

解禁時間(テレビ、ラジオ、WEB):平成27年7月1日(水)午前8時(日本時間)  
(新聞) :平成27年7月1日(水)付 夕刊

## プレス通知資料 (研究成果)



国立大学法人  
東京医科歯科大学

報道関係各位

平成27年6月25日

国立大学法人 東京医科歯科大学

### 「クローン病発症に関わる遺伝子が炎症を起こす原因細胞の生死を決めることを発見」 — 炎症性腸疾患の新規治療法開発への期待 —

#### 【ポイント】

- クローン病は我が国における罹患者数が増加し続けている原因不明の炎症を小腸・大腸を中心におこす難病です。
- クローン病の罹患に強く関与する遺伝子の一つである TNFAIP3 がオートファジー(細胞自己消化)を調節し、免疫応答活性化と炎症亢進に寄与するヘルパーT細胞の生死を決めていることを見いだしました。
- 本研究によりオートファジー誘導におけるユビキチン化という蛋白質修飾を介した新たな分子機序がクローン病で起きる炎症の原因の1つである可能性を発見しました。
- クローン病の病態解明の新たな切り口を見いだしたことで、新規治療法開発への応用が期待できます。

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科消化器病態学分野の大島茂助教、同・渡辺守教授らの研究グループは、カリフォルニア大学サンフランシスコ校との共同研究で、クローン病感受性遺伝子の一つである TNFAIP3 が MTOR のユビキチン化を介してオートファジーをコントロールし、免疫応答活性化と炎症亢進に寄与するヘルパーT細胞の生存を制御することをつきとめました。

この研究は文部科学省科学研究費補助金、厚生労働科学研究費補助金難治疾患克服事業の支援のもとでおこなわれたもので、その研究成果は、国際科学誌 Autophagy (オートファジー)2015年7月号に掲載されます。

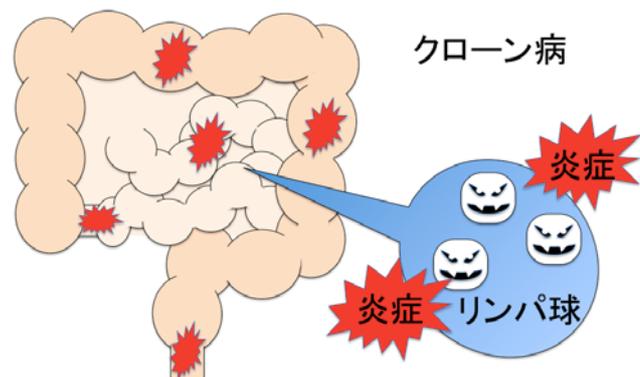


図1 腸管の炎症にはヘルパーT細胞などのリンパ球が重要である

## 【研究の背景】

クローン病は我が国における罹患者数が増加し続けている原因不明の炎症を小腸・大腸を中心におこす難病です。近年の技術進歩によるゲノムワイド関連解析により多くのクローン病の感受性遺伝子が報告されています。その中にはオートファジー関連分子が含まれていますが、クローン病病態におけるオートファジーの関与の詳細については、未解明の部分が多く残っていました。

そこで、本研究チームはユビキチン調節遺伝子 TNFAIP3 に着目しました。大島茂助教らは、すでに TNFAIP3 がクローン病の感受性遺伝子であることを報告しており、炎症惹起において重要な役割を担っているリンパ球における TNFAIP3 機能をオートファジーの観点から検討しました。

## 【研究成果の概要】

従来、細胞株での検討にて TNFAIP3 はオートファジーを抑制すると報告されていました。そこで本研究チームは、より生理的に検討するため、T 細胞特異的 TNFAIP3 欠損マウスおよび誘導性 TNFAIP3 欠損マウスを樹立しました。TNFAIP3 欠損リンパ球を *in vitro* で CD3CD28 刺激したところ、驚いたことに、既報と異なりオートファジー誘導が低下していることが判明しました。TNFAIP3 欠損リンパ球では、ミトコンドリアの腫大や ROS 産生が増加し、その結果、リンパ球の

細胞数が減少していることを明らかとしました。そこで、TNFAIP3 の分子機能を明らかにするために TNFAIP3 欠損細胞におけるシグナルを解析したところ、MTOR シグナルが活性化していることが判明しました。免疫沈降解析にて TNFAIP3 が MTOR のユビキチン化を制御することを見いだしました(図2)。

次に、TNFAIP3 による MTOR 制御が細胞数増減に本当に関与しているかを、*in vitro* にて MTOR 抑制剤を添加し解析したところ TNFAIP3 欠損リンパ球の細胞数が増加することがわかりました。この作用が生体の中でも保存されているかを明らかにするため、免疫不全マウスにリンパ球を移入して検討したところ、生体の中でも MTOR 抑制剤にて TNFAIP3 欠損による細胞減少が回復することが明らかになりました。

さらに、この MTOR 抑制剤の作用がオートファジーを介していることを明らかにするため、誘導性 TNFAIP3 およびオートファジー欠損マウスを作成して解析したところ、MTOR 抑制剤の細胞生存における作用がオートファジー欠損にて打ち消されました。以上より、これまで予想されていた機能とは異なり、クローン病感受性遺伝子 TNFAIP3 は MTOR ユビキチン化を介してオートファジー誘導をコントロールし、リンパ球の生死を決めていることを明らかにしました。

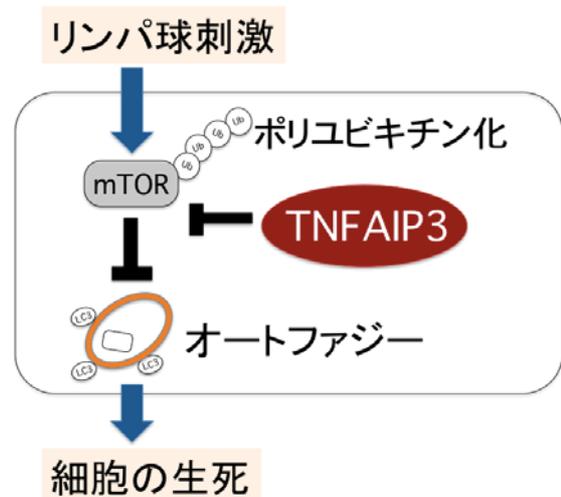


図2 リンパ球の生死を決める新しい仕組み

## 【研究成果の意義】

今回、本研究チームは、クローン病感受性遺伝子 TNFAIP3 の機能解析を行い、ゲノムワイド関連解析によりクローン病の本質に関わる可能性が示唆されていたオートファジーとの関連を明らかにしました。クローン病感受性遺伝子による新たな機能を見いだした本研究成果は、クローン病に対する新たな診断・治療法開発への展開が期待できるものと考えられます。

## 【用語説明】

### ※1 TNFAIP3 遺伝子

TNFAIP3 遺伝子は、TNF $\alpha$ に誘導される遺伝子として同定されました。この遺伝子は、ユビキチンを付加する機能と取り除く機能を両方持つ分子で、近年の、ゲノムワイド関連解析やヒトサンプルを用いた解析にて、さまざまな疾患に関わることが明らかになってきました。

### ※2 ユビキチン

ユビキチン修飾系は、タンパク質であるユビキチンを付加することにより、細胞内でタンパク質の機能を制御する翻訳後修飾系です。

### ※3 オートファジー

細胞内の大規模な分解機構であり、不要なタンパク質などを分解することで細胞内恒常性を維持しています。ほ乳類において、飢餓適応、着床前の初期胚発生、細胞内浄化、神経変性抑止、腫瘍発生抑制などに重要であることがわかっています。

## 【問い合わせ先】

### ＜研究に関すること＞

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科  
消化器病態学分野 大島 茂(オオシマ シゲル)  
渡辺 守(ワタナベ マモル)

TEL:03-5803-5877 FAX:03-5803-0268

E-mail:soshima.gast@tmd.ac.jp

E-mail:mamoru.gast@tmd.ac.jp

### ＜報道に関すること＞

東京医科歯科大学 広報部広報課  
〒113-8510 東京都文京区湯島 1-5-45  
TEL:03-5803-5833 FAX:03-5803-0272  
E-mail:kouhou.adm@tmd.ac.jp