

NEWS RELEASE

令和2年2月5日

【本件リリース先】文部科学記者会、科学記者会、
広島大学関係報道機関

広島大学

理化学研究所

患者の病態解明に有用な STAT1-GOF 変異導入マウスを新規に樹立
～先天性免疫異常の新たな治療法開発に道を開く～**【本研究成果のポイント】**

- STAT1 遺伝子の機能が過剰になる遺伝子変異（GOF 変異）は、先天的な免疫の病気である慢性皮膚粘膜カンジダ症（CMCD）を引き起こします。本症患者の一部は重篤な症状を呈しますが、疾患特異的な治療法がなく、病態に基づいた安全かつ効果的な治療法の開発が求められています。
- 本症の病態を解明するために、今までに患者で報告されている STAT1-GOF 変異の一つである R274Q 変異に相当する遺伝子変異を導入したマウス（GOF-Stat1^{R274Q} マウス）を作製しました。
- GOF-Stat1^{R274Q} マウスは、STAT1 のリン酸化亢進、Th17 細胞減少および IL17 産生低下、*C. albicans* の排除障害を示し、患者と同様の特徴を持つと考えられました。作製した変異導入マウスを用いた今後の研究により、本症患者の病態、治療法の開発が期待されます。

【概要】

本研究で対象とした STAT1 遺伝子の機能が過剰になる遺伝子変異(GOF 変異)は、先天的な免疫の病気である慢性皮膚粘膜カンジダ症（CMCD）の主要な原因であることが知られています。STAT1-GOF 変異を持つ患者では、真菌の仲間である *Candida albicans* (*C. albicans*) に繰り返し感染し、治癒しにくいことが知られています。

また、*C. albicans* 以外の病原体にも容易に感染すること、自己免疫性疾患を合併すること、一部の重症例の予後が不良であることが分かってきました。そのため重症患者に対して、その病態に基づいた、より安全で効果的な治療法の開発が現在求められています。

この度、小林正夫（広島大学大学院医系科学研究科小児科学名誉教授）、岡田賢（同講師）、玉浦萌（同大学院生）らのグループ、佐藤尚子、大野博司、古関明彦（理化学研究所生命医科学研究センター）らの研究グループ、中山学、小原 収（かずさDNA研究所）らの研究グループは、STAT1-GOF 変異（R274Q 変異）を導入したノックインマウス（GOF-Stat1^{R274Q} マウス）を樹立し、患者の病態解明に有用であることを示しました。GOF-Stat1^{R274Q} マウスは、STAT1 のリン酸化亢進、Th17 細胞減少および IL17 産生低下、*C. albicans* の排除障害を認め、患者と同様の特徴を示しました。さらに、これらのマウスでの *C. albicans* の排除障害に、Th17 分化障害が重要な役割を果たすことが明らかになりました。

本研究成果は、2019年12月23日に「International Immunology」に公開されました。

<論文発表>

論文タイトル：Human Gain-of-Function STAT1 Mutation disturbs IL-17 Immunity in Mice

共著者：Moe Tamaura, Naoko Satoh-Takayama, Miyuki Tsumura, Takaharu Sasaki, Satoshi Goda, Tomoko Kageyama, Seiichi Hayakawa, Shunsuke Kimura, Takaki Asano, Manabu Nakayama, Haruhiko Koseki, Osamu Ohara, Satoshi Okada*, Hiroshi Ohno*, Masao Kobayashi

* Corresponding Author (責任者)

掲載雑誌

International Immunology

DOI 番号

10.1093/intimm/dxz079

【背景】

真菌は一般的にカビと呼ばれ、人間の身の回りに広く存在しています。慢性皮膚粘膜カンジダ症 (CMCD) (*1) は先天的な免疫の病気で、皮膚や爪、口腔などの粘膜に、真菌の一つである *Candida albicans* (*C. albicans*) (*2) が繰り返し感染し、健康な人と比べて治りにくくなる病気です。CMCD 患者の半数以上で、*STAT1* 遺伝子 (*3) の機能が過剰になる遺伝子の変異 (GOF 変異) が原因となることが知られています。*STAT1* は、インターフェロン (IFN) (*4) - α/β 、- γ のシグナル伝達に必須の転写因子で、病原体に対する感染防御に重要な分子です。

STAT1-GOF 変異は 2011 年に初めて同定され、現在までに世界で 300 例以上の患者が見つかっています。さらに近年の研究で、本症患者は *C. albicans* 以外の病原体にも容易に感染し、自己免疫性疾患 (*5) も合併するということが分かってきました。唯一の根治的な治療法である造血幹細胞移植 (*6) の治療成績は決して良好ではなく、分子標的薬である JAK1/2 阻害薬が有効という報告もなされていますが、長期的な治療効果や副作用の評価が課題となっています。そのため、重症な本症患者に対して、その病態に基づいた、より安全で効果的な治療法の開発が求められています。

本症患者は、IFN- γ などの刺激によって *STAT1* の過剰なリン酸化を示します。また、炎症性サイトカインであるインターロイキン 17 (IL-17) (*7) は、*C. albicans* への感染防御に重要な役割を果たしますが、*STAT1*-GOF 変異を持つ患者ではこの IL-17、および IL-17 を産生する Th17 細胞 (*8) が減少しており、*C. albicans* に容易に感染します。一方で、Th17 細胞が減少する詳細なメカニズムは不明です。そのため我々の研究グループは、*STAT1*-GOF 変異を有する患者の病態を解明するために、今までに本症患者で報告されている *STAT1*-GOF 変異の一つである R274Q 変異を、遺伝子改変技術を用いてヒトと同様にアミノ酸一塩基置換を行うことで変異導入したノックインマウス (*9) (*GOF-Stat1^{R274Q}* マウス) を作製し、解析を行いました。

【研究成果の内容】

本症患者における Th17 細胞の減少に着目し、Th17 細胞が豊富に存在しているマウス小腸粘膜固有層リンパ球 (SI-LPL) を用いて解析を行いました。*GOF-Stat1^{R274Q}* マウス由来の SI-LPL の CD4 陽性 T 細胞は、野生型マウスと比べて、IFN- γ 刺激によって *STAT1* のリン酸化が亢進 (図 1) していました。また、*GOF-Stat1^{R274Q}* マウスでは、SI-LPL における Th17 細胞減少および IL17 産生低下が認めました。これは Th17 細胞の分化に必須である ROR γ t という転写因子の発現低下が原因だと考えられました。これらの結果から、*GOF-Stat1^{R274Q}* マウスは *STAT1*-GOF 変異を持つ患者と同様の特徴を持つと考えられました。

次に、*C. albicans* への易感染性を評価する為に、*C. albicans* をマウスに投与しま

した。感染3週後の GOF-*Stat1*^{R274Q} マウスでは、野生型マウスと比較して、SI-LPL 由来の CD4 陽性 T 細胞での IL-17 産生低下および ROR γ t 発現低下 (図2) を認めました。また、GOF-*Stat1*^{R274Q} マウスの小腸粘膜上皮に *C. albicans* が検出され、糞便中における *C. albicans* の遺伝子発現の増加が認められました。これらの結果から、*C. albicans* 感染後においても、GOF-*Stat1*^{R274Q} マウスでは Th17 細胞の分化が障害されており、IL-17 産生が低下することで、*C. albicans* の排除が障害されると考えました。さらに、*C. albicans* 感染後の GOF-*Stat1*^{R274Q} マウスでは、ROR γ t を抑制する T-bet という転写因子の発現が増加しており (図3)、Th17 細胞の分化障害に関与していると考えられました。

【今後の展開】

今回我々のグループが新規に樹立した GOF-*Stat1*^{R274Q} マウスは、*C. albicans* に対する Th17 細胞を介した免疫応答を中心とした、本症患者の病態解明に有用であることが明らかとなりました。この遺伝子変異導入マウスを用いることで、本症患者のさらなる病態解明が進むとともに、治療法の開発につながることを期待されます。

【用語解説】

- * 1 : 慢性皮膚粘膜カンジダ症 : 皮膚や爪、口腔などの粘膜に *Candida albicans* が反復性・慢性に感染する先天的な免疫の病気。
- * 2 : *Candida albicans* : *Candida* 属に属する真菌の一つであり、健常なヒトの皮膚や口腔にも存在しているが、免疫が低下した状況下では病原性を持つことがある。
- * 3 : STAT1 : シグナル伝達分子ならびに転写因子。IFN- α/β 、 $-\gamma$ のシグナル伝達を介するとともに、それらにより誘導される遺伝子群の発現を促す作用を持つ。
- * 4 : インターフェロン : ウイルスなどに感染した際に、免疫担当細胞が分泌するタンパク質であり、ウイルスの増殖を抑制したり、ウイルスを攻撃する働きを持つ。
- * 5 : 自己免疫性疾患 : 自分の正常な細胞や組織を異物だと認識して、過剰に攻撃してしまう免疫の病気。
- * 6 : 造血幹細胞移植 : 造血幹細胞は白血球、赤血球、血小板、免疫担当細胞などの血球細胞を生み出す働きを持っており、患者の造血幹細胞を健康な人の造血幹細胞に置き換えることで正常な造血を行えるようにする治療法。
- * 7 : IL-17 : 炎症性サイトカインの一つであり、*C. albicans* を体内から排除する際に中心的な役割を果たす。
- * 8 : Th17 細胞 : ヘルパー T 細胞 (Th 細胞) の一つであり、IL-17 を産生する
- * 9 : ノックインマウス : 染色体上の特定の遺伝子を別の遺伝子に置き換える、もしくは新たに挿入されたマウス。

【参考資料】

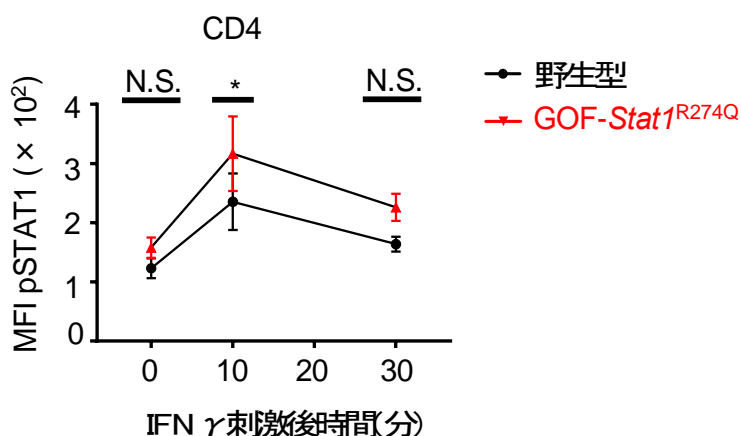


図1：IFN- γ 刺激後のSTAT1のリン酸化の解析

黒：野生型マウス 赤：GOF-*Stat1*^{R274Q}マウス

GOF-*Stat1*^{R274Q}マウスでは、IFN- γ 刺激後10分でリン酸化亢進を認めた。

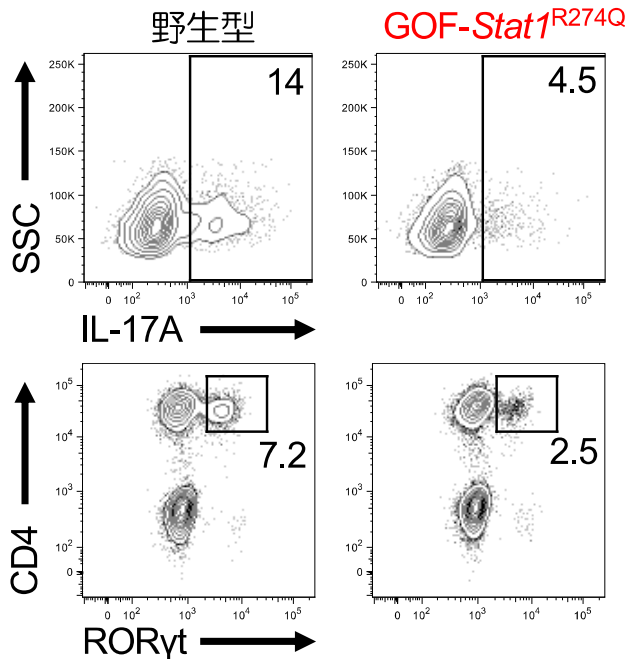


図2：*C. albicans*感染後のIL-17産生およびROR γ t発現の解析

GOF-*Stat1*^{R274Q}マウスではIL-17産生低下とROR γ t発現低下を認めた。

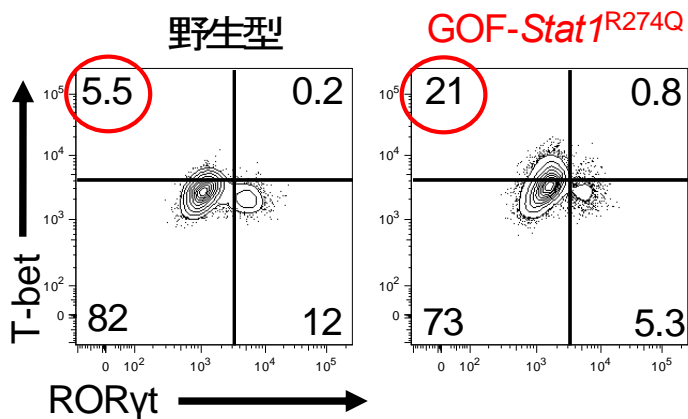


図3：*C. albicans*感染後のT-betの発現の解析

GOF-*Stat1*^{R274Q}マウスではT-betの発現上昇を認めた。

【お問い合わせ先】

<研究に関すること>

広島大学 大学院医系科学研究科 小児科学

岡田 賢

Tel: 082-257-5212 FAX: 082-257-5214

E-mail: sokada@hiroshima-u.ac.jp

<報道(広報)に関すること>

広島大学広報グループ

〒739-8511 東広島市鏡山1-3-2
TEL : 082-424-3701 FAX : 082-424-6040
E-mail: koho@office.hiroshima-u.ac.jp

理化学研究所広報室 報道担当
〒351-0198 埼玉県和光市広沢2-1
TEL : 048-467-9272 FAX : 048-462-4715
E-mail : ex-press@riken.jp

発信枚数：A4版 5枚（本票含む）