



内分泌の自己免疫疾患と炎症性疾患（橋本病とメタボリック症候群）

分子病態治療研究センター(炎症・免疫研究部) 講師 木村 博昭

はじめに

私は、免疫学系の研究室で薬学博士の学位取得後、国立感染症研究所（ポスドク）を経由して、米国メリーランド州ボルチモアの The Johns Hopkins University, School of Medicine, Department of Pathology, Autoimmune Diseases Research Center に在籍し、約 9 年間自己免疫疾患の研究に従事しました。その後、平成 22 年に大学院本務教員として自治医科大学に赴任し、高橋将文教授の下、炎症とメタボリック症候群について研究を行っています。Hopkins のセンター長は、1956 年にウサギ甲状腺抽出物をウサギに免疫することによって、世界で初めて自己免疫疾患を動物モデルで証明した Dr. Noel R. Rose でした。世界中から研究者が集まっており、ポスドク～ジュニアファカルティ時代を経て、様々な国の研究者と交流することができ、研究方法だけでなく、研究を遂行するうえで役立つユニークな観点や柔軟性を身につけることができたと思います。短期でもよいので、海外留学し、食欲に彼らの思考を吸収することをお勧めします。



ここで、私の過去に行っていた研究と現在行っている研究を簡単に紹介させていただき、興味を持っていただければと考えています。

研究紹介（自己免疫疾患から炎症性疾患へ）

平成 13 年に渡米するまで、培養細胞を利用したサイトカイン発現の転写調節の研究や、ヒト末梢血から樹状細胞を作製して、抗酸菌抗原の提示能を改善する研究を行っていました。日本での *in vitro* 実験に加え、渡米後は動物実験を始め、その魅力にとりつかれました。

Hopkins の Autoimmune Diseases Research Center では、マウスモデルを利用した様々な自己免疫疾患の研究が行われており、私は甲状腺や下垂体、膵臓などの内分泌系の器官の自己免疫疾患研究に携わりました。直属の上司の主な要求は、橋本病のモデルマウスを利用して Long SAGE (Serial Analysis of Gene Expression) という手法を用いて、甲状腺における遺伝子発現を網羅的に解析してほしいということでした。そして、それ以外は全く自由に研究を進めてよいという、それまでと全く異なる研究環境に戸惑いながらも、自由に研究を進めることができました。

橋本病は自己免疫疾患であると共に、慢性甲状腺炎でもあり、二つのマウスモデルを利用してその病態発現機序を解析しました。特に、慢性炎症による甲状腺組織破壊と機能低下に着目して解析し、Long SAGE により、免疫プロテアソームが病態発現に深く関わっていることを見いだしました (図参照)。

プロテアソームは蛋白質の分解を行う巨大な酵素複合体で、蛋白分解活性を持つ筒状の 20S プロテアソームの両側に 19S 複合体が一つずつ結合し、26S プロテアソームとして構成されています。ユビキチンで標識された蛋白質を分解し、そのターゲットは細胞周期に関わる蛋白質からストレス蛋白質まで多種多様です。臨床では、Bortezomib というプロテアソーム阻害剤が多発性骨髄腫の治療薬として使用されています。IFN γ や TNF α などの炎症性サイトカインの刺激により、5 個の免疫プロテアソームサブユニットの発現が誘導され、26S プロテアソームの一部と置換されることによって免疫プロテアソームが形成されます。この免疫プロテアソームは、MHC class I の抗原提示の際の抗原のプロセッシングに利用されることがわかっています。また、最近、免疫プロテアソームの阻害剤が多発性骨髄腫や炎症病態に有効であることが報告されています。循環器系疾患を含む生活習慣病の病態にも炎症が関わっていることから、免疫プロテアソームがこれらの病態の要因になり得ると考え、メタボリック症候群の動物モデルを用い、興

味深い知見を得ています。

炎症・免疫研究部では、炎症反応の関わる様々な疾患において、インフラマソームという自然免疫系の重要な分子群の役割について研究しています。私は前述の免疫プロテアソームに加え、メタボリック症候群におけるインフラマソームの役割についても解析しています。炎症反応はメタボリック症候群の病態発現に密接に関与しています。これを解明し、将来、インフラマソームや免疫プロテアソームを標的とした新規治療法の開発につなげることを目標としてプロジェクトを進めています。

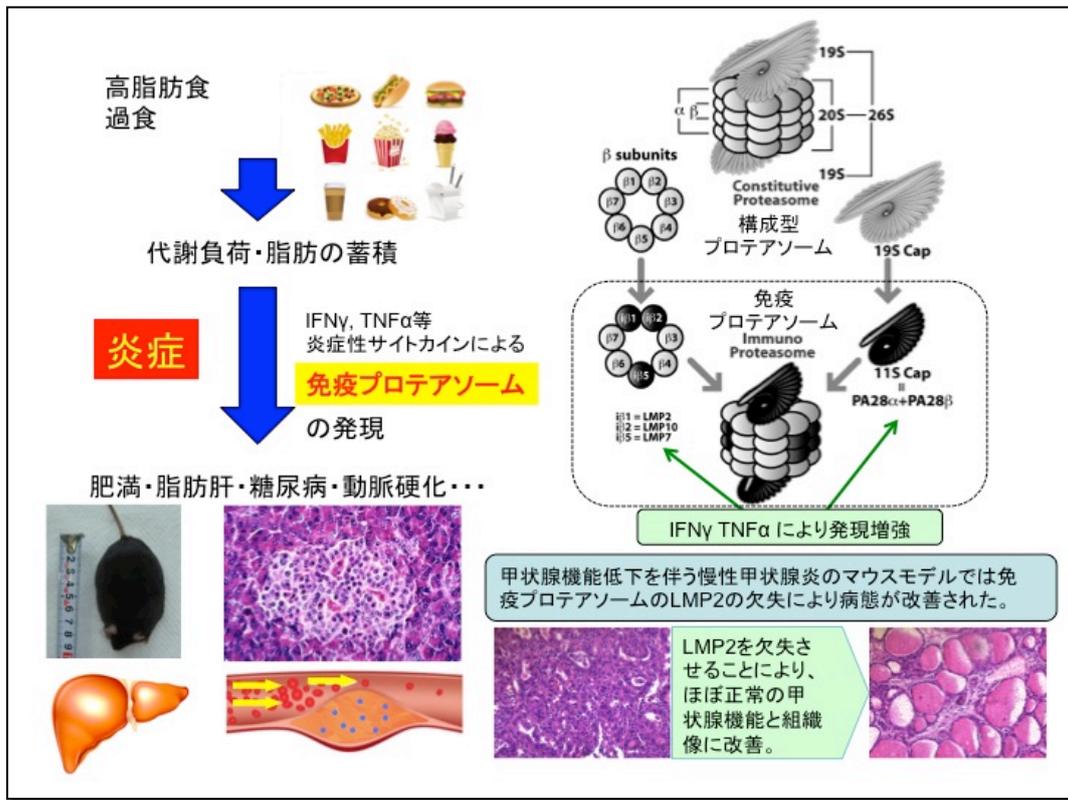


図. 免疫プロテアソームと炎症病態

!! 地域医療オープン・ラボNews Letter原稿募集 !!

地域医療オープン・ラボでは、自治医大の教員や卒業生の研究活動を学内外へ発信するために、「自治医科大学地域医療オープン・ラボNews Letter」を定期的に発行しています。

<http://www.jichi.ac.jp/openlab/newsletter/newsletter.html>

- ☆ 自治医大の教員や卒業生の研究活動をご紹介ください
- ☆ 自薦・他薦を問いません
- ☆ 連絡先：地域医療オープン・ラボ openlabo@jichi.ac.jp