

Ursula and Fritz Melchers Travel Award を受賞して

氏名	村田 力斗	
所属	筑波大学 医学医療系 免疫学研究室	
発表論文 タイトル	A gain-of-function mutation of immunoreceptor DNAM-1 exacerbates CD4 ⁺ T cell-mediated autoimmune inflammation	

この度は Ursula and Fritz Melchers Travel Award に選出して頂き、大変光栄に存じます。Melchers 博士御夫妻をはじめ、選考委員会の先生方に心より御礼申し上げます。また、日頃より研究をご指導頂いております渋谷彰先生、渋谷和子先生をはじめ、研究を支えて下さった研究室の皆様感謝申し上げます。

私は、疾患感受性一塩基多型 (SNP) により自己免疫疾患が誘導される分子機構の解明に取り組んでいます。自己免疫疾患は自己応答性 T 細胞により種々の臓器が傷害される疾患であり、T 細胞の機能制御分子に認められる SNP は複数の自己免疫疾患の罹患率と関連する事が報告されています。これら疾患感受性 SNP が自己応答性 T 細胞を過剰活性化させる分子 機序を解明する事ができれば、種々の自己免疫疾患における共通機構を見出し、それを標的とした新規治療戦略と個別化医療の確立に繋がる事が期待されます。

DNAM-1 は T 細胞上に発現する活性化受容体であり、その G307S アミノ酸変異となる SNP は日本人の 40% が保有し、9 種類の自己免疫疾患の発症率と関連します。しかし、G307S DNAM-1 が自己免疫疾患の病態形成に関与する分子機構はこれまで解明されていませんでした。本研究では、G307S 変異が DNAM-1 の機能獲得変異である事を見出しました。G307S DNAM-1 は野生型よりも CD4 陽性 T 細胞のサイトカイン産生と増殖を促進させました。また、G307S 変異は DNAM-1 とリン酸化酵素 Lck の会合を増加させ、DNAM-1 のシグナル伝達に関与するリン酸化 Tyr³²² を増大させました。更に、G307S DNAM-1 を発現するミエリン抗原特異的 CD4 陽性 T 細胞をマウスへ養子移入する事で実験的自己免疫性脳脊髄炎 (EAE) を誘導したところ、野生型よりもその病態を増悪させました。以上の結果から、G307S DNAM-1 は自己免疫疾患の病態形成を増悪させる疾患感受性 SNP である事が示唆されました。本研究成果により、T 細胞の活性化受容体における機能獲得変異が自己免疫疾患の病態を増悪させる分子機序を解明できるだけでなく、DNAM-1 を標的とした自己免疫疾患の治療法の確立や、同 SNP の存在がその治療法の患者選択マーカーとなり得ることが期待されます。

第 51 回日本免疫学会学術集会において、以上の結果をポスター及び口頭にて発表させて頂きました。多くの先生方から貴重なご意見、ご質問を頂くことができ、今後の研究方針を決める上で非常に参考になりました。更に、第 23 回免疫サマースクールにおいて知り合った方々をはじめ、多くの参加者と交流することができ、良い刺激となりました。本学術集会で得られた知識や発想、人との繋がりを今後の研究に活かし、臨床的意義並びに生物学的意義のある、質の高い研究を展開するための努力を続けていきたいと考えております。