

免疫系の恒常性維持および破綻機構の解明に基づく 自己免疫疾患の治療法開発

Establishment of autoimmune disease therapies
based on the elucidation of target genes

安友 康二 (YASUTOMO KOJI)

徳島大学・大学院ヘルスバイオサイエンス研究部・教授



研究の概要

自己免疫疾患は慢性に経過し根本的治療法のない難治性疾患である。本疾患の原因を見だしその治療法を開発することは重要な課題である。我々は、Notch シグナルおよび全ゲノムを対象とした遺伝子解析を通じて、自己免疫疾患の原因を明らかにし、疾患特異的な治療法を開発することを研究目的とする。

研 究 分 野：臨床免疫学

科研費の分科・細目：臨床医学・小児科学

キ ー ワ ー ド：自己免疫疾患、Notch、ゲノム解析

1. 研究開始当初の背景

自己免疫疾患は根本的治療法のない難病であり、自己免疫疾患の病因およびその治療法を開発することは社会的に急務の課題である。自己免疫疾患の原因は多岐にわたるが、環境的要因に加えて遺伝的要因がその発症や進展に深く関与すると考えられる。自己免疫疾患の克服のためには、免疫系の活性化を調節する基盤的な分子ネットワーク機構を明らかにするとともに、その破綻機序を解明する必要がある。また、自己免疫疾患の遺伝的要因を解明することは、自己免疫疾患の発症機序の解明とともに、新たな治療標的の同定に大きく貢献できると考えられる。

2. 研究の目的

本研究では、自己免疫疾患の病態解明と治療法を開発を目指して、第一に自己免疫疾患発症および進展における Notch シグナルの役割を解明することを目的とする。第二に、家族性自己免疫疾患に対する全ゲノム解析を基盤として原因遺伝子を同定し、ヒト自己免疫疾患の発症機構を明らかにするとともに、新たな治療標的を同定することを研究目的とする。

する。

3. 研究の方法

(1) Notch シグナルを欠損する RBP-J 欠損マウスあるいは Notch1 および Notch2 欠損マウスを用い、T リンパ球およびそれ以外の免疫担当細胞において、免疫系の恒常性維持あるいはその破綻についてどのように Notch シグナルが関与するかを個体レベルで明らかにする。また、Notch シグナルがどのように自己免疫疾患の発症に寄与するかを明らかにする。

(2) 遺伝性自己免疫疾患について、連鎖解析、ホモ接合体マッピング、エクソーム解析法により、原因遺伝子を同定する。原因遺伝子のその機能解析を遺伝子改変マウスの樹立を中心として実施する。

4. これまでの成果

(1) Notch2 が CD8 陽性 T リンパ球で欠損するマウスを樹立したところ、Notch2 が欠損することで細胞傷害性 T リンパ球分化が顕著に低下する事を見いだした(Nature Immunol 2008)。また、Notch2 は CREB1 と相互作用して細胞

傷害活性の機能分子であるグランザイムBの転写を調節することも明らかにした。

Notch シグナルはNK細胞の細胞傷害活性も制御していることを明らかにしていることから、Notch シグナルは免疫系に特異的な細胞機能である細胞鎖傷害活性を制御する極めて重要な刺激伝達系であることを解明した。リンパ球の過剰な細胞傷害活性は各種自己免疫疾患の最終エフェクターとして機能することから、Notch シグナルが自己免疫疾患の治療の一つの標的になり得ると考えられた。

(2) Notch シグナルが欠損する CD4 陽性 T リンパ球では IL-22 の発現が低下していた。その結果、IL-22 が抗炎症応答に寄与する ConA 肝炎の感受性が RBP-J 欠損マウスでは上昇した。また、その IL-22 の発現には aryl hydrocarbon receptor シグナルが関与することも明らかにした(Proc Natl Acad Sci USA 2010)。

(3) RBP-J が欠損する CD4 陽性 T リンパ球は初期の活性化能はコントロール T リンパ球と同様であり、記憶細胞へと分化するが、RBP-J 非存在下では記憶 CD4 陽性 T リンパ球が維持されないことを見いだした。記憶リンパ球の維持機構を見いだすことは、自己免疫疾患の病態を解明するにとどまらず、獲得免疫系の維持機構を明らかにすることに結びつく期待できる。

(4) 近親婚歴のある家族性全身性エリテマトーデスについて、連鎖解析、ホモ接合体マッピングを行い候補領域を狭小化することに成功した。

(5) 各種の家族性自己免疫疾患の連鎖解析、ホモ接合体マッピングを行い、新規の家族性免疫疾患についてその原因遺伝子を同定することに成功した。同じ変異を持つ遺伝子改変マウスの作製に着手している。

5. 今後の計画

(1) Notch シグナルによる記憶 T リンパ球の維持機構を各種モデルマウスを用いて詳細に解析する。Notch シグナルがどのような標的遺伝子を制御して記憶 T リンパ球の維持を制御しているかについて、網羅的解析を中心にして明らかにする。

(2) T リンパ球以外の免疫担当細胞における

Notch シグナルの役割を、遺伝子改変マウスを用いて解明する。特に、樹状細胞における役割を中心に解析する。

(3) 稀少遺伝性自己免疫疾患の原因遺伝子をエクソーム解析を主体として明らかにし、その原因遺伝子の機能的意義を解明する。既に見いだしている原因遺伝子については遺伝子改変マウスの作製を中心にしてその分子の病態における役割を解明する。

(4) 遺伝性全身性エリテマトーデスの候補領域にある遺伝子変異をエクソーム解析で検討して、原因遺伝子を同定する。

6. これまでの発表論文等 (受賞等も含む)

(1) Alam MS, Maekawa Y, Kitamura A, Tanigaki K, Yoshimoto T, Kishihara K, Yasutomo K. Notch signaling drives IL-22 secretion in CD4+ T cells by stimulating the aryl hydrocarbon receptor. *Proc Natl Acad Sci USA* 107:5943-5948 (2010)

(2) Sugimoto K, Maekawa Y, Kitamura A, Nishida J, Koyanagi A, Yagita H, Kojima H, Chiba S, Shimada M, Yasutomo K. Notch2 signaling is required for potent anti-tumor immunity in vivo. *J Immunol* 184:4673-8 (2010)

(3) Kijima M, Iwata A, Maekawa Y, Uehara H, Izumi K, Kitamura A, Yagita H, Chiba S, Shiota H, Yasutomo K. Jagged1 suppresses collagen-induced arthritis by indirectly providing a negative signal in CD8+ T cells. *J Immunol* 182:3566-3572 (2009)

(4) Maekawa Y, Minato Y, Ishifune C, Kurihara T, Kitamura A, Kojima H, Yagita H, Sakata-Yanagimoto M, Saito T, Taniuchi I, Chiba S, Sone S, Yasutomo K. Notch2 integrates signaling by the transcription factors RBP-J and CREB1 to promote T cell cytotoxicity. *Nature Immunology* 9:1140-7 (2008)

ホームページ

<http://immunology.hosp.med.tokushima-u.ac.jp/immunology/system/top/index.php>