

分野：生命科学・医学系 キーワード：全身性自己免疫疾患、自己抗体、RNA 分解酵素、シェーグレン症候群

RNA 分解酵素は、免疫複合体による免疫細胞活性化を増強する

—全身性自己免疫疾患の病態解明や治療薬開発へ—

❖ 研究成果のポイント

- 全身性自己免疫疾患では、免疫複合体*¹による免疫細胞の活性化が病態に関与している
- 本研究により、組織の RNA 分解酵素*²が免疫複合体の免疫活性化作用を高めることが初めて明らかになった
- 本研究に基づき、免疫複合体が関与する全身性自己免疫疾患の病態解明、さらに新たな治療薬の開発につながることを期待される

❖ 概要

大阪大学微生物病研究所／免疫学フロンティア研究センターの内藤遼太研究員、荒瀬尚教授（大阪大学感染症総合教育研究拠点／大阪大学先端モダリティ・ドラッグデリバリーシステム研究センター兼任）らの研究グループは、抗核抗体*³からなる免疫複合体の抗体受容体(Fc 受容体)*⁴を介した免疫細胞の活性化に、組織由来 RNA 分解酵素が重要な役割を担っていることを明らかにしました（図）。

❖ 本研究の背景

全身性自己免疫疾患では RNA 結合タンパク質である U1RNP、Ro/SSA、La/SSB 等の核抗原に対する自己抗体が産生され、その免疫複合体が病態に関与しています。しかし、これらの免疫複合体の機能に組織で産生される RNA 分解酵素がどのように影響するかは、十分に解明されていませんでした。

❖ 本研究の成果

本研究では免疫複合体の免疫刺激作用を、抗体受容体レポーターシステムを用いて解析しました。その結果、U1RNP 免疫複合体では、RNA 分解酵素による RNA の除去で、免疫複合体の免疫活性化作用が減弱しました。しかし、Ro/SSA や La/SSB 免疫複合体では RNA 分解酵素によって RNA が除かれると、自己抗体の結合が増強し、抗体受容体を介して免疫細胞を強く刺激することが判明しました。

❖ 本研究の意義

本研究では RNA 分解酵素によって、免疫複合体による免疫細胞活性化作用が増強することが世界で初めて明らかになりました。これまで RNA 分解酵素は免疫複合体による免疫刺激活性を低下させると考えられており、自己免疫疾患の治療薬として海外で臨床試験が実施されておりますが、患者にどのような免疫複合体が存在するかで RNA 分解酵素薬を使い分ける必要があることが判明しました。本研究は免疫複合体が関与する全身性自己免疫疾患の病態解明及び治療法の開発に大きく貢献することが期待されます。

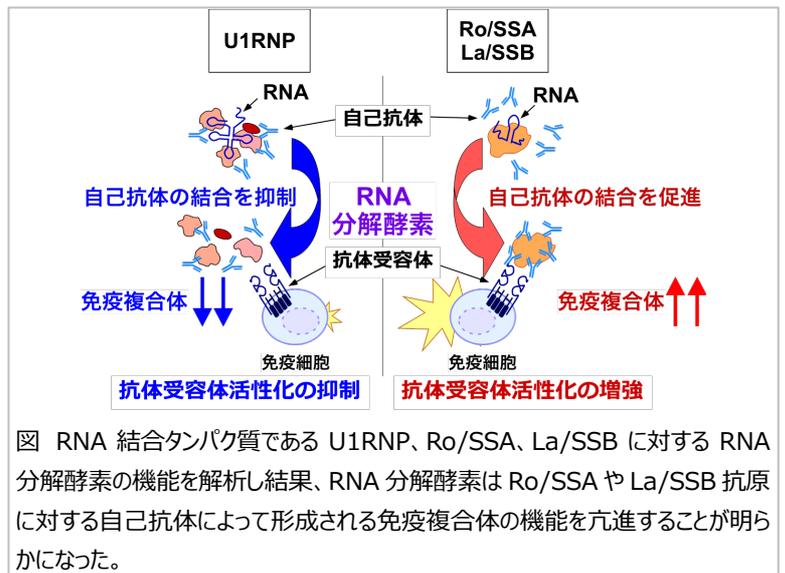


図 RNA 結合タンパク質である U1RNP、Ro/SSA、La/SSB に対する RNA 分解酵素の機能を解析し結果、RNA 分解酵素は Ro/SSA や La/SSB 抗原に対する自己抗体によって形成される免疫複合体の機能を亢進することが明らかになった。

本研究成果は米国科学雑誌 Journal of Clinical Investigation 誌の姉妹紙 **JCI Insight** 誌に掲載されました。（日本時間 7 月 12 日（水）午前 1 時 オンライン掲載）。

研究の解説

❖ 研究の背景

全身性エリテマトーデス等の全身性自己免疫疾患では細胞成分に対する様々な自己抗体（抗核抗体）が出現しますが、病態における役割については不明な点が多く残っています。いくつかの抗核抗体は、U1RNP や Ro/SSA、La/SSB 等の RNA 結合タンパク質と結合して免疫複合体を形成し、それが免疫細胞の発現している抗体受容体を介して免疫細胞を活性化することが病態に関与しております。近年、免疫複合体に含まれる RNA 成分による免疫応答が、全身性自己免疫疾患の病態に関わる可能性が考えられています。そのため、RNA 結合タンパク質から RNA を除去する目的で、海外では RNA 分解酵素が新たな治療薬候補として臨床試験が実施されています。しかし、抗 Ro/SSA 自己抗体を伴うシェーグレン症候群を対象とした臨床試験では、予想に反して RNA 分解酵素が炎症を誘導する可能性が示唆されましたが、そのメカニズムは不明でした。

RNA 含有免疫複合体は免疫細胞からのインターフェロン産生を誘導し、RNA 分解酵素はこの現象を抑制することが示されていました。しかし、ヒト初代免疫細胞を用いたこれらの実験系では RNA 分解酵素が RNA 含有免疫複合体の抗体受容体(Fc 受容体)に与える影響を特異的に評価していませんでした。そこで我々は特異的に免疫複合体による刺激活性を評価する GFP レポーターシステムを開発し、RNA 分解酵素が RNA 含有免疫複合体の抗体受容体に対する刺激活性に与える影響を調べました。

❖ 本研究の内容

抗体受容体の一つである FcγRIIIA を発現するレポーター細胞を用いて、抗核抗体と核抗原からなる免疫複合体の抗体受容体に対する刺激活性を測定しました (図 1)。

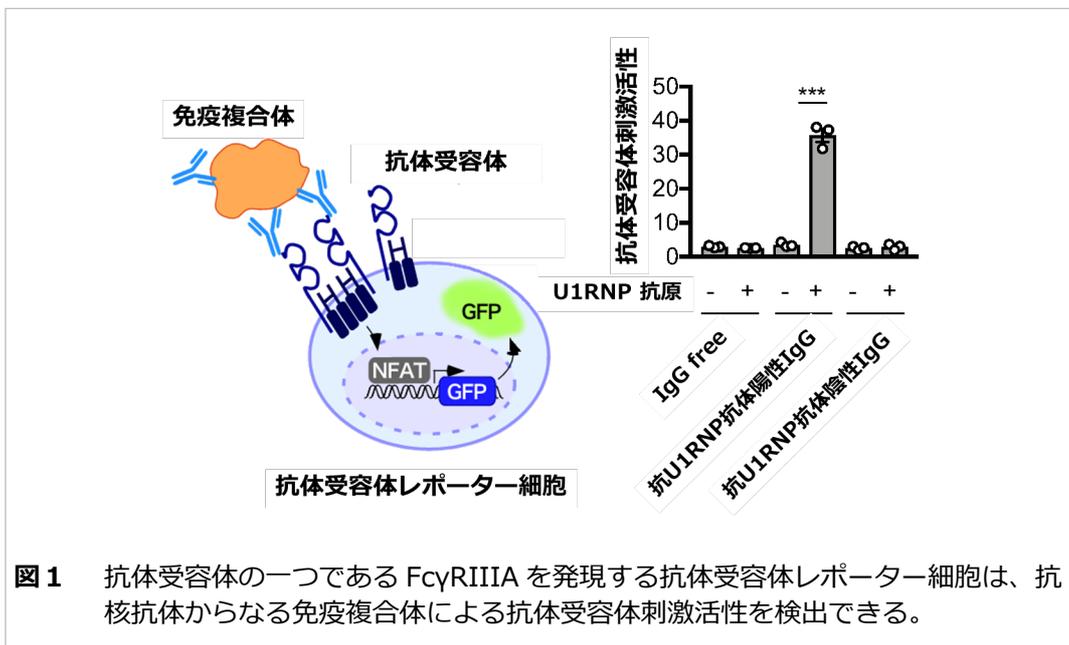
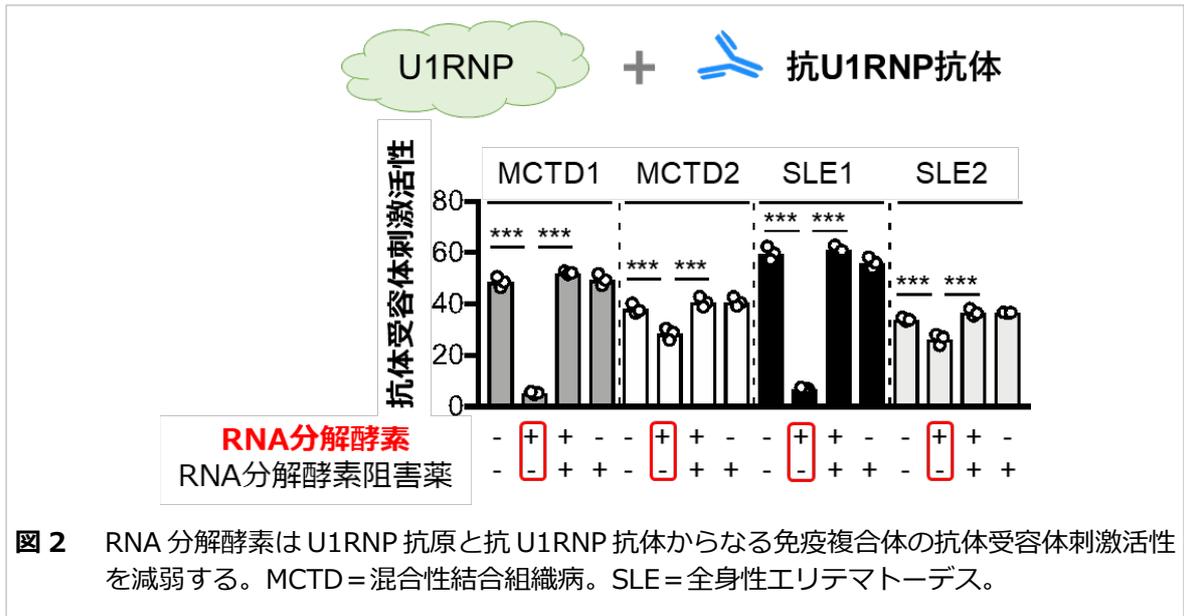
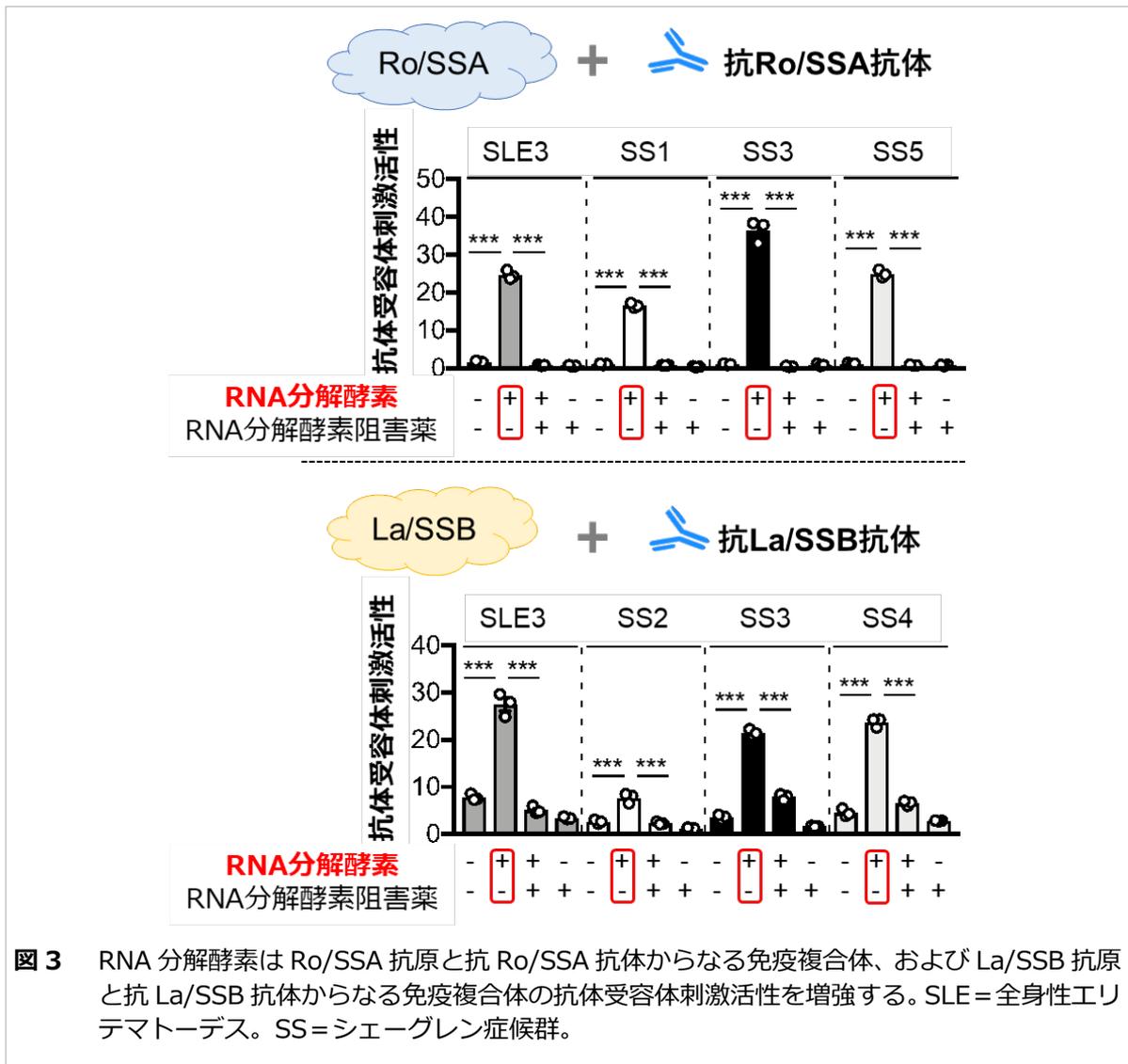


図 1 抗体受容体の一つである FcγRIIIA を発現する抗体受容体レポーター細胞は、抗核抗体からなる免疫複合体による抗体受容体刺激活性を検出できる。

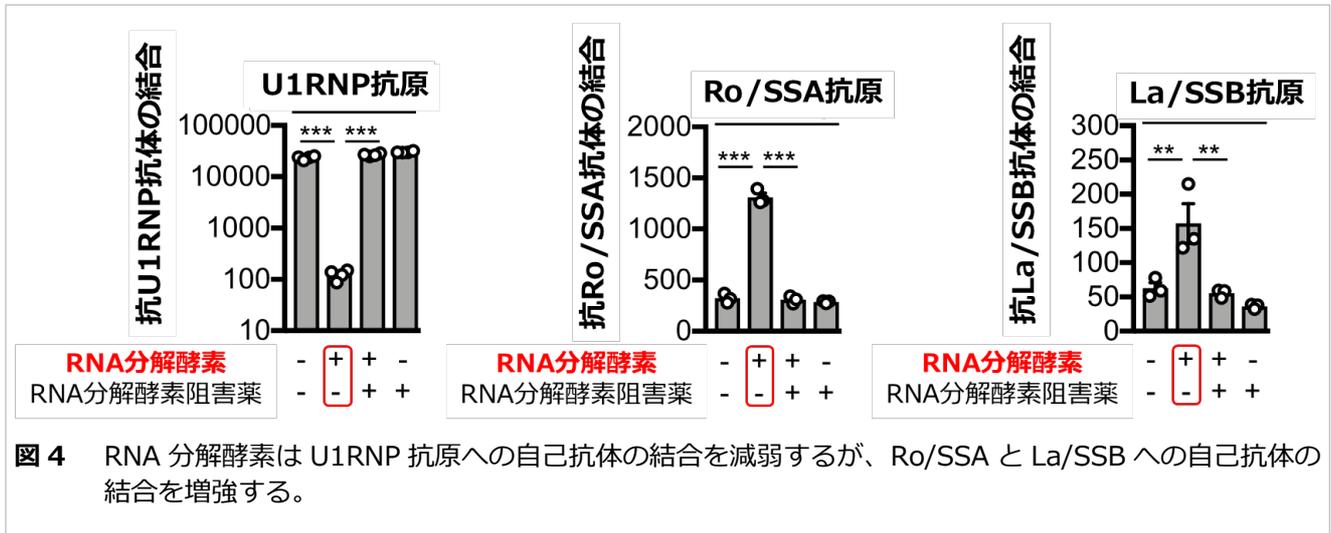
この抗体受容体レポーター細胞を用いて、RNA 分解酵素が RNA 含有免疫複合体の抗体受容体刺激活性に与える影響を調べました。U1RNP 抗原と抗 U1RNP 自己抗体からなる免疫複合体の抗体受容体刺激活性は RNA 分解酵素により減少することが明らかになりました (図 2)。



一方で Ro/SSA 抗原と抗 Ro/SSA 自己抗体からなる免疫複合体と、La/SSB 抗原と抗 La/SSB 自己抗体からなる免疫複合体による抗体受容体刺激活性は RNA 分解酵素により増強することが明らかになりました(図 3)。



さらに、RNA 分解酵素が RNA 含有抗原への自己抗体の結合に与える影響を調べました。RNA 分解酵素は U1RNP 抗原に結合する自己抗体の量を減少させるが、Ro/SSA や La/SSB に結合する自己抗体の量を増加させる事が明らかになりました(図 4)。



以上の結果より、RNA 分解酵素は U1RNP 抗原への自己抗体の結合を低下させることで U1RNP 免疫複合体による Fc 受容体刺激活性を減弱させる一方で、Ro/SSA 抗原や La/SSB 抗原への自己抗体の結合を増加させることで Fc 受容体刺激活性を増強することが判明しました。

❖ **本研究成果が社会に与える影響（本研究成果の意義）**

本研究によって、RNA 分解酵素が Ro/SSA や La/SSB に対する自己免疫応答を増強することが初めて明らかになりました。RNA 分解酵素は有害な細胞外 RNA 成分を除去することで種々の疾患において抗炎症効果をもたらすと期待されていましたが、特定の自己抗体の存在下では自己免疫応答を増悪させる可能性があることが初めて示されました。また本研究は、特定の酵素が、自己抗体の認識部位を露出させ、自己免疫応答を増悪させる可能性を示した重要な知見でもあります。本研究成果は、免疫複合体が関与する全身性自己免疫疾患の病態解明や発症機構のメカニズム解明、さらに RNA 分解酵素を標的にした自己免疫疾患の新たな治療薬の開発に貢献することが期待されます。

❖ **特記事項**

掲載紙：JCI Insight 日本時間 7月12日(水) 午前1時 オンライン掲載

タイトル：“Positive and negative regulation of the Fcγ receptor-stimulatory activity of RNA-containing immune complexes by RNase”

「RNA 分解酵素による RNA 含有免疫複合体の Fcγ受容体刺激活性の正と負の制御」

著者：Ryota Naito, Koichiro Ohmura, Shuhei Higuchi, Wataru Nakai, Masako Kohyama, Tsuneyo Mimori, Akio Morinobu, Hisashi Arase

本研究は、日本学術振興会 (JSPS) 科学研究費補助金、日本医療研究開発機構 (AMED) 免疫アレルギー疾患実用化研究事業の研究支援を受けて実施されました。

❖ **用語解説**

*** 1 : 免疫複合体 (Immune Complexes)**

免疫複合体は抗体と抗原が結合して生じる複合体です。全身性自己免疫疾患では自己抗体と自己抗原からなる免疫複合体が免疫細胞を活性化することで炎症を誘導し、臓器障害を来することが知られています。

*** 2 : RNA 分解酵素 (Ribonuclease, RNase)**

RNA 分解酵素は、ヒトにおいては血管内皮などの組織や様々な免疫細胞が発現しています。炎症や組織傷害によって産生・分泌され、有害な細胞外 RNA 分子のスキャベンジャーとしても機能します。

*** 3 : 抗核抗体 (Antinuclear Antibody, ANA)**

抗核抗体は細胞の核成分に対する自己抗体の総称です。これらの自己抗体は全身性自己免疫疾患で出現し、その診断の指標にも用いられていますが、病態における役割については未だ不明な点が多いです。これら抗体の標的となる核抗原の中には U1RNP 複合体(全身性エリテマトーデス患者に多い)や Ro/SSA、La/SSB のような RNA 結合蛋白 (シェーグレン症候群患者の血清中に多い) が含まれます。

*** 4 : 抗体受容体 (Fcγ受容体, Fcγ receptor, FcγR)**

抗体受容体(FcγR)は免疫グロブリンの一つである IgG の Fc 部分に結合する受容体であり、免疫複合体の受容体と機能して、エフェクター細胞の活性化を調節しています。そのため、様々な自己免疫疾患の病態における抗核抗体の病原性に深く関与しております。