

エピゲノム調節機構不全による、自己免疫疾患発症メカニズムの解析

竹馬俊介

慶応義塾大学

【研究の背景】

老化に伴って自己免疫疾患が発症する機構は多くが不明である。私は免疫抑制受容体 PD-1 が T 細胞の活性化を抑制する機構と、その破綻による自己免疫疾患の発症機序を解析してきた。その過程で、PD-1 による IL-2 の発現抑制が、T 細胞の免疫寛容導入に必要なことを示している¹⁾。IL-2 の発現に関わるクロマチン調節因子である TRIM28 をマウスの免疫細胞で欠失させると、自己反応性 Tリンパ球の活性化および自己免疫疾患モデルの発症や悪化を起こすことを見出している²⁾。これまでの研究により、TRIM28 欠損によって、樹状細胞(DC)に、多くの炎症関連遺伝子の脱抑制が起こり、免疫細胞活性化を促すことを見出した(論文投稿中)。また、TRIM28 欠損 DC はヒストンの抑制性修飾(H3K9 メチル化)不全により、内在性レトロウイルス(ERV)の脱抑制も起こす。ERV は、進化の過程で感染した外来性レトロウイルスがプロウイルスとして内在化した DNA 配列で、ゲノムの 10%以上を占める。TRIM28 によるサイレンシングが働かないと、この配列が転写され、①宿主に、外来ウイルスとして認識される二本鎖 RNA(dsRNA)の細胞内での生成、②宿主に、外来抗原として認識される、タンパク抗原の発現、などを介し、自己免疫疾患の発症に寄与する可能性が考えられた。

【目 的】

本研究では、TRIM28 というエピゲノム因子の欠損によりゲノム上で抑制されるべき ERV が脱抑制され、この産物(おもに dsRNA)が宿主のウイルスセンサーに捕らえられ、IFN の産生を刺激して DC の活性化を起こし、自己免疫疾患などの発症に貢献するという仮説を、樹状細胞特異的 TRIM28 欠損マウス(DCKO)などを用いたアプローチで検討することを目的とする。

【方 法】

1. DCKO マウスでは、ERV 由来 RNA が脱抑制されるが、これが免疫刺激能のある二本鎖 RNA(dsRNA)を形成するのかわ、dsRNA 結合タンパクを用いた dsRNA 検出法と、RT-PCR 法を用いて解析する。
2. dsRNA の細胞内センサー分子である MAVS 分子の欠損マウスを DCKO と交配しダブル KO マウスを作成する。このマウスにおいて、免疫反応の変化、および DCKO に過剰発現している炎症関連遺伝子が、減少するか否かを調べる。
3. クロマチン免疫沈降(ChIP)シーケンス法で、TRIM28 が関わるとされる、抑制性ヒストン修飾(H3K9 メチル化)を、DCKO において調べ、ERV 座、および炎症関連遺伝子座との相関を解析する。

【結 果】

1. DCKO マウスでは、ERV 由来 RNA の発現が起こるが、本研究で用いた高感度の dsRNA 検出法によっては、dsRNA は検出されなかった。
2. dsRNA のセンサーである MAVS と DCKO のダブル KO マウスでは、自己免疫反応の更新は解除されず、DCKO に見られた炎症性遺伝子の発現も影響を受けなかった。

3. ChIP シーケンスを含む複合オミクス解析の結果、発現した炎症関連遺伝子の近傍には、有意に ERV 由来配列が共局在し、また、TRIM28 不全によって、当該 ERV 由来配列の H3K9 メチル化が落ちていることが明らかになった。

【考 察】

TRIM28 タンパクの低下によって、ERV が細胞内 dsRNA センサーを刺激し、インターフェロンなどの炎症関連遺伝子を誘導するという証拠は得られなかった。一方、複合ゲノム解析により、多くの炎症関連遺伝子の近傍には ERV 配列が高確率で局在していること、TRIM28 の欠損によって、ERV 配列がサイレンシング H3K9 メチル化を受けられないと、これが近傍遺伝子のプロモータ、またはエンハンサーとして働き、炎症遺伝子の発現を起こすことが示唆された(論文投稿中)。

【臨床的意義・臨床への貢献度】

老化に伴って自己免疫疾患が発症する細胞レベルでのメカニズムは不明である。TRIM28 などのエピゲノム因子による遺伝子発現調節の不全が、細胞レベルでの老化で起こることが報告されている。このような、細胞レベルでのエピゲノム老化が自己免疫疾患を誘発しえることが明らかになれば、ヒトやマウスにおいて実際に老化した個体の体細胞を調べ、TRIM28 の発現低下や、それに伴う ERV の再活性化が細胞老化によって起こされる事を検証する研究に発展させる。ERV の活性化による炎症遺伝子発現が自己免疫を刺激するのであれば、これをターゲットとした低分子薬などを開発し、老いともなう疾患発症を細胞レベルで予防し、健康長寿に貢献することができると考えている。

【参考・引用文献】

- 1) Chikuma S, Terawaki S, Hayashi T, Nabeshima R, Yoshida T, Shibayama S, Okazaki T, Honjo T*. PD-1-mediated suppression of IL-2 production induces CD8⁺ T cell anergy in vivo. J. Immunol. 182(11):6682-9, 2009.
- 2) Chikuma S, Suita N, Okazaki IM, Shibayama S, Honjo T. TRIM28 prevents autoinflammatory T cell development in vivo. Nat Immunol. 13:596-603, 2012.