



2018年3月23日

東北大学大学院医学系研究科

気管支喘息発症の新しいメカニズムを発見

- GITR タンパク質を標的とした新たなアレルギー治療戦略 -

【発表のポイント】

- 気管支喘息(アレルギー性喘息)^{注1}が起こる新たなメカニズムを発見した。
- GITRタンパク質^{注2}が自然リンパ球^{注3}の活性化を介して気管支喘息を引き起こすことを解明した。
- GITR タンパク質を阻害する物質がアレルギー疾患の新しい治療薬となる可能性がある。

【研究概要】

東北大学大学院医学系研究科免疫学分野の石井 直人(いしい なおと)教授らのグループは、理化学研究所の茂呂 和世(もろ かずよ)博士のグループと共同で、気管支喘息の原因となる自然リンパ球の活性化を引き起こす新しいメカニズムを明らかにしました。本研究では、GITR と呼ばれるタンパク質が自然リンパ球の活性化に必須であること、さらに、GITR タンパク質が関与する自然リンパ球の活性化が気管支喘息の原因となることを発見しました(図1)。

また、GITR タンパク質を阻害する物質を開発し、喘息マウスに投与したところ、気管支喘息を完全に抑えることができました(図2)。従来、GITR タンパク質は、免疫細胞のうち T 細胞のみで働いていると考えられていましたが、本研究によって気管支喘息発症の新しいメカニズムが明らかになりました。本研究成果によって、気管支喘息を含むアレルギー疾患に対して、GITR タンパク質を標的とした新しい治療法の開発が期待されます。

本研究成果は、2018年2月7日に米国アレルギー学会雑誌 *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 誌(電子版)に掲載されました。本研究は、日本学術振興会研究費補助金、山口育英奨学会学術研究助成、第一三共生命科学振興財団研究助成の支援を受けて行われました。

【研究内容】

近年、免疫反応を人為的に制御することでアレルギーやがんを治そうとする治療法が開発され、注目を集めています。免疫細胞の一つである T 細胞は、他の免疫細胞の活性化やアレルギー反応の制御、がん細胞の除去に関与することから、治療法開発の標的とされてきました。本研究では、T 細胞の活性化を制御する分子として知られていた **GITR** と呼ばれるタンパク質が、T 細胞とは別のグループに属する免疫細胞である 2 型自然リンパ球に存在すること、さらに、その **GITR** タンパク質が 2 型自然リンパ球の活性化に必須であることを発見しました。2 型自然リンパ球は、気管支喘息などのアレルギーが起きるときに最初に活性化する免疫細胞であり、2 型自然リンパ球が活性化しないとアレルギーが起こらないことが知られています。そこで、**GITR** タンパク質を欠損したマウスで気管支喘息（アレルギー性喘息）を薬剤によって誘発したところ、2 型自然リンパ球が活性化できないために喘息は生じませんでした。さらに、**GITR** を阻害する物質を開発し、マウスに投与したところ、薬剤による気管支喘息が誘発されませんでした。

今回の発見によって、気管支喘息が起こる新しい仕組みが明らかになりました。2 型自然リンパ球に存在する **GITR** タンパク質などの免疫受容体を阻害する物質は、新しいアレルギー治療薬として期待されます。

【用語説明】

- 注1. 気管支喘息（アレルギー性喘息）：アレルギー物質（例えばダニ抗原）に対してアレルギーを持っている人がその抗原（ダニ抗原）を吸い込むことで起こす気管支のアレルギー疾患。激しい咳き込みを示し、時に呼吸困難となる。
- 注2. **GITR** タンパク質：T 細胞の細胞表面に発現する受容体タンパク質で、抗原提示細胞が持つ **GITR** リガンドと結合することで T 細胞を活性化させるシグナルを伝達する。本研究によって、T 細胞とは別の働きをする自然リンパ球の細胞表面にもこのタンパク質が存在し、重要な機能を持つことが証明された。
- 注3. 自然リンパ球：最近発見された新しいタイプのリンパ球。1 型～3 型が存在し、1 型と 3 型自然リンパ球は細菌やウイルスなどの病原体の排除に関与する。2 型自然リンパ球は寄生虫の排除に重要であるが、一方で、アレルギー反応を引き起こす。

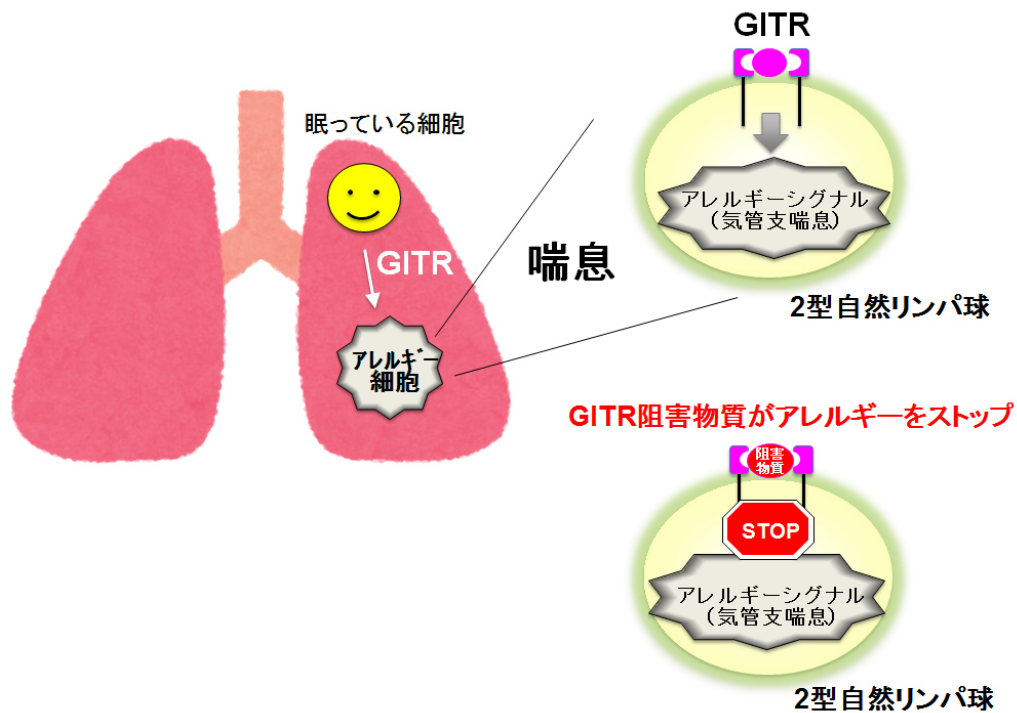


図1. 2型自然リンパ球にGITRシグナルが伝わることで喘息が起こることを発見した。マウスの実験において、GITR阻害物質を投与するとアレルギー喘息が抑えられた。

図2. 気管支喘息に対するGITR阻害物質の効果
 気管支喘息（アレルギー性喘息）を実験的に起こすことができる薬剤（IL-33）をマウスに投与し、気管支喘息を誘発した。その時に、GITR阻害物質を同時に投与すると、肺組織への免疫細胞（好酸球）の集積（グラフ左）や、気管支の分泌液中のアレルギー物質（IL-5；グラフ右）の産生が強く抑制された。すなわち、GITR阻害物質は気管支喘息の発症を防いだ。

【論文題目】

Title: GITR co-signal in ILC2 controls allergic lung inflammation

Authors: Hiroyuki Nagashima, Yuko Okuyama, Tsuyoshi Fujita, Takanori Hidaka, Takeo Takeda, Yasutaka Motomura, Kazuyo Moro, Koki Omori, Tsuyoshi Sakurai, Tomoaki Machiyama, Lishomwa C. Ndhlovu, Carlo Riccardi, Takanori So, and Naoto Ishii

タイトル：「2型リンパ球のGITR共シグナルはアレルギー性肺炎をコントロールする」

著者：長島宏行、奥山祐子、藤田剛、日高高徳、武田健生、本村泰隆、茂呂和世、大森公貴、櫻井毅、町山智章、リショムワ・ヌドルヴ、カルロ・リカルディ、宗孝紀、石井直人

Journal of Allergy and Clinical Immunology 電子版 (2018年2月7日)

【お問い合わせ先】

(研究に関すること)

東北大学大学院医学系研究科免疫学分野

教授 石井 直人 (いしい なおと)

電話番号：022-717-8096

Eメール：ishiin@med.tohoku.ac.jp

(取材に関すること)

東北大学大学院医学系研究科・医学部広報室

講師 稲田 仁 (いなだ ひとし)

電話番号：022-717-7891

FAX 番号：022-717-8187

Eメール：pr-office@med.tohoku.ac.jp