoshida, M., Nishikado, H., Kawano, Y., Minegishi, Y., Shimizu, T. and Karasuyama, H.: Basophils play a pivotal role in immunoglobulin G- but not immunoglobulin E-mediated systemic anaphylaxis. *Immunity* 28: 581-589, 2008. (査読有り)
6. Obata, K., Mukai, K., Tsujimura, Y., Ishiwata, K., Kawano, Y., Minegishi, Y., Watanabe, N., and Karasuyama, H.: Basophils are essential initiators of a novel type of chronic allergic inflammation. *Blood* 110: 913-920, 2007. (査読有り)

[学会発表] (計 69 件)

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

出願年月日:

国内外の別:

○取得状況 (計 0 件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

取得年月日:

国内外の別:

[その他]

ホームページ

http://www.tmd.ac.jp/med/mbch/top_Japanese.htm