自然免疫関連疾患の病因を解明

腸管での自然免疫系の変化と疾患

自然免疫系は病原体感染早期に炎症を誘導して感染の拡大を防ぐのに対し、獲得免疫系はそれに続く特異的抗体産生に関わり感染予防の機能を果たしている。近年、自然免疫系の発動が獲得免疫系賦活化に必須であることが明らかになり、その重要性が認識されている。

我々は腸管免疫系における自然免疫系発動から獲得免疫能賦活化に至る経路の解析を行い、その制御による新規の免疫関連疾患治療法の開発を目的としている。

新規自然免疫因子Ｎｏｄ２は菌体成分muramyldipeptide（MDP）に応答してNF-kBを産生し、炎症を誘導する。Nod2の異常は炎症性腸疾患であるクローン病と、全身性肉芽腫形成疾患ブラウ症候群を引き起こす。

クローン病とブラウ症候群で認める変異を導入したNod2の機能を、MDP存在下（MDP(+)）と非存在下（MDP(−)）でのNF-kB産生量を指標として検討した（図１）。野生型（wt）のNod2がMDPに応答してNF-kBを数倍増加させるのに対し、クローン病型変異体では増加を認めなかった。ブラウ症候群型変異体では、MDP非存在下でもNF-kB産生量が高かった。以上から病因として、Nod2がクローン病ではMDPに対する応答性を消失し、ブラウ症候群では常時活性化することが判明した。

次に遺伝子変異と構造機能変化を約500種のNod2変異体を用いて解析した（図２）。その結果、Nod2の活性化機構について、MDP非存在下では図２に示したNod2のLRR（Leucine rich repeat）領域が活性化を抑制し、その抑制がMDPにより解除されて、Nod2がNF-kBを産生することを解明した。さらにその抑制には第1から第4のLRRで必要充分であることを示した。また半弧馬蹄形のLRR領域の中で、Nod2の機能消失型変異（赤色）が内側面に集中しているのに対し、機能に影響しないアミノ酸置換（青色）は外側に認めること、リガンド認識に直接関与するのは第6から第11 LRRの内側面（黄色）であることを判定した。その結果これまで報告されてきたクローン病における遺伝子変異の約半数が活性に影響しない単なる多型であることが判り、確定診断に重要な情報が得られた。

今後はリガンド認識機構のアゴニスト、アンタゴニストを用いて、獲得免疫系の制御による免疫関連疾患の治療応用への発展を計画している。

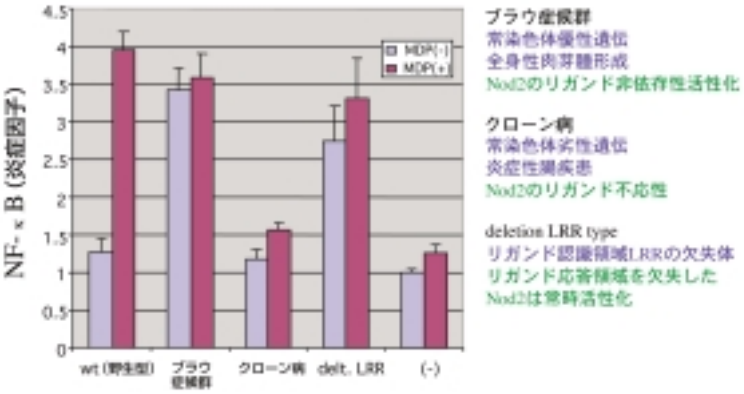

図１　Nod2 関連疾患における機能変化

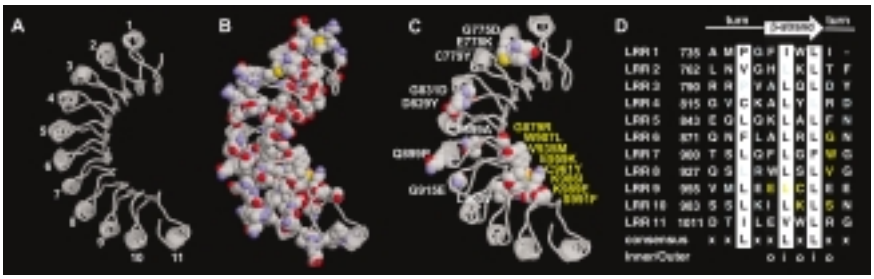

図２　Nod2 LRR 領域の遺伝子解析（関連情報　Fig. 7より転載）

たなべ　つよし
田辺　剛
t.tanabe@aist.go.jp
年齢軸生命工学研究センター

関連情報

● T. Tanabe et.al. : EMBO Journal, vol. 7, No. 23, 1587-1597 (2004).