

2006年4月13日
独立行政法人 理化学研究所

抗ウイルス免疫発動機構の解明

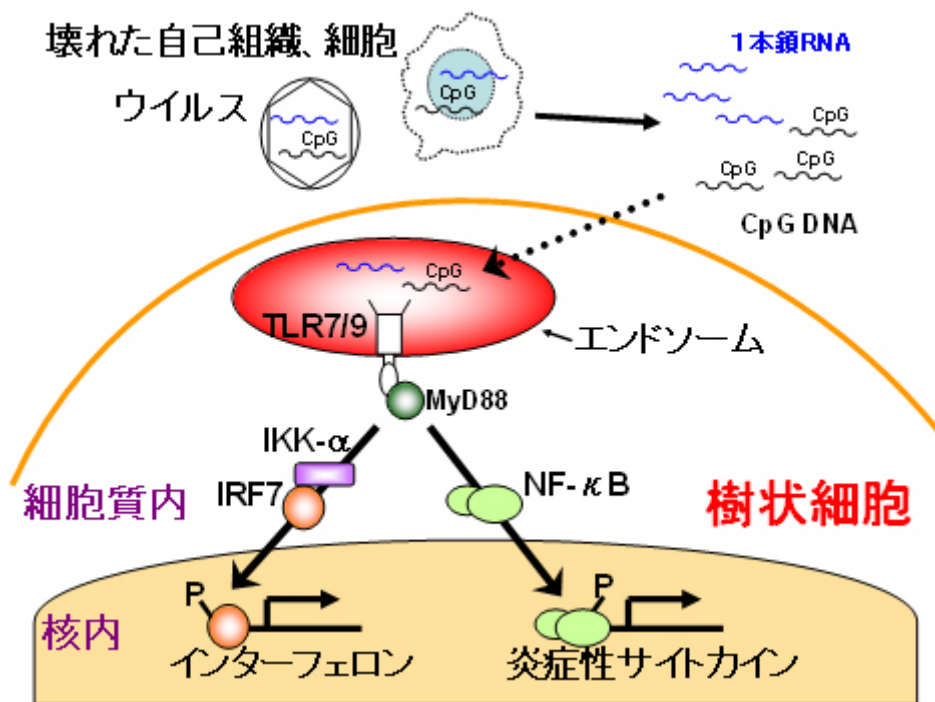
- 免疫・アレルギー制御のための新たな標的分子を発見 -

がんやウイルスなど身体を蝕む病原体から身を守る物質として「インターフェロン」が注目されています。このインターフェロンのことは、ご存知の方も多いと思いますが、私たちが生まれながらに持っている免疫をつかさどる物質です。免疫細胞の情報の交換やウイルス感染に強い防御を示す役割を担っています。

しかし、重要な役割を果たしているインターフェロンは、ただ単に増やせばよいわけではありません。過剰になると自己免疫疾患という副作用を引き起こし、逆効果を生じます。

免疫・アレルギー科学総合研究センターの生体防御研究チームは、このインターフェロンの産生を制御することができる分子「IKK アルファ」を発見しました。同時に分子メカニズムも明らかにしています。

分子の発見は、ウイルスによる感染症、がん、自己免疫疾患、アレルギーといったインターフェロンが関与する病気の新たな治療法の確立を可能にすると期待させるものです。



(図) TLR7/9 シグナルにおける IKKα の役割

2006年 4月 13日
独立行政法人 理化学研究所

抗ウイルス免疫発動機構の解明

- 免疫・アレルギー制御のための新たな標的分子を発見 -

◇ポイント◇

- ・異物センサー「TLR」のシグナル伝達機構を解析
- ・インターフェロン産生に必須な分子「IKK アルファ」を発見
- ・免疫・アレルギーの有効な制御薬開発に新たな標的分子を提示

独立行政法人理化学研究所（野依良治理事長）は、がんの発症やウイルスなどの病原体の侵入を防ぐインターフェロン（IFN）^{※1}の産生誘導に欠かせないシグナル伝達分子を新たに発見しました。理研横浜研究所免疫・アレルギー科学総合研究センター（谷口克センター長）生体防御研究チーム 改正恒康（かいしょう つねやす）チームリーダーおよび星野克明研究者らによる成果です。

ウイルスなどの異物が体内に侵入すると、免疫細胞の一種である樹状細胞がToll（トール）様受容体（TLR）^{※2}というセンサーを使って異物を認識し、免疫機構を発動します。TLRが感知する異物の成分やTLRにより誘導される免疫反応は、TLRの種類（TLR1～TLR10）によって多少異なると考えられています。中でも、核酸成分を認識するTLR7とTLR9（TLR7/9）は、I型IFNを誘導するという特徴を持っています。I型IFNは、主な作用として抗ウイルス作用、免疫増強作用、抗腫瘍作用などがあり、がんやウイルスの治療薬としても用いられています。その一方、免疫増強作用をもつため、過剰になった場合には自己免疫疾患といった副作用を引き起こすことが指摘されています。すなわち、TLRの機能を適切に制御することが、病気のコントロールに非常に重要なのです。

これまで、TLR7/9がIFNの産生を誘導するためにはIRF7という転写因子が重要であると考えられていましたが、IRF7がどのようにして活性化されるのかという分子メカニズムは明らかではありませんでした。今回の研究で、「アイカッパビーキナーゼアルファ（IKK α ）」という酵素がIRF7を活性化することにより、TLR7/9によるIFNの産生に必須の役割を果たしていることを発見しました。さらに、IKK α はTLR7/9が関与する他の炎症性サイトカイン^{※3}の産生誘導には必要ではなく、I型IFNの産生にだけ重点的に関与していることも明らかとなりました。

IFNの産生を適切に制御することは、ウイルス感染症やがん、自己免疫疾患、アレルギーといった様々な病気の治療に重要です。今回の成果から、これらの病気の治療を目的として免疫を人為的に制御する標的分子としてIKK α が役立つことが期待されます。

本研究成果は、英国の科学雑誌『Nature』（4月13日号）に掲載されます。

1. 背景

生体には、ウイルスなどの病原体を認識するための機構が存在します。樹状細胞

はその中心的な役割を果たす細胞です。樹状細胞の表面には、Toll様受容体 (TLR) と呼ばれる膜タンパクが存在し、病原体を認識するセンサーとして働いています。TLRが異物を認識すると、細胞内へシグナルが伝わり、炎症性サイトカインやインターフェロン (IFN) が作られ、免疫機構が機能するのです。

TLRには 10 種類 (TLR1~10) が存在し、その種類によって病原体由来の様々な成分を認識します。樹状細胞のなかでも、形質細胞様樹状細胞と呼ばれる細胞は、TLRのうちTLR7とTLR9のみを持っています。これらTLR7/9は、病原体由来の核酸 (DNA、RNA) の断片を認識し、I型IFNの産生をもたらすという特徴を持っています。

TLRが異物を認識し炎症性サイトカインやIFNを産生する過程には、「アイカップパピーキナーゼ (IKK) ファミリー^{*4}」と呼ばれるリン酸化酵素が重要であることが知られていました。このIKKファミリーには4種類のメンバーが存在します。しかし、メンバーの中で、IKK α だけが、TLRによる免疫反応との関係が分かかっていませんでした。そこで、IKK α の機能を調べるためにIKK α を欠損させたマウスを用いて解析することにしました。

2. 研究手法と結果

IKK α 欠損マウスから採取した樹状細胞を、TLRが認識する種々の異物成分によって刺激し、炎症性サイトカインやIFN α の産生量をELISA^{*5}と呼ばれる方法で測定しました。その結果、TLR7/9が認識する成分で刺激したときにだけ、IKK α 欠損マウスの樹状細胞でIFN α の産生量が10%以下に低下しました。しかし、炎症性サイトカインの産生は正常なマウスと比較して少し低下しているか、あるいはほとんど変化がありませんでした (図1)。これらのことから、IKK α は、IFNの産生に必須であると考えられました。

次に、IKK α がどのようなメカニズムでIFN α 産生誘導に関与しているのかを解明するために、IKK α の機能を阻害するようリン酸化能力を欠いた「キナーゼ不活性化型IKK α 」を用いて検討しました。その結果、予想通り、キナーゼ不活性化型IKK α は、本来TLRシグナルにより増強されるはずのIFN α 遺伝子の活性化を阻害しました。しかし一方で、TLRシグナルの下流に位置すると考えられている転写因子IRF7によるIFN α 遺伝子の活性化は阻害されませんでした。このことから、IKK α はTLRシグナルによるIFN α 遺伝子活性化経路では、IRF7の上流で機能していると考えられました (図2)。また、生化学的な実験により、IKK α はIRF7と結合し、IRF7をリン酸化することも明らかにしました。さらに、IKK α 欠損樹状細胞を用いた実験で、IRF7の活性化障害が認められ、IRF7の活性化にIKK α が必須であることを解明しました。

こうした結果を総合すると、IKK α は、IRF7と結合し、さらにIRF7をリン酸化させて活性化することにより、TLRシグナルによるIFN産生誘導に関与しているものと考えられました。(図3)

3. 今後の期待

TLR7/9シグナルによるIFN産生は、抗ウイルス免疫や自己免疫に重要な役割を担っています。さらにアレルギーにおいては、TLR9に結合してTLR9シグナル伝

達を活性化する「CpG DNA」と呼ばれる分子がアレルギー制御薬として注目されています。このように、本研究で解明された TLR7/9 の免疫シグナルの機構は様々な病気に重要で、これらの病気の治療を目的として免疫を制御するために、今後 IKK α を標的分子とした新たな免疫・アレルギー制御薬の開発が期待されます。

(問い合わせ先)

独立行政法人理化学研究所
免疫・アレルギー科学総合研究センター
生体防御研究チーム

チームリーダー 改正 恒康

Tel : 045-503-7065 / Fax : 045-503-7064

横浜研究推進部

溝部 鈴

Tel : 045-503-9117 / Fax : 045-503-9113

(報道担当)

独立行政法人理化学研究所 広報室

Tel : 048-467-9272 / Fax : 048-462-4715

Mail : koho@riken.jp

<補足説明>

※1 インターフェロン(IFN)

免疫細胞間の情報伝達及びウイルス感染に対する防御に関与する活性分子。I型とII型に分けられる。I型IFNはIFN α 、 β からなり、主に抗ウイルス作用を発揮する。II型IFNはIFN γ とも呼ばれ、T細胞分化、マクロファージ活性化を示し、抗ウイルス、抗細菌作用を発揮する。今回のIKK α はI型IFN、特にIFN α の誘導に関与する。

※2 TLR(Toll-Like Receptor : Toll 様受容体)

病原体由来の種々の成分の認識に関与する膜タンパク群の総称。ヒトではTLR1～TLR10の10種類、マウスではTLR1～TLR9、TLR11～13 (TLR10は遺伝子として機能しない)の12種類が報告されており、それぞれのTLRが病原体特異的な種々の成分を認識する。今回の成果に係るTLR7は1本鎖RNAの認識に関与し、TLR9はCpG DNAの認識に関与する。このTLR7及びTLR9に認識される核酸はウイルス由来のものばかりでなく、自己組織由来のものも含まれる。

※3 サイトカイン

細胞同士の情報伝達に関わる様々な生理活性をもつタンパク質の総称。炎症性サイトカインとは、体内への異物の侵入を受け産生されるサイトカインで、生体防御に

関与する多種類の細胞に働き、炎症反応を惹起する。

※4 IKK ファミリー

リン酸化酵素セリンスレオニンキナーゼの種類の一つ。IKK α 、IKK β 、IKK ϵ 、TBK1の4種類がある。IKK α 及びIKK β は、アイカッパビーキナーゼ (I κ B) をリン酸化し分解することにより、NF- κ B (エヌエフカッパービーキナーゼ) の活性化を誘導することを指標に同定された。遺伝子欠損マウスの解析により、生体内での TLR シグナルによる NF- κ B 活性化及びそれによるサイトカイン産生には、IKK α は必須ではなく主に IKK β が重要であることがわかっている。また、IKK ϵ 及び TBK1 は、免疫にかかわるリポ多糖の受容体である TLR4、2 本鎖 RNA の受容体である TLR3 シグナルによる転写因子 IRF3 のリン酸化及びそれによる IFN β の産生に重要であることが知られている。

※5 ELISA

物質の定量をその物質の抗体を用いて行う方法。Enzyme-linked immunosorbent assay の略。血清、あるいは培養液中のサイトカイン、IFN などの測定に広く使用されている。

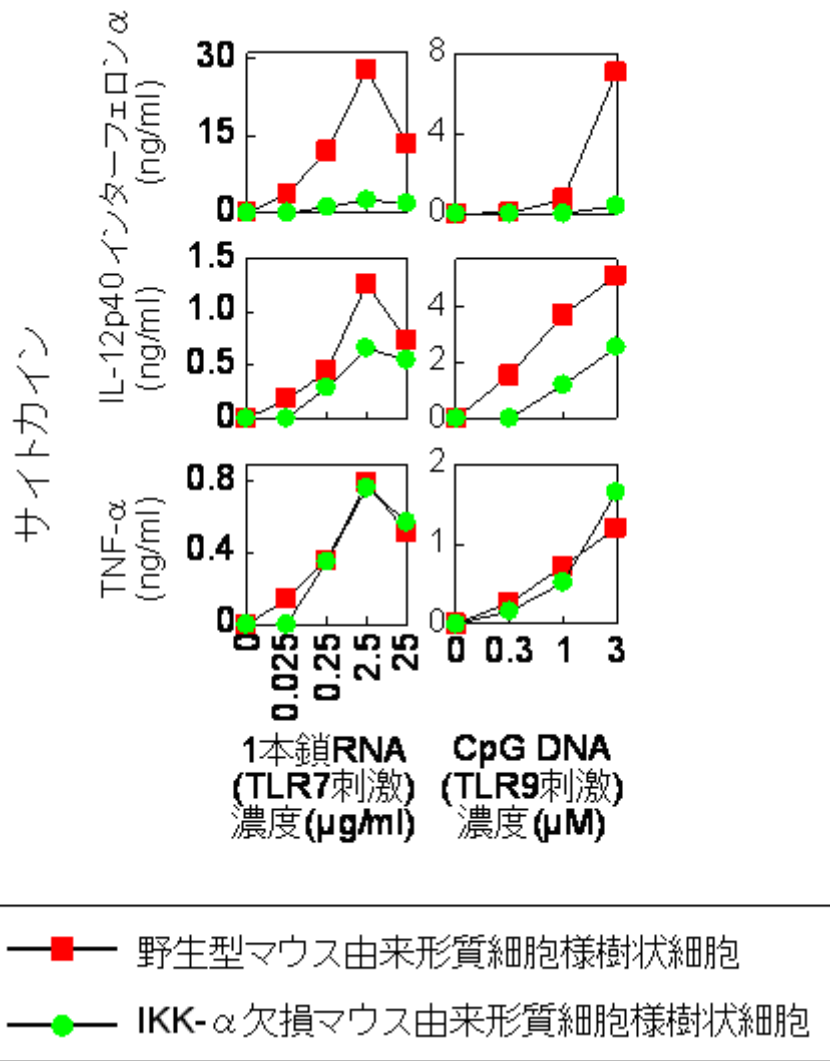


図1 IKK α 欠損マウス由来の形質細胞様樹状細胞と野生型形質細胞様樹状細胞との比較

IKK α 欠損マウスにおいて TLR7/9 シグナルによるサイトカイン (IL-12p40, TNF α) の産生は保持されたが、インターフェロン (IFN) 産生は 10%以下に障害されていた。

インターフェロン α 遺伝子の活性化

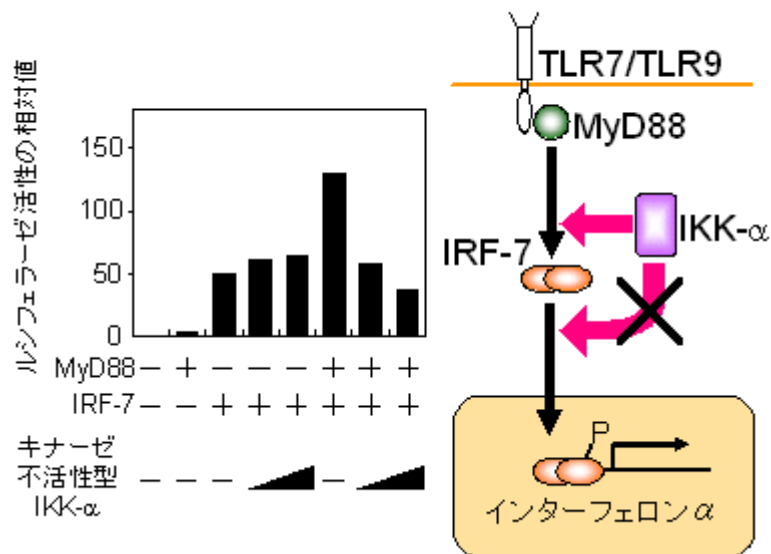


図2 インターフェロン (IFN) α 遺伝子活性化のメカニズム

IKK α は転写因子IRF7の上流でTLRシグナルによるIFN α 遺伝子活性化に関与する。IRF7によりIFN α 遺伝子は活性化されるが、キナーゼ不活性型IKK α はその作用を阻害しない。MyD88 (TLRと会合し、TLRシグナルを活性化するアダプター分子。MyD88の発現によりTLRシグナルが上流から活性化される)をIRF7と共に発現させると、左に示すようにIFN α 遺伝子の活性化は増強されるが、この増強効果は、キナーゼ不活性型IKK α により阻害される。この結果から、右に示すように、IKK α はIRF7の上流で作用していると考えられる。

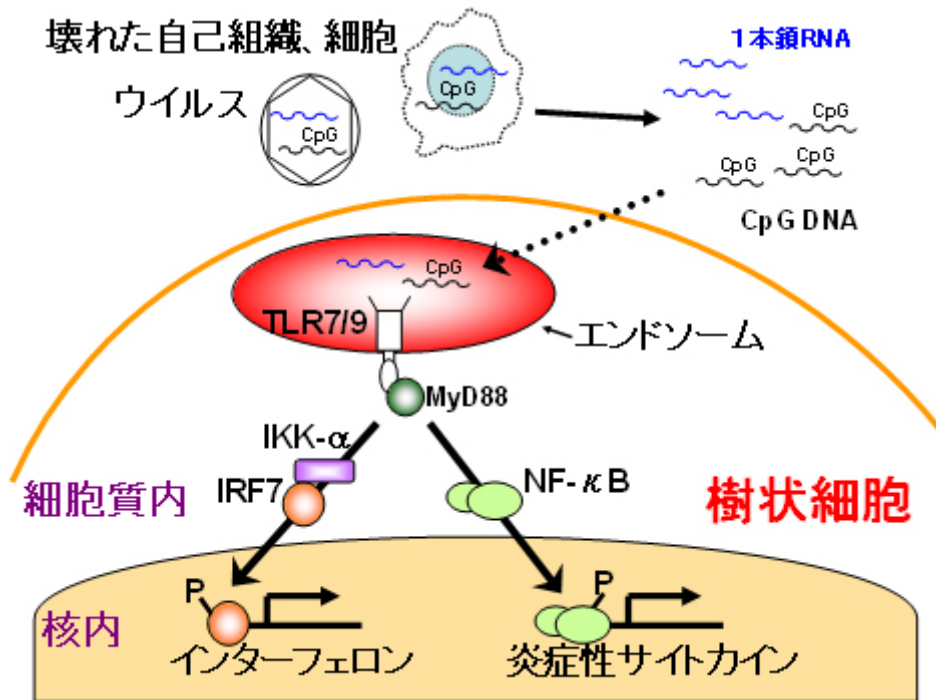


図3 TLR7/9 シグナルにおける IKK α の役割

樹状細胞は、ウイルスあるいは傷害を受けた細胞由来の1本鎖RNAまたはCpG DNAを、エンドソームを介して取り込むと、TLR7/9を介してこれらを認識する。その結果、炎症性サイトカインやIFNを産生する。炎症性サイトカイン産生には、転写因子NF- κ Bのリン酸化が、IFN産生には転写因子IRF-7のリン酸化が必須であることがこれまでに知られていた。今回、IKK α はIFN産生経路に中心的な役割を果たしていることが明らかになった。