



プレス通知資料（研究成果）

2024年9月17日

国立大学法人東京医科歯科大学

2024年10月、国立大学法人「東京科学大学」が誕生します

「インターフェロン応答を制御する経時的なアイソフォームスイッチングの役割」 — 選択的スプライシングの遺伝子機能への影響を探る —



【ポイント】

- 長鎖 RNA シーケンス^{*1}を用いて、インターフェロン^{*2}刺激を受けた B 細胞^{*3}において転写物アイソフォーム^{*4}を詳細に同定しました。
- アイソフォームの変化が、翻訳効率やタンパク質の構造に影響を与え、遺伝子の機能を変化させることを明らかにしました。
- インターフェロン応答初期では、完全な機能を持つアイソフォームが優勢となり、後期では機能を欠くアイソフォームの割合が増加することを発見しました。
- 特定のアイソフォームの発現比率が、自己免疫疾患や感染症のリスクに関連することを明らかにしました。

東京医科歯科大学難治疾患研究所バイオデータ科学研究部門ゲノム機能多様性分野の高地雄太教授と上田真保子助教の研究グループは、慶應義塾大学、国立国際医療研究センターとの共同研究を通じて、高精度な長鎖 RNA シーケンシング技術を用いて、ヒト B 細胞におけるインターフェロン応答に伴う転写物アイソフォームの時間的変化を詳細に解析し、インターフェロン応答時に発現する特定のアイソフォームが、免疫システムのフィードバック調節に重要な役割を果たすことが明らかにしました。この研究成果は、文部科学省科学研究費補助金ならびに日本医療研究開発機構 (AMED) の支援のもとで行われたもので、その研究成果は、国際科学誌 *Cell Genomics* (セルゲノミクス) に、2024 年 9 月 16 日にオンライン版で発表されました。

【研究の背景】

私たちの体は、ウイルスや細菌といった外敵から身を守るために、自然免疫という強力な防御システムを備えています。その中でも、I 型インターフェロン (IFN-I) は、体内に侵入した病原体を見つけ出し、免疫システムを目覚めさせる役割を担っています (下図左)。この「IFN-I 応答」は、体内の警報システムとしての重要な機能を持つ一方で、反応が過剰になると正常な細胞まで攻撃してしまい、自己免疫疾患を引き起こすことがあります。

そのため、IFN-I 応答がどのように制御されているのかを理解することは、感染症から自己免疫疾患に至る幅広い病態の解明や新たな治療法の開発において非常に重要です。しかし、これまでの IFN-I 応答に関する研究の多くは、技術的な限界から IFN-I 刺激時にのみ発現するアイソフォームが十分に同定されておらず、遺伝子レベルでの発現に焦点が当てられてきました。

【研究成果の概要】

本研究では、高精度な長鎖 RNA シークエンシングが可能な PacBio Iso-SeqII/Ile プラットフォームを用いて、IFN-I 非刺激・刺激状態のヒト B 細胞の転写物アイソフォームの詳細なプロファイリングを行い、11 万以上の転写物の配列カタログ「isoforms of Interferon-Stimulated Genes (isoISG)」を作成しました。この isoISG の約 60% は、従来のデータベースに未登録の新規アイソフォームであることが明らかになりました。

この isoISG を用いて、IFN-I 刺激を受けたヒト B 細胞におけるアイソフォームの発現変化を詳細に解析しました。その結果、IFN 応答遺伝子で、従来の遺伝子レベルの解析ではわからなかった、“主要なアイソフォームが別のアイソフォームに切り替わる現象(アイソフォーム・スイッチング)”が起きていることが明らかになりました(下図中)。IFN-I 初期応答(6 時間)では、IFN-I 刺激前に発現していた、“機能が欠損し翻訳効率が低い”アイソフォームが、刺激後は“機能的なドメインを持ち翻訳効率も高い”アイソフォームにスイッチすることが分かりました。これにより、初期応答において適切な IFN-I 応答が促進されると考えられます。一方、IFN-I 後期応答(24 時間)では、イントロン保持^{*5}が見られるアイソフォームの割合が増加することが明らかになりました。イントロンが保持されたアイソフォームは、mRNA が分解されやすくなり、翻訳効率も低下するため、遺伝子の全体としての機能が低下すると考えられます。特に、IFN-I 応答の中心的な役割を担う転写因子で、イントロン保持アイソフォームの割合が時間とともに増加することから、IFN-I 応答が収束に向かうメカニズムが示唆されました。また、SRSF6 や SRSF8 などのスプライシングに参与する遺伝子がイントロン保持アイソフォームの発現と強く関連し、精密に調節していることも明らかになりました。

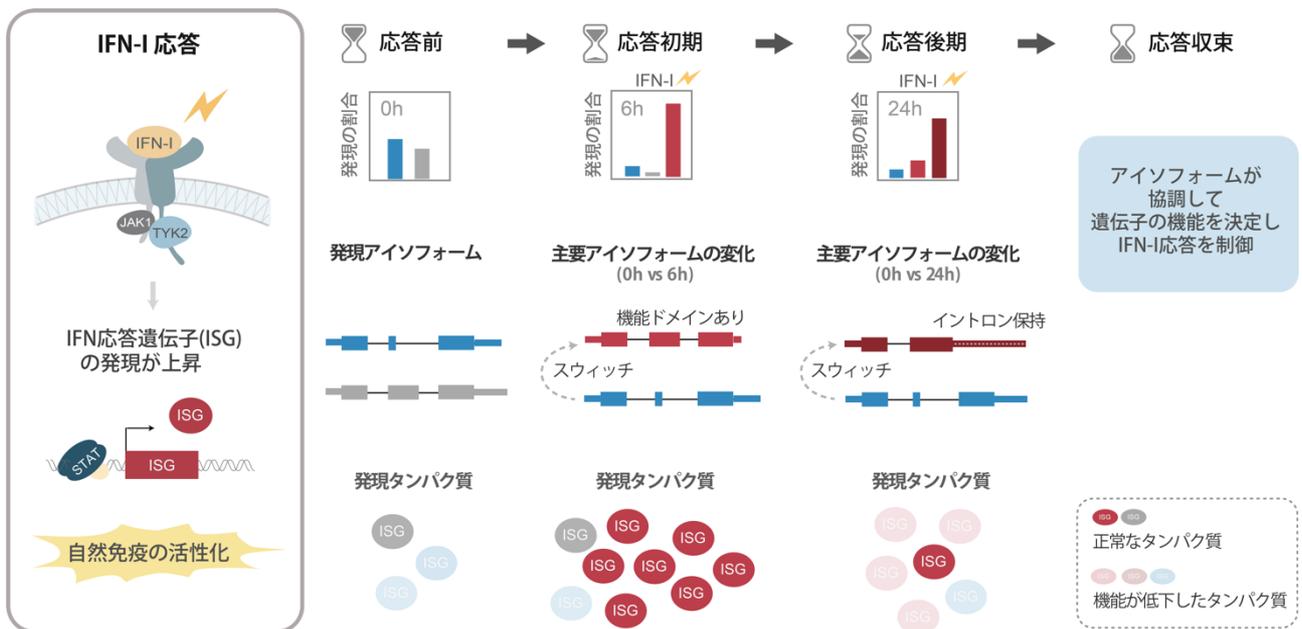


図. I型インターフェロン応答を制御する経時的なアイソフォームスイッチングの役割

I型インターフェロン (IFN-I) 刺激を受けたヒト B 細胞におけるアイソフォームスイッチングの経時変化を示す。IFN 応答の初期段階 (6 時間) では、機能的ドメインを持つアイソフォームの割合が優勢となり、遺伝子の機能が向上し、IFN-I 応答の正のフィードバックが促進される。一方、後期段階 (24 時間以降) では、イントロン保持アイソフォームの割合が増加し、mRNA の分解、翻訳効率の低下、ドメイン欠失等により遺伝子の機能が低下する。これにより、負のフィードバックが働くことで免疫応答が収束すると考えられる。

さらに、isoISGを用いて、疾患リスクに関連する新たなアイソフォームを同定しました。例えば、STAT6(喘息)や TYK2(1 型糖尿病、SLE^{*6}など)などの疾患に関連するアイソフォームは、いずれもイントロン保持によって

機能が欠損しており、リスクアレルを持つ人ではこれらのアイソフォームの発現割合が低いことが確認されました。これらの結果は、リスクアレルを持つ人では IFN-I 応答の収束が適切に行われず、可能性が示唆されます。興味深いことに、TYK2 の機能欠失アイソフォームは COVID-19 の重症化リスクとも関連していることが分かりましたが、逆に、このアイソフォームの割合が高いことが重症化リスクを高めることが示唆されました。これにより、感染症の重症化リスクにおいて、この機能欠失アイソフォームが IFN-I 応答を弱め、ウイルスの排除が不十分になる可能性があります。

【研究成果の意義】

本研究では、高精度な長鎖 RNA シークエンシングを活用し、IFN-I 応答に伴うアイソフォームスイッチングの詳細な時間的変化を解明しました。この解析により、IFN 応答遺伝子の発現が単に量的に変化するだけでなく、アイソフォームスイッチングによってその機能(質)が大きく変わることが明らかになりました。これにより、同じ遺伝子であっても、IFN-I 応答時間により異なる機能を持つことができ、免疫システムの正負のフィードバックが調節されていると考えられます。本研究は、自然免疫応答や関連する疾患の理解を深める上で重要な知見を提供するとともに、選択的スプライシングとそれに伴うアイソフォーム発現の動的変化を統合的に解析することの重要性を示しています。

【用語解説】

※¹ 長鎖 RNA シーケンス: 遺伝子から転写された RNA (転写物) を、従来の方法よりも長い断片として読み取る技術。特に PacBio シーケンスは、高精度な配列を得ることができ、複雑な遺伝子の転写物の解析に適している。

※² インターフェロン: 免疫細胞の活動を調節するサイトカインというタンパク質の一種。特に I 型インターフェロンは、ウイルス感染時に自然免疫システムを早く活性化させる。

※³ B 細胞: 免疫細胞の一種で、主に抗体を産生することで知られるが、自然免疫の一環としてウイルスや細菌への初期応答にも重要な役割を果たす。

※⁴ 転写物アイソフォーム: 遺伝子が RNA に転写されると、エクソン(必要な部分)とイントロン(不要な部分)を含む RNA が作られる。選択的スプライシングという過程でイントロンが取り除かれ、エクソンが異なる組み合わせでつなぎ合わされることで、同じ遺伝子からでも異なる構造や機能を持つ RNA (アイソフォーム) が生成される。

※⁵ イントロン保持: 通常、スプライシングで取り除かれるイントロンがそのまま残る現象。

※⁶ SLE: 全身性エリテマトーデス。代表的な自己免疫疾患で、皮膚、関節、腎臓、脳などに多様な症状を引き起こす。

【論文情報】

掲載誌: *Cell Genomics*

論文タイトル: Functional and Dynamic Profiling of Transcript Isoforms Reveals Essential Roles of Alternative Splicing in Interferon Response

【研究者プロフィール】

上田 真保子（ウエダ マホコ） Ueda Mahoko

東京医科歯科大学 難治疾患研究所

ゲノム機能多様性分野 助教

・研究領域

ゲノム科学、比較オミクス



高地 雄太（コウチ ユウタ） Kochi Yuta

東京医科歯科大学 難治疾患研究所

ゲノム機能多様性分野 教授

・研究領域

ゲノム医学、膠原病内科学



【問い合わせ先】

＜研究に関すること＞

東京医科歯科大学 難治疾患研究所

ゲノム機能多様性分野

〒113-8510 東京都文京区湯島 1-5-45

TEL:03-5803-4817 FAX:03-5803-4817

E-mail:y-kochi.gfd@mri.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