

補体・レクチン経路と第二経路の 活性化を抑制する新薬の開発

免疫学講座 関根 英治 教授



[概要] (特徴・独自性・新規性)

細菌やウイルスなどの病原体から我々の身体を守るしくみを**免疫システム**とよび、その重要な一員として**補体**とよばれる蛋白質があります。病原体の侵入に対して補体は活性化して結合し、食細胞への目印となって速やかに貪食処理されます。更に、補体はMACとよばれる構造物を形成し、病原体を破壊します(図1)。

ところが、補体が無秩序に活性化すると自分の身体を攻撃し、さまざまな臓器に障害をひきおこしてしまいます。補体の代表選手を勤める**C3**を活性化するしくみは、レクチン経路・古典経路・第二経路の3つ(図2)がありますが、レクチン経路や第二経路の暴走が臓器障害の原因となるケースがあることがわかってきました。

当研究室では、レクチン経路と第二経路の活性化に**MASP-1/3**という補体因子が必須であることを突き止め、これを全身性エリテマトーデス(SLE)という膠原病のモデル動物で取り除くと、臓器障害が抑えられることを見つけ(図3, 4)、MASP-1/3を標的とする新薬の開発に取り組んでいます(図5)。

産学連携の可能性と研究室からのメッセージ

補体の活性化が臓器障害に大きく関わる疾患として、関節リウマチやSLEといった膠原病や、クローン病や潰瘍性大腸炎といった炎症性腸疾患があります。また、脳梗塞や心筋梗塞などのように、血流が遮断された臓器に血流が再開されると臓器障害がかえってひどくなる現象(虚血・再還流障害)や、近年増加傾向にある加齢黄斑変性では、レクチン経路と第二経路を通じた補体の活性化によって引き起こされることがわかってきました。

レクチン経路と第二経路の活性化を抑える薬剤の一つとして、当研究室で開発を目指している**抗MASP-1/3モノクローナル抗体**は生物学的製剤ともよばれ、MASP-1/3に特異的に結合してレクチン経路と第二経路の活性化を抑えます。本研究が成功すると、補体の活性化が引き起こす、さまざまな疾患への応用が期待でき、その中には現在治療が困難な難病も含まれます。そのためには産学でしっかりと連携し、開発に取り組むことが重要です。本研究にご興味のある方は、どうぞ遠慮なくご相談下さい。

[研究概要図]

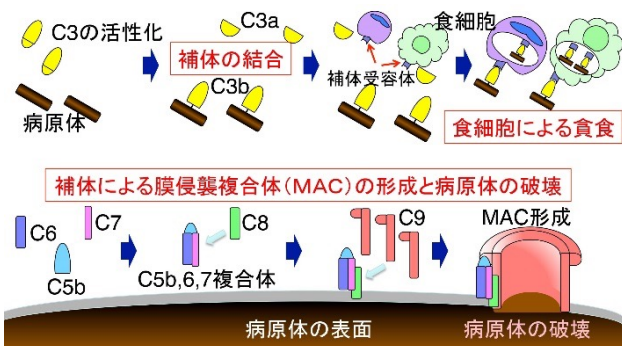


図1, 病原体に対する補体の役割

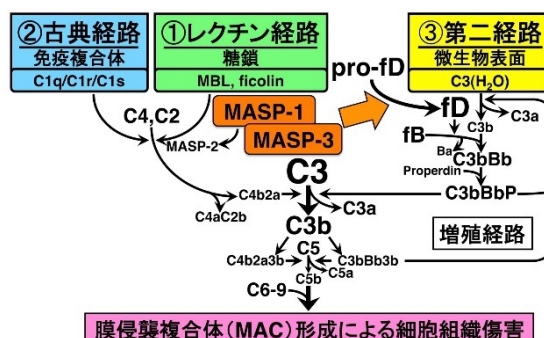


図2, C3を活性化する3つの補体活性化経路とMASP-1/3の役割

MASP-1/3は、MASP-2を活性化することでレクチン経路を活性化し、さらに未活性型D因子(pro-fD)を活性型D因子(fD)に変換することで第二経路を活性化します。

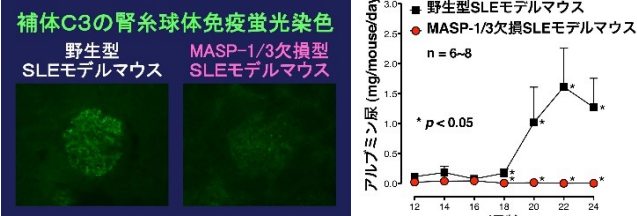


図3, SLEモデルマウスの腎臓への補体C3の沈着(左図)

図4, アルブミン尿(右図) MASP-1/3の遺伝子を人工的に欠損させた全身性エリテマトーデス(SLE)のモデルマウスでは、C3の腎系球体への沈着量が減少し(左図: 緑色の蛍光色)、腎障害の指標となるアルブミン尿が改善します(右図)。

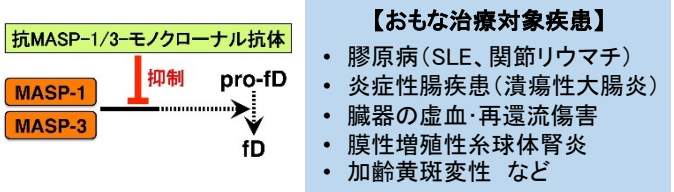


図5, MASP-1/3を標的とする治療戦略(抗MASP-1/3-モノクローナル抗体の開発):

当研究室では、レクチン経路と第二経路の活性化を抑える抗MASP-1/3-モノクローナル抗体の開発を目指しています。この開発が成功すると、難病にも指定されているさまざまな炎症性疾患の治療への応用が期待できます。

[キーワード] 補体、MASP-1/3、臓器障害、抗MASP-1/3 モノクローナル抗体、生物学的製剤