

自己免疫疾患、全身性エリテマトーデス (SLE) の原因遺伝子の一つを発見

-SLE の発症機構の解明や治療法の開発に期待-

概要

1. 背景

当研究室は、ウイルスセンサーである RIG-I および MDA5 を世界に先駆けて発見した。そこでこれまで我々は、これらのウイルスセンサーがどのようにウイルスの侵入を認識し、抗ウイルス応答を惹起するかについて研究してきた。そのような中、理研の野田グループがヒトの自己免疫疾患である全身性エリテマトーデス (SLE) 様の症状を自然発症するマウスを獲得した (図 1)。さらにそのマウスでは、ウイルスセンサー MDA5 に変異があることが判明した。そこで我々は理研との共同研究により、なぜ MDA5 における変異が SLE 様の症状を引き起こすか、その機構の解明を行った。

2. 研究手法・成果

SLE 様の症状を自然発症するマウスが得られているので、そのマウスの病態の詳細な解析を行った。また、MDA5 タンパク質に対してその変異がもたらす影響を、タンパク質の構造、抗ウイルスシグナル伝達能などの側面から解析した。これらの解析により、この変異マウスにおいて、普段はウイルス感染無しには活性化しない MDA5 が恒常的に活性型となり、常に抗ウイルス応答を引き起こしている状態であることが明らかとなった。さらに、樹状細胞やマクロファージといった免疫細胞の活性化が病態形成の主因となっている可能性を示唆することができた。

成果としては、獲得できたマウスが、今後 SLE の発症機序の解明に役立つ可能性や予防、診断、治療法の確立に寄与する可能性がある。また、ウイルスに対する免疫機構の破綻が自己免疫疾患を引き起こしうるという概念を直接的に証明することができたことも大きい成果である。

3. 波及効果

今回の研究成果が、SLE などヒトにおける自己免疫疾患の発症機序の解明に貢献することが期待される。また、SLE の予防、診断、治療法の確立に繋がると期待している。

4. 今後の予定

獲得したマウスをより詳細に解析することで、SLE の発症機序の解明に繋げたい。また、予防、診断、治療法の確立を目指したい。様々な薬剤を用いて、SLE の症状 (特に腎臓における炎症) が抑えられるかを検討していきたい。我々がウイルスセンサーとして注目してきた MDA5 の異常活性が、SLE 以外の自己免疫疾患の原因であるかを検討することも重要である。

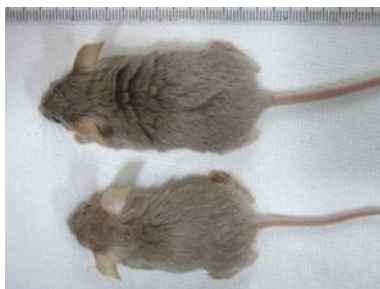


図1：マウスの個体写真。上が野生型、下が変異マウス（6週齢）

<用語解説>

全身性エリテマトーデス(SLE)：細胞の核成分に対する抗体(抗核抗体、抗 dsDNA 抗体)を中心とした自己抗体(自分の体の成分と反応する抗体)が作られ、全身の諸臓器が侵されてしまう自己免疫疾患の一つ。一般的に糸球体腎炎、抗核抗体の上昇、皮膚炎等の病態が認められる。日本における患者数は2～4万人である。

<謝辞>

本研究は、JST さきがけ(PRESTO)研究の資金援助のもと成果を得ることができました。

<注意事項>

この資料に使用している図や写真等について、著作権(版権)等の問題はないか。

特になし

<お問い合わせ先>

氏名 藤田 尚志

勤務場所の住所:京都市下京区聖護院川原町5 3 ウイルス研究所本館4階

TEL:075-751-4031 FAX: 075-751-4031

e-mail: tfujita@virus.kyoto-u.ac.jp