

【レビュー講演】

ヒトの免疫システムをどう理解するか

理化学研究所 生命医科学研究センター
山本 一彦

半世紀以上にわたり、実験室マウスの研究が免疫システムの理解に大きく貢献してきたことは間違いなく、今後もその必要性は変わらないであろう。しかし一方、数千万年以上前に分かれたマウスとヒトの間には、自然免疫系(例えば Toll like 受容体)、獲得免疫系(MHC 分子、IgG サブクラスその他)など多くの分子構成や機能の違いが報告されてきている。また、ヒト集団における個々人の免疫機能の多様性は、純系のマウスではほとんど再現されていない。ヒト免疫システムの多様性に影響を与える要因としては、遺伝因子、性別、年齢、環境因子(特に腸内細菌)が挙げられている。例えば、ゲノム上で疾患リスク変異との共局在が報告されているプロモーター領域やエンハンサー領域の塩基配列に関しては、他の臓器に比較して免疫系細胞での種間の保存性が極めて低い場合がある。このような背景もあり、マウスを用いて開発された免疫治療法が、ヒトでは十分な効果が得られないことも数多く報告されている。

免疫システムなど多因子が関与する疾患や形質の遺伝的変異の検出には、ゲノムワイド関連解析(GWAS)が用いられている。そして、従来これらの解析から得られた疾患や形質に関連する遺伝的変異の 80-90%が、遺伝子発現に関係する量的形質遺伝子座(expression quantitative trait locus: eQTL)であろうと推定されてきた。しかし最近では、さらにその上流のオープンクロマチンの開き具合を形質とする chromatin accessibility QTL(caQTL)の重要性も報告されつつあり、細胞特異的な caQTL と eQTL の因果関係を含めた重要性が注目されている。細胞特異的エピゲノムと転写因子とともに、エンハンサー、プロモーターを介して遺伝子発現量が決定され、最終的な免疫に関する形質、疾患の多様性につながる可能性が議論されている。

本シンポジウムでは、全体の概説とともに、ヒト免疫システムをいかに解析するかについて、先端的研究者の方々の講演をお届けしたい。