



取 扱 注 意		
解 禁	テレビ・ラジオ・ 通信社・インターネット	日本時間 8 月 10 日（水） 午前 1 時以降
	新聞	日本時間 8 月 10 日（水）朝刊

平成 28 年 8 月 8 日
研究企画・産学連携推進課

自然免疫の過剰な反応を防ぐ新たなしくみを発見し、 その破綻と自己免疫疾患の関わりを解明！

～米国科学雑誌『Immunity』に掲載（米国東時間 8 月 9 日正午：日本時間 8 月 10 日午前 1 時オンライン）～

横浜市立大学 大学院医学研究科 免疫学 たむら ともひこ 田村 智彦 教授、ぼん たつま 潘 龍馬 助教、さとう ごう 佐藤 豪（大学院生）らの研究グループは、東京大学・沖縄科学技術大学院大学・エーザイ株式会社と共同で、Src ファミリーキナーゼ Lyn が転写因子 IRF5 の活性を選択的に抑制することで自然免疫の過剰な応答を防ぐしくみを発見し、これが破綻すると全身性エリテマトーデス（SLE）に類似した自己免疫疾患が引き起こされることを明らかにしました。本研究成果は米国の科学雑誌『Immunity』（平成 28 年 8 月 10 日オンライン）に掲載されます。

☆研究成果のポイント

- Src ファミリーキナーゼ Lyn は、自然免疫応答を引き起こす役割を持つ転写因子 IRF5 の活性を阻害する。このことは免疫が過度に働くのを防ぐために極めて重要である
- 自己免疫疾患である全身性エリテマトーデス（SLE）と類似した症状を示す Lyn 欠損マウスでは IRF5 が過度な活性化状態にあるが、IRF5 の量を半分に減らすだけでその症状が生じなくなる
- IRF5 の活性や量を減らすことができれば有効な新規 SLE 治療法となる可能性が示された

【研究の背景】

免疫系は本来、ウイルスや細菌などの病原体やがん細胞を排除して体を守る役割を担っていますが、自己免疫疾患では免疫系が誤って自分の体を攻撃してしまうことで様々な症状が引き起こされます。難病である全身性エリテマトーデス（SLE）はそうした自己免疫疾患のひとつで、自分の DNA などと反応する自己抗体が複合体（免疫複合体といいます）を形成して組織に沈着することで、全身の臓器に炎症を起こします。SLE は特に 20～40 歳の女性に多く発症し、日本では 6～10 万人が罹患していると考えられています。現在の SLE 治療法はステロイドなどを用いた比較的強力な免疫抑制が中心となっていますが、副作用により生活の質が低下することが多いため、新たな治療法の開発が望まれています。

SLE の発症機構の詳細は未だ不明ながら、自然免疫系が関与することが知られています。自然免疫系は病原体の侵入を速やかに察知し、その排除や獲得免疫系の活性化を行うことで生体防御の前線を担っています。インターフェロン（IFN）調節因子ファミリーの一つである IRF5 は、自然免疫応答を引き起こす重要な転写因子*1 である一方で、SLE とも関連することが多数報告されています。例えば、ヒトにおける IRF5 の遺伝子多型は SLE 発症リスクと強く相関することや、複数の SLE モデルマウスにおいて IRF5 の欠損により病態が改善することが示されています。したがって IRF5 は SLE の治療標的候補のひとつと考えられています。

しかし、IRF5 を SLE の標的とした治療法を開発する上で問題なのが、IRF5 の活性化を制御するしくみにまだ不明な点が残されていることです。自然免疫シグナル伝達経路では、病原体などが持つ特有の分子構造が Toll 様受容体 (TLR) に代表されるパターン認識受容体によって感知されます。TLR の下流ではアダプター分子 MyD88 が足場を形成し、そこに IRF5 が動員されます。IRF5 は TRAF6 や IKK β などの酵素により翻訳後修飾*2 (ユビキチン化やリン酸化) を受け、活性化型になった後に核移行し、I 型 IFN や炎症性サイトカインの遺伝子を誘導します。このように IRF5 の活性化機構はかなり分かってきている一方で、その程度を調節するための抑制機構は不明でした。

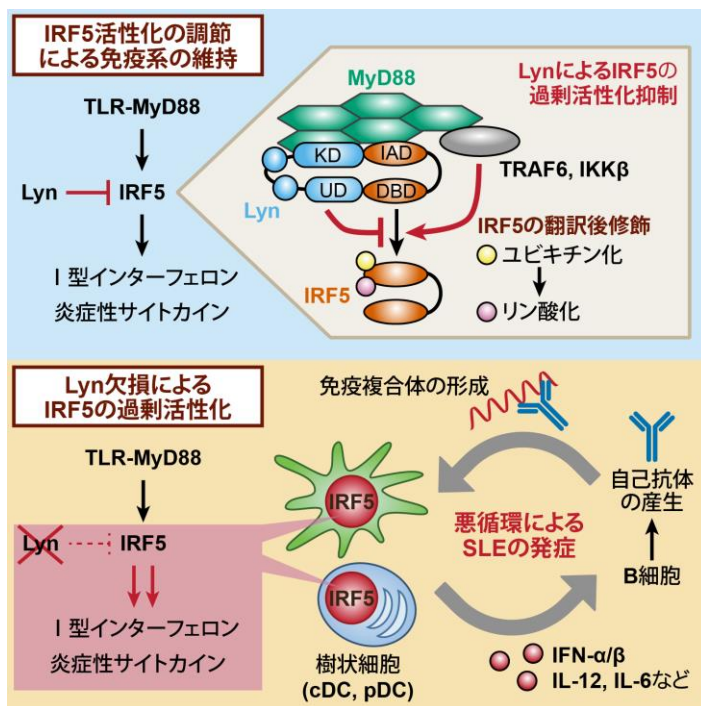
【研究の内容と成果】

本研究グループは、IRF5 活性化の制御因子を見つけるために、IRF5 と結合するリン酸化酵素 (キナーゼ) のスクリーニングを行いました。その結果、IRF5 結合タンパク質として Lyn を含む複数の Src ファミリーキナーゼを同定しました。

ヒトにおける Lyn の遺伝子多型が SLE の病態発症と関連し、また Lyn 欠損マウスは SLE と類似した病態を発症することが知られています。さらに、最近では Lyn が TLR-MyD88 経路を負に調節する可能性も示唆されています。このように Lyn と IRF5 はともに SLE や TLR-MyD88 経路に関わるもののその働きは逆らしいことから、私たちは Lyn と IRF5 の関係に着目して研究を進めました。

まず、Lyn は IRF5 と結合することで、転写因子 IRF5 の主要な機能である転写活性化能 (標的遺伝子の転写を活性化してその発現を高める力) を抑制することが分かりました。一方で、Lyn は自然免疫シグナル伝達経路で働く別の転写因子 NF- κ B による転写活性化は抑制しなかったことから、Lyn による抑制作用は IRF5 に選択的であることが示されました。また、免疫応答の司令塔とも言われる樹状細胞*3 に注目して、Lyn を欠損したマウスの骨髄細胞から作成した樹状細胞を解析したところ、TLR 刺激時における IRF5 依存的な I 型 IFN や炎症性サイトカインの誘導が亢進していたことから、Lyn による IRF5 抑制作用が樹状細胞 (古典的樹状細胞 cDC や形質細胞様樹状細胞 pDC がある) において機能していることが確認されました。

<図 1. 研究内容の概略> 図はいずれも Cell Press の許可の上使用

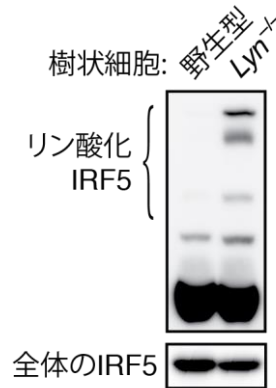


次に、Lyn がどのようにして IRF5 の機能を抑制しているのかをさらに解析しました。その結果、Lyn は IRF5 の翻訳後修飾であるユビキチン化とリン酸化を阻害することによって、IRF5 の活性を抑制することが示されました。一方で、意外なことに Lyn による IRF5 の抑制には、Lyn のキナーゼ活性が必要無

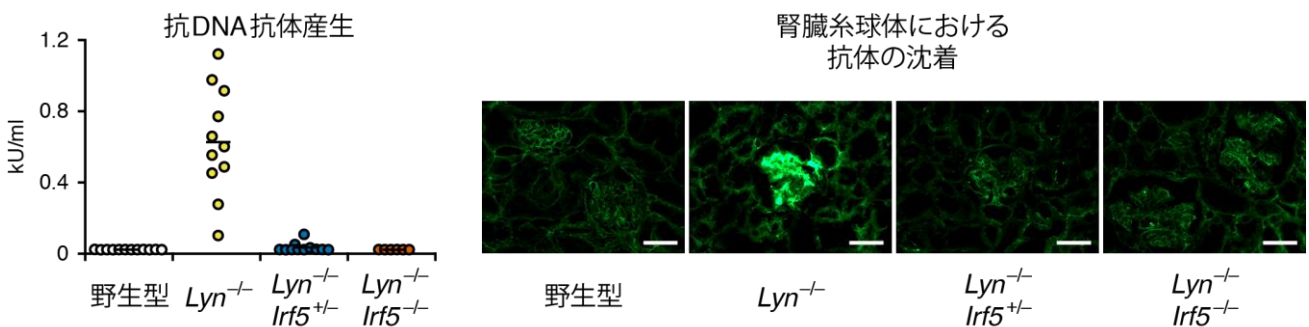
いことも判明しました。以上の結果から、Lyn は IRF5 と結合してその翻訳後修飾を抑制することで、IRF5 の活性を選択的に阻害しており、この調節機構が免疫系の恒常性（適度な反応性を保つこと）を維持する役割の一端を担っていると考えられます（図 1 上）。

上記で明らかになった Lyn による IRF5 の活性調節機構が生体内で果たす役割を検討するため、SLE と類似した症状を示す Lyn 欠損マウスを用いて解析を行いました。その結果、SLE 病態を発症している Lyn 欠損マウスの脾臓から単離した樹状細胞では、IRF5 がリン酸化されており（図 2）、核に移行していることが判明しました。これらの結果は、Lyn が欠損すると IRF5 の活性調節機構が破綻し、病原体などの侵入がないにもかかわらず IRF5 が過剰に活性化してしまっていることを示しています。実際に、Lyn 欠損マウスにおける SLE 病態（抗 DNA 抗体産生や糸球体腎炎など）は IRF5 を同時に欠損させると全く生じませんでした。さらに、IRF5 の二本ある遺伝子のうち一つのみを欠損させて（片アレル欠損といい、*Irf5*^{+/-}と表します）発現量を半分に減らした場合でも、SLE 病態は生じませんでした（図 3）。すなわち、Lyn 欠損マウスにおける SLE 病態発症には IRF5 の活性と量が重要であることが分かりました。そこで、IRF5 の量と自然免疫シグナル伝達経路との関係を解析した結果、Lyn 欠損骨髄細胞由来樹状細胞や Lyn 欠損 B 細胞における過剰な TLR 応答が、IRF5 の片アレル欠損によって正常化することが示されました。

<図 2. Lyn 欠損 (*Lyn*^{-/-}) マウス脾臓の樹状細胞では IRF5 が活性化（リン酸化）されている>



<図 3. Lyn 欠損 (*Lyn*^{-/-}) マウスの SLE 病態は IRF5 の欠損 (*Irf5*^{+/-}または *Irf5*^{-/-}) により消失する>



本研究結果から、以下のモデルが考えられます。正常では、Lyn が TLR-MyD88 経路において IRF5 の活性を抑制してその程度を適度に保つことで免疫系の働きすぎを防いでいるため、健康が保たれています。Lyn が欠損すると、この調節機構が破綻し、IRF5 が過剰に活性化してしまいます。すると、樹状細胞から I 型 IFN や炎症性サイトカインなどが異常に分泌され、これが自己反応性 B 細胞に作用して自己抗体を産生させます。産生された自己抗体は免疫複合体を形成し、これがさらに樹状細胞をはじめとする免疫細胞を刺激します。以上の一連の反応が繋がって悪循環を生じることで、SLE が発症すると理解できます（図 1 下）。

【今後の展開】

今回研究グループは、IRF5 と直接結合してその活性を選択的に阻害する制御因子として Lyn を初めて同定しました。また、本研究では Lyn 欠損マウスで IRF5 が活性化していること、そして IRF5 の量を半分に減らすだけで Lyn 欠損マウスにおける SLE 発症を阻止できることが示されました。すなわち IRF5 の質（活性）あるいは量を選択的に減らすことができれば、副作用が少なく効果の高い SLE の新たな治療法となることが期待されます。一方で、SLE 病態の発症後に IRF5 を抑制しても症状が改善するのかわいかや、SLE 患者の病勢と IRF5 活性化状態の関連など、確認が必要なことも残っています。今後はこれらの課題に取り組みながら、IRF5 の質や量の選択的な調節法を開発したいと考えています。

<用語解説>

*1 転写因子

ゲノム上の DNA 配列を認識・結合して遺伝子の発現を制御するタンパク質。制御の対象となる遺伝子を標的遺伝子といいます。

*2 翻訳後修飾

タンパク質が生体内で合成された後に受ける化学的な修飾で、リン酸化やユビキチン化など複数種類があります。

*3 樹状細胞

白血球の一種であり、樹状の突起を持つ形態から名づけられた免疫細胞。強い抗原提示能（免疫反応を起こさせたい物質の印をリンパ節の T 細胞に教える力）をもち、免疫応答に重要な役割を果たしています。

※ 本研究は、文部科学省「イノベーションシステム整備事業 先端融合領域イノベーション創出拠点形成プログラム」（エーザイ株式会社からの共同研究費を含む）において行なわれ、一部文部科学省科学研究費や本学先端医科学研究センター研究開発プロジェクトの助成も受けました。

※ 論文著者ならびにタイトルなど

Tatsuma Ban*, Go R. Sato*, Akira Nishiyama, Ai Akiyama, Marie Takasuna, Marina Umehara, Shinsuke Suzuki, Motohide Ichino, Satoko Matsunaga, Ayuko Kimura, Yayoi Kimura, Hideyuki Yanai, Sadakazu Miyashita, Junro Kuromitsu, Kappei Tsukahara, Kentaro Yoshimatsu, Itaru Endo, Tadashi Yamamoto, Hisashi Hirano, Akihide Ryo, Tadatsugu Taniguchi, and Tomohiko Tamura: "Lyn Kinase Suppresses the Transcriptional Activity of IRF5 in the TLR-MyD88 Pathway to Restrain the Development of Autoimmunity" *Immunity*, Aug 9, 2016 [Epub ahead of print], doi: 10.1016/j.immuni.2016.07.015 (*Co-1st authors)

YCU
横浜市立大学

お問い合わせ先

(本資料の内容に関するお問い合わせ)
大学院医学研究科 免疫学 教授 田村 智彦
TEL : 045-787-2614 E-Mail : meneki@yokohama-cu.ac.jp

(取材対応窓口、資料請求など)
研究企画・産学連携推進課長 渡邊 誠
TEL : 045-787-2510 E-Mail : sentan@yokohama-cu.ac.jp