



「IL-6 による自己免疫疾患の誘導」

（平成 15～19 年度 特別推進研究「サイトカインによる免疫応答制御機構と自己免疫疾患の発症機構」）

所属（当時）・氏名：大阪大学・大学院生命機能研究科・

教授・平野 俊夫

（現所属：大阪大学・学長）

1. 研究期間中の研究成果

・背景：IL-6 がどのように自己免疫疾患を誘導するかを検討することが研究の目的であった。

・研究内容及び成果の概要：過剰な IL-6 信号は非免疫細胞に働いた場合に別のサイトカイン IL-7 の発現を介して関節リウマチに良く似た病態を形成した。逆に、過剰な IL-6 信号が免疫細胞に働いた場合には自己免疫疾患を抑制するように機能した (J. Exp. Med. 2006) (上図)。T 細胞に働けば SOCS3 依存性に TCR 信号を抑制し、樹状細胞に働けば MHC クラス 2 分子や CD86 といった副信号分子の発現を抑制した (J. Immunol. 2004, Immunity 2005, Nat. Immunol. 2006, EMBO J. 2006 など)。

さらに、IL-6 の信号伝達分子 STAT3 からの信号が細胞内亜鉛の恒常性を制御していることを証明した。具体的にはゼブラフィッシュの頭部形成のためのオーガナイザ細胞の移動には STAT3 信号が必須であるが、STAT3 は亜鉛トランスポーター Zip6 の転写を亢進させて細胞内亜鉛濃度を上昇させ、Snail の核移行を亢進させて細胞移動を抑制した (Nature 2004 など)。その後、樹状細胞の活性化に細胞内亜鉛恒常性が関与し (Nat. Immunol. 2006)、肥満細胞の脱顆粒へも関与すること (J. Cell Biol. 2007 など) が証明でき、細胞内で亜鉛がセカンドメッセンジャーとして機能する『亜鉛信号』の概念を示した。

2. 研究期間終了後の効果・効用

・研究期間終了後の取組及び現状：本研究は引き続きクレスト研究として推進された。村上正晃 (大阪大学、准教授) との共同にて炎症の根源とも言うべき『炎症アンプ』が発見された (Immunity 2007, J. Exp. Med. 2011, Cell Reports 2013 など)。さらに、この研究を基盤に MHC クラス 2 にリンクする病気の発症機構を示す『4 ステップモデル』提唱した (Frontier Immunol. 2012)。中枢神経系の血液脳関門での自己反応性 T 細胞の侵入口が重力刺激を起点とした局所神経の活性化で生じることが示された (Cell 2012) (下図)。さらに、この発見から局所神経の活性化と血管の状態変化を『ゲート理論』として提唱した。また、炎症アンプの正の制御遺伝子と標的遺伝子の解析から炎症アンプがヒトの慢性炎症性疾患に関連していることが証明された (Cell Reports 2013, J. Immunol. 2012, Int. Immunol. 2013 など)。

・波及効果：現在、炎症アンプの関連遺伝子を用いて複数の製薬会社と共同で創薬の開発を行い、ゲート理論をもとに精神と免疫反応の関連のメカニズム解析を試みている。

