

解禁日時:2021年6月22日(火)午前0時(日本時間)



国立大学法人
東京医科歯科大学
TOKYO MEDICAL AND DENTAL UNIVERSITY



理化学研究所

プレス通知資料 (研究成果)

報道関係各位

2021年6月17日

国立大学法人 東京医科歯科大学

国立研究開発法人 理化学研究所

「新たな疾患発症メカニズムによる免疫不全症(AIOLOS異常症)の発見」 — ヘテロマー干渉阻害によるリンパ球分化障害 —

【ポイント】

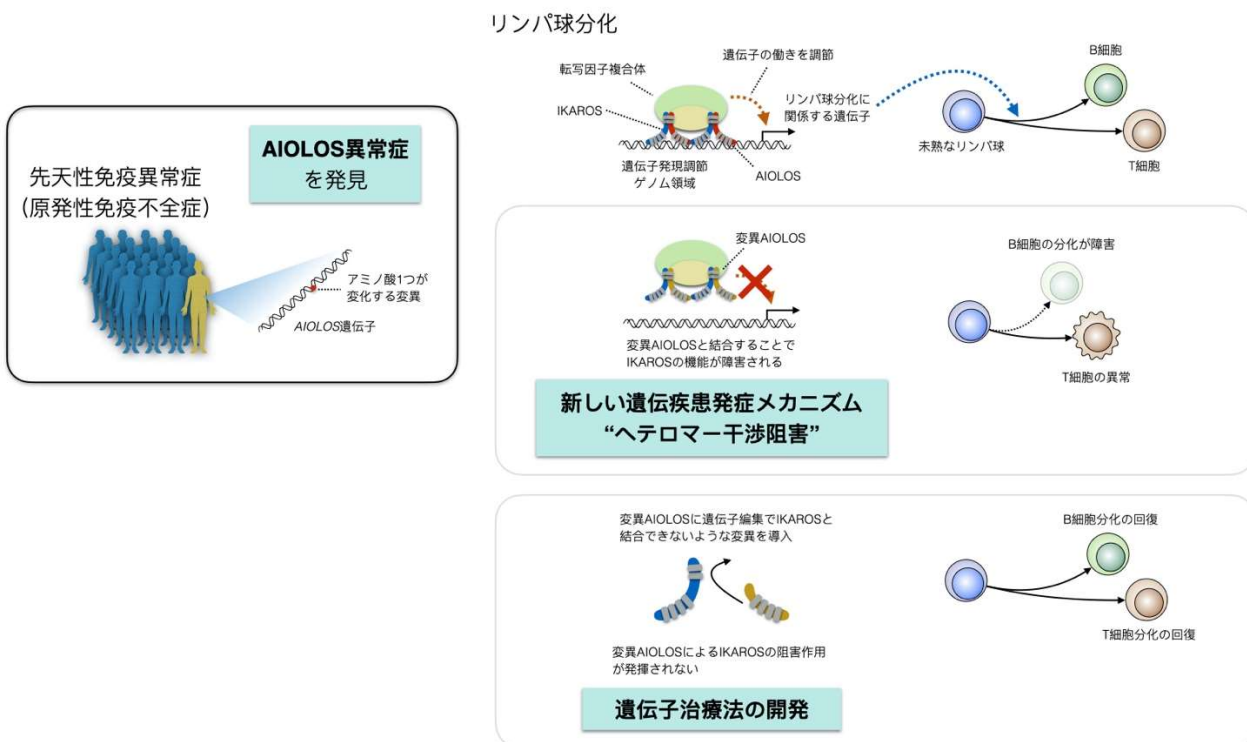
- 新しい免疫不全症(AIOLOS 異常症)を発見しました。
- 変異 AIOLOS が IKAROS と結合し、IKAROS の機能を障害することでリンパ球分化を障害することを証明し、新たな疾患メカニズムとして提唱しました。
- 患者変異を導入したマウスの遺伝子治療に成功しました。この治療法は、AIOLOS 異常症やヘテロマー干渉阻害による遺伝疾患への治療応用が期待されます。

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科発生発達病態学分野(小児科)の森尾友宏教授、理化学研究所生命医科学研究センター免疫転写制御研究チームの谷内一郎チームリーダーの研究チームは、米国国立衛生研究所(NIH)、ロックフェラー大学、千葉大学、広島大学、かずさ DNA 研究所との共同研究で、新しい免疫不全症(AIOLOS 異常症)を同定し、その病気の発症機構が、ヘテロマー干渉阻害という機序によるものであることを初めて明らかにしました。

この研究は文部科学省科学研究費補助金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 Nature Immunology (ネイチャー・イミュノロジー)に、2021年6月21日午後4時(英国夏時間)にオンライン版で発表されます。

【研究の背景】

ヒトでは、数千以上の遺伝疾患(遺伝子異常症)が知られています。遺伝子異常症というと、その遺伝子がコードするタンパク質の機能が落ちたり(機能喪失、機能低下、優性阻害)、逆にタンパク質の機能が強くなりすぎて暴走したり(機能亢進)して、病気になるものと理解されてきました。一方、多くのタンパク質、とくに細胞内のシグナルに関わる分子や遺伝子の発現をコントロールする分子は、他のタンパク質と共に複合体を作って機能しており、実際には遺伝子単独の機能の変化だけでなく、他の分子の機能に影響を与えて病気を起こしていることもあると考えられます。



【研究成果の概要】

研究グループは、B 細胞欠損などのリンパ球の異常がみられた免疫不全症の家系例の網羅的な遺伝解析により、AIOLOS^{※1} というリンパ球分化を司る分子の異常を世界で初めて発見しました。AIOLOS は転写因子で、同じ転写因子ファミリーに属する IKAROS などと複合体(ヘテロダイマー^{※2})を形成してリンパ球分化に必要な遺伝子の働きを調整しています。

患者に同定された変異は、AIOLOS の機能に重要な部位の 1 つのアミノ酸が他のアミノ酸に変化する変異でした。この変異は、AIOLOS 自体の機能の低下とともに、ヘテロダイマーの形成を介して IKAROS の機能を強く抑えて、リンパ球の分化を障害して重症の免疫不全症が発症することを、モデル細胞や患者変異を導入したマウスモデルを用いて証明しました。AIOLOS の欠損・機能障害だけでは説明ができない、より重症な疾患が発症することになります。

また、患者変異を導入したマウスに遺伝子編集技術(CRISPR/Cas9^{※3})を用いて、AIOLOS が IKAROS と結合する部位を取り除く遺伝子治療を行いました。この遺伝子治療により、患者変異導入マウスに見られたリンパ球の分化障害が改善することを明らかにしました。

【研究成果の意義】

この発症メカニズムは今まで提唱されてきた遺伝子異常の発症機構と異なりますので、heteromeric interference(ヘテロマー干渉障害)という名称を提唱しました。複合体を形成する分子の異常では、このように、いつもは仲間となって働く他の分子の働きを抑えたり、あるいは促進したりして、病気が発症している可能性があります。また同じ遺伝子の異常でも思いがけず重症となったり、思わぬ合併症を起こしたりすることがありま

す。このような場合にも、複合体を形成する他の分子への影響を考慮する必要があります。今回のように、1 つ 1 つの遺伝子変異をマウスモデルなどで丹念に検証することで、病気の本態がより明らかになるものと思われます。

また病態が明らかになれば、治療開発にも役立ちます。将来的には、ヘテロマー干渉阻害による病気に対して、他の分子との結合を阻害する治療アプローチを示すことができました。また、異常な分子がヘテロダイマーを形成するのをピンポイントで抑える薬を開発すれば、より有効な治療となるものと考えています。

【用語解説】

※¹ AIOLOS

IKZF3 遺伝子によりコードされるリンパ球分化を調節する転写因子の一つ。IKZF 転写因子ファミリーに属し、このファミリーの IKAROS はすでに免疫不全症の原因遺伝子として知られる。

※² ヘテロダイマー

異なる種類の 2 つの分子同士が結合して(二量体化)形成する複合体。異なる分子複数が結合して形成された複合体はヘテロマーと呼ばれる。一方で同じ 2 つの分子が結合して形成する複合体はホモダイマーと呼ばれる。

※³ CRISPR/Cas9

近年注目され、最も多く応用されている遺伝子編集技術の一つ。ゲノム上の任意の配列に対して DNA 二重鎖切断を誘導することができ、修復の際に目的の遺伝子変異を導入することができる。

【論文情報】

掲載誌: *Nature Immunology*

論文タイトル: A Variant in Human AIOLOS Impairs Adaptive Immunity by Interfering with IKAROS

【研究者プロフィール】

森尾 友宏 (モリオ トモヒロ) Morio Tomohiro

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科

発生発達病態学分野 教授

・研究領域

先天性免疫異常症・再生医療



谷内 一郎 (タニウチ イチロウ) Taniuchi Ichiro

理化学研究所生命医科学研究センター

免疫転写制御研究チーム チームリーダー

・研究領域

リンパ球分化・転写制御



山下 基 (ヤマシタ モトイ) Yamashita Motoi
東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科
発生発達病態学分野 助教

・研究領域

先天性免疫異常症



【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
発生発達病態学分野
氏名 森尾 友宏 (モリオ トモヒロ)
TEL:03-5803-5245 FAX:03-5803-5245
E-mail:tmorio.ped@tmd.ac.jp

理化学研究所生命医科学研究センター
免疫転写制御研究チーム
氏名 谷内 一郎 (タニウチ イチロウ)
E-mail:ichiro.taniuchi@riken.jp

＜報道に関すること＞

東京医科歯科大学 総務部総務秘書課広報係
〒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

理化学研究所 広報室 報道担当
E-mail:ex-press[at]riken.jp