

平野 俊夫

大阪大学・総長

臓器特異的自己免疫疾患・炎症疾患の制御機構の理解と
その人為的制御

§1. 研究実施体制

(1)「大阪大学」グループ

① 研究代表者:平野 俊夫 (大阪大学・総長)

② 研究項目

1. IL-6 アンブを形成できる細胞、制御する細胞の同定
2. F759 関節炎発症における関節特異的抗原認識の不必要性の証明
3. IL-6 と IL-17 刺激による相乗的 IL-6 発現の分子機構の解明
4. IL-6 アンブのターゲット分子の同定
5. F759 関節炎発症における関節局所での F759 変異の重要性の証明
6. NFkB 信号の解析
7. IL-6 アンブによる糖尿病、肝炎さらに炎症反応の制御
8. Th17 細胞分化に関与する膜タンパクの同定
9. TLR シグナルと自己免疫疾患
10. IL-6 アンブとそのターゲットのイメージング
11. 亜鉛投与マウスでの自己免疫疾患の抑制とそのメカニズム解析
12. 亜鉛トランスポーター欠損マウスでの自己免疫疾患の発症の増悪/抑制とそのメカニズム解析

(2)「村上 正晃」グループ

① 主たる共同研究者:村上 正晃 (大阪大学大学院生命機能研究科、准教授)

② 研究項目

3. IL-6 と IL-17 刺激による相乗的 IL-6 発現の分子機構の解明
4. IL-6 アンブのターゲット分子の同定
6. NFkB 信号の解析
10. IL-6 アンブとそのターゲットのイメージング
11. 亜鉛投与マウスでの自己免疫疾患の抑制とそのメカニズム解析

§2. 研究実施内容

(文中に番号がある場合は(3-1)に対応する)

(1) 研究の概要

本研究の目的は、臓器特異的自己免疫疾患の発症機構のメカニズムを解明することである。

また、本研究では、特にヘルパーT細胞等の免疫系の細胞が産生するサイトカインが、非免疫系の細胞に作用した時にどの様に病気を引き起こすかに注目している。

本研究が注目している柱の自己免疫疾患発症のための機構としては、『IL-6 アンプ』が有る。

1型コラーゲン陽性の非免疫系の細胞に作用して NFκB と STAT3 が相乗的に活性化すると大量のケモカインや IL-6 を発現して臓器特異的な自己免疫疾患の起点となる。活性化したヘルパーT細胞から産生される IL-17A と IL-6 の刺激による NFκB と STAT3 の相乗的な活性化は非常に効率良く IL-6 アンプを活性化する。

今年度は以下に示す2つの顕著な成果を発表することができた。私たちが注目する自己免疫疾患としてはリウマチと多発性硬化症がある。それぞれの疾患のマウスモデルを用いて研究を行って、すでに、この2つの自己免疫疾患の発症には留まらずに、MHC classII 遺伝子に関連した多くの臓器特異的自己免疫疾患の発症機構に関して、1つのモデル“4ステップモデル”を提唱することができた。4つのそれぞれ独立した事象が局所的な IL-6 アンプの慢性的な活性化を誘導して臓器特異的な自己免疫疾患を発症するモデルである。さらに、T細胞の生存因子 IL-7 が肝臓から分泌される急性期蛋白であることが判明し、その過剰発現が自己免疫疾患を誘導することも示すことができた。さらに、局所的な神経の活性化に依存する IL-6 アンプの過剰な活性化が血液脳関門に病原 T細胞を含む免疫細胞の侵入口を形成することを証明できた。以下により詳細に記載する。

1. MHC classII 遺伝子に関連した臓器特異的自己免疫疾患の発症機構 “4ステップモデル”

概要:4つのそれぞれ独立した事象が局所的な IL-6 アンプの慢性的な活性化を誘導して臓器特異的な自己免疫疾患を発症するモデルである。このモデルにてどうしても非常に多くの MHC classII 遺伝子に関連した臓器特異的自己免疫疾患があるにもかかわらず、CD4+T細胞が認識する臓器特異的な抗原が同定できていないのかが説明できる可能性もある。

(**J. Exp. Med.** 208: 103-114, 2011、**Front. Immun.** 2:22.

doi: 10.3389/fimmu.2011.00022)

2. 局所的な神経の活性化に依存する IL-6 アンプの過剰な活性化が血液脳関門に病原 T細胞を含む免疫細胞の侵入口を形成する

概要:多発性硬化症モデル、EAE の病原 Th17 細胞は第5腰椎の背側の血管から脊髄内に侵入することが判った。この部位の近傍は抗重力筋として知られるヒラメ筋の感覚神経が存在

する後根神経節が存在して活性化し、交感神経の活性化を介して血管内皮細胞の IL-6 アンブ依存性に過剰な CCL20 を発現して侵入口を形成していた。(Cell 148: 447-457, 2012)

(2)臨床応用への可能性について

現在投稿中の論文では、IL-6 アンブの生体内でも制御を行って、臨床応用を見据えた研究も示し、特許も申請した。その論文では、IL-6 アンブの活性化に関与する遺伝子および IL-6 アンブの活性化にて発現される遺伝子をゲノムワイドに検討した。その結果、1300 個程度の遺伝子が IL-6 アンブの活性化に関与する遺伝子として同定することができた。それらを SNPs 解析等にて病気/病態との関連の判明している遺伝子がどの程度含まれるかを検討した。対象とした病気/病態は自己免疫疾患、メタボリックシンドローム、神経変性疾患、精神疾患、その他の炎症性疾患である。1300 個の遺伝子のうち 150 以上のものがこれら病気/病態に遺伝学的に関連するものであった。その中から1つの受容体を選び詳細に解析を行った所、その受容体の活性化の抑制にてリウマチモデル、多発性硬化症モデルは抑制されて、さらに、リウマチ、多発性硬化症、動脈硬化症の患者の血清ではその受容体のリガンドの濃度が有意に高いことが判明した。このように今回、本論文の中で、IL-6 アンブに関与することが判明した多くの遺伝子はすべて創薬のターゲットになりうる可能性を秘めていると考えている。本研究にて製薬企業と5年間の共同研究を行うことが決定した。

§3. 成果発表等

(3-1) 原著論文発表

●論文詳細情報

1. Murakami, M.*, Y. Okuyama*, H. Ogura*, S. Asano, Y. Arima, M. Tsuruoka, M. Harada, M. Kanamoto, Y. Sawa, Y. Iwakura, K. Takatsu, D. Kamimura, T. Hirano. (*equal contribution) **J. Exp. Med.** 208: 103-114, 2011
2. Hojyo, S., T. Fukada, S. Shimoda, W. Ohashi, B-H. Bin, H. Koseki, T. Hirano. The Zinc Transporter SLC39A14/ZIP14 Controls G-Protein Coupled Receptor-Mediated Signaling Required for Systemic Growth. **PLoS ONE** 6(3): e18059. doi:10.1371/journal.pone.0018059, 2011.
3. Verjan Garcia, N., E. Umemoto, Y. Saito, M. Yamasaki, E. Hata, T. Matozaki, M. Murakami, YJ. Jung, SY. Woo, JY. Seoh, MH. Jang, K. Aozasa, M. Miyasaka. SIRPalpha/CD172a Regulates Eosinophil Homeostasis. **J. Immunol.** 187: 2268-2277, 2011
4. Nishida, K., S. Yamasaki, A. Hasegawa, A. Iwamatsu, H. Koseki, and T. Hirano. Gab2, via PI-3K, regulates ARF1 in FcεRI-mediated granule translocation and mast cell degranulation. **J. Immunol.** 187: 932-941, 2011
5. Nishida, K., T. Fukada, S. Yamasaki, M. Murakami, T. Hirano. Zinc in Allergy, Autoimmune and Hard and Connective Tissue Disease. Zinc in Human Health, volume 76 Biomedical and Health Research, 2011
6. Bin, B., T. Fukada, T. Hosaka, S. Yamasaki, W. Ohashi, S. Hojyo, T. Miyai, K. Nishida, S. Yokoyama and T. Hirano. Biochemical characterization of human ZIP13 protein: a homo-dimerized zinc transporter involved in the Spondylocheiro dysplastic Ehlers-Danlos syndrome. **J. Biol. Chem.** 286: 40255-40265, 2011
7. Fukada, T., K. Nishida, S. Yamazaki, M. Murakami, and T. Hirano. Zinc homeostasis and signaling in health and diseases: Zinc signaling. **J Biol Inorg Chem.** 16:1123-1134, 2011
8. Fukada, T., and T. Kambe. Molecular and genetic features of zinc transporters in physiology and pathogenesis. **Metallomics** 2011 3; 662-674
9. Murakami, M. and T. Hirano. A four step model for the IL-6 amplifier, a regulator of chronic inflammations in tissue specific MHC class II-associated autoimmune diseases. **Front. Immun.** 2:22. doi: 10.3389/fimmu.2011.00022

10. Fukada, T., S. Yamasaki, K. Nishida, M. Murakami, T. Hirano. Zinc homeostasis and signaling in health and diseases : Zinc signaling. **Journal of Biological Inorganic Chemistry** 16:1123-1134, 2011.
11. Arima Y., M. Harada, D. Kamimura, J-H. Park, F. Kawano, F. E. Yull, T. Kawamoto, Y. Iwakura, U.A.K. Betz, G. Márquez, T. S. Blackwell, Y. Ohira, T. Hirano, and M. Murakami. Regional Neural Activation Defines a Gateway for Autoreactive T Cells to Cross the Blood-Brain Barrier. **Cell**. 148: 447-457, 2012
12. Kayama H., Y. Ueda, Y. Sawa, S. G. Jeon, J. S. Ma, R. Okumura, A. Kubo, M. Ishii, T. Okazaki, M. Murakami, M. Yamamoto, H. Yagita and K. Takeda. Intestinal CX3C chemokine receptor 1high (CX3CR1high) myeloid cells prevent T-cell-dependent colitis. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA**. 109: 5010-5015, 2012
13. 鶴岡峰子、村上正晃 Foxp3陽性CD8⁺T細胞の発生とその機能 臨床免疫・アレルギー科 55(2): 127-135, 2011. 科学評論社
14. 平野俊夫、村上正晃 題60回藤原セミナー「亜鉛シグナルと細胞機能」を開催して 亜鉛栄養治療 1(2):A27, 2011.
15. Murakami, M. and T. Hirano. A four step model for the IL-6 amplifier, a regulator of chronic inflammations in tissue specific MHC class II-associated autoimmune diseases. *Front. Immun.* 2:22. doi: 10.3389/fimmu.2011.00022
16. 村上正晃・平野俊夫 免疫疾患-疾患モデルの作製と利用「第5項 IL-16」p246-p251, 2011年6月30日発行 (株)エル・アイ・シー
17. 村上正晃 「Local microbleeding and IL-6/IL-7 dependent arthritis MHCクラス2にリンクした炎症性疾患の4ステップモデルとは?」、感染・炎症・免疫 第41巻第3号、p72(244)-p74(2465), 2011年10月14日発行 医薬の門社