



PRESS RELEASE (2015/11/05)

免疫細胞が自分自身を攻撃しないために必要な新たな仕組みを発見 —自己免疫疾患の発症機構の解明に期待—

■概要

九州大学生体防御医学研究所の福井宣規主幹教授、同大学院生の柳原豊史らの研究グループは、T細胞（※1）と呼ばれる白血球が、自分の身体を攻撃しない「免疫寛容」という機能を獲得するために必要な新たな仕組みを発見しました。

免疫反応が本来攻撃しないはずの自己組織に向けられると、自己免疫疾患（※2）が発症します。この自己組織への攻撃をしないように T 細胞を教育する場所が胸腺と呼ばれる組織ですが、どのような仕組みでこの教育が行われているのか、解明されていませんでした。

研究グループは、胸腺を形作り T 細胞を教育する役割を持つ、胸腺上皮細胞に発現している Jmjd6 というタンパク質に注目し、その役割を解析しました。その結果、Jmjd6 がないと Aire（※3）という、免疫寛容を誘導する役割を持つタンパク質の発現が著しく抑制されることを見出しました。更に詳細な解析の結果、Jmjd6 が従来知られている制御方法とは異なり、イントロン残存（※4）という転写後の調節を介して、Aire タンパク質の発現レベルをコントロールしていることを突き止めました。この知見により、自己免疫疾患の発症機構の理解が大きく前進することが期待されます。

本研究成果は、2015 年 11 月 4 日（水）午前 10 時（英国時間）に英国科学雑誌「Nature Communications」オンライン版に掲載されました。

■背景

免疫反応は病原体や異物の侵入、あるいはがん細胞から自分の身体を守るために必要な仕組みです。例えばハシカに一度かかると二度とかからないのも、免疫が働いているおかげです。しかし、免疫反応が過剰な反応をしたり、守るはずの自己組織を攻撃したりすると、アレルギーあるいは自己免疫疾患の原因となります。自己組織を攻撃しないように T 細胞を教育する場所が胸腺と呼ばれる組織ですが、どのような仕組みで行われているのか、解明されていませんでした。

Jmjd6 は広義の酸化還元反応を司るタンパク質です。近年、Jmjd6 はタンパク質のリジン残基を水酸化する酵素として働くことが報告されています。しかしながら、Jmjd6 欠損マウスは生後直後に死んでしまうので、生体における機能は長らく不明でした。

■内容

研究グループは、胸腺を形作り T 細胞を教育する役割を持つ胸腺上皮細胞に、Jmjd6 が発現していることを見出しました。そこで、胸腺上皮細胞における機能を調べるために、Jmjd6 を発現しないように遺伝子操作したマウス（Jmjd6 ノックアウトマウス）の胎児から胸腺を取り出し、胸腺のないヌードマウスに移植して解析しました。Jmjd6 を欠損した胸腺を移植したヌードマウス（ヌード Jmjd6 欠損型と呼ぶ）では、野生型の胸腺を移植したヌードマウス（ヌード野生型と呼ぶ）と同様に、身体のリンパ組織には分化した T 細胞が出現していました（図 1）。

しかしながら興味深いことに、ヌード Jmjd6 欠損型は胃や唾液腺、膵臓といった多臓器に炎症細胞が浸潤していました（図 2A）。更にはヌード Jmjd6 欠損型の血液中には、自己の組織に反応する自己抗体が存在しており（図 2B）、自己免疫疾患を発症していました。さらに詳しく解析したところ、Jmjd6 欠損した胸腺では、胸腺上皮細胞の成熟は野生型と変わらないものの、免疫寛容誘導に重要な Aire タンパク質の発現が著しく低下していることを見出しました（図 3）。そこで、そのメカニズムを探索したところ、Jmjd6 がないと、Aire のイントロン 2 が残存する傾向にある事が分かりました（図 4）。このイントロン残存により終止コドン（タンパク質合成を終了させる働きを持つ塩基配列）が途中で出現するため、成熟した Aire タンパク質が出来ないのです。

■今後の展開

現在でも、自己免疫疾患の発症機構については不明な点が多くあります。今回の発見により、今後自己免疫疾患の発症機構の理解が大きく前進すると共に、今まで見過ごされてきたイントロン残存の重要性が、生体反応の様々な局面で明らかにされることが期待されます。

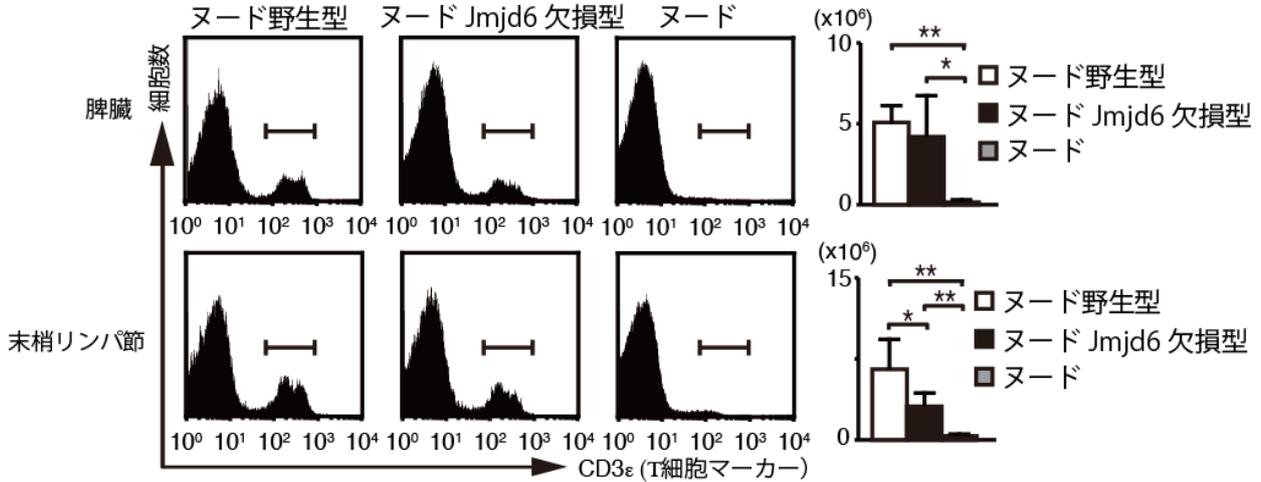


図1 Jmjd6 欠損型の胸腺をヌードマウスに移植すると野生型同様に T 細胞が分化する

Jmjd6 欠損した胸腺を移植したヌードマウスは、野生型の胸腺を移植したヌードマウスと同様に、末梢に分化した T 細胞が出現する。

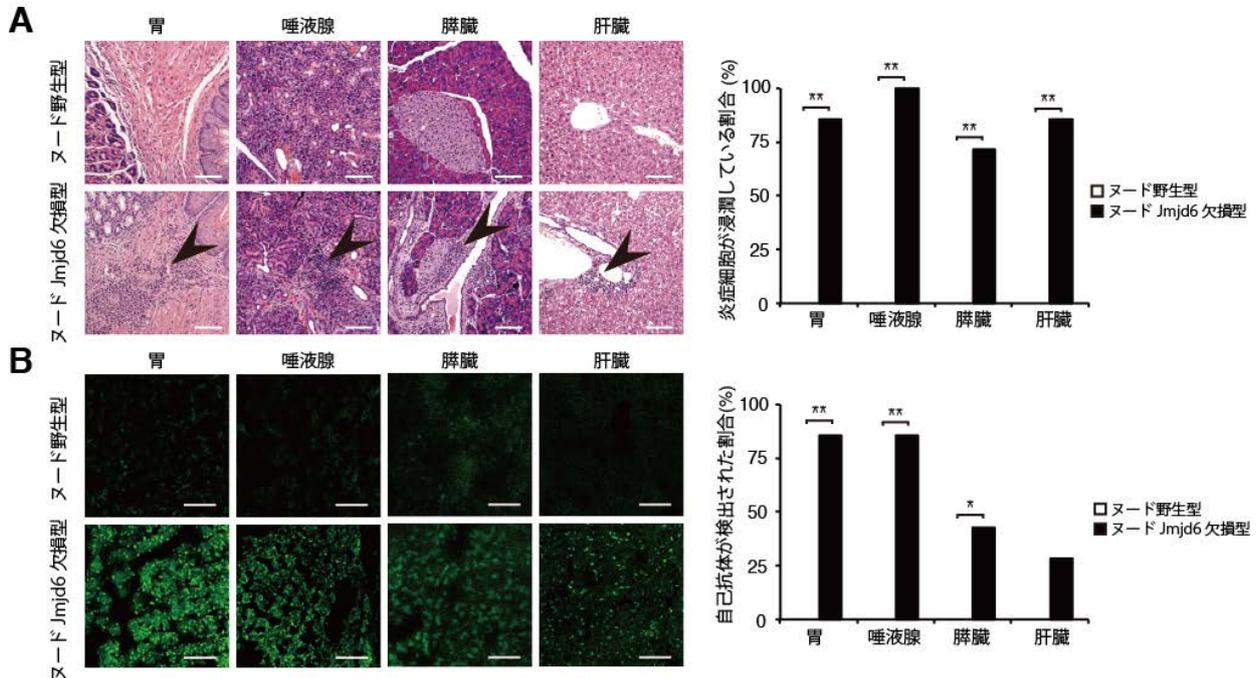


図2 Jmjd6 欠損型の胸腺をヌードマウスに移植すると自己免疫疾患を発症する

A: Jmjd6 欠損した胸腺を移植したヌードマウスは、胃や唾液腺、脾臓といった多臓器に炎症細胞が浸潤している。矢印は浸潤している炎症細胞を示す。

B: Jmjd6 欠損した胸腺を移植したヌードマウスの血液中には、自己の組織に反応する自己抗体が存在している。胸腺を移植したヌードマウスの血清を、別のヌードマウスの組織に反応させ、洗い流した後に、組織に結合している自己抗体を検出した。

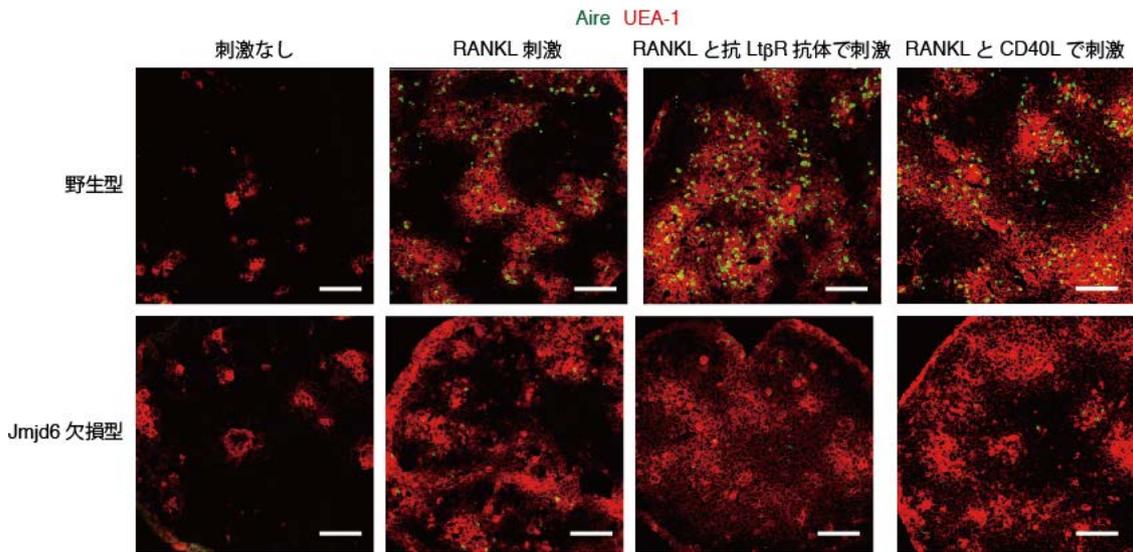


図3 Jmjd6 欠損した胸腺では Aire の発現が著しく低下する

胎生 15 日の胸腺では Aire はまだ発現していない。そこに、Aire を誘導する因子やタンパク質 (RANKL、CD40L)、抗体 (抗 LtβR 抗体) の刺激を加えると、野生型では Aire の発現が誘導される。しかし、Jmjd6 欠損型の胸腺では、いかなる刺激下でも Aire の発現が著しく低下している。UEA-1：胸腺髄質上皮細胞のマーカー。

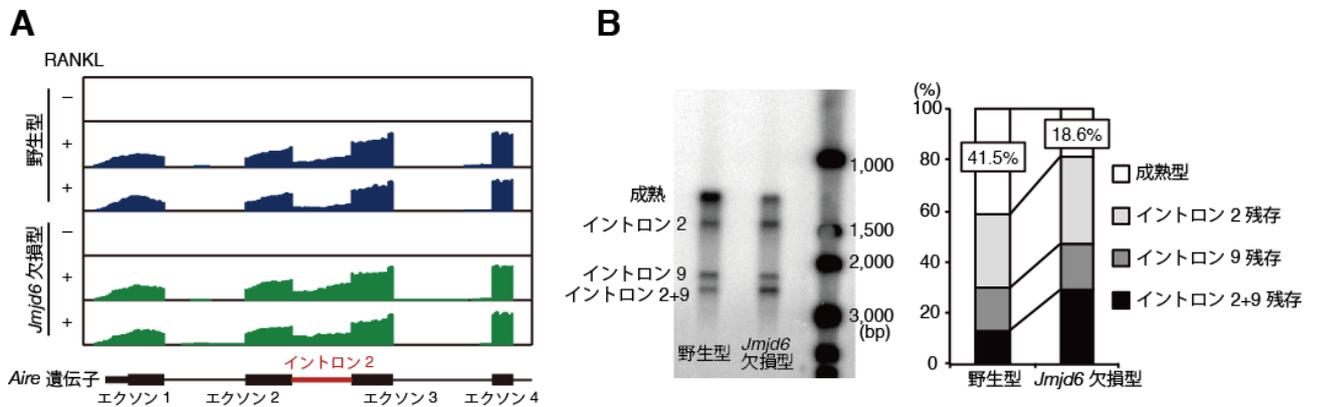


図4 Jmjd6 欠損すると Aire のイントロン 2 が残存する

A: Jmjd6 を欠損した胸腺上皮細胞では Aire のイントロン 2 が残存している。RNA シークエンスで得られたデータを解析し、Aire の遺伝子情報に照らし合わせて遺伝子マップ上に可視化した。

B: Jmjd6 を欠損した胸腺上皮細胞では、イントロン 2 が残存することにより、成熟した Aire mRNA の割合が 41.6%から 18.6%に減少する。RANKL で刺激した胸腺上皮細胞から得られたサンプルを用いて、Aire の転写産物を、野生型と Jmjd6 欠損型間で比較した。

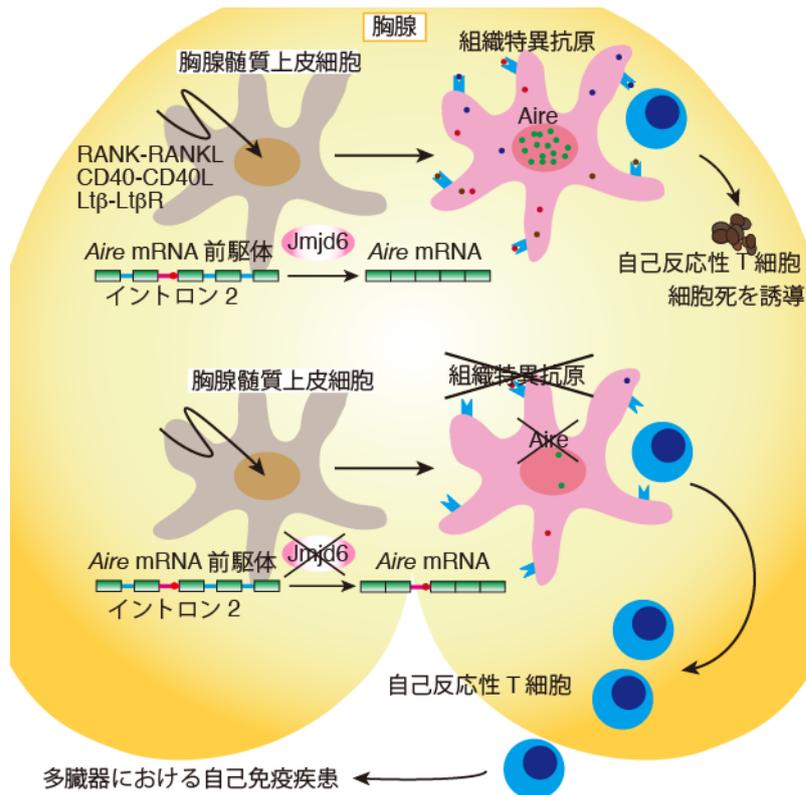


図5 Jmjd6による自己免疫寛容を誘導する分子メカニズム

胸腺における Jmjd6 の機能を模式的に示す。胸腺髄質上皮細胞に RANKL などの刺激が加わることで Aire の mRNA 前駆体が生成される。Jmjd6 の存在下では Aire のイントロン 2 もスプライシングされ、成熟 Aire タンパク質が発現する。この結果、種々の組織特異抗原が発現し、それに強く反応する自己反応性 T 細胞が除去される。Jmjd6 がないと、Aire のイントロン 2 は残存し、成熟 Aire タンパク質が発現しない。そのため、組織特異抗原も発現せず、自己反応性 T 細胞が除去されずに胸腺から脱出し、多臓器における自己免疫疾患を引き起こす。

<用語解説>

(※1) T 細胞：白血球の一種で、免疫応答の司令塔としての役割を持つ。胸腺(thymus)で分化・選択されるため、頭文字を取って T 細胞と名付けられた。異物を見つけた T 細胞は活性化し、他の専門的な白血球の細胞に司令を出したり、直接異物を排除したりする。

(※2) 自己免疫疾患：異物を認識し排除するための免疫系が、自己の細胞や組織に対して過剰に反応し攻撃してしまうことで症状を起こす疾患の総称。関節リウマチや全身性エリテマトーデス(SLE)などの膠原病や、潰瘍性大腸炎やクローン病などの炎症性腸疾患も含まれる。

(※3) Aire (Autoimmune regulator)：胸腺髄質上皮細胞に発現している、核内転写因子。身体のような細胞・組織で発現している組織特異抗原の発現を胸腺髄質上皮細胞で誘導し、それに強く反応する自己反応性 T 細胞を細胞死に導くことで除去する役割を持つ。

(※4) イントロン：DNA から転写されるが、最終的に機能する転写産物から除去される塩基配列で、タンパク質に翻訳されない。一方、転写された後に除去されず、最終的にタンパク質に翻訳される部位をエクソンと呼ぶ。また、DNA からの転写過程において、部位・組み合わせが異なった転写産物を作ることを選択的スプライシングと呼び、「イントロン残存」は選択的スプライシングの種類の一つで、最も頻度の低い形態。

■論文名

“Intronic regulation of Aire expression by Jmjd6 for self-tolerance induction in the thymus”

(Jmjd6 は胸腺において、イントロンによる Aire の発現制御を介して自己免疫寛容を誘導する)

雑誌名 : Nature Communications

doi: 10.1038/NCOMMS9820

【お問い合わせ】

九州大学 生体防御医学研究所 免疫遺伝学分野

主幹教授 福井 宣規 (ふくい よしのり)

電話 : 092-642-6827

FAX : 092-642-6829

Mail : fukui@bioreg.kyushu-u.ac.jp