

# 免疫系受容体分子 CD226(DNAM-1)と血栓、止血機構

2001年9月6日

(1号、科学技術振興調整費総合研究「免疫システムの構築、作動の分子機構とその制御技術の開発」ニュースレター、2001)  
免疫系受容体分子 CD226(DNAM-1)と血栓、止血機構

筑波大学基礎医学系免疫学

理化学研究所免疫アレルギー科学総合研究センター、免疫系受容体研究チーム  
渋谷 彰

本研究班のニュースレターの第一号の発刊にあたり、トピックス欄に寄稿せよという竹森編集長よりお達しを頂戴いたしました。大変光栄に思う一方で、いくつかやっている仕事のどれもこれもまだ途半ばというものばかりですのでいささか躊躇もしておりました。しかし、トピックス欄だから中途半端でもいいかと自分を納得させ、最近の私の仕事の一部とその経緯について、多少の雑感も交えて、紹介させていただきます。

私は12年間の臨床医としての生活を経てから、NK細胞に興味を持ち始め免疫の研究をスタートしました。今からまだ8年間しかたっておりませんので免疫学研究者としてはまだまだ半人前と自覚しています。関西の大学で前から教授として活躍されている同年代の先生は、一般論としてはとことわりながらも、"そら最低10年間は必死にやらんと1人前にはならんわ"とおっしゃっていましたので、あととりあえず2年間必死にやろうと考えています。それはともかくとして、私はNK細胞の活性化レセプターを同定したいとDNAX研究所のLewis Lanierの研究室に飛び込み、自分なりに苦労してDNAM-1 (CD226)を見つけた過程(1-2)ではまさに研究の醍醐味に触れたような思いで、これをきっかけとして禁断の果実の園に入り込んでしまいました。これを黒木登志夫先生の言葉を借りて表現するならば、次のようになります。「技術の進歩は現象分析を容易にした。(中略)。しかし、そのような技術の進歩のなかにあっても、われわれは依然として研究の進め方で悩み、実験の再現性で苦労している。その点では昔も今も、あまり変わらない。それは、物ごとの本質を追い求めるという科学は、技術のみでは解決できないからである。本質を見抜き、それを証明するための仮説を作り、完全な実験技術できれいに説明する。それを論理的に整った論文とし、一流の雑誌に載せる。それは、科学者の全人格が反映されるような作業である。考えてみれば科学とは何と困難な仕事であることか。しかし、われわれには本質を明らかにするという喜びと楽しみが与えられている。あえてそのような困難な、しかし楽しい世界に入り、本質にせまろうとする.....後略」(1992年細胞工学ハンドブック、序文より引用)

さて、本論からずれてしまいました。私が同定した DNAM-1 は NK 細胞の活性化レセプターの一つではあったのですが、NK 細胞に特異的ではなく、T 細胞にも発現し、キラーT細胞の細胞障害活性やナイーブヘルパーT細胞の Th-1 への分化にも関与するいわゆる接着分子あるいは costimulatory molecule であることが明らかになりました。さらに NK 細胞や抗原刺激で活性化した T 細胞では LFA-1 接着分子と会合し、T 細胞では LFA-1 のシグナルトランスデューサーとして働いていることを示してきました(3)。ここらへんから、免疫研究者としての私の守備範囲は少しずつ広がりを持たざるを得なくなってきたのです。ところが、前回の班会議でお話させて頂いたように、DNAM-1 は免疫系細胞のみならず、血小板にも発現していることがわかりました。しかも重要なことは DNAM-1 のリガンドが血管内皮細胞に最も強く発現することがわかったことです。そこで私たちは血小板が正常な血管内皮に付着し血栓を形成するときに、DNAM-1 が関与するのではないかと考え、DNAM-1 に対するモノクローナル抗体を用いた実験でこれを証明することができました(4)。血小板が傷害された血管内皮細胞のみならず正常の血管内皮細胞に対しても付着するという事は最近言われ出してきたことで、DNAM-1 はその分子機構に重要な役割を担っているのではないかと考えています。一方、巨核球は骨髄で成熟すると静脈洞から血管内皮にはうよな形で胞体突起を形成します(proplatelet formation、図1)。この胞体突起が契れて末梢に放出されたものが血小板です。面白いことは DNAM-1 は巨核球にも発現し、この proplatelet formation にも関与することがわかったことです(4)。このことは DNAM-1 が巨核球の成熟と血小板産生にも関与することを示唆しています。考えてみれば一つの免疫系分子が何も免疫システムといういわば研究者が便宜的に区分したカテゴリーの中のみで働いているとは限らないのは当然です。そういう意味ではもっと神経系、内分泌系なども含めた高次生体統御機構として、免疫系も理解する方向にいかねばならないのではないかと考えています。

さて、NK 細胞に興味をもってはじめた研究が T 細胞におよび、さらには免疫学領域に留まらないところまで来てしまいました。これが研究の進め方としていいことなのかどうか、実は私にはわかりません。同様に新たな NK 細胞レセプターを同定しようと始めたつもりの仕事が IgM と IgA の受容体(Fc $\alpha$ /m receptor)の研究に化けてしまったりもしています(5)。昨年の科研費特定領域「免疫シグナル伝達」のホームページ上で、「独創的な研究とは」というテーマで行われた公開討論会でも(6)、幾人かの先生方が、独創的な研究は意図するものではなく、まず研究者個人の心から沸き上がる興味、すなわち何を解き明かしたいかが始めにあり、たとえその時代に受け入れられるか否かは別にして、それを徹底的に追い求めることが結果として独創的な研究につながりうるものであると述べられております。まったく真実を的確に指摘していると私も思うだけに、私には悩ましいところでもあります。しかし、まだ半人前の修行期間として考えれば、とりあえずはその場、その場で出会うものを大切にすること

とも悪くはないかと考えています。いつかライフワークとでもいえるような独創的な仕事を成し遂げられるようになることを夢見ながら。

- 1) Shibuya A, et al. Immunity 4:573, 1996
- 2) Shibuya A, et al J. Immunol. 161: 1671-1676, 1998
- 3) Shibuya K., et al Immunity 11:615-623, 1999
- 4) Kanada H. et al. submitted
- 5) Shibuya A, et al. Nat Immunol 1:441-446, 2000
- 6) <http://www.med.osaka-u.ac.jp/pub/molonc/www/immune/Originality.html>

#### 図説明

巨核球の proplatelet formation (共同研究者、長沢俊郎先生提供)