

第35回 日本神経免疫学会学術集会

The 35th Annual Meeting of the Japanese Society for Neuroimmunology

先端技術による神経免疫疾患治療の新時代
～病態から病因治療へ～

2023年9月13日(水)～15日(金) 会場: 東京国際フォーラム <https://www.t-i-forum.co.jp/>

会長: 東京医科歯科大学 脳神経病態学分野 教授 横田 隆徳先生

教育講演

3

9月15日(金) 8:30～9:20
第1会場

座長 富山大学学術研究部医学系脳神経内科 教授 中辻 裕司先生

EL3

自然免疫・炎症の分子基盤

京都大学大学院医学研究科医学専攻分子生体統御学講座医化学分野 教授 竹内 理先生



The Japanese Society for Neuroimmunology
日本神経免疫学会

座長 富山大学学術研究部
医学系脳神経内科 教授
中辻 裕司先生



自然免疫・ 炎症の分子基盤

京都大学大学院医学研究科医学専攻分子生体統御学講座医化学分野 教授
竹内 理先生

多発性硬化症 (MS) の原因となる神経炎症には自己免疫が関連し、自己免疫機構の発現には、自然免疫細胞のパターン認識受容体による病原性微生物関連分子パターン (PAMPs) および細胞傷害関連分子パターン (DAMPs) の認識が関与する。PAMPs や DAMPs によってマクロファージや樹状細胞が活性化され、炎症性サイトカインの過剰、もしくは慢性的な産生を誘導する結果、神経細胞などが傷害されることによると考えられる。これら自然免疫制御メカニズムの探求から、将来、MS などの自己免疫疾患の治療が期待できる。

■ 自然免疫の発現にかかわる多様な因子

免疫系は大きく自然免疫と獲得免疫とに分類できる。獲得免疫が T 細胞や B 細胞といった遺伝子の再構成を必要とする受容体により非自己を認識するのに対し、自然免疫はマクロファージや樹状細胞などにより担われ、限られた種類の受容体を介して、外来微生物に特異的な分子パターンに基づき非自己を認識する。

自然免疫が非自己と認識する分子パターンには、リポポリサッカライド (LPS)、リポタンパク質、RNA、DNA などがあり、これらを PAMPs と呼んでいる。同時に、自然免疫はストレスや傷害で産生される宿主分子である自己核酸、尿酸結晶、コレステ

ロール結晶、HMGB1 (細胞内タンパク質の一種) なども認識の対象としており、これらを DAMPs と呼んでいる。PAMPs および DAMPs は、いずれも自然免疫に基づく炎症を引き起こす。DAMPs、凝集体 (アミロイドβ、αシヌクレインなど)、ペルオキシレドキシンなどは、細胞内炎症シグナル伝達を活性化させ、インターロイキン (IL) -6、IL-1β、腫瘍壊死因子 (TNF) などの炎症性サイトカインの産生を誘導して神経炎症を引き起こす。神経炎症は、MS、外傷性脳損傷などの原因となる。

自然免疫に関わる分子パターン認識受容体には、Toll 様受容体 (TLR)、RIG-I 様受容体 (RLR)、NOD 様受容体 (NLR)、C 型レクチン受容体 (CLR)、細胞内二本鎖 DNA 受容体などの受容体ファミリーがある。

例えば、TLR が PAMPs や DAMPs を認識すると、細胞内シグナル伝達経路が活性化される結果、転写因子である NF-κB および IRF3 が細胞核に入り、炎症性サイトカイン、I 型インターフェロン (IFN)、IFN 誘導遺伝子の発現を誘導する。

一方、細胞内に存在する受容体である RIG-I、MDA5 および LGP2 は、ウイルス由来の二本鎖 RNA に結合するドメインを保持しており、ウイルスセンサーとして機能する。なお、宿主の mRNA も二本鎖構造を取りうるが、RIG-I はウイルス RNA の三リン酸構造を取る 5' 末端を認識するため、ヒトなどの mRNA の 5' 末端はキャップ構造をとるのに対し、宿主の RNA を非自

図 1 神経系の様々な傷害が神経炎症を引き起こす

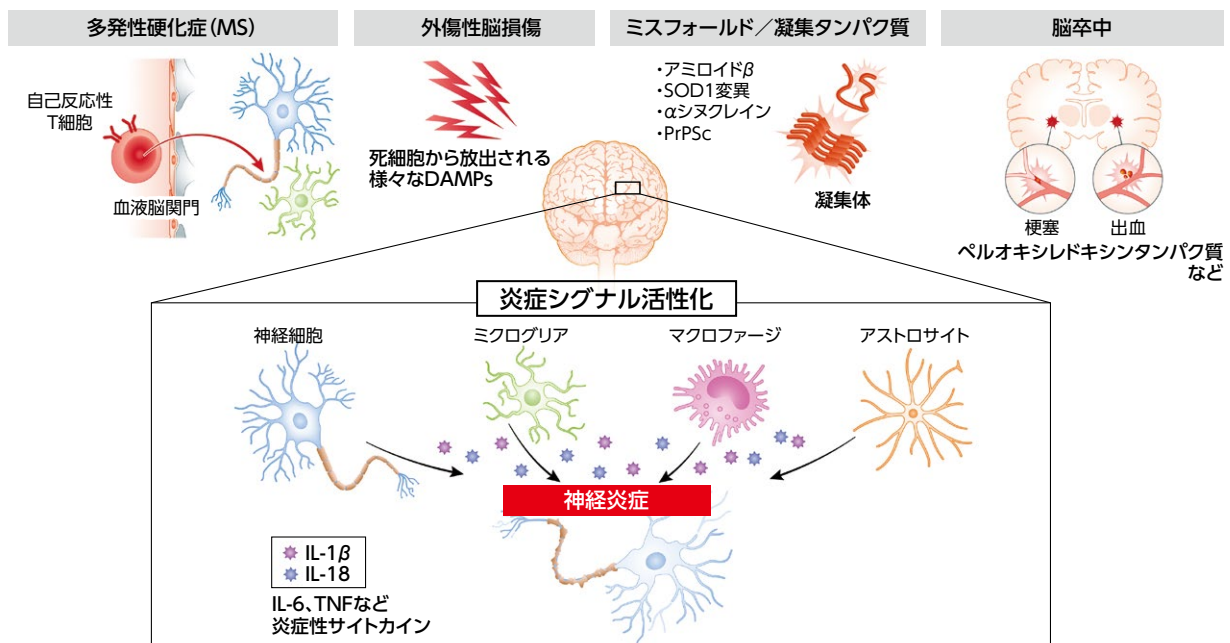
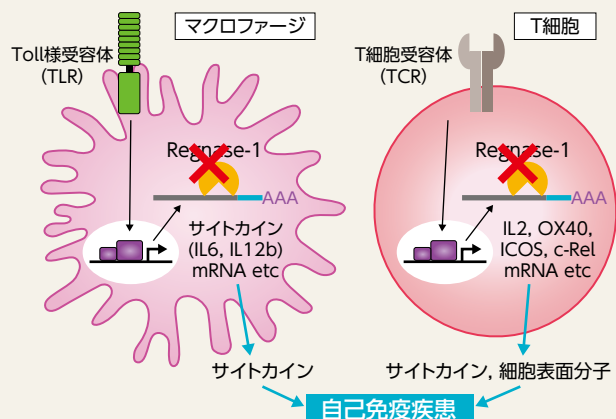


図2 自然免疫、獲得免疫細胞の両方が、Regnase-1欠損による自己免疫疾患発症に寄与する



Uehata T. et al. Cell. 2013. 153(5), 1036-1049
Cui Y. et al. J Immunol. 2017. 199(12), 4066-4077
Nakatsuka Y. et al. Mucosal Immunol. 2018. 11(4), 1203-1218

己と認識することはない。

cGAS 受容体は、DNA ウィルス由来の二本鎖 DNA の分子パターンを認識し、ウィルス感染時に I 型 IFN の産生を誘導する。cGAS は、傷害ミトコンドリアや DNA ダメージに由来する DNA なども認識することから、加齢や細胞傷害との関連が注目されている。

RNA の蓄積と神経疾患の関連

自己核酸の蓄積と神経疾患の関連について、小児の遺伝性の脳症であるアイカルディ・ゴーティエ症候群 (AGS) を例にとり概観する。

AGS では、さまざまな遺伝子異常による小児の灰白質脳症であり、髄液中の I 型 IFN の増加を特徴とする。その原因として、DNA 分解酵素、RNA 分解酵素、RNA 修飾酵素、RIG-I、MDA5 などに遺伝子の異常が認められる。遺伝子異常により自己核酸が細胞内に異常に蓄積し、RLR や cGAS により認識され I 型 IFN 応答を起こすことが発症因子のひとつであると考えられる。一方、RIG-I、MDA5 がリガンドなしで活性化してしまう変異も IFN 産生を通じて AGS の発症につながると考えられている。

AGS の原因として知られる RNA 編集酵素に A-to-I RNA 編集酵素 (ADAR1) が存在する。ヒトゲノムにはレトロトランスポゾンなどリピーター配列が存在し、その配列から二本鎖 RNA が転写される。ADAR1 は、こういった宿主の二本鎖 RNA 編集、二本鎖 RNA の生成を抑制しており、通常は RLR による認識や I 型 IFN 応答は抑制されている。しかし ADAR1 の遺伝子異常により ADAR1 が失活すると、未編集の二本鎖 RNA が MDA5 により認識され、I 型 IFN の過剰な産生が誘導され、AGS 発症の一因になると考えられる。

AGS の病理で見られるように、自己免疫疾患には異常な自己核酸や外来核酸などの DAMPs が関連しており、DAMPs の RLR などの受容体への結合が、マクロファージや樹状細胞を活性化し、炎症性サイトカインである TNF、IL-6、IL-1 β 、I 型 IFN の過剰産生を誘導する。その結果、神経細胞などの組織が傷害され (図1)、MS などの自己免疫疾患、神経変性疾患、AGS

などが引き起こされるものと考えられる。

免疫応答の抑制機構：転写後制御因子 Regnase-1 の役割と核酸医薬を利用した脳脊髄炎抑制の試み

以上、PAMPs、DAMPs などが自然免疫を活性化させ、炎症性サイトカインの産生を誘導することにより、外来微生物が排除される反面、炎症性サイトカイン過剰が、自己免疫疾患などを引き起こすことについて紹介した。ここからは、われわれが研究を進めている核酸医薬を利用した疾患治療の可能性について述べる。

生体におけるサイトカイン産生は、細胞内シグナル伝達抑制、エピジェニック、mRNA 分解などの複数の機構により負に制御され、過剰な炎症応答が抑制されている。

サイトカインや増殖因子をコードする mRNA には、その 3' 非翻訳領域に、AUUUA などの AU リッチ配列が高頻度に存在することが知られている。この AU リッチ配列には、トリステトラプロリン (TTP)、AU リッチ結合因子 1 (AUF1) などが結合し、サイトカイン mRNA の分解を誘導する。これを裏付ける知見として、TTP 欠損マウスは加齢に伴い関節炎を自然発症すること、AUF1 欠損マウスは慢性皮膚炎を発症することが報告されている。

われわれは、IL-6 mRNA を分解する RNA 分解酵素として Regnase-1 を同定し、Regnase-1 による免疫応答の制御機構の探索を行ってきた。Regnase-1 欠損マウスは、マクロファージによる IL-6 などのサイトカイン産生が亢進し、重篤な自己免疫疾患や貧血を発症する¹⁾、Regnase-1 は、T 細胞や B 細胞といった獲得免疫細胞にも発現し、特に T 細胞において Regnase-1 を欠損させると、T 細胞が過剰に活性化されることが示された。このことから、Regnase-1 が自然免疫、獲得免疫のいずれをも介して自己免疫疾患発症に寄与することが示唆された (図2)²⁾。Regnase-1 は mRNA の 3' 非翻訳領域に存在するステムループ構造を認識し、標的 mRNA を分解する。Regnase-1 と関連するヒト疾患として、MS、潰瘍性大腸炎、特発性肺線維症、肺高血圧症、その他の自己免疫疾患が挙げられる。

Regnase-1 と MS との関連については、われわれの検討により、MRI 所見に基づく病変の大きさと、血液細胞における Regnase-1 の mRNA 発現量が負の相関を取ることが示された³⁾。

Regnase-1 の mRNA は、ステムループ構造を通じて常に自身で分解されていると考えられる。この Regnase-1 分解を抑制し、Regnase-1 発現を安定化することで、免疫応答にブレーキをかけ、最終的には自己免疫疾患などの治療につながると考えられる。そこでわれわれは、核酸医薬によりステムループ構造を変化させることが、Regnase-1 の安定化と発現増強につながるのではないかと考え、ステムループ構造を標的としたアンチセンスモルフォリノオリゴ (MO) 核酸による Regnase-1 の発現増強を試みた。その結果、Regnase-1 の mRNA 発現が増加し、サイトカイン産生抑制が認められることが示されたうえ、MS モデルマウスにおいて、脱髄や臨床症状の改善効果が示された³⁾。

1) Matsushita K. et al. Nature. 2009. 458(7242), 1185-1190.
2) Uehata T. et al. Cell. 2013. 153(5), 1036-1049.
3) Tse KM. et al. Sci Transl Med. 2022. 14(644), eabo2137.

