

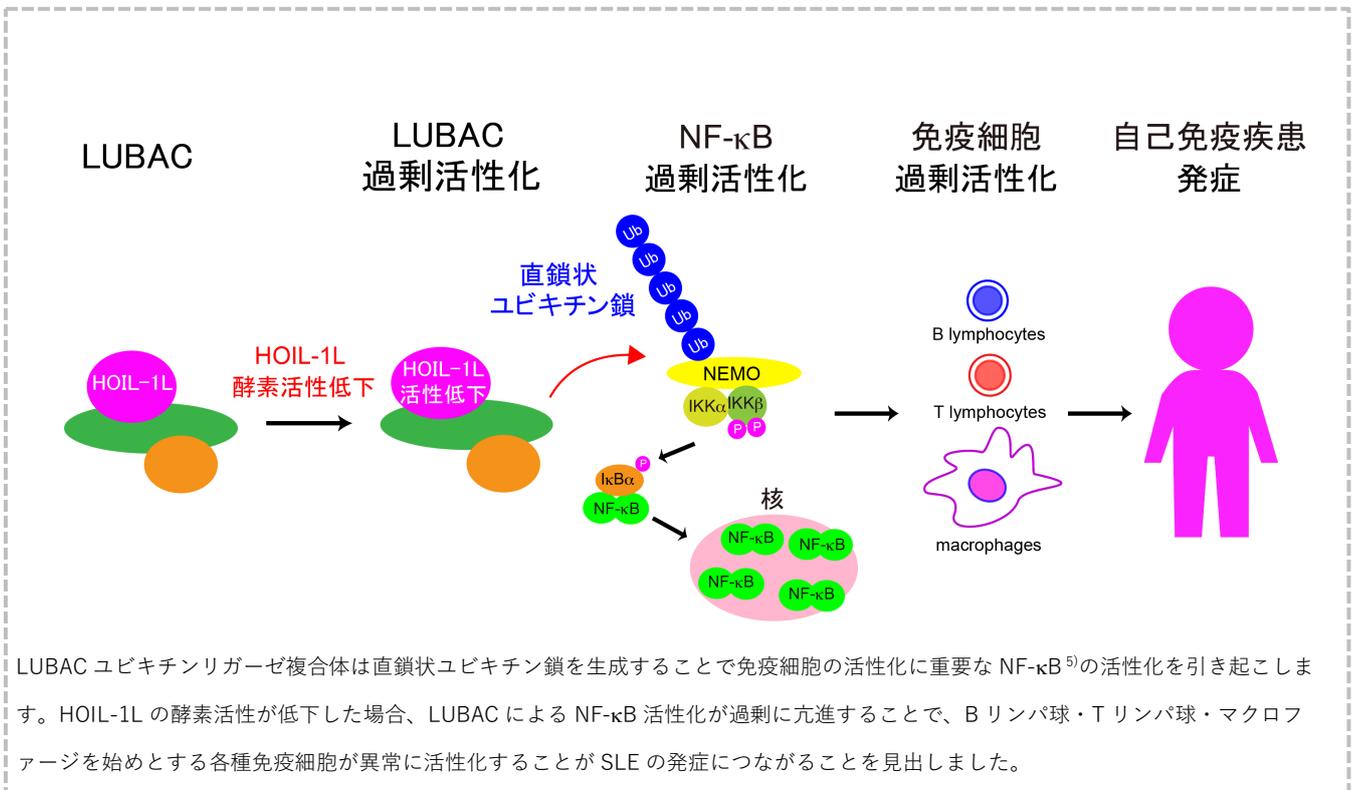
自己免疫疾患の発症メカニズムの一端を解明

—自己免疫疾患の新規治療ターゲットへ—

概要

京都大学大学院医学研究科 伏屋康寛 特定助教、門場啓一郎 大学院生、岩井一宏 教授、森信暁雄 教授らの研究グループは、理化学研究所 寺尾知可史 チームリーダーの研究グループらと共に、直鎖状ユビキチン鎖(直鎖)を生成することで免疫細胞の活性化に重要な役割を果たす複合体ユビキチンリガーゼ LUBAC¹⁾が、全身性エリテマトーデス(SLE)²⁾とシェーグレン症候群(SS)³⁾の発症に関わることを明らかにしました。

LUBAC が特異的に生成する直鎖状ユビキチン鎖は免疫応答に中核的に機能するシグナル伝達系です。我々は LUBAC のサブユニットである HOIL-1L の酵素活性を阻害することで LUBAC の機能が亢進することを発見していました。本研究では、マウスにおいて HOIL-1L 酵素欠損が直鎖状ユビキチン鎖の生成亢進を介して SLE 及び SS 様症状を発症すること、さらにヒトにおいて LUBAC 活性を亢進させる HOIL-1L 遺伝子の 1 塩基変異 (SNV)⁴⁾が SLE 患者群に有意に集積する SLE の疾患感受性遺伝子であることを同定しました。本成果は直鎖状ユビキチン鎖の生成亢進による炎症シグナルの活性化が SLE の発症に繋がる可能性を示す結果であり、今後 LUBAC を標的とした SLE 治療薬の開発を期待します。本成果は国際学術誌「*JCI insight*」に掲載されました。



1. 背景

全身性エリテマトーデス(SLE)とシェーグレン症候群(SS)は圧倒的に女性に多い代表的な自己免疫疾患であり、免疫細胞の過剰活性化による自己の構成成分に対する免疫応答を特徴とする疾患ですが、両疾患とも病因は未解明です。我々はこれまでに LUBAC ユビキチンリガーゼ複合体と LUBAC が特異的に生成する直鎖状ユビキチン鎖を発見し、同ユビキチン鎖が免疫細胞の活性化に中核的な役割を果たす NF- κ B の活性化を惹起することを明らかにしていました。さらに近年、我々は LUBAC のサブユニットの1つである HOIL-1L の酵素活性を阻害することで LUBAC による直鎖状ユビキチン鎖生成が顕著に亢進し、免疫細胞が活性化されることを見出しました。免疫細胞の活性化は自己免疫疾患の発症に寄与するので、LUBAC の機能亢進と自己免疫疾患との関連を解析すべく本研究に着手しました。

2. 研究手法・成果

まず、HOIL-1L の酵素活性欠失によって LUBAC の機能が亢進したマウスを詳細に観察したところ、メス優位に角膜傷害を呈することを見つめました。さらに検索を進めた結果、免疫細胞の異常集簇を伴う涙腺傷害、特徴的な自己抗体が検出され、シェーグレン症候群と診断できる所見を得ました。ヒトではシェーグレン症候群は SLE に併発することも多いのですが、ヒトと同じく HOIL-1L 活性欠失マウスでは、メス優位に SLE に特徴的な免疫複合体沈着性腎炎(ループス腎炎)や、SLE に特徴的な自己抗体も検出されました。加えて、両疾患に特徴的な免疫グロブリンの上昇、リンパ節腫脹も認められたことから、LUBAC の機能亢進によって直鎖状ユビキチン鎖シグナルが増強することでマウスでは SLE 及び SS 様の疾患が発症することが明確になりました。

我々は 1 アミノ酸の変異で HOIL-1L の酵素活性が消失することがあること、酵素活性が低下する HOIL-1L が 1 遺伝子座あるだけでマウスにおいて自己免疫疾患類似症状を呈することを見出していたので、ヒトでも HOIL-1L の 1 アミノ酸変異が SLE や SS の発症に寄与する可能性を想定して、HOIL-1L/RBCK1 遺伝子の 1 塩基多型/変異 (SNP/SNV)を検索しました。その結果 HOIL-1L R464H 変異を惹起する SNV (rs774507518) が、HOIL-1L の酵素活性が低下させることで LUBAC の機能を亢進させることを見出しました。さらに重要なことに、HOIL-1L R464H 変異を惹起する SNV (rs774507518)が SLE 患者群に有意に集積することを見出し、HOIL-1L/RBCK1 が SLE の新規疾患感受性遺伝子であること、LUBAC の機能亢進がヒト SLE の発症に寄与することを世界で初めて示しました。

3. 波及効果、今後の予定

マウス及びヒトの解析を駆使した本研究によって、LUBAC の機能亢進による直鎖状ユビキチン鎖生成亢進が、炎症シグナルを活性化させることで、代表的な自己免疫疾患の一つである SLE の発症に繋がることが明らかとなりました。この結果は LUBAC の機能を阻害することができれば SLE の新規治療に繋がる可能性があると考え、現在 LUBAC 阻害剤の開発に向けて着手しております。

4. 研究プロジェクトについて

本研究は理化学研究所と共同で行われたものです。本研究プロジェクトは、日本学術振興会・若手研究「直鎖状ユビキチン鎖生成亢進の自己免疫疾患への寄与の解明」(22K15379、研究代表者：伏屋康寛)、日本学術振興会・新学術領域研究「ケモテクノロジーを利用したユビキチン鎖の機能解析と制御」(18H05499、研究代表者：岩井一宏)、日本学術振興会・基盤研究 S「直鎖状ユビキチン鎖を生成する LUBAC リガーゼの統合的機能解析」(22H04988、研究代表者：岩井一宏)、日本学術振興会・基盤研究 S「直鎖状ユビキチン鎖を生成する LUBAC

リガーゼの統括的研究」(17H06174、研究代表者：岩井一宏)、日本学術振興会・基盤研究 A「エンハンサーの遺伝的発現制御の解明による免疫疾患解析」(JP20H00462、研究代表者：寺尾知可史)、日本医療研究開発機構 (AMED) 難治疾患実用化研究事業「シングルセル統合ゲノム解析が解き明かす強皮症の病態基盤の開発」(JP21kk0305013、研究開発代表者：寺尾 知可史)、同ゲノム医療実現推進プラットフォーム・先端ゲノム研究開発事業「先天的/後天的構造多型に着目した免疫/精神疾患病態解明に関する研究開発」(JP21tm0424220、研究開発代表者：寺尾 知可史)、同革新的がん医療実用化研究事業「体細胞モザイクのがん発症および予後因子としての意義解明の開発」(JP21ck0106642、研究開発代表者：寺尾 知可史) による助成を受けて行われました。

<用語解説>

1. LUBAC Linear Ubiquitin chain Assembly Complex の略語。直鎖状ユビキチン鎖を特異的に生成する唯一のユビキチンリガーゼ複合体。活性中心を有する HOIP とアクセサリ分子である HOIL-1L、SHARPIN からなる。直鎖状ユビキチン鎖を生成することで免疫細胞の活性化に重要な働きを持つ。

2. SLE 全身性エリテマトーデス (Systemic lupus erythematosus)の略。腎臓を始め、全身に炎症性臓器障害を来す代表的な自己免疫疾患の一つ。男女比は 1：9 ほどで、女性に多い疾患である。

3. SS シェーグレン症候群 (Sjögren's syndrome) の略。主に涙腺と唾液腺の障害による乾燥症状を主症状とする自己免疫疾患の一つ。男女比は 1：17 ほどで女性に多い疾患である。

4. SNV single nucleotide variation (1 塩基バリエーション)の略。塩基配列中の 1 塩基変異のこと。特定の生物種集団について塩基配列を解析したとき、頻度にかかわらず変異が認められた場合、それを 1 塩基バリエーションと呼ぶ。そのうち、1%以上の頻度で変異が認められた場合は、1 塩基多型(SNP)とよぶ。

5. NF- κ B 転写因子として働くタンパク質複合体であり、免疫応答の中核として機能する。

<研究者のコメント>

我々は LUBAC による直鎖状ユビキチン鎖生成を亢進させる方法を発見し、それを利用して LUBAC の機能を亢進したマウスを作出して解析を進め、直鎖状ユビキチン鎖シグナルの亢進が、ヒトと同じくメス優位にシェーグレン症候群及び SLE に類似した症状を自然発症することを発見しました。さらに、1 アミノ酸の変異で HOIL-1L の酵素活性が消失することを見出していた知見をヒト遺伝学に応用し、ヒトにおいても LUBAC の機能亢進が SLE の発症に繋がることを見出しました。我々が基礎研究を通して発見した直鎖状ユビキチン鎖、LUBAC が自己免疫疾患の発症に寄与することを明らかにすることができたことは医師免許を持つ我々にとっては望外の喜びです。本研究の成果は LUBAC 阻害がヒト SLE の治療法に繋がる可能性を示していますので、我々の研究成果が今後 SLE で苦しんでおられる患者さんに少しでも福音をもたらしてくれればと期待しております。

<論文タイトルと著者>

タイトル：

Attenuation of HOIL-1L ligase activity promotes systemic autoimmune disorders by augmenting linear ubiquitin signaling (HOIL-1L 酵素活性の低下は直鎖状ユビキチンシグナルを増強することで自己免疫疾患の発症を促進する)

著 者：

Yasuhiro Fuseya, Keiichiro Kadoba, Xiaoxi Liu, Hiroyuki Suetsugu, Takeshi Iwasaki, Koichiro Ohmura, Takayuki Sumida, Yuta Kochi, Akio Morinobu, Chikashi Terao, & Kazuhiro Iwai

掲 載 誌： *JCI insight*

DOI： <https://doi.org/10.1172/jci.insight.171108>