



菅井 学



南部 由希子

研究テーマ：免疫細胞の分化と機能を制御するメカニズムの解明

免疫は、感染などの異物の侵入から私たちの体を守るために必要ですが、このシステムの破綻は、自己免疫疾患やアレルギーなど様々な病態を引き起こします。当研究室では、免疫担当細胞の分化・活性化・機能制御の分子機構を明らかにすることを通じて、獲得免疫反応が生体内で適切に機能する仕組みを理解することを目指します。さらにこの研究を発展させ、免疫異常に起因した様々な疾患の治療への貢献も目指しています。

1. 活性化B細胞分化決定機構の研究

抗体遺伝子は、AIDという酵素によって『クラススイッチ組換え』や『体細胞突然変異導入』と呼ばれる遺伝情報の変換が誘導され、抗体機能が変化します。しかし、活性化B細胞の全てにAIDに依存した遺伝子変化が誘導されるわけではなく、抗体遺伝子の変換をせずにすぐに形質細胞(抗体分泌細胞)に分化する細胞もいます。また、活性化B細胞の一部は、記憶B細胞となり、二次免疫応答に貢献することも知られています。私たちは、活性化B細胞がこれらの細胞系列に分化する方向を決定する分子機構を明らかにすることを目指しています。

2. 細胞の増殖と分化を関連づけるシグナルの同定と、そのシグナルによる細胞分化制御機構の研究

細胞が分化する際、細胞増殖の変化を伴うことが広く知られています。活性化B細胞では、細胞増殖が盛んな細胞はクラススイッチし、細胞増殖が抑制された細胞は形質細胞に分化します。しかし実際には、細胞増殖の変化が起こる以前に細胞内で起こっている『ミトコンドリア機能の変化』と、それに伴って増減する『代謝産物』が、細胞増殖と細胞分化の方向性を決定するシグナルとして機能していることを見いだしました。私たちは、様々な細胞系列において、遺伝子発現やミトコンドリア機能、細胞内代謝産物の変化を調べることによって、細胞の増殖と分化に関わるシグナル分子の同定を試みます。さらに、それぞれの細胞で実際に機能しているシグナル分子による細胞分化決定機構を明らかにすることを目指します。

3. 免疫反応を制御するメカニズムの研究

免疫反応は、非自己である病原体を認識して排除するシステムです。また、損傷組織や癌細胞など、有害となった自分自身の細胞も排除します。免疫系が正しく機能するためには、**認識した抗原に適した反応を誘導することはもちろん**、免疫反応を、適切な強さで適切な時間持続することが必要です。このシステムが破綻すると、アレルギーや自己免疫疾患、病原体の蔓延など、様々な障害が起こることが知られています。私たちは免疫反応を負に制御するシステムに注目して解析を進めます。様々な免疫反応において、免疫反応を抑制する仕組みを一つ一つ明らかにしていくことを目指します。

今後の展開

1. 細胞の分化制御におけるヘムの役割の解明 (論文4参照)

鉄とポルフィリンの錯体であるヘムは、細胞の維持に不可欠なヘムタンパクとして存在し、『酸素運搬・電子移動・触媒・ガスセンサー』など、ヘムタンパクの機能に必要な性質を付与しています。近年、ヘムに結合する転写因子が同定され、転写機能がヘムによって制御されている可能性が示唆されていましたが、ヘムが実際に細胞内でシグナル分子として機能している証拠は得られていませんでした。私たちは、ミトコンドリア機能変化が、細胞内ヘム合成能に影響を及ぼし、このとき産生されたフリーヘム量の変化が細胞分化の制御に重要であることを見いだしました。この発見を更に発展させるため、細胞内フリーヘムを検出するプローブの開発を目指します。このプローブを発現するトランスジェニックマウスを作成することによって、生体内ヘム分子量の変化やヘムのターンオーバーによって制御される現象を見だし、生体内遊離ヘムによるシグナル機能を明らかにしていきます。生物にとって重要な細胞分化・老化・疾患等にフリーヘムが関与している可能性を検証することによって、生命現象を司る基本原理の理解に重要な知見が得られることを期待しています。

2. 免疫抑制能を持った新規CD8 α T細胞の機能解析 (論文5参照)

免疫システムは、免疫反応と免疫寛容のバランスを制御することによって適正な免疫反応と生体内恒常性維持に寄与している。一般的に制御性T細胞(CD4+FoxP3+)と呼ばれる細胞による免疫抑制は免疫反応全体の強さを規定するタイプの抑制が主であり、『特定の抗原を認識する免疫細胞を特異的に抑制する作用』や、『免疫反応を収束に向かわせることに特化した免疫抑制機能』は見出されていない。こういった機能を持った免疫制御細胞の存在は想定されているものの、その実体は不明である。最近の発見から、活性化T細胞や、特定の抗原特異的なT細胞を選択的に抑制する機能を持つCD8T細胞が明らかになってきた。しかし、抗原特異的免疫抑制作用を持ったCD8制御性T細胞(CD8 α もしくはCD8 β)の同定はまだ限定的であり、免疫反応全体におけるそれぞれの細胞の役割や機能に関する知見もほとんどない。私たちは、免疫反応の場において特異的抗原に対する免疫抑制細胞として分化していると考えられるCD4由来CD8 α T細胞の免疫抑制機構と生体内における生理的意義について研究を進めることを計画しています。

CD8制御性T細胞による免疫反応抑制の例

