

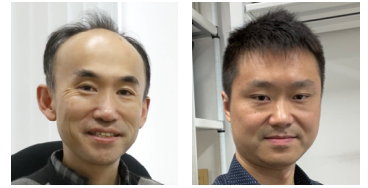


ネオセルフを標的にした自己免疫疾患発症機構の 解明と治療薬開発

免疫学フロンティア研究センター 免疫化学研究室

教授 荒瀬 尚  <https://researchmap.jp/read0187233>

微生物病研究所 免疫化学分野

助教 金暉  <https://researchmap.jp/huijin>

研究の概要

我々はペプチドをT細胞に提示すると考えられてきたHLAクラスII分子が細胞内のアンフォールド蛋白質を細胞外へ輸送するシャペロン様分子として機能すること、さらに、自己抗原とHLAクラスII分子の複合体—ネオセルフが様々な自己免疫疾患で産生される自己抗体の標的になっていることを明らかにしてきた。そこで、本研究では、ネオセルフの機能を解析したところ、自己免疫寛容を破綻させ、自己免疫応答を惹起することが明らかになり、ネオセルフが自己免疫疾患の原因分子の一つであることが明らかになった。

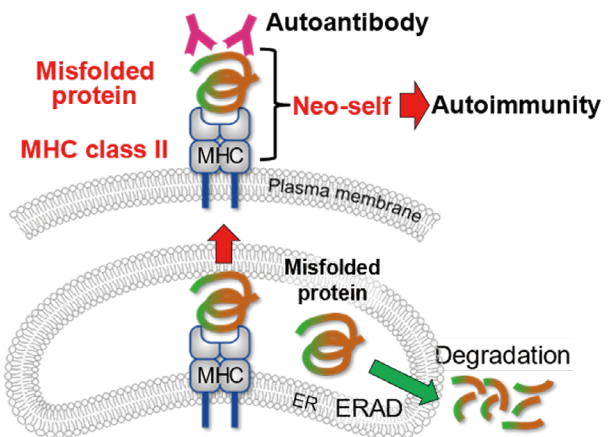
研究の背景と結果

免疫はウイルス等の病原体に対する生体防御システムであるが、何らかの原因で自己の組織や臓器に対する免疫応答が惹起されることで自己免疫疾患が発症する。自己免疫疾患の発症に最も強く影響を与える宿主遺伝子はHLAクラスIIであるが、依然としてHLAクラスIIがどのように疾患発症に与えるかが明らかになっていない。これまで我々はペプチドを提示すると考えられてきたHLAクラスII分子が、ペプチドに加えて細胞内のアンフォールド蛋白質を細胞外へ輸送するシャペロン様分子として機能すること、さらに、輸送された自己抗原とHLAクラスII分子との複合体は、正常分子とは抗原性が異なるネオセルフとして、様々な自己免疫疾患で産生される自己抗体の標的になっていることを明らかにしてきた。そこで、本研究では、HLAクラスII分子によって形成されるネオセルフの病原性について解析した。HLAクラスII分子は特定の免疫細胞に主に発現しており、身体中のほとんどの細胞にはHLAクラスIIは発現していないが、甲状腺組織に対する自己免疫疾患であるバセドウ病では、甲状腺に強い異所性のHLAクラスII分子の発現が認められ、さらに甲状腺刺激ホルモン受容体とHLAクラスII分子とのネオセルフ複合体が形成されていた。さらに、HLAクラスII分子によって形成されたネオセルフには、自己免疫寛容を破綻させて自己抗体の産生させる病原性があることが判明した。以上より、本研究によってネオセルフの形成が自己免疫疾患の発症に関与していることが明らかになった。従って、ネオセルフの形成機構の解明とともに、ネオセルフの形成を阻害することが自己免疫疾患の原因解明や治療薬開発に重要と考えられる。

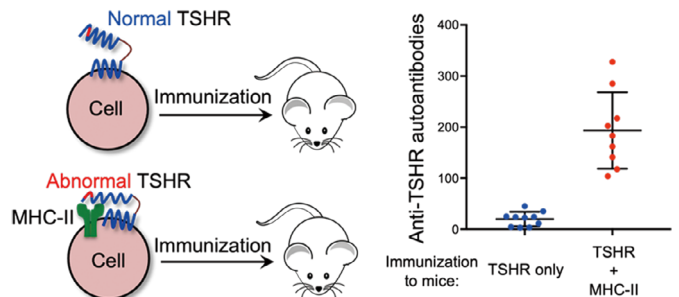
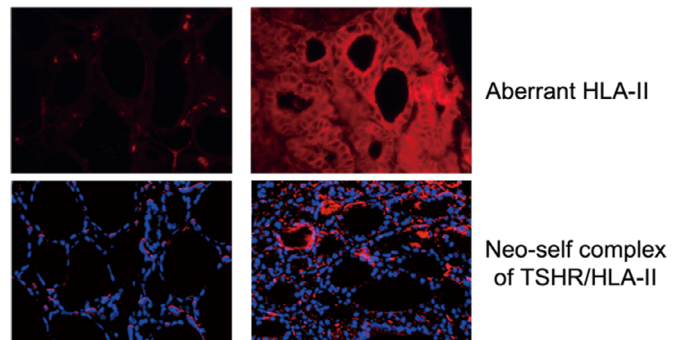
研究の意義と将来展望

本研究により自己抗原・HLAクラスII分子複合体であるネオセルフには、自己寛容を破綻させ自己免疫応答を誘導する病原性があることが初めて明らかになった。したがって、ネオセルフがどのように形成されるかを解明することは、自己免疫疾患の発症原因を解明する上で重要である。現行の自己免疫疾患治療薬は、いずれも対症療法薬であるため、長期間の服用が必要である。本研究により、ネオセルフの形成機構が明らかになれば、ネオセルフを標的として自己免疫疾患の原因を修復する新たなタイプの治療薬開発が期待される。

Neo-self and autoimmunity



Normal thyroid Graves' disease thyroid



特許 特許第6373842B2号

論文 Jin, Hui et al. Abrogation of self-tolerance by misfolded self-antigens complexed with MHC class II molecules. Science Advances. 2022, 8(9): eabj9867. doi: 10.1126/sciadv.abj9867

参考URL <http://immchem.biken.osaka-u.ac.jp>

キーワード 自己免疫疾患、ネオセルフ、HLA