



# 自己免疫疾患の新規治療ターゲット： COMMD3/8複合体

免疫学フロンティア研究センター 免疫応答動態学研究室

教授 鈴木 一博

<https://researchmap.jp/kazuhirosuzuki>


## 研究の概要

我々は、これまでにcopper metabolism MURR1 domain-containing (COMMD) 3とCOMMD8から成るタンパク複合体 (COMMD3/8複合体) を同定し、COMMD3/8複合体がB細胞の移動と液性免疫応答の誘導に重要な役割を果たすことを明らかにした。最近の我々の研究から、代表的な自己免疫疾患である関節リウマチのマウスモデルにおいて、COMMD3/8複合体が病態の進展を促すことが明らかになった。さらに、作用機序が不明であった抗炎症物質セラストロールが、COMMD3/8複合体を阻害することで関節リウマチモデルの病態を改善することが示された。

## 研究の背景と結果

COMMD3/8複合体が液性免疫応答の誘導に重要な役割を果たすことから、我々はCOMMD3/8複合体が自己免疫疾患の病態に関与するのではないかと考えた。この仮説を検証するため、関節リウマチのマウスモデルであるコラーゲン誘発性関節炎においてCOMMD3/8複合体を欠損させたところ、自己抗体の産生が抑制されるのに伴って関節炎の進行が停止することがわかった。このことから、COMMD3/8複合体が関節リウマチの病態に関与することが示唆された。

この知見に基づいて、我々は自己免疫疾患の新たな治療薬の開発を意図して、COMMD3/8複合体を阻害する化合物の同定を試みた。COMMD3/8複合体の機能はCOMMD3とCOMMD8の会合に依存することから、COMMD3とCOMMD8を解離させる化合物をスクリーニングした。その結果、最も活性の高い化合物としてセラストロールを同定した。セラストロールは抗炎症性の生薬ライコウトウの主要な薬効成分と考えられているが、その作用機序は十分に解明されていなかった。

セラストロールとCOMMD3/8複合体の結合様式について解析した結果、セラストロールがCOMMD3のC170と共有結合を形成することでCOMMD3とCOMMD8を解離させることがわかった。また、B細胞の移動、液性免疫応答、コラーゲン誘発性関節炎において、セラストロールがCOMMD3/8複合体を欠損させるのと同様の影響をもたらすことが明らかになった。さらに、COMMD3のC170をアラニンに置換し、セラストロールと結合できなくしたCOMMD3/8複合体の変異体を発現するマウスでは、セラストロールの免疫抑制作用が消失した。これらの結果は、COMMD3/8複合体がセラストロールの主要な標的分子であることを示唆している。

## 研究の意義と将来展望

我々の研究から、COMMD3/8複合体が自己免疫疾患の新たな治療ターゲットになり得ることが示された。また、本研究は、セラストロールがCOMMD3/8複合体を標的分子として抗炎症作用を発揮することを明らかにした点においても有意義である。COMMD3/8複合体の阻害物質としてセラストロールが同定されたことから、セラストロールをリード化合物とするCOMMD3/8複合体の阻害剤の開発が可能になる。したがって、本研究はCOMMD3/8複合体を標的とした自己免疫疾患の新規治療薬の開発に直結するものである。

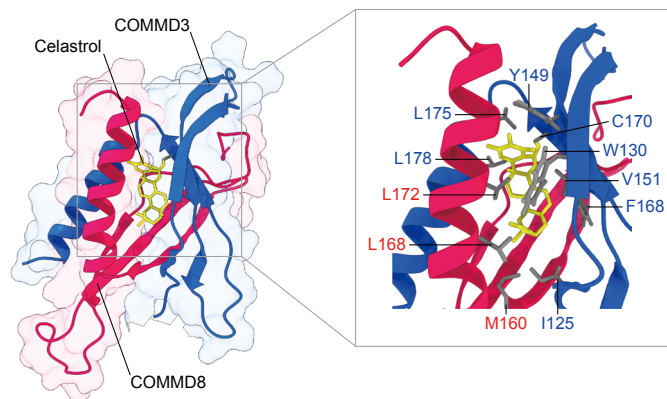


図1：セラストロールとCOMMD3/8複合体の結合様式

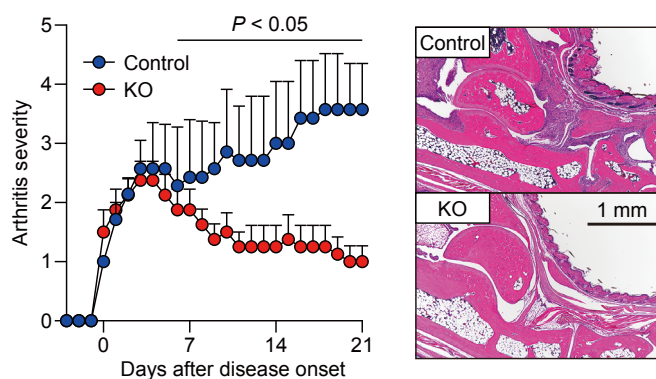


図2：COMMD3/8複合体の欠損による関節炎の改善

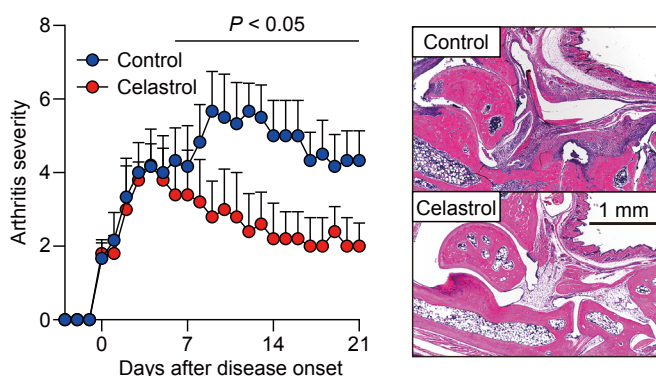


図3：セラストロールによる関節炎の改善

## 特許

## 論文

## 参考URL

## キーワード

Shirai, Taiichiro; Nakai, Akiko; Ando, Emiko et al. Celastrol suppresses humoral immune responses and autoimmunity by targeting the COMMD3/8 complex. *Sci. Immunol.* 2023, 8 (81), eadc9324. doi: 10.1126/sciimmunol.adc9324  
 Nakai, Akiko; Fujimoto, Jun; Miyata, Haruhiko et al. The COMMD3/8 complex determines GRK6 specificity for chemoattractant receptors. *J. Exp. Med.* 2019, 216 (7), 1630-1647. doi: 10.1084/jem.20181494

<https://ird.ifrec.osaka-u.ac.jp>

自己免疫疾患、関節リウマチ、B細胞、COMMD3/8複合体、セラストロール