

平成21年6月10日

筑波大学

免疫力を決定する抗体受容体の発見

-免疫力とワクチン効果を増強する技術開発-

発表者 筑波大学 大学院人間総合科学研究科 教授 渋谷 彰
筑波大学 大学院人間総合科学研究科 講師 本多 伸一郎

このたび、筑波大学・大学院人間総合科学研究科の研究グループ（渋谷 彰教授、本多伸一郎講師）は、大阪大学、福島県立医大との共同研究により、抗体の一種である IgM に対する受容体が免疫力を決定する分子であることを明らかにしました。

肺炎球菌、インフルエンザ菌、髄膜炎菌などは、多糖類の殻で表面が覆われているため、免疫ができにくくなっています。したがって、免疫力の弱い乳幼児や高齢者などは、より感染しやすく、肺炎や脳髄膜炎を併発し、重篤化します。たとえば日本では毎年肺炎によりおよそ10万人が死亡していますが、その半数は肺炎球菌が原因であるとされています。さらにこれらの病原体に対しては、ワクチンも効きにくいことが問題となっていました。しかし、なぜ多糖類の殻で表面が覆われていると免疫ができにくく、またワクチンも効きにくいのか、そのメカニズムはわかっていませんでした。

研究グループは抗体の一種である IgM が結合する受容体分子を世界に先駆けて発見し、その遺伝子欠損マウスを作製しました。このマウスに多糖類がついた抗原をワクチンとして投与すると、強い免疫反応がおきることがわかりました。さらにおよそ100日後に同じ抗原を投与すると、抗原を中和する強力な抗体が多量に産生されることがわかりました。一方、野生型マウスではこのような免疫反応や抗体の産生は見られませんでした。

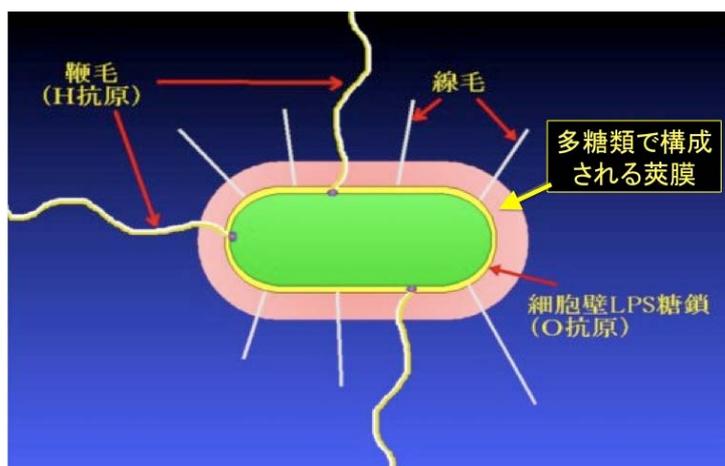
このことは、IgM 受容体の働きをなくすることによって、多糖類の殻に覆われている病原体に対しても免疫ができ、ワクチン効果も増強することを示しています。この研究成果は、IgM 受容体に対する阻害剤を開発し投与することによって、乳幼児や高齢者の免疫力が増強し感染症にかかりにくくなることを示しています。また、IgM 受容体に対する阻害剤により、肺炎球菌、インフルエンザ菌、髄膜炎菌などに対する効果的な新しいワクチン療法の開発につながるものです。

なお、これらの研究成果は、6月15日の週の全米科学アカデミー紀要（*Proceeding of National Academy of Science, USA*）オンライン版に掲載される予定です。（報道解禁日時、米国東部時間6月15日17時）

<研究の背景>

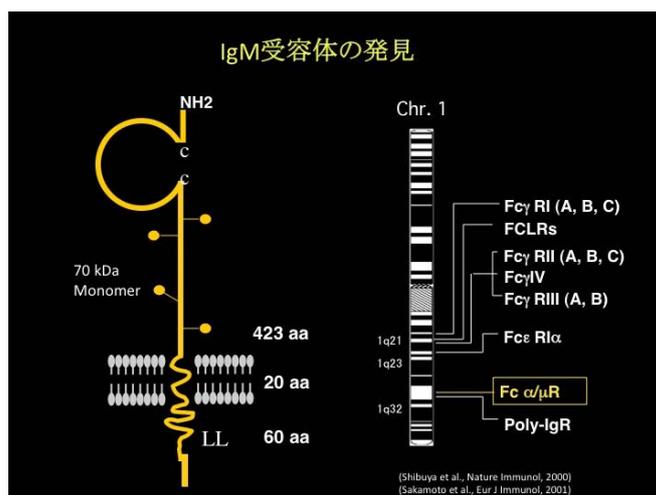
一般に細菌やウイルスなどの病原体が感染すると、体内では病原体の表面に存在する蛋白抗原と強く結合する IgG 抗体が産生され、病原体を攻撃します。ワクチンは病原体の蛋白抗原を投与することによって体内で同様の IgG 抗体を産生させ、病気に罹らないようにするものです。一方、肺炎球菌、インフルエンザ菌、髄膜炎菌などは、多糖類の殻である莢膜で表面が覆われ蛋白抗原が隠れているため（図1）、IgG 抗体ができにくくなっています。そのかわり、これらの病原体が感染すると多糖類と結合しやすい IgM 抗体ができます。しかし、IgM 抗体は IgG 抗体と異なり病原体との結合が弱く、病原体を攻撃することはできないと考えられていました。

図1



それでは、IgM 抗体はどのような働きをしているのでしょうか。世界中の多くの研究グループは、IgM 抗体と結合する受容体分子 (IgM 受容体) が存在すると予想し、これが IgM 抗体の働きの謎を解き明かす鍵であると考え、20年以上にも渡って発見競争を繰り広げてきました。そのような状況の中で、当研究グループは、2000年にヒトならびにマウスの IgM 受容体をいち早く発見し、世界に先駆けて報告しました (Shibuya, et al, *Nature Immunology*) (図2)。

図2



<研究内容>

当研究グループは、IgM 抗体の働きを明らかにするために、IgM 受容体の遺伝子欠損マウスを作製しました。このマウスに多糖類をつけた抗原 (NP-Ficoll) をワクチンとし

て投与すると、通常、野生型マウスではおきない強い免疫反応が観察されました(図2)。この免疫反応の詳細を調べるために、ワクチンから7-11週間後に再度同じ抗原を投与すると、抗原に強く結合するIgG抗体が多量にできていることが判明しました(図3,4)。一方、野生型マウスでは、このようなIgG抗体はできませんでした。このことは、IgM抗体やその受容体の働きをなくすることによって、多糖類の殻に覆われている病原体に対しても強い免疫ができ、ワクチン効果も出てくることを示しています。

以上のことから、なぜ肺炎球菌、インフルエンザ菌、髄膜炎菌などには免疫ができにくく、またワクチンも効きにくいかは、これらの病原体では蛋白抗原が隠れているためIgG抗体ができにくいからばかりでなく、IgM抗体がその受容体を介してIgG抗体の産生を一層抑えているからということが考えられます。したがって、IgM受容体の働きを人為的に抑える薬剤(阻害剤)を開発し投与することによって、乳幼児や高齢者の免疫力が増強し感染症にかかりにくくなると考えられます。また、IgM受容体に対する阻害剤により、肺炎球菌、インフルエンザ菌、髄膜炎菌などに対する効果的な新しいワクチン療法が開発できるものと考えられます。

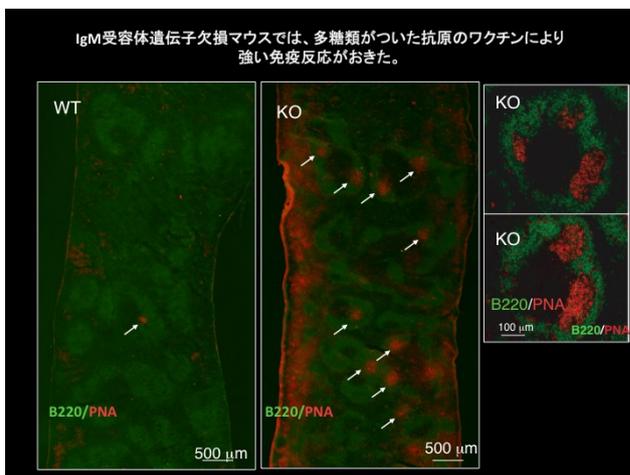


図3

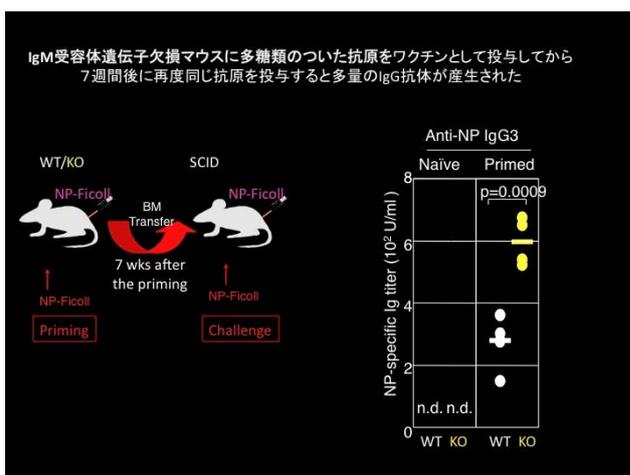


図4

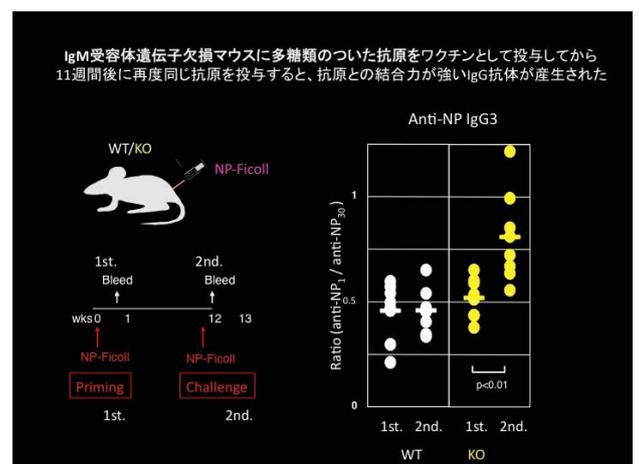


図5

本研究の発表者

筑波大学人間総合科学研究科
生命システム医学専攻
渋谷 彰 教授