

免疫難病の発症機構の解明に一つの鍵

- IL-6 の異常産生に関わる分子の発見 -

概要

免疫学フロンティア研究センター(WPI-IFReC)の増田和哉研究員(日本学術振興会)、岸本忠三教授(元大阪大学総長)らの研究グループは、数々の自己免疫疾患の発症機構解明につながる分子を発見しました。

研究の背景

関節リウマチをはじめとして多くの自己免疫疾患では患者の血液中に炎症性サイトカイン IL-6 の顕著な増加(異常産生)が認められます。IL-6 受容体に対する抗体(トシリズマブ、商品名アクテムラ)は現在世界 90 カ国以上で承認され、治療に使われています。この抗体は、IL-6 の信号をブロックすることによりこれら関節リウマチ、若年性特発性関節炎、キャッスルマン病、強皮症、リウマチ様筋痛症、大動脈炎(高安病)など多くの疾患の治療に画期的な効果が発揮されることが報告され、昨年 2012 年 12 月の *New England J. of Medicine* の Editorial には「若年性特発性関節炎の治療に新しい時代が来た」と書かれました。

本研究成果の意義

ここで重要な問題が二つあります。一つ目は何故 IL-6 の異常産生がこれらの病気を引き起こすのか? という問いかけであり、もう一つは何故 IL-6 の異常産生が起こるのか? という問題です。

第一の問いかけは、岸本教授はじめ多くの研究者により、IL-6 が T リンパ球の一つで病気を引き起こすことに直接関わる Th17 を作り出すことに必須の分子であるということに始まる一連の研究でその大要が明らかとなりました。

今回の岸本教授らの論文は、第二の問いかけ「何故 IL-6 の異常産生が起こるのか?」に解答を与えるものです。新しく発見された分子 Arid5a が IL-6 mRNA に結合することを防ぐ化合物の開発は、IL-6 異常産生に起因する炎症性自己免疫疾患の新たな治療薬の開発につながることを期待されます。

掲載論文・雑誌

"Arid5a controls IL-6mRNA stability, which contributes to elevation of IL-6 level in vivo"

「Arid5a は IL-6mRNA の安定性をコントロールし、生体内における IL-6 の上昇に寄与する」

Proceedings of the National Academy of Sciences; (PNAS) オンライン版 2013 年 5 月 13 日

研究の解説

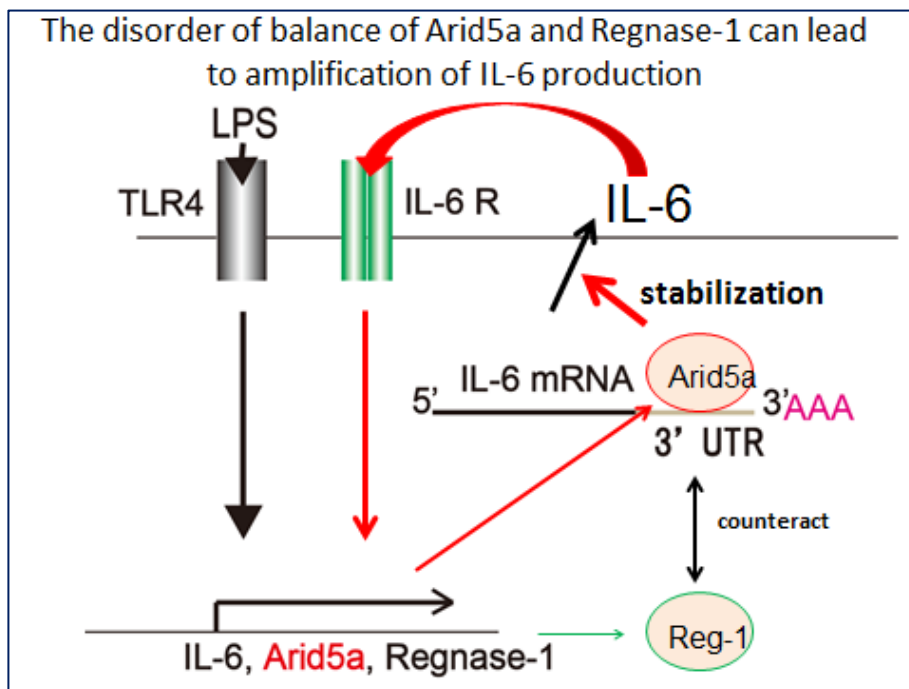
当グループは、IL-6RNA の 3'非翻訳領域に特異的に結合し、この mRNA の分解を防ぐ分子が存在することを発見した。この分子は IL-6 の産生を誘導するシグナルにより同時に誘導され、IL-6RNA が長時間に渡って安定的に存在し、IL-6 の異常産生に関わることを証明した。

この分子「Arid5a」を欠損させたマウスではエンドトキシン投与による IL-6 の異常産生とエンドトキシンショックが起こらないこと、さらに多発性硬化症のマウスモデルにおいて、その発症が抑えられることが認められた。

以前に審良 静男 (IFReC 拠点長)らのグループにより IL-6 mRNA を特異的に破壊する分子 (Regnase-1; 旧名は Zc3h12a)が発見されているが、今回発見された分子は IL-6 mRNA の 3'非翻訳領域で Regnase-1 の作用を拮抗的に阻害することが証明された。

正常状態では IL-6 は作られてもすぐに消し去られることが必要であり、Regnase-1 はその役割を果たしているが、今回発見された Arid5a はこの Regnase-1 の作用を阻害し、IL-6 の異常産生、病気の発症につながる可能性が考えられる。

この分子の産生を抑える化合物、あるいはこの分子が IL-6 mRNA に結合することを防ぐ化合物の開発は IL-6 異常産生に起因する炎症性自己免疫疾患の新たな治療薬の開発につながるであろう。



IL-6 遺伝子の mRNA を安定化させる Arid5a と破壊する Regnase-1 という反対の働きをする分子のバランスが崩れると、IL-6 の異常産生が引き起こされ、数々の自己免疫疾患につながる。