

免疫応答の秘密を探る



北海道大学大学院医学研究科 分子病理学分野
笠原 正典

私たちは個体の免疫応答を支配する主要組織適合遺伝子複合体を研究対象としています。これまでに、この複合体のゲノム構造や主要組織適合遺伝子複合体クラス I 分子によって提示されるペプチドを産生するプロテアソームと呼ばれるタンパク質分解酵素の研究を行ってきました。ここでは、主な研究成果についてご紹介します。

●はじめに

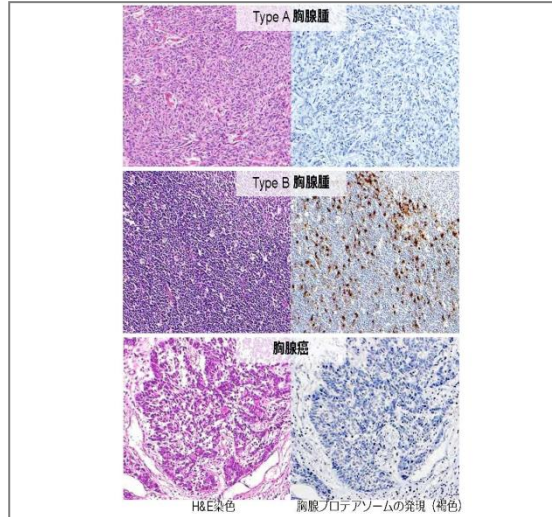
多くの疾患の発症や進展には免疫学的な機序が関与しています。したがって、免疫系の仕組みを知ることは疾患のメカニズムを理解するためにも、新しい治療法を開発するためにも重要です。主要組織適合遺伝子複合体（英語の Major Histocompatibility Complex の頭文字をとって MHC と略称されています。ヒトの MHC は HLA と呼ばれます）は、免疫学的に重要な遺伝子が集中して存在する遺伝領域です。なかでも重要なのは、HLA クラス I 遺伝子とクラス II 遺伝子です。これらの遺伝子にはきわめて高度な多型が認められますが、どのような HLA 遺伝子型を保有しているかによって、ある抗原に対して免疫応答できるかどうかが決まり、ある種の疾患にどれくらい罹りやすいかも決まります。HLA 遺伝子はヒトの免疫応答を支配しているのです。

●HLA のゲノム構造の謎を解く

HLA 領域は第 6 染色体の短腕にある約 400 万塩基対からなる遺伝領域で、200 を超える遺伝子を擁しています。クラス I 遺伝子、クラス II 遺伝子（T 細胞にペプチド抗原を提示する機能をもつ）のほかに、クラス I 分子によって提示されるペプチドの産生に関与する免疫プロテアソームのサブユニットをコードする遺伝子、ペプチドの細胞内輸送に関与する遺伝子、腫瘍壊死因子などのサイトカインをコードする遺伝子、補体成分をコードする遺伝子などが存在しています。私たちは HLA 領域と遺伝子組成が酷似し、HLA 領域のコピーと考えられる遺伝領域がヒトゲノムに 3 箇所存在することを発見しました。第 1、9、19 染色体上に存在するこれらの領域と HLA 領域は大規模な染色体レベルでの重複によって形成されたことが明らかになり、重複前の領域にすでに多くの重要な免疫系の祖先遺伝子が集簇していたことが判明しました。おそらく遺伝子の発現制御という点でこれらの遺伝子を 1 箇所にまとめておくことが有利であったと推定されます。現在では、ここで述べたような遺伝子組成が類似した 4 セットの遺伝領域の存在は、ゲノム全体の重複によって形成されたと考えられています。私たちの HLA 領域に関する研究は、ヒトを含む脊椎動物のゲノムが 2 回重複したことを示す強力な証拠となり、重複時期の特定にも貢献しました。

●免疫プロテアソームと胸腺プロテアソーム：免疫系に特化した特殊なプロテアソームは何をしているのか？

プロテアソームは免疫系に限らず、細胞内でのタンパク質分解全般に必須の酵素ですが、クラスⅠ分子による抗原提示に特化した特殊型が存在します。それが、免疫プロテアソームと胸腺プロテアソームです。これらのプロテアソームは一般的なプロテアソームとはサブユニット構成が異なっています。私たちは遺伝子改変マウスを用いて免疫および胸腺プロテアソームの機能を解析するとともに、これらプロテアソームの異常に伴って発生する病態について研究しています。マウスで発見されたと同等の胸腺プロテアソームがヒトにも存在することを初めて明らかにしたほか、胸腺プロテアソームに特異的なサブユニットが胸腺上皮組織から発生する腫瘍（胸腺腫、胸腺がん）の組織発生の理解や鑑別診断に有用なマーカーであることを示しました（図参照）。胸腺プロテアソームは胸腺におけるT細胞の分化において重要な役割を担っていることが明らかになりつつあります。



●クラスⅠ分子ファミリーの多様な機能

これまで、T細胞にペプチド抗原を提示する古典的なクラスⅠ分子について述べてきました。クラスⅠ分子全体からみると、これらは少数派であり、クラスⅠ分子のほとんどは非古典的クラスⅠ分子の範疇に属します。非古典的クラスⅠ分子は多型性に乏しく、MHC領域以外でコードされているものも少なくありません。私たちは非古典的クラスⅠ分子の一つであるNKG2Dリガンドの研究を行っています。NKG2Dリガンドは正常な細胞の表面には発現されていませんが、細胞ががん化したり、ウイルスによる感染を受けると発現されるようになります。免疫系に異常な細胞の存在を知らせる危険信号の役割を果たしていると考えられます。私たちは新規のNKG2Dリガンドを同定したほか、NKG2Dリガンドの発現制御の異常がさまざまな病態の発生に関与していることを明らかにしました。

●これからの課題

免疫学的機序を背景にもつ疾患は多くの方が思っている以上にたくさんあります。個々の疾患により関与する免疫学的機序は異なっていますが、MHCとその関連分子が関与する疾患は少なくありません。今後とも、MHCとその関連分子に関する研究を通じて、免疫病の仕組みを明らかにし、その成果を診断と治療に結びつける努力をしていきたいと考えています。

第103回日本病理学会 宿題報告（平成26年度日本病理学賞）

「主要組織適合遺伝子複合体をめぐる研究の進歩」

図：胸腺プロテアソーム特異的サブユニットはType B胸腺腫において発現している。Tomaru and Kasahara, Arch Immunol Ther Exp 61: 357-365, 2013 より引用