

8. Fc 受容体 γ 鎖の発現抑制ポリアミドの開発

1) 背景

慢性糸球体腎炎やループス腎炎の発症には自己抗体と自己抗原の複合体の形成が関与することが判っている。免疫複合体が腎臓に蓄積し、同複合体を認識する Fc 受容体 γ 鎖を発現するマクロファージが集積し、それが引き金となって炎症反応が起こるとというのが現在判明している発病のメカニズムである。Fc 受容体 γ 鎖を欠損したマウスでは Fc γ 受容体 I および III が形成されず、ループス腎炎の発症が完全に抑制されることから、Fc 受容体 γ 鎖の発現を阻害することで、ループス腎炎の治療が可能になると考えた。Fc 受容体 γ 鎖は免疫グロブリンの Fc 鎖を認識する Fc 受容体全般に共通して存在することから、免疫複合体関連腎炎の治療を目的として、我々は Fc 受容体 γ 鎖の発現を抑制するポリアミドの開発に着手した。

2) 結果・考察

まず最初に、マウス Fc 受容体 γ 遺伝子のプロモーター領域を組み込んだルシフェラーゼベクターを作成し、ルシフェラーゼアッセイによるプロモーター活性の検討を行った。この際、転写開始点から上流 1836bp までの間にこの遺伝子の転写制御に必須の領域が含まれていることが判ったため、数百 bp ずつ短縮させた欠損変異体を作成しアッセイを行ったところ、Fc 受容体 γ 遺伝子の転写開始点より 110bp 上流から 220 bp 上流の間、および 80b 上流から 110bp 上流の 2 か所に、基本転写に大きく作用するエレメントがあることを発見した。

これらの領域にはそれぞれ Ets family 転写因子、AML-1a の consensus 配列があることから、この 2 か所をターゲットとした PI ポリアミドを設計したところ、AML-1a 配列認識ポリアミドが培養マクロファージ細胞株 J774A.1 における Fc 受容体 γ の発現を有意に抑制すること、マウスに投与した場合、末梢血中の単核球における同遺伝子の発現を抑制することを確認した¹⁾。この PI ポリアミドはループス腎炎の発症を抑制、もしくはループス腎炎を治療する効果を持つかどうかについて、今後動物モデルを用いて確認していく予定である。顕著な効果が確認できた場合は、ヒト Fc 受容体 γ の発現を抑制する PI ポリアミドを合成し、培養系での機能を検討したい。

引用文献

- 1) Kajiwara M, Ueno T, Fukuda N, Matsuda H, Shimokawa H, Kitai M, Tsunemi A, Fuke Y, Fujita T, Matsumoto K, Matsumoto Y, Ra C, Soma M: Development of PI Polyamide Targeting Fc Receptor Common Gamma Chain for The Treatment of Immune-Complex Related Renal Disease. Biological & Pharmaceutical Bulletin 35(11), 2028-2035, 2012.