



筑波大学  
University of Tsukuba

平成 23 年 7 月 6 日

筑波大学  
Tel : 029-853-2040 (広報室)

## 自己免疫病の原因となる抗体の産生を抑制する分子の発見

本学人間総合科学研究科の渋谷彰教授、横溝貴子研究員らは、自己免疫病の原因となる抗体（自己抗体）の産生を抑制する新しい分子を発見しました。

抗体は病原体などの外敵（抗原）に結合し、感染症などの病気の発症を阻止する働きをもつ一方、外敵ではなく、自分の組織に結合し攻撃する自己免疫病の原因となったり、花粉やダニなどに結合しアレルギーを引き起こしたりします。これらの抗体は、いずれも B リンパ球から作られますが、それぞれが B リンパ球の中でどのようなメカニズムにより作られているか、不明の点が多く残されていました。

本研究グループは、DAP12（ダップ 12）と呼ばれる分子が MAIR-II（メア II）と呼ばれる分子と結合して B リンパ球の細胞膜上に存在することを世界に先駆けて発見しました。DAP12 や MAIR-II 遺伝子を欠損させた B リンパ球は、野生型の B リンパ球に比べ、抗原に対してより強く反応し、増殖しました。DAP12 遺伝子欠損マウスでは野生型のマウスと比較し、抗体がより多く作られ、また自分の組織を攻撃する抗体(自己抗体)の産生が亢進していることが判明しました。以上の結果は、MAIR-II と結合した DAP12 は、B リンパ球による自己抗体の産生を抑えていることを示しています。

この研究成果は、自己免疫病の発症メカニズムの解明に大きな一歩となります。また、DAP12 を介するシグナル分子を標的とした薬剤により、これらの疾患に対する効果的な治療法の開発が期待できます。

本研究は、カリフォルニア大学サンフランシスコ校、東北大学、大阪大学との共同研究の成果です。

本研究成果は、2011 年 7 月 4 日 9 時（米国東部時間）に米国科学誌「Journal of Experimental Medicine (ジャーナル オブ エクスペリメンタル メディシン)」のオンライン速報版で公開されます。

## ＜研究の背景＞

抗体は病原体などの外敵（抗原）に結合し、感染症などの病気の発症を阻止する免疫に中心的な役割を持つ血液中のタンパク質です。一方、生体には本来、自己の組織と結合する抗体（自己抗体と呼ばれる）を作ることができないようなシステムが備わっていますが、このシステムに何らかの破綻が生じると自己抗体が作られるようになり、自己の組織を攻撃する自己免疫病（関節リウマチ、SLE、腎炎などの難病で、そのほとんどは厚労省がおこなう難治性疾患克服研究事業の対象疾患である）（難病情報センターWeb サイト：<http://www.nanbyou.or.jp/>）（図1）が発症します。また花粉症や喘息などのアレルギーの発症も、花粉やダニなどに結合する抗体が引き起こすものです。これらの体を守る抗体と病気を引き起こす抗体の両者ともBリンパ球から作られますが（図1）、それぞれがBリンパ球の中でどのようなメカニズムにより作られているか、まだ不明の点が多く残されていました。自己免疫病やアレルギー疾患の病態の解明と治療法の開発には、抗体産生のメカニズムを明らかにすることが重要です。

## ＜研究の内容＞

本研究グループは、MAIR-II と呼ばれる分子を世界に先駆けて発見し、これがマクロファージ（異物を貪食する細胞）などを活性化させる分子であることをすでに報告していました。一方、DAP12 は10年前以上に発見された分子ですが、MAIR-II と同様にNK細胞（がん細胞などを殺す細胞）やマクロファージなどを活性化させる分子であることが知られていました。

今回、本研究グループは、予想外にもMAIR-II とDAP12の両者ともBリンパ球の細胞膜上に互いに結合して存在していることを世界で初めて見いだしました（図2）。DAP12 遺伝子を欠損させたマウスのBリンパ球は、野生型のマウスのBリンパ球に比べ、試験管の中で抗原に対してより強く反応し、増殖しました（図3）。MAIR-II 遺伝子を欠損させたマウスのBリンパ球でも同様の結果でした（図4）。さらに、DAP12 遺伝子欠損マウスの体内では野生型のマウスと比較し、抗体がより多く作られ、また自己の組織を攻撃する自己抗体の産生も認められました（図5）。以上の結果からMAIR-II と結合したDAP12 は、マクロファージやNK細胞を活性化するのとは反対に、B細胞の活性化をむしろ抑制し、抗体の産生も抑制していることが判明しました。特に自己抗体の産生を抑制することは、MAIR-II とDAP12 が自己免疫病の発症を抑制する分子であることを示しています。

## ＜今後の展開＞

以上の研究成果により、Bリンパ球による抗体の産生、特に自己抗体産生の仕組みにおける新しい制御メカニズムが明らかとなりました。これは、抗体によって引き起こされる自己免疫病の発症メカニズムの解明に大きな一歩となります。また、DAP12 を介するシグナル分子を標的とした薬剤により、これらの疾患に対する予防、治療法の開発が期待されます。

## <論文名>

“An immunoreceptor adapter protein, DAP12, suppresses adaptive immune responses mediated by B lymphocytes”

(免疫受容体アダプター分子 DAP12 は B リンパ球による獲得免疫応答を抑制する)

## <お問い合わせ先>

研究者氏名 渋谷 彰 (シブヤ アキラ)

筑波大学大学院人間総合科学研究科生命システム医学専攻免疫学

Tel : 029-853-3281

携帯 : 080-6547-5472 Fax : 029-853-3410

E-mail : ashibuya@md.tsukuba.ac.jp

## 図 1 自己免疫病

- 1) 代表疾患：関節リウマチ（最も多い、人口の 0.5%, 30 歳以上人口の 1% の患者数）
- 2) 多くの自己免疫病が厚労省による難治性疾患克服研究事業の対象となる

難病情報センター特定疾患医療受給証交付件数

