昭和医科大学学士会後援セミナー

疾患特異的マクロファージの機能的多様性
－個人差とヒト免疫学－

佐藤　荘　先生
東京科学大学大学院医歯学総合研究科生体環境応答学講座免疫学分野・教授

主催：昭和医科大学歯学部口腔生化学講座
2026 年 6 月 12 日　18：00～19：00，昭和医科大学 1 号館 6 階会議室

免疫学における重要なテーマの一つとして、マクロファージの多様性が挙げられます。従来、マクロファージは、IFN-γ や LPS により活性化され炎症反応や病原体排除を担う「炎症型（M1）」と、IL-4 や IL-13 によって誘導され組織修復や抗炎症作用を担う「修復型（M2）」の二つに分類されてきました。しかし、実際の生体内ではこの分類では捉えきれない多様な機能的サブタイプが存在することが明らかとなり、より精細な理解が求められてきました。

佐藤先生はこれまで、こうしたマクロファージの多様性に着目し、アレルギー、メタボリックシンドローム、線維症といった疾患において、それぞれの病態に特異的に関与する新規サブセットを次々と報告されてきました（Satoh T, *Nat Immunol.* 2010；*Nature* 2013；*Nature* 2017；*Immunity* 2020）。これらの研究は、疾患特異的マクロファージという概念を確立し、マクロファージ研究の枠組みを大きく広げる契機となりました。

また、佐藤先生は COVID-19 重症化のメカニズムの一端を、肺胞に存在するマクロファージが担っている可能性に着目されました。COVID-19 における重症化予測因子、いわゆる「Factor X」の探索を進める中で、重症化した患者の血液中では、重症化前の段階から抗炎症サイトカインである IL-10 の値が高くなっていることを見出されました。ここで、IL-10 からのシグナルが重要であると考え、IL-10 受容体（IL-10R）に関連する GWAS (Genome-Wide Association Study) データを解析し、受容体構成要素である IL-10RB 遺伝子近傍に位置する IFNAR2 (Interferon α / β Receptor 2) 遺伝子上の一塩基多型(SNP)に着目されました。さらに、sQTC (splicing Quntitative Ttrait Locus) 解析を行い、選択的スプライシングの頻度を含む量的形質を検討した結果、重症患者の IFNAR2 と IL-10RB の両遺伝子領域において、これらをまたぐスプライシングが高頻度で生じる「リードスルー現

象」が確認されました。リードスルー転写産物から生じる新規タンパク質は COVID-19 infectivity-enhancing dual receptor（CiDRE）と命名され、COVID-19 重症化に関わる新たな分子メカニズムとして明らかにされました（Mitsui Y, *Immunity* 2023）。

ご講演は時折ユーモアも交えられ、時間の経過を忘れるほど引き込まれる大変興味深い内容でした。とりわけ、IFNAR2 と IL10RB の mRNA をシークエンス解析した結果、想定される位置にストップコドンが検出されなかったという場面では、思わず感嘆の声をあげそうになりました。

（報告：山田　篤）