

What's new? —研究室探訪—

信州大学医学部免疫制御学教室

瀧 伸介

免疫制御学教室では基本的にマウスを用いた動物実験を通じて免疫学に関わる研究を進めています。研究の対象となる免疫現象は多岐にわたりますが、大きくまとめると、いわゆる自然免疫系に属する免疫担当細胞の分化・発生やその機能がどうやって制御されているのか、が研究のテーマだと言えます。研究の手法としては、汎用的な分子生物学・生化学・細胞生物学の諸基盤技術や、これもまた基礎医学のテクニクとしてはごく一般的になった遺伝子改変マウスを使った遺伝的な解析手法に加えて、免疫学の分野で日常的に用いられるテクニク、多色フローサイトメトリー（基盤研究支援センターに設置されているサイトメータを使って、10色を超えるマルチパラメータ解析を日常的に行っています）、細胞移入や骨髄キメラマウスなどが用いられています。現在進行中のプロジェクトには例えば以下のようなものがあります。

① 好塩基球の IL-4 産生に関わる IL-3 受容体シグナル伝達経路

当研究室では、マウス好塩基球が別のサイトカイン IL-3 に応答して IL-4 を産生する過程で、Fc 受容体、インテグリンなどの細胞内シグナル伝達との関わりでのみ知られていた Fc 受容体 γ 鎖 (FcR γ) が、実は IL-3 受容体のシグナル伝達にも関わっていることを発見して報告しました。その後、IL-3 受容体の共通 β 鎖 (GM-CSF, IL-5 の受容体と共用される) の細胞質部分に存在するチロシン残基のうちの一つがこの IL-4 産生シグナルに特異的に関わっていること、そのシグナルは、これまでその機能が不明だった細胞質内アダプター分子に依存していることを見出し、検証しています。

② インターフェロン制御因子 2 (IRF-2) の生理機能と免疫細胞の分化とホメオスタシス

転写因子 IRF-2 は、NK 細胞や NK 細胞受容体陽性の特殊な CD8 T 細胞、そして今世紀に入ってから発見された新しいリンパ球である自然リンパ球 (ILC) の分化に重要であることが示されています。一方でこの転写因子には、非感染状態においてもわずかに産生されている I 型インターフェロン (IFN-I) の作用を減弱し、様々な有害現象を抑制するというもう一つの重要な機能があります。IRF-2 欠損マウスでは従って IFN-I の作用を抑えきれず、樹状細胞のサブセットが減少し、CD8T 細胞依存的な皮膚炎症疾患が発症します。未発表知見として、同マウスでは、腸管上皮に局在し恒常性の維持に関わっている特殊な上皮内 T リンパ球の分化が障害され、そして肝、腸管、腹腔、肺などに局在する単球マクロファージ系細胞の分化、機能 (抗原提示機能など)、ホメオスタシス制御にも異常が見られることが観察されており、過剰 IFN-I シグナルとの関連を含めてそのメカニズムを解明するとともに、疾患との関連を大腸炎、肝炎を含む各種疾患モデルを用いて追求しています。また、同マウスにおける ILC 分化障害を研究する過程で、腸管粘膜固有層常在性細胞である ILC のホメオスタシスが、IRF-2 とは無関係に血流を介して循環している T 細胞によって制御されていることを偶然見出して、循環型—組織常在型細胞間の未知のクロストークがリンパ系細胞のニッチの制御に寄与しているのではないかと考えて、その検証を行っています。

③ サイトカインおよび自然免疫受容体シグナル関連分子に着目した自然免疫担当細胞の運命決定制御機構の解明

近年、生体制御に寄与する自然免疫担当細胞 (マクロファージ、好中球、単球など) の役割が明らかになってきていますが、これらの細胞群の運命決定を説明する制御機構の分子基盤については依然として不明な点が多く残されています。当教室の目標のひとつは、マクロファージや好中球の分化成熟・機能制御を司る運命決定機構を包括的に理解することです。そこで TNF 受容体スーパーファミリーや TLR などの自然免疫受容体を介する細胞内シグナル伝達に関与しているシグナル伝達分子 TAK1 の未知の機能について、主に遺伝子欠損マウスを用いて研究を進めています。将来的には免疫応答機構の人為的な制御の確立を目指しています。より具体的には以下を検討しています。1) マクロファージにおいて TAK1 により負に調節されていることが明らかになった新規炎症性細胞死機構について、その分子基盤の構築と病態生理との関連性の解明。2) 炎症応答時のマクロファージ、好中球、単球の運命決定制御を規定する未知の因子の探索とそのシグナル伝達経路における TAK1 の関与の解明。