



TOHOKU MEDICAL AND PHARMACEUTICAL UNIVERSITY

4-4-1, Komatsushima, Aoba-ku, Sendai, Miyagi 981-8558, Japan

Tel: +81-22-234-4181; Fax: +81-22-275-2013

<https://www.tohoku-mpu.ac.jp/>

令和6年1月22日

報道関係者各位

学校法人東北医科薬科大学

中枢神経系自己免疫疾患に対する新規治療標的の発見

～オーファン GPCR である GPR141 による自己免疫応答制御機構の一端を解明～

【発表のポイント】

- オーファン GPCR^{注1} である GPR141 が、免疫応答を負に制御する受容体であることを発見しました。
- GPR141 は樹状細胞や好中球等の免疫細胞に発現し、GPR141 欠損は多発性硬化症 (MS)^{注2} の動物疾患モデルを増悪化させました。
- GPR141 は獲得免疫^{注3} を制御する樹状細胞^{注4} の抗原提示能制御に関与していることが示されました。
- 本研究の成果は、MS などのヒト中枢神経系自己免疫疾患の病態理解と新規治療法の開発に貢献することが期待されます。

【概要】

東北医科薬科大学医学部免疫学教室の澤邊敦哉（さわべ あつや、2022 年度卒業、岩手県立胆沢病院勤務）、海部 知則（かいふ ともり）講師、中村 晃（なかむら あきら）教授らは、東京理科大学生命医科学研究所生体運命制御部門の後飯塚 遼（ごいつかりょう）教授らの研究グループとの共同研究により、オーファン G タンパク質共役型受容体 (GPCR)^{注5}（リガンドが同定されていない GPCR）である GPR141 がミエロイド系細胞に発現し、免疫応答を抑制的に制御することを明らかにしました。GPR141 の機能不全により中枢神経系自己免疫疾患が増悪化することが明らかとなり、GPR141 が多発性硬化症などの自己免疫疾患の増悪化因子であることが示されました。現在、承認薬の約 30% が GPCR を標的とすることが知られていますので、GPR141 は自己免疫疾患に対する新しい創薬標的となることが期待されます。

本研究成果は令和6年1月17日（水曜日）付け（米国東部標準時（冬時間）：令和6年1月16日（火曜日）00:00）で国際専門誌 Journal of Leukocyte Biology 誌のオンライン版に掲載されました。

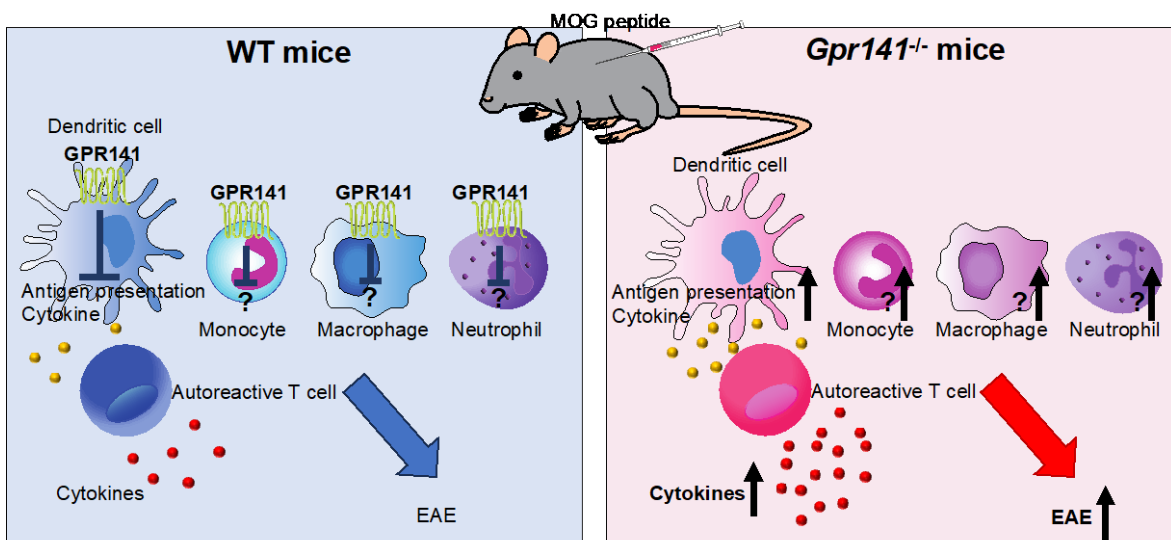
【研究背景】

中枢神経系の慢性炎症疾患である MS は視力障害や運動障害などの様々な神経症状があらわれます。症状の再発、寛解を繰り返しながら次第に悪化していくことが知られています。免疫細胞が自己組織を攻撃する自己免疫疾患のひとつであると考えられていますが、発症原因は不明です。

GPR141 はヒトゲノム配列を用いた遺伝子探索の過程で同定されたオーファン GPCR のひとつですが、免疫システムにおける GPR141 の生理機能は不明のままでした。

【研究内容】

免疫系における GPR141 遺伝子の発現を調べたところ、GPR141 は樹状細胞、単球、マクロファージや好中球に発現していることを見出しました。そこで GPR141 の生理機能を解析するために *Gpr141*^{-/-}マウスを開発しました。MS の動物疾患モデル (EAE)^{注6} を *Gpr141*^{-/-}マウスに誘導すると、EAE が増悪化し炎症性サイトカインの産生が亢進していました。また、GPR141 が欠損した樹状細胞は T 細胞^{注7} 応答を増加させることが明らかとなり、免疫システムにおいて GPR141 は免疫応答を負に制御する抑制性受容体であることが明らかとなりました。



免疫系における GPR141 の機能. GPR141 は樹状細胞、単球、マクロファージや好中球に発現する。GPR141 の遺伝子を欠損させると MS の動物疾患モデルが増悪化した。その際、GPR141 を欠損した樹状細胞は T 細胞応答を亢進させ、炎症性サイトカインの産生が増加した。これらのことから GPR141 はミエロイド系細胞の機能を抑制的に制御し、免疫応答を負に調節する GPCR であることが明らかとなった。

【今後の展望】

本研究において、オーファン GPCR である GPR141 が免疫システムにおいて抑制性受容体として機能することを明らかにしました。GPCR は神経伝達物質やホルモンの受容体として働くことが知られており、生体システムにおいて重要な働きをしています。現在、上市されている薬剤の約 3 割は GPCR を標的としていることから、GPR141 は新しい創薬標的となる可能性が高いと考えられます。GPR141 はヒトでも発現していることからヒト GPR141 の機能理解が中枢神経系自己免疫疾患の病態理解、新規治療法の開発につながることを期待されます。

【論文名】 The orphan G protein-coupled receptor 141 expressed in myeloid cells functions as an inflammation suppressor

(日本語名) オーファン GPR141 はミエロイド系細胞に発現し炎症反応を抑制する受容体として機能する

掲載紙: Journal of Leukocyte Biology DOI: 10.1093/jleuko/qiae009

【著者名】 Atsuya Sawabe, Shogo Okazaki, Akira Nakamura, Ryo Goitsuka, and Tomonori Kaifu

【用語説明】

- 注1. GPCR : G-protein coupled receptor の略。G タンパク質共役型受容体と呼ばれ、細胞膜を7回貫通する特徴的な構造を持つ。神経やホルモンの受容体として機能するとともに様々な生体システムに関与する。
- 注2. 多発性硬化症 (MS) : 中枢神経系における慢性炎症疾患のひとつ。自己免疫疾患であると考
えられている。
- 注3. 獲得免疫 : 病原体を特異的に識別し、またそれを記憶をすることで同じ抗原に出会った際
に効果的に病原体を排除する仕組み。
- 注4. 樹状細胞 : 病原体などの異物を取り込み抗原として提示することにより免疫応答を惹起
させる免疫細胞のひとつ。
- 注5. オープン GPCR : リガンドが同定されていない GPCR
- 注6. EAE:Experimental autoimmune encephalomyelitis. 実験的自己免疫性脳脊髄炎。多発性
硬化症の動物疾患モデルと考えられており、MS の病態理解に貢献している。
- 注7. T 細胞 : リンパ球と呼ばれる免疫細胞の一種で、獲得免疫を担う細胞群のひとつ。樹状細
胞から抗原提示を受けると炎症性サイトカイン産生などの免疫応答を惹起する。

【本件に関するお問い合わせ先】 東北医科薬科大学 医学部 免疫学教室 講師 海部知則 TEL : 022-290-8726 (福室) E-mail : kaifu@tohoku-mpu. ac. jp	(取材に関すること) 東北医科薬科大学 広報室 担当 : 関根 (せきね)、長谷川 (はせがわ) TEL : 022-727-0357、022-727-0358(直通) E-mail : koho@tohoku-mpu. ac. jp
---	---