

文部省 COE プロジェクト 「感染症と免疫病の分子生物学と医学」

特集 プロジェクト研究

菊 谷 仁*

Molecular Biology and Medicine of Infectious and Immunological Diseases

Key Words : Infection, Immunology

COE プロジェクト発足の背景

人類の最大の敵は感染症といっても過言ではないであろう。人を含む高等生物は、この感染症の原因、ウイルス、細菌などに対して免疫系を進化させ対応してきた。さらに、ワクチンと抗生物質の開発は、人類の平均寿命を50才台から80才台へと飛躍的に伸ばした。しかし感染症が過去のものになったわけではない。エイズ、エボラ出血熱、O-157と次々に新しい敵が出現する。今も地球上50億の人類はマラリアを始めとする原虫、寄生虫、ウイルス、細菌感染症に常に脅かされている。我が国を始めとする先進国においては、人口の高齢化やエイズウイルスを始めとする新たなウイルス感染、更に臓器移植における免疫抑制療法や癌の集中的化学療法に伴い、免疫力を極度に低下させる状態が生じてきたことにより、以前には見つけられなかったいわゆる潜伏感染をしていた微生物が再び、活性化して生命を脅かすようになってきた。

一方では、免疫系の働きに狂いが生じたり、過剰になることによって、アトピー、アレルギーやリウマチ、SLEといった自己免疫病が出現する。先進国では全人口の10%以上がアレルギーに、1%がリウマチに苦しんでいる。肺線維症、クローン病、多発性硬化症等々、難病といわれる疾患の多くは免疫系の異常に起因する事が明らかになりつつある。

このような免疫系の狂い、免疫病の発症は細菌、ウイルスなどの感染によりその引き金が引かれる可能性も指摘されている。例えば細菌やウイルスのスーパー抗原はTリンパ球を活性化して自己免疫疾患の発症やトキシンショックの原因ともなるし、ウイルスの産物は転写因子と相互作用し、炎症性サイトカインや接着分子の産生を誘導することも知られている(図1)。このように感染防御と免疫病発症は根源的につながった一つの物の異なった側面を見ているといえなくもない。

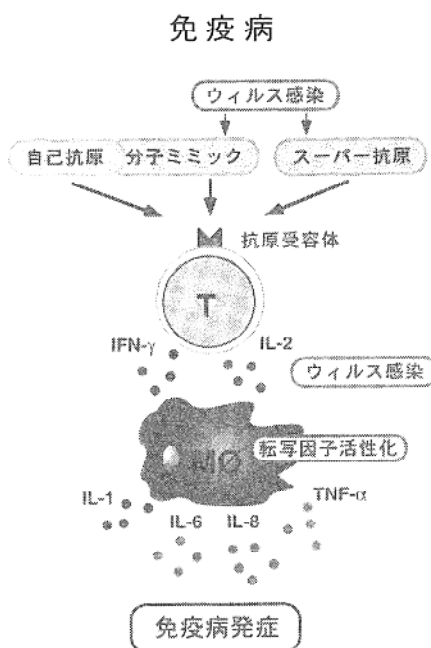


図 1

*Hitoshi KIKUTANI

1950年12月30日生

昭和54年大阪大学大学院医学研究科修了

現在、大阪大学微生物病研究所・分子免疫制御分野、

教授、医学博士、免疫学

TEL 06-6879-8345

FAX 06-6875-4465

E-Mail officck@biken.osaka-u.ac.jp

免疫学、分子生物学の進歩は神秘的にさえ見えた免疫の仕組みを分子レベル、遺伝子レベルで解き明かそうとしている。リンパ球の発生、分化、免疫系の調節に関わる細胞表面分子、サイトカイン、それ

らのシグナルに関わる転写因子などの多くは、その遺伝子が単離されている。しかし、マラリアやエイズに有効なワクチンはいまだ開発されず、多くの免疫病にはステロイドホルモンしか有効な治療法がないのが現状である。このような状況を踏まえ、宿主側の免疫系および病原体側の両面から感染免疫や免疫病の発症を真に理解し、その予防法や治療法を開発することを目的に、当時、大阪大学医学部内科学教授であった岸本(現大阪大学総長)を中心に、医学部や微生物病研究所の細菌学、免疫学研究者からなるCOEプロジェクトが組織された。現在、岸本をリーダーに5研究グループからなるチームで以下のような研究に取り組んでいる。

サイトカイン・ケモカインの機能や制御機構の解明を目指す

(岸本忠三研究室, 大阪大学 先導的研究オープンセンター 分子病態免疫学研究室)

研究リーダーの岸本はBリンパ球が抗体産生細胞に分化するプロセスを調節する因子、インターロイキン6 (IL-6)を発見し、その遺伝子を単離し構造を明らかにしている。また、リコンビナント分子や遺伝子改変マウスを用いた研究から、IL-6は単に抗体産生に必須であるのみならず、炎症時に急性期反応や発熱などを引き起こす分子であること、また骨髄腫細胞の強力な増殖因子であることがわかり、この分子の異常産生がミエローマ、キャッスルマン病、リウマチなどにおいて中心的な役割を果たす事が明らかになった。更に、IL-6レセプターとそのシグナル伝達分子gp130の構造解明、その下流の転写因子群の同定などを通してサイトカイン機能の多様性と重複性の分子機構を明らかにするなど、一連のIL-6研究を通じてサイトカインに関するパラダイムを確立してきた。

以上の成果を免疫病の治療に応用すべく、現在ヒト型抗IL-6抗体を用いたキャッスルマン病やリウマチ様関節炎の治療実験を行っているが、既にその有効性が裏付けられており、今後は抗体投与と患者の免疫能や病態の変化を詳細に解析し、IL-6-IL-6Rの阻害による治療の科学的基盤を確立しなければいけない。更に最近、IL-6などのサイトカインのシグナルを負の方向に制御するSSI-1という分子を同定しているが、この分子の機能を解明すれば、サイトカインの機能異常による免疫疾患をより生理

IL-6シグナルの制御機構

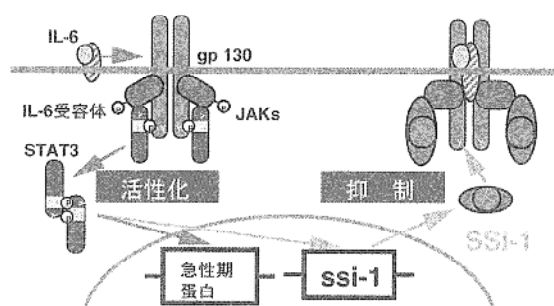


図 2

的な形で治療することも可能になると思われる(図2)。また、ケモカインという生理活性物質の一つで、造血などに働くPBSF/SDF-1を同定しているが、このレセプターはCXCR-4というエイズウイルスが細胞に進入する時に使うウイルスのレセプターであることが判ってきた。したがって、PBSF/SDF-1とCXCR-4の機能や結合様式を明らかにする事によっても、エイズウイルスの感染阻止法が開発できるかもしれない。

疾病発症へのウイルス感染の関与を解明する

(山西弘一研究室, 大阪大学医学部細菌学)

ウイルス感染は大きく急性と慢性感染に分類できるが、急性感染は一部のウイルス感染症を除きワクチンの出現によって克服されつつある。しかし以前は見られなかった、いわゆる潜伏感染していた微生物が再活性化し生命を脅かすようになってきた事が現在の大きな課題である。山西はヒトヘルペスウイルス6が小児の突発性発疹の原因ウイルスである事を明らかにしたのを始め、ヒトヘルペスウイルスの研究をリードしてきている。ヒトは幼児期にヘルペスウイルスに感染し、終生そのウイルスと共存するが、生体の防御機構を巧みにかわし体内に潜伏感染するヘルペスウイルスは時に再活性化しその病原性をあらわにする。ウイルスはその生存のために宿主側の細胞や分子を巧みに利用し、その結果宿主の生体防御系や免疫系が攪乱され種々の病気が発症する事が明らかになってきている。ヘルペスウイルスの病原性を決定するウイルス側因子、宿主側因子を探索し、ウイルスが生存するための戦略を明らかにする事により、ウイルス感染の防御法や感染の結果引き起こされる病気の治療法を開発しようとしている。

GPI アンカー合成系の解明と 難治性疾患の治療法の開発

(木下タロウ研究室, 大阪大学微生物病研究所
免疫不全疾患研究分野)

木下らのグループは感染防御に必要な補体系の研究を一貫して行っているが, その過程で, 補体制御因子を始めとする多くの膜蛋白が細胞膜に結合するのに必要な GPI アンカーという部分の合成酵素群をクローニングした。また, このうち PIG-A が, 自己の補体により赤血球が破壊される発作性夜間血色素尿症の原因遺伝子である事を明らかにしている。このような背景のもと, GPI アンカー合成系の解明をとおした難治性疾患の治療法開発に向け研究を行っている。従来主に途上国の問題であった原虫類などの真核微生物による感染症は, エイズの広がりと共にカリニ肺炎菌, トキソオプラズマ等の難治性感染症が先進国でも広がっており, 今やグローバルな問題となってきた。原虫類の表面は GPI アンカー型の蛋白質で被われておりその生存には不可欠であり, 真菌類の細胞壁構築も GPI アンカーに依存している。一方, ヒトの細胞では GPI アンカー型蛋白質の種類は多いが量的には少なく, 細胞レベルでは生存には必須ではない。現在, カリニ肺炎菌, 熱帯熱マラリア, アフリカトリパノソーマの GPI アンカー生合成遺伝子群をクローニングしており, GPI アンカーの生合成を阻害する事により病原性微生物を排除する新たな化学療法の開発につながると思われる(図3)。

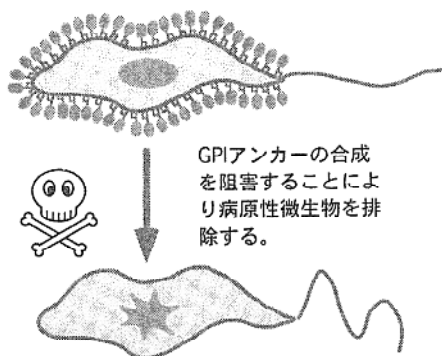


図 3

粘膜免疫機構の解明と粘膜ワクチンの開発

(清野宏研究室, 大阪大学微生物病研究所
免疫科学分野)

清野らは, これまで粘膜面における免疫応答の誘導・制御のシステムを研究してきた。従来ワクチンは, 皮膚を経由の注射などで行われてきた。しかし, ヒトは鼻腔, 口腔, 消化管そして生殖器などを含む広大な粘膜を介して外界と接しており, その表面積はテニスコート約1.5面分に相当する。これら粘膜より体内に侵入してくる細菌やウイルスなどの病原微生物に対し, 粘膜特有の免疫応答が誘導され, 生体の第一線の防御を担っている。従って, 種々の病原体に対して抵抗力をつけるには, 粘膜に免疫力をつけなければいけない。清野らは, ある種の細菌毒素をアジュバントとして経口または経鼻で抗原を投与すれば, 非常に強力な免疫応答を粘膜だけでなく全身的にも誘導する事ができる事を示している。現在, アジュバントの改良やこの免疫法の分子機構の解明を行い, これまでの苦痛を伴うワクチンではなく, 体にやさしく, しかもより効果的なワクチンの開発を進めている。一方, 我々が日常摂取している食物には, 免疫反応は起こらない。これは食物抗原に対しては免疫反応が起こらない免疫寛容という状態になっているからである。この免疫寛容のしくみを明らかにすれば, 免疫反応の破綻から発症すると考えられている自己免疫病の治療法開発も夢ではないだろう。

副刺激シグナルを解明して次世代の ワクチン開発を目指す

(菊谷仁研究室, 大阪大学微生物病研究所
分子免疫制御分野)

ウイルス, 細菌などの病原体にはじめて感染した場合, 病原体に対応する B 細胞は病原体の抗原に刺激されるとヘルパー T 細胞の補助のもと猛烈な勢いで細胞分裂をくり返し増殖すると共に, 抗体を大量に分泌できる形質細胞という細胞に分化する。病原体が侵入して数日以内で抗体の産生が認められるが, 病原体を排除するのに質的に十分な抗体が産生されるには, さらに数日をかけて IgM 抗体から IgG, IgA 抗体など病原体の排除に適した抗体クラスへのクラススイッチがおこるとともに, 抗体の抗原への結合力(親和性)が増大する必要がある。また同時に

メモリーB細胞が出現し免疫記憶が成立する。菊谷らの研究により、CD40という副刺激分子からB細胞へのシグナルが入って初めてこれらの現象が起こる事が明らかになっている。また、最近CD40がT細胞を介した細胞性免疫にも必要である事も判って

きた。このCD40のシグナルやその標的遺伝子産物の機能を解明すれば、親和性の高い抗体を産生するメモリーBを選択的に誘導するなどの、次世代のワクチンを開発することも可能であろう。