

## 抗体のクラススイッチを制御し微生物感染 から生体を防御する分子の発見 ～感染症や免疫難病に対する治療法開発へ の手がかりに～

### (報道概要)

徳島大学大学院医歯薬学研究部・生体防御医学分野の九十九伸一助教、安友康二教授、モンリオール大学のJavier M Di Noia 教授、岐阜大学の前川洋一教授、滋賀医科大学の伊藤靖教授、東京大学の太田峰人特任助教、藤尾圭志教授らの研究チームは、遺伝学的な解析から自己免疫疾患との関連が示唆されながら機能未知であった*AFF3*遺伝子\*1が、抗体のクラススイッチ\*2を促進し、微生物感染から生体を防御する役割を持つことを明らかにしました。

Genome-wide association studies (GWAS) \*3は、遺伝的な多型を手掛かりに、さまざまな疾患や形質がどのような遺伝子と関連しているかを探索する研究手法です。GWASによって疾患に関連している可能性がある多くの候補遺伝子が報告されている一方で、各候補遺伝子がどのような機能を持っているかについて未知な場合も多く、これがGWASの知見を治療や予防に生かすための妨げのひとつとなっています。

本研究では、複数の自己免疫疾患で共通する候補遺伝子をGWASのデータベースから選び、その中から機能が未知であり、発現様式が免疫細胞に比較的限局している遺伝子として*AFF3*を抽出しました。*AFF3*分子の機能を知るために、*Aff3*遺伝子欠損マウスを作製・解析し、その免疫応答における役割について調べました。その結果、*AFF3*分子はリンパ球の一種であるB細胞において抗体のクラススイッチを促進する機能を持つことを発見しました。また、*AFF3*分子が欠損することにより寄生虫感染やウイルス感染に対する抗体価が著明に低下することも見出しました。ヒトにおいても、*AFF3*の発現と抗体遺伝子である*IGHG2*、*IGHA2*のmRNA発現量が相関することも明らかにしました。本研究の結果は、*AFF3*は抗体のクラススイッチを制御することで自己免疫疾患の病的な自己抗体や、微生物に対する感染抵抗性に関わる抗体量を決める重要な分子であることを示唆しています。今後、感染症や免疫難病に対して*AFF3*を制御することによる薬剤開発が期待されます。

本研究成果は、2022年8月24日(米国東部時間)公開の Science Advances 誌に掲載されます。

## 【背景】

GWASは、ゲノムDNAの多型（人による違い）を手掛かりに、疾患や形質がどのような遺伝子と関連しているかを統計的に探索する研究手法です。さまざまな疾患や形質について、それらと関連する遺伝子群が明らかになることによって、どのような生体システムが、各疾患・形質を規定しているかを明らかにできると考えられます。しかし、関連が示唆された遺伝子について、それがどのような機能を持っているか未知な場合も多く、これが GWASの知見を病気の治療や予防に生かすための妨げのひとつとなっています。本研究では、GWASによって関節リウマチや1型糖尿病などの自己免疫疾患との関連が推測されいながら機能がほとんど分かっていなかった遺伝子*AFF3*について、その遺伝子欠損マウスを作製・解析することで、その機能を探りました。

## 【研究成果の概要】

*Aff3*欠損マウスの解析の結果、このマウスでは、特にIgG2c、次いでIgG1、IgG3のクラスの抗体が血清中で減少していました。一方、IgM、IgG2b、IgAの有意な減少は認められませんでした。また、*Aff3*欠損マウスは、主にIgG2cが排除に働くことが報告されているマウスマラリア原虫の感染に対して抵抗性が減弱し、この遺伝子の個体レベルでの重要性が確認されました。また、インフルエンザウイルス感染に対してもウイルス抗体価が低下していました。特定のクラスの抗体減少のメカニズムとして、*AFF3* がIgM および IgG1 スイッチ領域\*2 に直接結合し、クラススイッチ\*2 に必須なタンパク質であるAIDをこの領域に効率的に呼び寄せるために必要であることを見出しました（図1）。*Aff3*欠損マウスでは、AIDのスイッチ領域への結合効率が低下し、AIDの量に感受性の高いクラスの抗体が減少したと考えられます。また、*AFF3*による抗体の調節は人間でも起こっていることを支持するデータとして、ヒトのB細胞において*AFF3*、*IGHG2*、*IGHA2D* mRNA発現量が、有意に相関していることも示しました。ウイルスや細菌感染症においてはIgGが感染抵抗性の獲得に必要であることから、*AFF3*はそれらの感染症に対する抵抗性を規定する分子であると明らかになりました。また、自己免疫疾患においては、自分自身に対する抗体が、病態の発症や増悪に関与していることが推測されており、本研究の結果は、その作用が抗体のクラス依存的であることを示唆しています。

## 【今後の展望】

今回の研究から*AFF3*は抗体量を調節する分子であることが明らかになったことから、抗体と関係する各種の免疫疾患と *AFF3* の関係性について解明する必要があります。特に、感染症や自己免疫疾患との関係性についての研究が重要であると考えられます。また、感染症に対するワクチンが誘導するIgGの量と *AFF3* の関係性を調べることも重要な課題と考えられます。今回の発見を基盤として、*AFF3* と感染症や免疫疾患との関係性を調べていくことで、*AFF3* を標的とした新たな治療法や予防法、検査法が見つかることが期待されます。

## 【謝辞】

本研究は、科学技術振興機構（JST）ムーンショット型研究開発事業 ウイルス-人体相互作用ネットワークの理解と制御（プロジェクトマネージャー（PM）松浦 善治 JPMJMS2025、課題推進者 安友康二）、日本学術振興会（JSPS）科学研究費助成事業 基盤研究C（研究代表者 九十九 伸一JP18K08388）、Canadian Institute of Health Research（研究代表者 Javier M. Di Noia PJ-155944）などの支援を一部受けて実施されました。

## 【松浦PMからのコメント】

ムーンショット型研究開発事業ムーンショット目標2の「ウイルス-人体相互作用ネットワークの理解と制御」では、ウイルス研究者と免疫研究者の協働によりウイルス感染後の宿主応答を解析し、得られたデータをイメージング研究者が可視化、さらに数理研究者がモデル化することで、ウイルス感染症における生体応答について包括的な理解をめざします。これにより、宿主をターゲットとすることで感染症流行に先んじた先制的な予防法、治療法の開発を目的としています。ウイルス感染後の宿主応答においてキーとなる役割を担う因子を発見した本研究は、目的であるウイルスに対する宿主応答ネットワークの包括的理解のための重要な知見です。

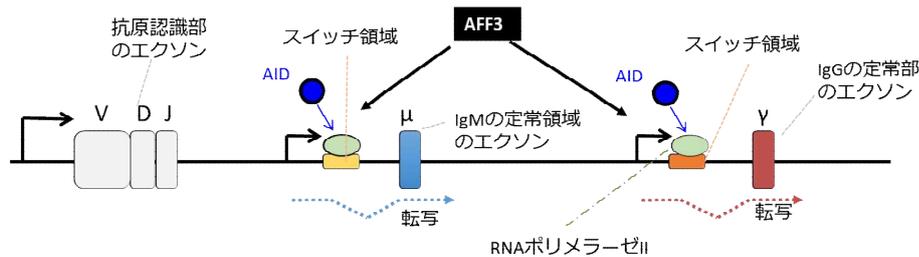


図1 AFF3はAIDをスイッチ領域への結合を促進する  
抗体のクラススイッチのためには、各クラスの定常部をコードするゲノムDNA領域で転写が起こり、AIDがその近傍にあるスイッチ領域に結合し、そこにDNA変異を誘導する必要がある。AFF3は、スイッチ領域へのAIDの結合を促進していると考えられる。

## 【用語解説】

### \*1 *AFF3* 遺伝子

斜体で記載の *AFF3* は人間の遺伝子、斜体で記載の *Aff3* はマウスの遺伝子、非斜体で記載の *AFF3* は動物種に関係なく分子、タンパク質を表す。

### \*2 (抗体の) クラススイッチ、スイッチ領域

抗体は、外来異物（自己免疫疾患の場合は自己抗原）を認識する多様性に富んだ部分と、定常的な部分からなっている。定常的な部分は IgM, IgG1 など数種類あり抗体のクラスと呼ばれる。異物を認識する部分が同一なまま、クラスが変わることをクラススイッチという。スイッチ領域は、このクラススイッチを誘導するために存在するゲノム DNA 上の領域のこと。

### \*3 GWAS

比較的多くのヒトで認められる DNA の多型を 50 万個以上選び、その多型となんらかの疾患や形質との統計的関連を調べる研究手法。多数の遺伝子によって影響を受ける疾患・形質について、その発症メカニズムなどを解明するために用いられる。

## 【発表雑誌】

雑誌名 : Science Advances

論文タイトル : *AFF3*, a susceptibility factor for autoimmune diseases, is a molecular facilitator of immunoglobulin class switch recombination

著者 : Shin-ichi Tsukumo, Poorani Ganesh Subramani, Noé Seija, Mizuho Tabata, Yoichi Maekawa, Yuya Mori, Chieko Ishifune, Yasushi Itoh, Mineto Ota, Keishi Fujio, Javier M. Di Noia, Koji Yasutomo

DOI 番号 : 10.1126/sciadv.abq0008

お問い合わせ先

【研究内容に関すること】

徳島大学大学院医歯薬学研究部医学域生体防御医学分野  
安友 康二 教授、九十九 伸一 助教

電話番号 088-633-7077

メールアドレス yasutomo[at]tokushima-u. ac. jp  
stsukumo[at]tokushima-u. ac. jp

<事務担当>

徳島大学蔵本事務部医学部総務課総務係

電話番号 088-633-9116

メールアドレス isysoumu1k[at]tokushima-u. ac. jp

【JST事業に関すること】

科学技術振興機構ムーンショット型研究開発事業部

犬飼 孔

電話番号 03-5214-8419

メールアドレス moonshot-info[at]jst. go. jp

<報道担当>

科学技術振興機構広報課

電話番号 03-5214-8404

メールアドレス jstkoho[at]jst. go. jp