Part.2 免疫細胞と病原体の終わりなき戦い

大阪大学微生物病研究所の研究室で。CREST研究代表者の荒瀬尚教授（中央）と研究チームの皆さん。

ペア型レセプターの働きから炎症抑制の機構を解明

白血球の中で最も数の少ない好塩基球（Part 1）に対し、逆に最も多い血球が「好中球」だ。好中球は細菌やウイルスなどが体内に侵入した際、それらと戦い貪食する心強い免疫細胞である。このとき体に炎症が生じるが、炎症が過剰になると臓器障害や自己免疫疾患、アレルギー疾患を引き起こす。このため、体には好中球が局所に集まりすぎないように、組織内に増殖し広がっていくことを何らかの形で抑制する機構が存在する。しかしその解明には至っていなかった。

そこで大阪大学微生物病研究所の荒瀬尚さんは「ペア型レセプター（受容体）PILRα」がそれを抑制している物質であることを、初めて明らかにした。

この言葉はあまりなじみがないが、好中球やマクロファージなどの免疫細胞の表面に多く発現する一連のレセプター群だ。免疫細胞の機能を抑制したり、活性化したりするなど、２つの正反対の機能をペアで持つことで、免疫反応を制御しているセンサーのような働きをしている（右ページ図参照）。

荒瀬さんは、「ペア型レセプターがなぜ単体ではなくペアで存在しているのかに関心があり、ペア型レセプターを発現する好中球に着目していたのです」と狙いを話す。

ペア型レセプターからどのようにして炎症抑制の機構を解明できたのだろうか。

感染などで炎症が進むと、局所に好中球が集まってくる。その細胞表面にはペア型レセプターの1つ「PILRα（抑制型）」が数多く発現していることを発見した。

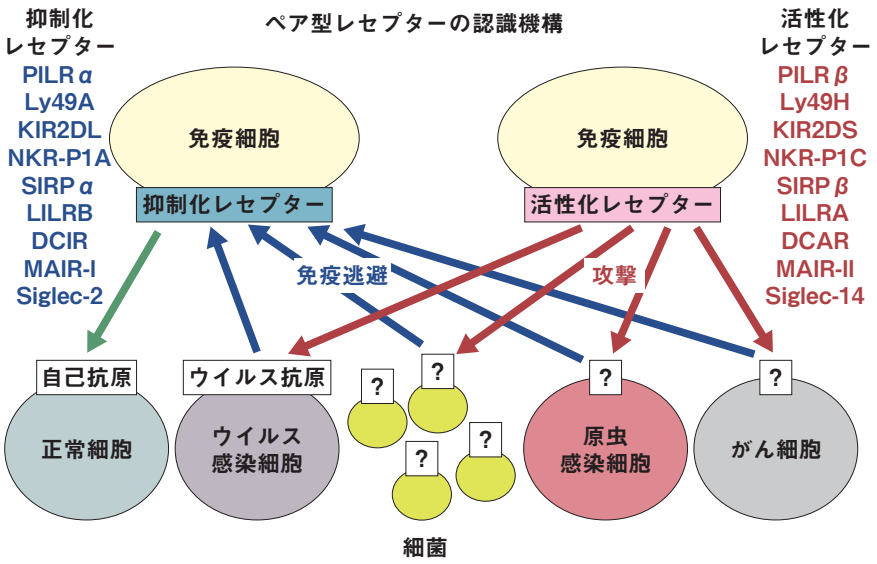
PILRαの働きを調べるため、PILRα欠損マウスを作って通常マウスと比較してみた。すると、PILRα欠損マウスでは通常マウスよりも過剰な炎症応答が見られ、組織破壊やショック症状で死亡がたくさん起こることから、「PILRαが過剰な炎症を調節して

免疫システムの解明には、専門外の領域にも視野を広げて研究を行うことが必要です。

荒瀬 尚　あらせ・ひさし
大阪大学 微生物病研究所・免疫学フロンティア研究センター 教授

1990年、北海道大学医学部卒業、94年、同大学院医学博士課程修了後、千葉大学医学部高次機能制御研究センター、サンフランシスコUCSFなどを経て、2004年2月、大阪大学微生物病研究所助教授、06年6月、同教授に就任。07年10月、大阪大学 免疫学フロンティア研究センター教授。09年からCREST「アレルギー疾患・自己免疫疾患などの発症機構と治療技術」領域研究代表者。

■ペア型レセプターの認識機構



ペア型レセプター（受容体）は「抑制化」と「活性化」の機能を持つレセプターのペアとして存在する。抑制化レセプターは自己抗原の認識を抑制することで自己への攻撃を回避するが、ウイルス、細菌（バクテリア）、マラリア原虫などはその仕組みを逆手にとって免疫逃避を行い、宿主の体内へと入り込む。宿主側は活性化レセプターを用いてそれら「ニセの正常細胞」をターゲットに攻撃を加える。

いる」ことを特定した。更に、PILRαが細胞接着分子の働きを抑制することにより、それまで不明であった好中球の過剰な増殖を抑制していることも判明した。

こうして、「ペア型レセプター PILRαが過剰な炎症を抑える」機構を明らかにしたのである。

ニセ分子で抑制化レセプターをだます「免疫逃避」

そもそも、このペア型レセプターは免疫とどう関係するのか。免疫とは体外からの異物の侵入を認識し、好中球などが攻撃する仕組みをいう。このとき免疫細胞が間違って自分を攻撃しないように免疫を抑えるのが「抑制化レセプター」の本来の働きだ。赤血球が好中球やマクロファージに食べられないのも、抑制化レセプターのおかげといえる。

ところが、この抑制化レセプターの働きを悪用して、好中球などの攻撃を巧妙にすり抜けるウイルスやバクテリア、原虫（マラリア等）が存在する。ヒトやマウスなどの宿主の分子によく似た「ニセ分子」を出すことで、抑制化レセプターから「自分」として認識され、やすやすと体内に侵入してしまう、いわば免疫逃避といわれるものだ。

その免疫逃避を阻止するために、もう1つの「活性化レセプター」が意味を持ってくると、荒瀬さんは考えている。

「抑制化レセプターとは別に、活性化レセプターが存在しているのはなぜなのか。それは私たちにとって好ましくないウイルス、バクテリア、原虫などを好中球とは別の視点で認識し直し、攻撃するためにあるのではないか」

以前、ある活性化レセプターに認識されるような分子をウイルスが持っていると、マウスはそのウイルスに抵抗性があることを発見したことがある。なぜこのウイルスは、わざわざレセプターに発見されやすく、攻撃されるような分子を持っていたのか、考えてみると不思議な話ではないか。

「最初はウイルスがニセ分子を使って抑制化レセプターを巧妙に利用していたが、宿主側が感染に対抗する手段として、進化の過程で『異物を異物として認識する活性化レセプター』を生み出してこのニセ分子を認識したのではないか」と考えている。

実際、ゲノム構造を見ると、活性化レセプターには抑制化レセプターの痕跡が残っているという。

マラリアへの対応も、ペア型レセプターを使って

もう1つ、ウイルス感染に関するペア型レセプターの研究で、荒瀬さんは新たな発見をした。脳炎や皮膚疾患、眼疾患など、さまざまな疾患を引き起こすことで知られるHSV（単純ヘルペスウイルス）の表面には、gBと呼ばれる分子が存在している。このウイルス側のgBが宿主側の何らかの分子と相互作用し、膜融合することでウイルスが宿主内に侵入・感染する。

その機構自体は知られていたが、宿主側の相手が何であるか、それは20年以上に及ぶウイルス研究でも特定できなかった。それをペア型レセプターから解明することによって、PILRαであることを突き止めた。

同様の手法を使ってHSVウイルス以外にも、水痘帯状疱疹ウイルスでも成果を上げ、更にバクテリア、原虫にも挑戦している。

例えばマラリア原虫の場合、感染したヒトの赤血球の表面上に抑制化レセプターと結合する分子が出ていることがわかった。原虫側は、ヒトのこの抑制化レセプターを利用して免疫逃避をしようとするわけだから、HSV同様、特異的に結合するこの分子を原虫側から見つけ出し、それを標的にすればよいと考えたくなる。

ここに大きな障害が立ちはだかる。マラリア原虫はウイルスに比べ、そのゲノムがあまりに巨大であることだ。このため、ウイルスのように単純な1対1の対応（例えばHSVにおけるgBとPILRα）ではなく、多くの分子を代替しながら複雑に対応していると考えられ、それがワクチン開発の壁の1つともなっている。このため、ペア型レセプターがマラリアの免疫逃避にどのように関係しているのか、また数多くの活性化レセプターの機能を一つひとつ丹念に解明していくなどの積み重ねで、その障害をクリアしていくことが期待される。

ウイルス研究では通常、特定ウイルスの解析を専門にすることが多いが、荒瀬さんの研究は「免疫を手がけながら、病原体（ウイルス等）も研究する」という、多様な領域にまたがっている。

「ここは『微生物病』研究所ですから、ウイルス、バクテリア、マラリア、がんなどさまざまな研究をされている先生方がいます。お互いの研究を聞く機会も多いのです。専門外のバクテリア、マラリア、がんの話を聞いていると、その現象は実はウイルスの機構に非常によく当てはまります。そこで、抑制化レセプターの相互作用もあるのではないかと気づいたのです」

異なる専門知識の共有と独自のペア型レセプターという2つを武器に、難病解明や創薬に向けて大きく前進していくものと期待される。