

免疫分野での新たなタンパク質

CRTH2 の発見

われわれは、Chemoattractant receptor-homologous molecule on Th2 cells (CRTH2: CD294) を発見しました。1990 年代後半、IgE 依存型アレルギーや液性免疫に関与しているヘルパー T 細胞の亜集団 Th2 細胞の解析をしていました。その過程で、この細胞に他のヘルパー T 細胞亜集団には発現していない未知の膜蛋白質が発現していることを見出しました。そのアミノ酸配列を既知の膜蛋白質と比較解析した結果、この分子は白血球に遊走を引き起こすケモアトラクタント（走化性因子）受容体ファミリーと相同性が高いことがわかりました。このことから、この分子を CRTH2 と名付け 1999 年に報告しました¹。さらに CRTH2 は、2004 年の白血球分化抗原国際ワークショップで CD294 として登録されました。

CRTH2 はアレルギーに深く関与

CRTH2 は、発現細胞の解析よりアレルギー性炎症において重要な役割を担うことが示唆されました。発見後のさらなる解析により、CRTH2 は Th2 細胞以外では好酸球および好塩基球で高発現していることがわかりました²。これらの細胞は、いずれもアレルギー性炎症の局所に集積し炎症の増悪に関与することが知られています。このことは、CRTH2 とアレルギー性炎症との関連を強く示唆し、さらにそのリガンドを探る糸口になりました。最近、アレルギー発症に重要な役割を持つ細胞として 2 型自然リンパ球 (ILC2) が注目されています³。CRTH2 は ILC2 にも発現し活性化に関与することからも、アレルギー性炎症と深い関連性が考えられています⁴。

PGD₂ 受容体

われわれは、CRTH2 が肥満細胞から分泌されるプロスタグランジン D₂ (PGD₂) の受容体であることを解明しました。CRTH2 はケモアトラクタント受容体と相同性を持っているという特徴から、走化性因子としての活性を持った物質が CRTH2 に作用すると推察しました。また、その活性物質の産生細胞として、肥満細胞に注目しました。肥満細胞は、IgE 依存型アレルギーで中心的な働きをしている細胞であり、多様な炎症メディエーターを分泌する細胞です。われわれは、肥満細胞が分泌する産物のなかに、CRTH2 活性化物質が存在することを示し²、さらにこの物質がプロスタノイドと呼ばれる脂質メディエーターの 1 種の PGD₂ であることを証明しました⁵。

治療薬の開発に貢献

アレルギー症状の治療薬として CRTH2 拮抗剤の開発が盛んに行われています。われわれは CRTH2 発現細胞を PGD₂ で刺激すると、炎症を亢進する細胞遊走およびサイトカイン産生亢進が誘導されることを証明しました^{5,6}。さらに、CRTH2 ノックアウト (KO) マウス^{*}を用いた研究では、CRTH2 が発現していないマウスで皮膚アレルギーおよびアレルギー性鼻炎症状が減弱することが証明されました^{7,8} (図 1)。これらの研究成果は、抗アレルギー剤として、CRTH2 拮抗剤が有望視される

根拠となりました。CRTH2 拮抗剤は、喘息、アレルギー性鼻炎などのアレルギー疾患や慢性閉塞性肺疾患などを適応症として国内外の製薬メーカーで開発されています⁹。

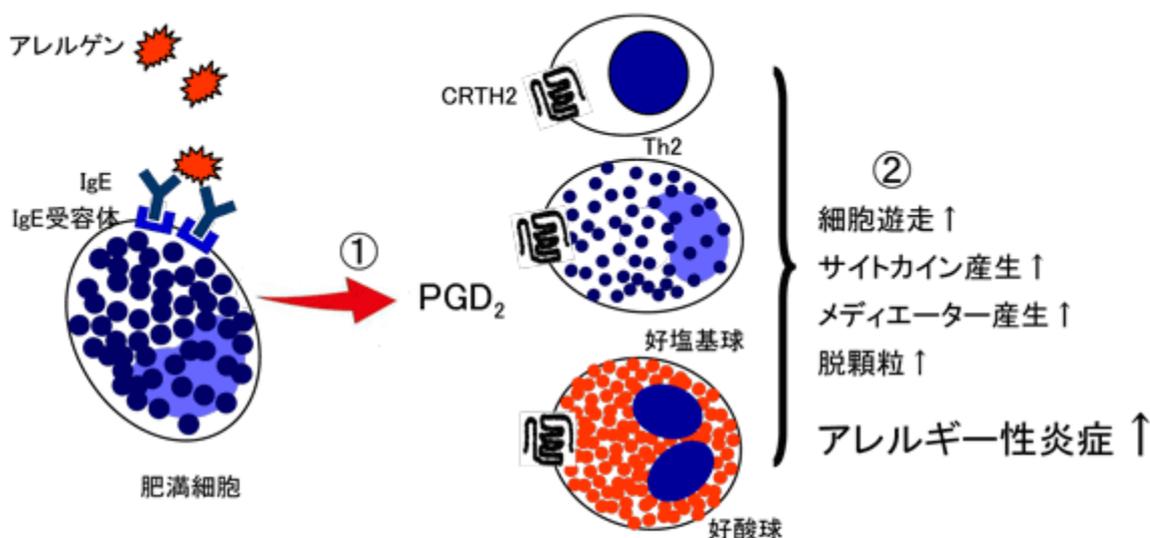


図1：アレルギー性炎症における CRTH2 の機能

- ① アレルゲン刺激を受けた肥満細胞は大量の PGD_2 を産生する
- ② PGD_2 は CRTH2 を介して Th2、好塩基球、好酸球の集積や活性化を促しアレルギー症状を増悪させる

研究を通じて医学の進歩に貢献

この研究に関連してわれわれが作製した成果物は、多くの研究者に提供され医学の進歩に貢献しています。われわれはこの研究において、以下の4つの成果物を提供してきました。① CRTH2 遺伝子発現ベクター、② CRTH2 強制発現細胞、③ 抗 CRTH2 抗体、④ CRTH2 KO マウス*。なかでも抗 CRTH2 抗体 (BM16) は、2013年4月の時点で5社の抗体販売メーカーにより全世界的に市販されています。さらに CRTH2 KO マウスは国内、海外の多数の施設に研究材料として提供され、特にアレルギーと炎症の分野で新たな知見を生み出しています。

* 東京医科歯科大学疾患遺伝子実験センター 中村正孝教授との共同研究で作製。

参考文献

1. Nagata K, Tanaka K, Ogawa K, et al. Selective expression of a novel surface molecule by human Th2 cells in vivo. *J Immunol.* 1999;162(3):1278-86.
2. Nagata K, Hirai H, Tanaka K, et al. CRTH2, an orphan receptor of T-helper-2-cells, is

expressed on basophils and eosinophils and responds to mast cell-derived factor(s).

FEBS Lett. 1999;**459**(2):195-9.

3. Licona-Limón P, Kim LK, Palm NW, et al. TH2, allergy and group 2 innate lymphoid cells. *Nature Immunol* 2013;**14**(6):536–42.
4. Xue L, Salimi M, Panse I, et al. Prostaglandin D2 activates group 2 innate lymphoid cells through chemoattractant receptor-homologous molecule expressed on TH2 cells. *Allergy Clin Immunol.* 2014;**133** (4):1184-94.
5. Hirai H, Tanaka K, Yoshie O, et al. Prostaglandin D2 selectively induces chemotaxis in T helper type 2 cells, eosinophils, and basophils via seven-transmembrane receptor CRTH2. *J Exp Med* 2001;**193**(2):255-61.
6. Tanaka K, Hirai H, Takano S, et al. Effects of prostaglandin D2 on helper T cell functions. *Biochem Biophys Res Commun.* 2004;**316**(4):1009-14.
7. Satoh T, Moroi R, Aritake K, et al. Prostaglandin D2 plays an essential role in chronic allergic inflammation of the skin via CRTH2 receptor. *J Immunol.* 2006;**177**(4):2621-9.
8. Nomiya R, Okano M, Fujiwara T, et al. CRTH2 plays an essential role in the pathophysiology of Cry j 1-induced pollinosis in mice. *J Immunol.* 2008;**180**(8):5680-8.
9. Pettipher R, Whittaker M. Update on the development of antagonists of chemoattractant receptor-homologous molecule expressed on Th2 cells (CRTH2). From lead optimization to clinical proof-of-concept in asthma and allergic rhinitis. *J Med Chem.* 2012;**55**(7):2915-31.

2013.07 第1版

2017.03 第2版