

「炎症の慢性化機構の解明と制御に向けた基盤技術の創出」
平成 23 年度採択研究代表者

H26 年度
実績報告書

安友康二

徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部
教授

稀少遺伝性炎症疾患の原因遺伝子同定に基づく炎症制御法の開発

§ 1. 研究実施体制

(1)「安友」グループ

- 1 研究代表者:安友康二 (徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部、教授)
- 2 研究項目
 - ・JASL の炎症誘導機構の解析
 - ・家族性寒冷蕁麻疹の原因遺伝子同定研究
 - ・家族性肺線維症の原因遺伝子同定研究
 - ・その他の家族性炎症性疾患のゲノム解析研究

(2)「西岡」グループ

- 1 主たる共同研究者:西岡安彦 (徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部、教授)
- 2 研究項目
 - ・孤発で発症する家族性肺線維症のゲノム解析研究
 - ・肺線維症の病態解析

§ 2. 研究実施の概要

炎症病態は従来考えられていた以上に、多くの疾患の発症や進展に関与することが明らかになっている。そのため、炎症病態の成因を解明することは各種疾患の治療法を開発する上で必須の課題である。炎症の種類は多彩であるが、中でも特に慢性に持続する炎症病態の成因を理解することが求められている。我々は、家族性炎症性疾患を対象として、その原因遺伝子を同定することから慢性炎症の成因を解明することを目指し、その研究を慢性炎症の治療法の開発に結びつけることを本研究の目的としている。

家族性寒冷蕁麻疹(FCAS)は、寒冷刺激に依存して発症する蕁麻疹と関節痛・発熱を特徴とする疾患群である。我々は、日本人の FCAS の 1 家系を用いて連鎖解析およびエクソーム解析を実施し、原因遺伝子として *NLR4* を同定した(J Exp Med 2014)。*NLR4* のミスセンス変異により、*NLR4* が外来性のリガンド非依存的に重合し、その結果カスパーゼ 1 を活性化させていることが明らかになった。人と同じ変異を持つ *Nlrc4* トランスジェニックマウスを樹立したところ、*Nlrc4* トランスジェニックマウスでは寒冷刺激に依存した炎症応答が観察された。また、*Nlrc4* トランスジェニックマウスでは寒冷刺激をあたえなくても、生後 4 週程度から関節腫脹や皮膚炎症が観察された。*Nlrc4* トランスジェニックマウスの病態を知るために、サイトカイン産生を観察したところ IL-17A の産生が亢進しており、主要な IL-17A 産生細胞は好中球であることも明らかになった。以上から、*NLR4* 変異によって誘導される炎症応答の病態は、*NLRP3* 変異による炎症誘導機構とは異なることが示唆された。

我々は、日本人の 2 つの近親婚家系に発症する部分脂肪萎縮を伴う自己炎症性疾患(JASL)の遺伝解析により、免疫プロテアソームの構成分子である *PSMB8* の変異が JASL の原因変異であることを見いだした。平成 26 年度には JASL と同変異を持つ *Psmb8* ノックインマウスを樹立し、その解析を行った。*Psmb8* ノックインマウスでは、ヒトと同様に免疫プロテアソームの分子集合が障害されており、*Imiquimod* 誘導性の皮膚炎症については、*Psmb8* ノックインマウスで感受性が高いことが明らかになった。

家族性肺線維症の原因遺伝子として *IPF1* の変異を平成 24 年度の研究で発見した。平成 25 年度には *IPF1* 変異により *IPF1* が細胞外へ分泌できないことを見いだした。平成 25~26 年度にかけて *IPF1* の変異が ER ストレスを誘導しているかについて検討したが、これまでの研究では、*IPF1* 変異による ER ストレスの亢進は確認できていない。ただ、最終的な結論を得るためには、来年度以降の追加の研究が必要であると思われる。*IPF1* 変異によって肺線維症が誘導される機構を知るために、ヒトと同じ変異を持つ *IPF1* ノックインマウスを樹立した。*IPF1* ノックインマウスではインフルエンザ感染によって、肺繊維化が進行することが明らかになり、*IPF1* の変異が肺繊維化に寄与していることが明らかになった。

以上のように、家族性炎症性疾患の原因遺伝子を見だし、動物モデルを樹立して病態を解析するという方法論により、ヒト炎症性疾患を引き起こしかつ慢性化させる経路を明らかにできると考えられる。

[参考文献]

Kitamura A, Sasaki A, Abe T, Kano H, Yasutomo K. An inherited mutation in *NLR4* causes autoinflammation in human and mice. *J Exp Med* 211:2385-2396 (2014)