

2023年6月6日

報道機関 各位

国立大学法人東北大学  
国立大学法人広島大学

特定遺伝子の異常による新規の免疫異常症を発見  
～RelA 異常症の治療法の選択、I型インターフェロン制御機構の解明へ～

【発表のポイント】

- 周期性発熱や炎症性腸疾患、自己免疫性疾患、皮膚疾患などを発症した 5 家系の患者で、RELA 遺伝子<sup>(注1)</sup> 変異による新規病型を発見しました。
- 新規病型をきたす RELA 遺伝子変異は優性阻害効果<sup>(注2)</sup> を示し、これまで知られていた病型と比較して重症になることが分かりました。
- 優性阻害効果による RelA 異常症では、I型インターフェロン<sup>(注3)</sup> の分泌が増強していることが分かりました。

【概要】

私たちの体には、病原体から体を守るための様々な免疫の仕組みが備わっています。そのなかで RelA タンパクは、炎症や細胞増殖などの制御に重要な役割をはたすシグナル経路の構成因子の一つです。このタンパクをコードする RELA 遺伝子の変異のうち、半量不全<sup>(注4)</sup> をきたす変異では皮膚や粘膜に潰瘍をつくる軽度の自己炎症疾患を引き起こすことが知られていましたが、自己免疫性の血球減少や炎症性腸疾患など重症化する病型の原因は不明でした。

今回、防衛医科大学校小児科の森谷邦彦助教（研究当時：東北大学大学院医学系研究科小児病態学分野助教）らの研究グループは、周期性発熱や炎症性腸疾患、自己免疫性疾患などを合併した RelA 異常症の 5 家系 6 症例を初めて同定しました。また、この RELA 遺伝子変異が優性阻害効果を示すことと、この変異を持つ患者の血球細胞は I 型インターフェロンを過剰産生することを突き止めました。今回の発見により、本症に対する効果的な治療薬の選択や、I 型インターフェロン制御機構の解明につながることを期待されます。

本研究成果は、2023 年 6 月 5 日に実験医学の専門誌 Journal of Experimental Medicine にオンライン掲載されました。

## 【詳細な説明】

### 研究の背景

原発性免疫不全症は 400 種類以上の病型が知られており、免疫系の異常により易感染性、自己炎症、自己免疫症、アレルギーなど様々な病態を起こします。そのなかで RelA 異常症は、反復する皮膚・粘膜潰瘍を生じる 4 人の患者から 2017 年に同定された疾患です。RelA は遺伝子の発現を調節する転写因子と呼ばれる分子で、サイトカイン<sup>(注 5)</sup>などによる刺激により活性化し、炎症や細胞増殖に関連する遺伝子群の働きを調節することで免疫反応の制御を行います。

一方、I 型インターフェロンはウイルスや細菌などの病原体に対して働くサイトカインです。細胞内に取り込まれたウイルスは、TLR<sup>(注 6)</sup>により認識されません。TLR には多くの種類がありますが、そのうち TLR7/8/9 はインターフェロンの調節因子である IRF7<sup>(注 7)</sup> や MyD88 を介して I 型インターフェロンの産生を誘導します。この I 型インターフェロンが過剰に産生されることにより発症する遺伝病は「I 型インターフェロン症」と呼ばれ、2011 年に Crow らによって提唱された比較的新しい疾患概念です。I 型インターフェロンの亢進により発症する疾患としては、Aicardi-Goutières 症候群（エカルディ・グティエール症候群）<sup>(注 8)</sup> のような遺伝病が代表的です。他方で近年、全身性エリテマトーデスや関節リウマチなどの膠原病や先天性感染症においても I 型インターフェロンの亢進が知られるようになり、その病態の解明が急速に進んでいます。

### 今回の取り組み

今回、防衛医科大学校小児科助教の森谷邦彦（研究当時：東北大学大学院医学系研究科小児病態学分野助教）、中野智太の研究グループと、広島大学大学院医系科学研究科小児科学の岡田賢教授、津村弥来研究員）の研究グループは、京都大学の井澤和司（同助教）、本田吉孝（同特定助教）、九州大学の石村匡崇（同講師）、園田素史（同助教）、及び米国ロックフェラー大学の岸誠人（同大学院生）らとの共同研究により、RELA 遺伝子変異を持つ 5 家系 6 例の患者を同定し、これらの患者において RelA 変異タンパク質が体内で作られていることを確認しました。詳細な機能解析の結果、RelA 変異タンパク質は、正常な RelA タンパク質に結合することでその機能を阻害することから、優性阻害効果を持つことが判明しました。

次に患者の白血球を検討したところ、I 型 IFN シグネチャー<sup>(注 9)</sup>を認め、既

知の I 型インターフェロン症と同様の病態が示唆されました。患者白血球は、TLR7 刺激により様々なインターフェロン (INF- $\alpha$ 2, INF- $\beta$ , INF- $\gamma$ 1, INF- $\gamma$ 2/3) を過剰分泌することも判明しました。

この現象を詳細に解析するため、患者白血球を用いてシングルセル RNA シークエンス解析<sup>(注 10)</sup>を行いました。その結果、患者の骨髄系樹状細胞 (mDC) と形質細胞様樹状細胞 (pDC) において、TLR7 の遺伝子発現が上昇していることが判明しました。一方、リンパ球や骨髄球細胞では、IRF7 や MyD88 の遺伝子発現の上昇が認められました。IRF7 は I 型インターフェロン産生に必要な分子で、NF $\kappa$ B 経路により制御されることが知られています。そのため優性阻害効果を持つ RelA 変異タンパク質が、TLR7 や IRF7 遺伝子の発現を強く誘導することで I 型インターフェロンの亢進をきたすと考えられました。

### 今後の展開

今回の報告は、NF $\kappa$ B 経路の異常により I 型インターフェロンの亢進が誘導されることを示した初めての報告です。優性阻害効果による RelA 異常症という新規病型の発見は、本症患者に対する効果的な治療薬の選択に貢献するのみならず、I 型インターフェロンの制御機構の解明にもつながる重要な発見と言えます。

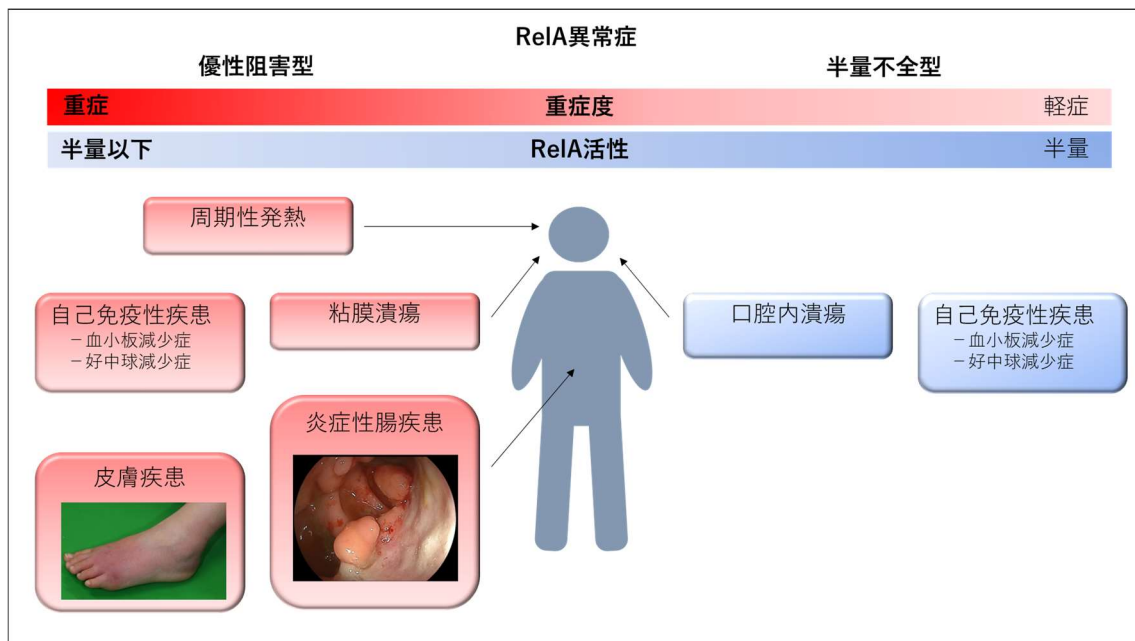


図 1：優性阻害型と半量不全型の RelA 異常症の比較

優性阻害効果により、RelA の活性低下が顕著になるほど多彩な症状を呈する。

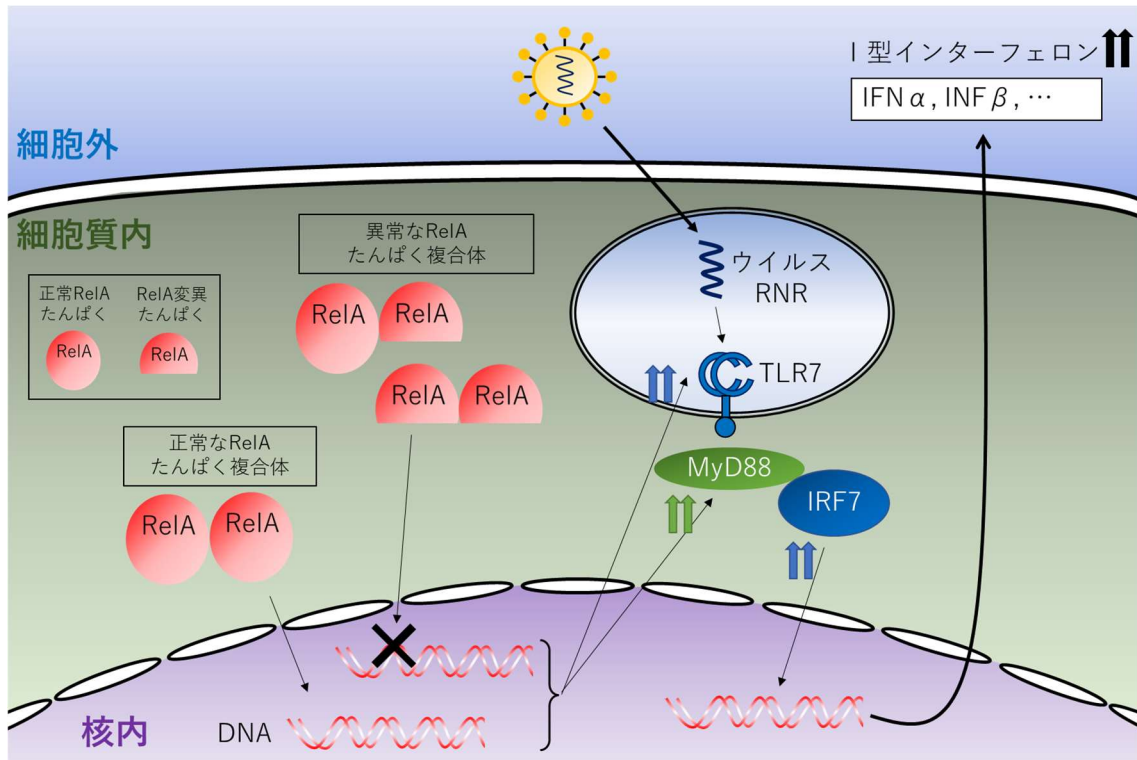


図 2. 阻害効果による RelA 異常症の病態

RelA 変異タンパク質は自身の活性を失うのみならず、正常な RelA タンパク質と複合体を形成することでその活性を阻害する。結果として I 型インターフェロンを誘導する TLR7 や MyD88 の発現が上昇し、IFN $\alpha$  や INF $\beta$  などの過剰産生により多彩な症状を呈する。

#### 【謝辞】

本研究は、日本学術振興会 科学研究費助成事業 (JP21K07791) および国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (AMED) 難病性疾患実用化研究事業の研究費支援を受けて実施されました。

#### 【用語説明】

- 注1. RELA 遺伝子：炎症や細胞増殖を制御する NF $\kappa$ B シグナル経路の重要な因子である、RelA タンパクをコードする遺伝子。RelA タンパクは DNA と結合することで遺伝子の働きを調節する。NF $\kappa$ B 経路に関わる遺伝子の異常により様々な免疫異常症を引き起こすことが知られている。
- 注2. 優性阻害効果：両親からそれぞれ受け継いだ 1 組の遺伝子のうち、変異のある片方より生じた変異たんぱく質が、もう片方の正常たんぱく質の機能を阻害する効果。一般に半量不全よりも該当遺伝子の機能が低下する。

- 注3. I型インターフェロン：免疫を活性化する物質で、ウイルスや細菌などの病原体の侵入に対して産生される。IFN- $\alpha$ 、IFN- $\beta$  などがその代表として知られる。
- 注4. 半量不全：両親からそれぞれ受け継いだ1組の遺伝子のうち、片方の遺伝子が失われ、正常なたんぱく質が半分しか存在しない状態。
- 注5. サイトカイン：免疫細胞から分泌される細胞間の情報伝達物質。
- 注6. TLR:Toll用受容体（Toll-like receptor）の略。様々な病原体を感知して自然免疫系を作動させる。
- 注7. IRF7:インターフェロン調節因子7（interferon regulatory factor 7）の略。I型インターフェロンを誘導する重要な因子。
- 注8. Aicardi-Goutières 症候群：TREX1,IFIH1 などの遺伝子異常によって起こる常染色体潜性遺伝病。代表的なI型インターフェロン症であり、頭蓋内石灰化、肝脾腫、自己免疫性疾患を合併する。
- 注9. IFN シグネチャー：I型インターフェロンにより誘導される遺伝子群の発現上昇。
- 注10. シングルセル RNA シークエンス解析：1細胞毎に遺伝子の発現状態を網羅的に調べる手法。

#### 【論文情報】

タイトル：Human RELA dominant-negative mutations underlie type I interferonopathy with autoinflammation and autoimmunity

著者：Kunihiko Moriya<sup>§\*</sup>, Tomohiro Nakano<sup>§</sup>, Yoshitaka Honda, Miyuki Tsumura, Masato Ogishi, Motoshi Sonoda, Masahiko Isa-Nishitani, Takashi Uchida, Mohamed Hbib, Yoko Mizoguchi, Masataka Ishimura, Kazushi Izawa, Takaki Asano, Fumihiko Kakuta, Daiki Abukawa, Darawan Rinchai, Peng Zhang, Naotomo Kambe, Aziz Bousfiha, Takahiro Yasumi, Bertrand Boisson, Anne Puel, Jean-Laurent Casanova, Ryuta Nishikomori, Shouichi Ohga, Satoshi Okada\*, Yoji Sasahara, Shigeo Kure（<sup>§</sup>共筆頭著者 <sup>\*</sup>責任著者）

掲載誌：Journal of Experimental Medicine

DOI：10.1084/jem.20212276

URL：<https://doi.org/10.1084/jem.20212276>

**【問い合わせ先】**

(研究に関すること)

東北大学大学院医学系研究科

小児病態学分野 助教 森谷邦彦

(現：防衛医科大学校病院 小児科 助教)

TEL : 022-717-7289 FAX : 022-717-7290

E-mail : moriya-k@ndmc.ac.jp

広島大学大学院医系科学研究科

小児科学 教授 岡田賢

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

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

(報道に関すること)

東北大学大学院医学系研究科・医学部広報室

東北大学病院広報室

TEL : 022-717-7149 FAX : 022-717-8931

E-mail : press@pr.med.tohoku.ac.jp

広島大学広報室

TEL : 082-424-4383 FAX : 082-424-6040

E-mail: koho@office.hiroshima-u.ac.jp