

平成 28 年 9 月 1 日
愛 媛 大 学

世界初 アレルギー炎症の新規抑制メカニズムを発見 ～アレルギー疾患の新規治療法の開発に期待～

愛媛大学大学院医学系研究科の山下政克(やました まさかつ)教授らの研究グループは、世界で初めて免疫を正常に保つ作用のある転写抑制因子^{注1)}Bach2(バック2)が、アレルギー炎症の発症を抑えるメカニズムを解明しました。これまで、Bach2 がアレルギー炎症の発症や悪化を防ぐ働きを持っていることは知られていましたが、そのメカニズム(背後にある分子機構)については解明されていませんでした。

今後、今回の研究成果を利用し、このメカニズムを制御する方法を開発することで、アレルギー疾患の予防法や新しい治療法の確立に繋がることが期待されます。

本研究成果は、英国科学誌「Nature Communications」に掲載され、日本時間の9月1日付けオンライン版で公開されました。

注1)転写因子:特定のDNA配列を認識してDNAに特異的に結合し、遺伝子の転写(DNAを鋳型にmRNAをつくる)を制御する一群のタンパク質。転写を抑制するものを転写抑制因子、活性化するものを転写活性化因子という。

記

掲載誌: Nature Communications DOI: 10.1038/NCOMMS12596

論文目録: Bach2-Batf interactions control Th2-type immune response by regulating the IL-4 amplification loop
(和文) Bach2 と Batf の複合体は IL-4 増幅ループを制御することで Th2 型免疫応答を調節する

共同研究者: 愛媛大学大学院医学系研究科 教授 山下 政克

愛媛大学医学部附属病院先端医療創生センター 助教 桑原 誠

大阪大学免疫学フロンティア研究センター 教授 黒崎 知博

愛媛大学プロテオサイエンスセンター 教授 澤崎 達也、講師 武森 信暁

愛媛大学大学院医学系研究科 教授 安川 正貴

千葉大学大学院医学研究院 教授 中山 俊憲

公益財団法人 かずさDNA研究所 副所長 小原 収

■研究の背景と経緯

アレルギー疾患は、国民の3人に1人が罹患しているにもかかわらず、未だに効率の良い予防法や根治療法は開発されていません。そのため、アレルギー疾患は一旦発症すると慢性化する場合が多く、患者の肉体的、精神的、経済的負担が極めて大きいため、現代医学が解決すべき重要な課題の一つとなっています。アレルギー疾患の発症や病態には、ヘルパーT(Th)細胞^{注2)}サブセットの1つである Th2 細胞の過剰な活性化が深く関わっています。Th 細胞は免疫反応の司令塔とも言える細胞であり、産生するサイトカインの種類によって、Th1、Th2、Th17 細胞などの少なくとも3種類に分類されます(図1)。また、免疫反応の収束や抑制に関わる、制御性 T (Treg)細胞も同定されています。これらの T 細胞は、通常は互いにバランスを取りながら免疫反応を担っていますが、サブセット間のバランスが崩れて Th2 細胞優位になった場合に、アレルギー疾患が発症すると考えられています。

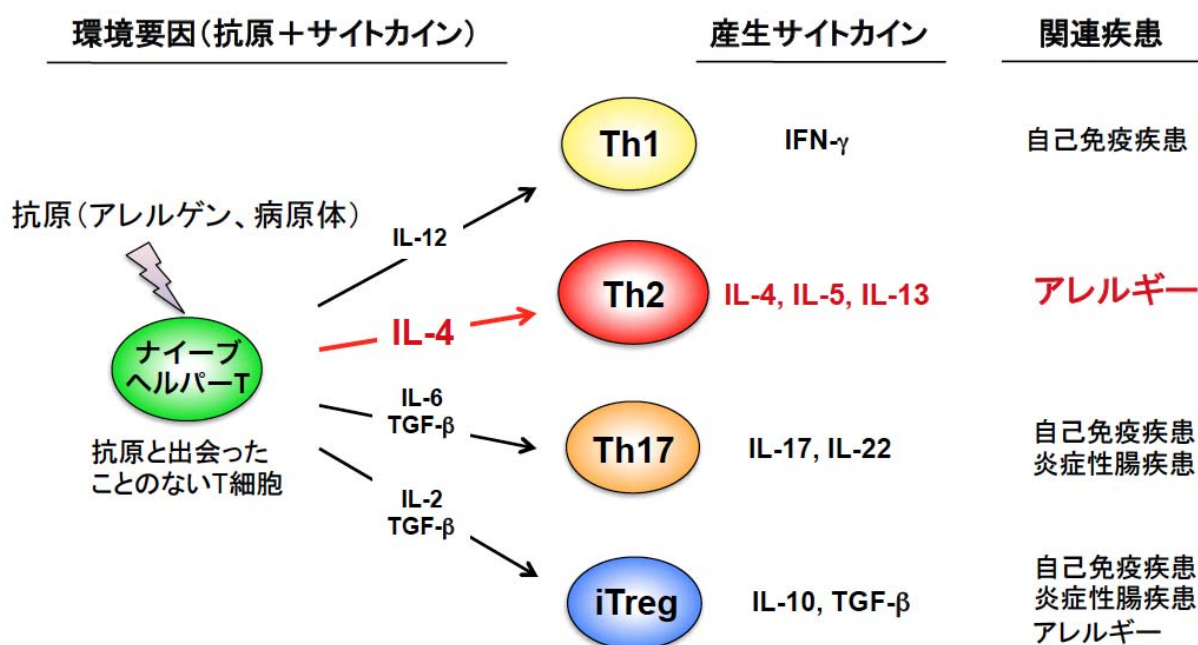


図1 ヘルパーT(Th)細胞分化と免疫応答・疾患

サイトカイン:免疫応答を制御する液性因子

図2に示したように、Th2 細胞は、抗原とインターロイキン(IL)-4 の働きによってつくられ、IL-4、IL-5、IL-13 といったサイトカイン(Th2 サイトカイン)を分泌することで、IgE 産生や好酸球の遊走・組織浸潤、気道過敏性の亢進を誘発してアレルギー疾患を引き起こすことから、Th2 細胞はアレルギー疾患の発症の根幹に位置する細胞であると言えます。山下教授らのグループは、このTh2細胞の分化や機能を制御することによりアレルギー反応の抑制が可能となり、将来的にはアレルギー疾患(特に慢性や難治性のタイプ)の根治療法の開発につながるのではないかと考え、研究を行ってきました。

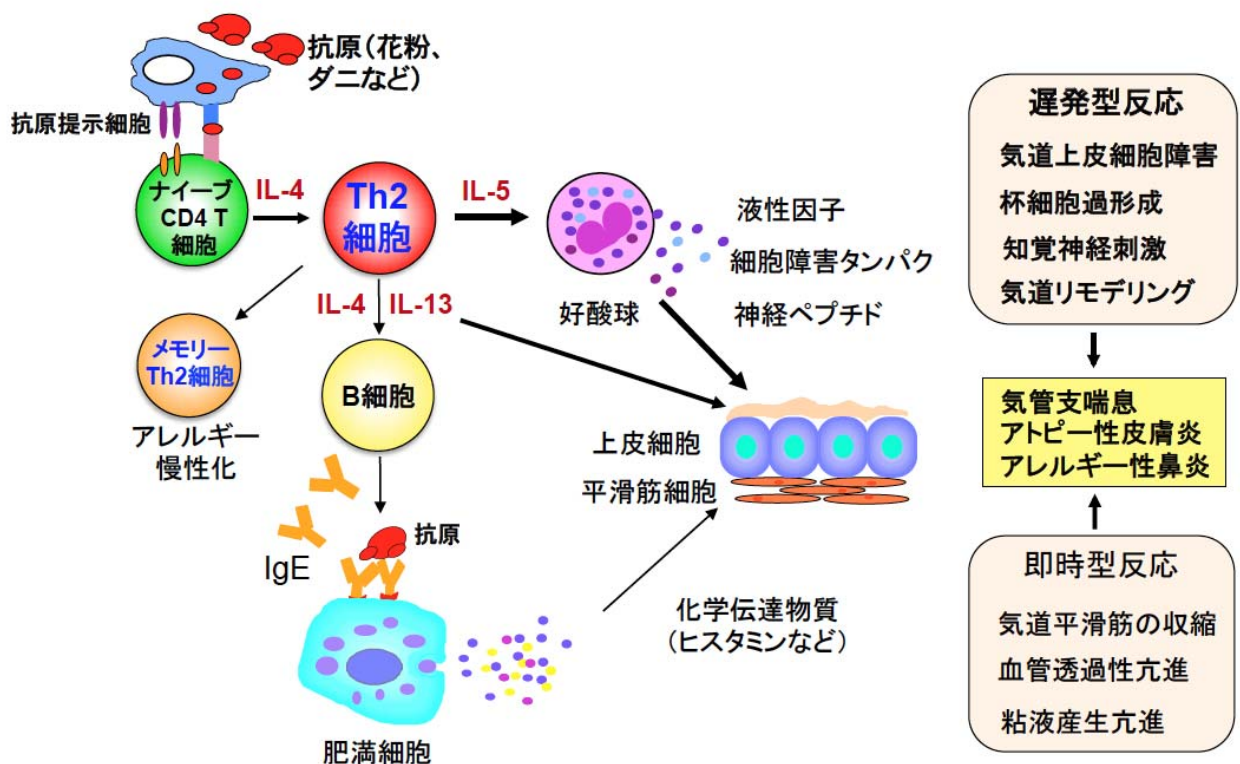


図2 アレルギー発症機構の概略

■研究の内容

Bach2(バック2:BTB and CNC homology、basic leucine zipper transcription factor 2)は、免疫担当細胞の中でも、T細胞、B細胞や肥満細胞に主に発現している転写抑制因子です。これまでの研究から、Bach2 はアレルギーを抑える働きを持っていることは分かっていますが、前述したどの細胞の Bach2 が大切なのか、また、どのようなメカニズムでアレルギーを抑制しているのかについては分かりませんでした。そこで、本共同研究グループは、Bach2 によるアレルギー抑制機構を解明することが、新たなアレルギー疾患の制御法の開発や発症予防に結びつくと考えて研究を行いました。

まず、どの細胞の Bach2 がアレルギーを抑えるのに大切なのかを明らかにするため、遺伝子操作により T 細胞のみが Bach2 をつくりえないマウス(T-Bach2 KO マウス)を作製したところ、T-Bach2 KO マウスは、慢性のアレルギー性気道炎症(喘息)を自然発症することが明らかとなりました(図3A、3B)。T-Bach2 KO マウスの肺のヘルパーT細胞を調べたところ、野生型マウスに比べ Th2 細胞が非常に多くなっており、大量の Th2 サイトカイン(IL-4、IL-5、IL-13)を産生することが分かりました(図4)。また、遺伝子操作により T-Bach2 KO マウスの Th2 細胞の分化を抑制すると、アレルギー炎症は発症しなくなることが確認されました。次に研究グループは、Bach2 発現・機能調節によるアレルギー性気道炎症発症抑制の可能性について検討するため、T 細胞特異的に Bach2 を過剰発現するマウスを作製し、卵白アルブミン(OVA)誘発のアレルギー性気道炎症モデルの発症変化について検討を行ないました。マウスを OVA で免疫した後、経気道的に OVA を吸入させて喘息反応を誘導したところ、予想通りアレルギー反応が抑制されました。これらの結果は、Bach2 はヘルパーT細胞が Th2 細胞の分化に対して抑制的に働いていることを示唆しています。

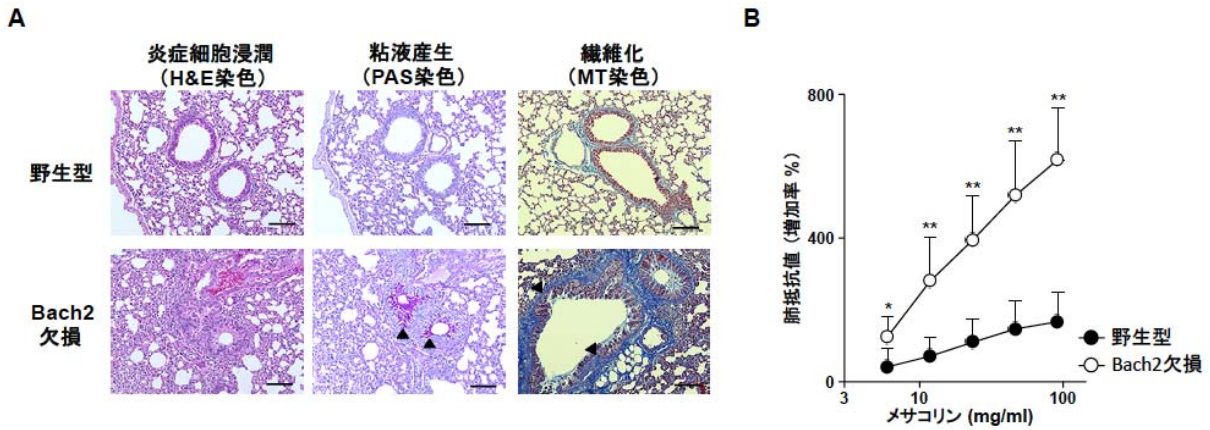


図3 T細胞特異的Bach2欠損(T-Bach2 KO)マウスでは、慢性アレルギー性気道炎症(喘息)が自然発症する

A、マウス肺の組織学的分析(左:炎症細胞浸潤、中央:粘液産生、右:繊維化)

T-Bach2 KOマウスでは、細気管支周囲への炎症細胞浸潤、粘液過剰分泌(矢印の濃い紫部分)、細気管支の繊維化(矢印の青色部分)が誘導される

B、T-Bach2 KOマウスでは、気道過敏性が誘導される(メサコリン:気道収縮薬)

T-Bach2 KOマウスでは、メサコリン処置によって肺抵抗値が著しく上昇する

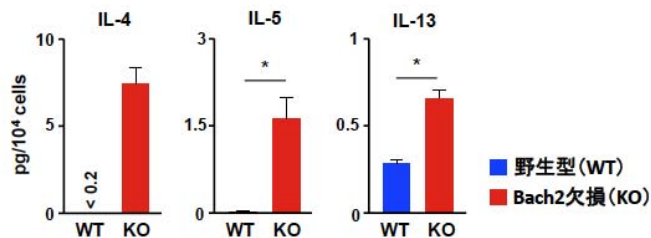


図4 T-Bach2 KOマウスの肺ヘルパーT細胞では、Th2サイトカイン(IL-4、IL-5、IL-13)の産生が上昇する

アレルギー炎症発症抑制における Bach2 の作用について、さらに詳しく解析したところ、Bach2 は Batf(ビーエーティーエフ: Basic leucine zipper ATF-like transcription factor) という別の転写因子と結合して働いていることが分かりました。Bach2-Batf 複合体は、Th2 サイトカイン遺伝子座(Th2 細胞が産生する *Il4*、*Il5*、*Il13* 遺伝子が存在しているゲノム領域)の制御領域に結合し、過剰な Th2 サイトカインの発現を抑制します(図5)。また、一連の解析結果から、Bach2 が DNA に結合するためには Batf が必要であること、Bach2-Batf 複合体は、Th2 サイトカイン産生を促進する Batf-Irf4(アイアールエフ4: Interferon regulatory factor 4) 複合体と競合的に AP-1(エーピーワン)配列と呼ばれる共通 DNA 配列に結合することなどが明らかとなりました(図5)。

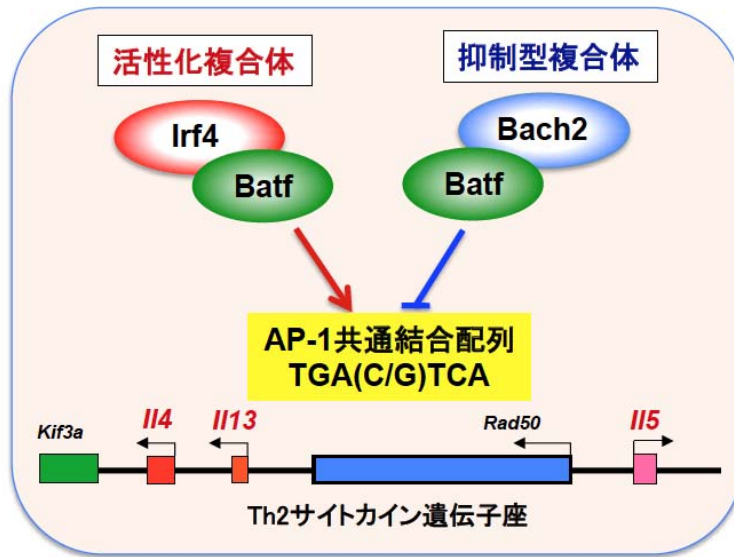


図5 Bach2によるTh2細胞分化/Th2サイトカイン産生抑制機構

Bach2はBatfと結合して複合体を形成する。Bach2-Batf複合体(抑制型複合体)は、Th2サイトカイン遺伝子座の中のAP-1と呼ばれるDNA配列に、Th2サイトカイン産生を促進することが知られているBatf-Irf4複合体(活性化型複合体)と競合的に結合し、Th2細胞分化/Th2サイトカイン産生を抑制する

図5に示した様に Batf は、Bach2-Batf(抑制複合体)と Batf-Irf4(活性化複合体)の双方の構成因子です。このことから、Batf をなくすことで T-Bach2 KO マウスの慢性アレルギー性気道炎症が起こらなくなることが予想できます(活性化も抑制も共に起きないため)。そこで、T 細胞で Bach2 と Batf の両方が発現しないマウス(T-Bach2/Batf dKO マウス)を作製したところ、予想通り慢性のアレルギー性気道炎症の自然発症は認められなくなりました(図6A)。また、Bach2 欠損マウスの肺 CD4 T 細胞における Th2 サイトカイン過剰産生も、Batf 欠損により正常レベルまで低下しました(図6B)

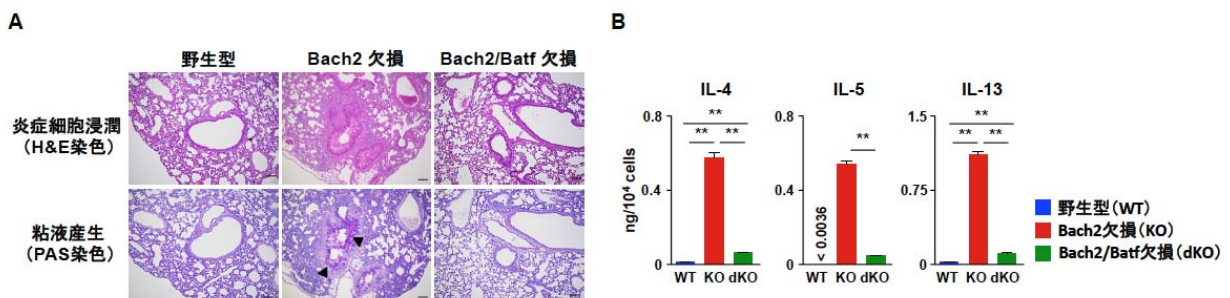


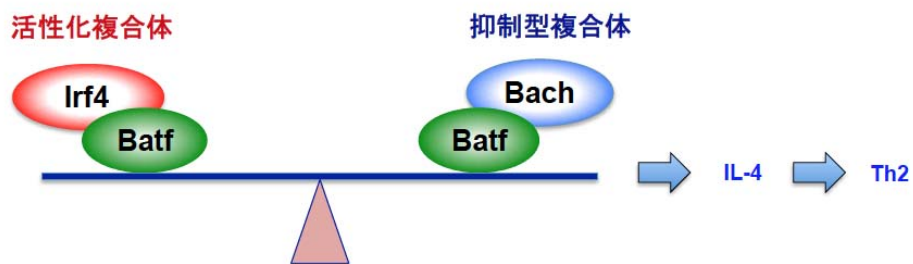
図6 T-Bach2 KOマウスにおける慢性アレルギー性気道炎症は、T細胞でBatfを共欠損させることで改善される。

A、マウス肺の組織学的分析(上:炎症細胞浸潤、下:粘液産生)
T-Bach2 KOマウスで認められる細気管支周囲への炎症細胞浸潤、粘液過剰分泌亢進は(矢印の紫部分)、T細胞特異的Bach2/Batf二重欠損(T-Bach2/Batf dKO)マウスでは認められない。

B、T-Bach2/Batf dKOマウスの肺ヘルパーT細胞では、T-Bach2 KOマウスに比べTh2サイトカインの産生が減弱する。

さらに研究グループは、Batf 自身も Bach2-Batf 複合体と Bach2-Irf4 複合体のバランスによって制御されていることを見いだしました。一方、Bach2 の発現は、ヘルパーT 細胞が持続的な抗原(アレルゲン)やIL-4 刺激を受けることにより低下します。これらの結果は、持続的な抗原(アレルゲン)曝露によるBach2 発現量や機能の低下は、アレルギー疾患の発症を誘発するだけでなく、アレルギー反応の抑制経路の消失につながり、アレルギー症状の慢性化を引き起こす可能性を示唆しています(図7)。

正常状態



慢性アレルギー状態

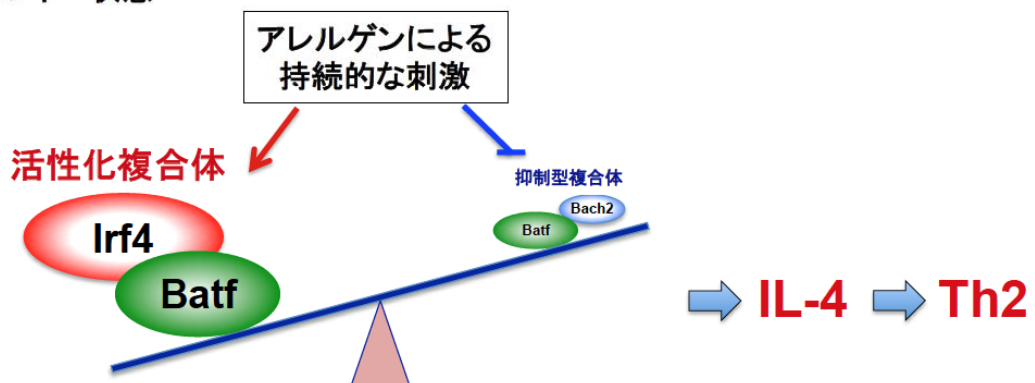


図7 Bach2-Batf複合体とBatf-Irf4複合体バランスによるアレルギー性炎症の制御(まとめ)

アレルギーを誘導するIL-4(サイトカイン)とTh2細胞(ヘルパーT細胞サブセット)は、Bach2-Batf複合体とBatf-Irf4複合体バランスによって調節されている。Batf-Irf4複合体方向にバランスが崩れることで、アレルギー疾患が発症、慢性化する。このバランスを正常化することが、アレルギー疾患の病態改善につながると考えられる。

■今後の展開

以前、山下教授らの研究グループは、T 細胞における Bach2 の発現低下が加齢に伴う炎症疾患の増加や易感染性に関与している可能性を見だし、報告しています(Kuwahara et al. Nature Communications、2014、doi: 10.1038/ncomms4555.)。このことは、Bach2 の発現や機能を制御する研究は、アレルギー疾患の新規治療法/予防法の開発だけでなく、加齢に伴う免疫系の機能低下の防止法の開発に結びつく可能性があることを示唆しています。現在、同研究グループは、精力的に Bach2 の発現や機能を制御できる低分子化合物を探索しています。

■補足説明

- 注1) 転写因子:特定の DNA 配列を認識して DNA に特異的に結合し、遺伝子の転写(DNA を鋳型に mRNA をつくる)を制御する一群のタンパク質。転写を抑制するものを転写抑制因子、活性化するものを転写活性化因子という。
- 注2) 免疫応答に関与するリンパ球「T 細胞」の1つ。抗原の情報を別のリンパ球である B 細胞へ伝えて抗体の産生を促したり、免疫応答を誘導する液性因子を放出したりすることで、免疫反応の司令塔として働く細胞。