

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
TOKYO MEDICAL AND DENTAL UNIVERSITY

報道関係各位

2021年6月28日

国立大学法人東京医科歯科大学

「OAS1の機能獲得型バリエントにより重篤な自己炎症・免疫不全症が発症する」 — RNAウイルス感染後の過剰な免疫反応が身体を傷つける —

【ポイント】

- 長らく謎であった OAS1 異常症の病態が、OAS1^{※1} の機能亢進によることをつきとめました。
- OAS1 の機能亢進は RNaseL の活性化による細胞傷害に繋がりますが、RNaseL 活性を抑えるクルクミンが細胞傷害を抑制することを iPS 細胞を用いて証明しました。
- OAS1 は RNA ウィルスの排除にも重要で、重症 COVID-19 と OAS1 遺伝子の関連性も報告されています。その機能を適切に制御することが、治療の一手段となる可能性があります。

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の森尾友宏教授と、Ludwig-Maximilians University (LMU) München Fabian Hauck博士の研究グループは、エモリー大学、トリノ大学、フライブルグ大学、北海道大学、フィラデルフィア小児病院、ロサンジェルス小児病院、シドニー小児病院との共同研究で、OAS1異常症における「ウィルス感染後の低免疫グロブリン血症、炎症性皮疹や肺胞蛋白症」の原因が、OAS1の機能亢進によ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、厚生労働科学研究難治性疾患政策研究事業、ならびにAMED未診断疾患イニシアチブ(IRUD)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Science Immunology(サイエンス・イムノロジー)に、2021年6月18日にオンライン版で発表されました。

【研究の背景】

OAS1 異常症は 2018 年に報告された低免疫グロブリン血症、炎症性皮疹、肺胞蛋白症などを呈する重症の先天性免疫異常症です。今まで世界で十数例の報告しかありませんが、原因となる 4 つのミスセンス変異 (A76V, C109Y, V121G, L198V) は世界で共通しています。

近年 OAS1 の働きが徐々にあきらかになってきました。細胞に RNA ウィルスが感染、侵入すると二本鎖 RNA (dsRNA) を OAS1 が感知して、2'-5' オリゴアデニレート(2-5 A)を产生します。この 2-5 A はリボヌクレアーゼ (RNaseL)^{※2} を活性化して、ウィルス RNA を切断するのです。RNA ウィルスが侵入すると I 型インターフェロン (IFN)^{※3} も產生されて、抗ウィルス効果を発揮しますが、I 型 IFN は OAS1 の発現をさらに高める作用がありま

す。このように、OAS1はRNAウイルスに対する免疫に重要で、近年はOAS1の機能が、新型コロナウイルスの重症化、重症化抵抗性に関わっていると報告されています。OAS1-RNaseLの機能によって、細胞自身のRNAの多くも影響を受け、切断されますが、I型IFNや関連する分子のRNAは分解を免れる機構があることもわかつてきました。

しかし、OAS1の変異によって、免疫異常が起きる機序は不明で、この重篤な疾患に対する適切な治療法も見つかっていませんでした。

【研究成果の概要】

OAS1異常症患者は、発熱や潰瘍を伴う皮疹など「自己炎症」のような症状を呈し、免疫細胞の解析ではB細胞、単球、樹状細胞が減少していました。これらの細胞では、翻訳に関する遺伝子の発現が抑制されていること、抗原の処理や抗原提示、T細胞への共刺激に関する遺伝子発現が低下していること、アポトーシス関連遺伝子が強く発現していることが明らかになりました。また患者のB細胞、T細胞、単球では、I型IFNやウイルスに対して発動する様々な遺伝子の発現が上昇していました。

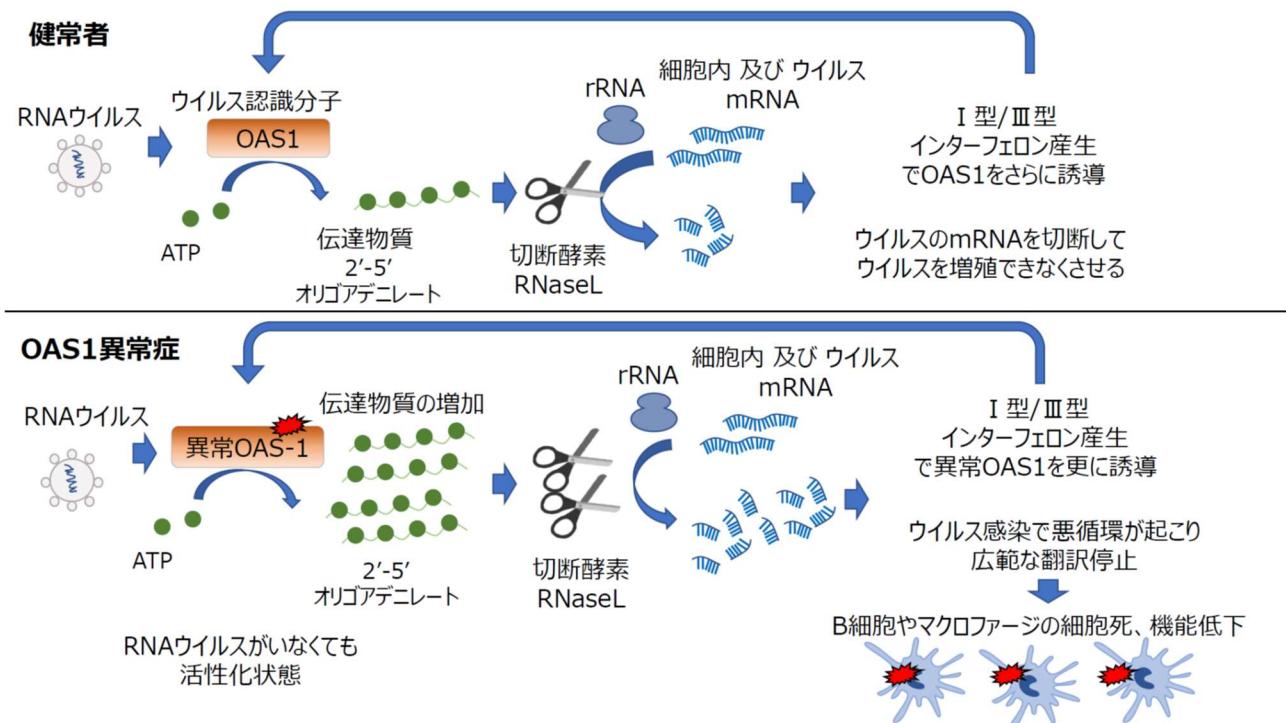
患者由来iPS細胞、あるいは患者と同じ変異を有するノックインiPS細胞^{※4}を作製して、単球/マクロファージに分化させ検討したところ、OAS1変異iPS由来マクロファージは、形態の異常をしめし、細胞接着性が失われていて、I型IFN刺激を加えるとさらにその所見が強くなりました。遺伝子発現を調べると、リボゾーマルRNA(rRNA)、トランスマーカーRNA(tRNA)や、抗原提示・グルコース代謝・細胞骨格形成に関する遺伝子など、広範な遺伝子の発現低下が認められました

なぜB細胞、単球/マクロファージが機能異常とアポトーシスをきたすのかを調べるために、患者由来の免疫担当細胞を用いて検討したところ、B細胞、単球ではRNAの分解が顕著であり、RNaseLによって切断されていることが示唆されました。これらのデータから変異OAS1は機能獲得型バリエントであることが推測されました。

そこで大腸菌で組換え型変異OAS1を作製して調べると、変異OAS1は未刺激状態でも既に、2-5A産生能が顕著に亢進していました。2-5Aのバイオセンサーを搭載した細胞を作成して、変異OAS1の2-5A産生能を検討したところ、未刺激状態、dsRNA刺激後共に、その産生が著しく亢進していることが確認されました。変異OAS1を発現させた様々なモデル細胞でも、RNAの分解が確認され、それはRNaseLをノックアウトすると消失しました。

これらのデータから、変異OAS1はdsRNAが存在しなくても、活性化しており、OAS1によって作られた2-5AがRNaseL活性を誘導して、細胞内RNAの分解、翻訳の停止、細胞死に至ることが明らかになりました。dsRNA刺激によって、OAS1-RNaseLの機能はさらに増強し、特にB細胞、単球系細胞は大きなダメージを受けます。

さらに、変異OAS1を発現したiPS細胞由来マクロファージを用いた検討では、RNaseL阻害薬として働くクルクミンが、その形態異常を是正できることがわかりました。



図：OAS1-RNaseL による RNA ウィルスの排除と OAS1 異常症における過剰な炎症と細胞死

【研究成果の意義】

今回の国際共同研究により、患者からの細胞、疾患特異的 iPS 細胞から分化誘導した細胞を組み合わせて、病気の分子病態を明らかにすることができます。稀少難病の解析において、責任遺伝子の同定だけでなく、病気の本態を詳らかにしたという点において意義があると考えています。

OAS1 は RNA ウィルス感染後早期に活性化されて、強力なウィルス増殖抑制能と I 型インターフェロン(IFN) 誘導能を介して抗ウィルス自然免疫の中心的役割を担っています。COVID-19 感染症においては、OAS1 の発現量に影響する遺伝子多型が重症化抵抗性に働き、一方初期における I 型 IFN 産生低下は、重症化に繋がることが指摘されています。一方で、OAS1 の強力な自然免疫作用は正常細胞にとって有害であり、その機能はウィルス感染時に限定的に活性化され、感染の沈静化に伴い速やかに不活性化される必要があります。COVID-19 重症例の一部には OAS1 とその他の IFN 誘導遺伝子の過剰活性化が観察されていて、長期的・過剰な OAS1・自然免疫の活性化の持つ負の側面を示しています。OAS1 の適切な制御と十分な活性は、ウィルス感染制御における最重要因子の一つであると考えられます。

疾患を模倣する iPS 細胞を用いた研究は創薬にも繋がります。RNaseL 阻害薬、活性を制御する核酸医薬など、今後この重篤な疾患に対しての特異的治療薬が開発できる可能性が生まれてきたものと考えています。さらには、OAS1 の活性を自在に制御することによって、RNA ウィルス感染症の初期免疫応答を増強するという応用も考えられます。

【用語解説】

※¹OAS1

2'–5' オリゴアデニレートシンセターゼ 1(2'-5'-oligoadenylate synthetase 1)をコードするヒト遺伝子。ウイルス二重鎖(ds)RNA と結合することで活性化し、ATP を 2' と 5' 側鎖で重合させた 2'–5' オリゴアデニレート(2–5A)を合成する。2–5A を介してその下流の RNaseL を活性化することで抗ウイルス免疫に関わる。

※²RNaseL(リボヌクレアーゼ L)

RNA 分解酵素の 1 つで、通常は発現量が抑えられているが、I 型 IFN によって誘導される。OAS1 に代表される OAS ファミリー遺伝子によって合成された 2–5A と結合することによって酵素活性(RNA 分解能)を獲得し、ウイルス RNA を含む細胞内 RNA を分解する。

※³I 型インターフェロン(IFN)

抗ウイルス免疫の中心的役割を担うサイトカインで、インターフェロン α とインターフェロン β に代表される。ウイルス感染時に多量に分泌され、1000 を超えるインターフェロン誘導遺伝子の発現を促し、ウイルスの感知機構、分解・増殖抑制機構、細胞性免疫の誘導など多様な経路を活性化しウイルス感染の沈静化に寄与する。

※⁴ノックイン iPS 細胞

遺伝子編集技術を用いて、特定の遺伝子変異を導入(ノックイン)された iPS 細胞。患者由来の遺伝子変異を、健常ヒト由来 iPS 細胞に導入すると、患者モデル細胞として利用できる。

【論文情報】

掲載誌: Science Immunology

論文タイトル: Heterozygous OAS1 Gain-of-Function Variants Cause an Autoinflammatory Immunodeficiency

DOI: 10.1126/sciimmunol.abf9564

【研究者プロフィール】

森尾友宏（モリオ トモヒロ） Tomohiro Morio

東京医科歯科大学

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



岡野 翼（オカノ ツバサ） Tsubasa Okano

東京医科歯科大学

発生発達病態学分野 助教

(現在 NIH 留学中)



・研究領域

先天性免疫異常症

井上 健斗（イノウエ ケント） kento Inoue

東京医科歯科大学

発生発達病態学分野 大学院生



・研究領域

先天性免疫異常症、感染症

【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

<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