

令和 4 年 5 月 30 日現在

機関番号：12601

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2021

課題番号：19K17882

研究課題名（和文）アルギニンセンサーGATSL3を介した液性免疫制御機構の解明

研究課題名（英文）Verification of humoral immune regulation mediated by arginine sensor GATSL3

研究代表者

駒井 俊彦（Komai, Toshihiko）

東京大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：50803938

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：全身性エリテマトーデスなどの自己免疫疾患では、mTOR、免疫担当細胞の免疫代謝の亢進が病態形成に関与することが知られ、mTOR阻害薬の臨床試験も試みられている。本課題ではアミノ酸の一つであるアルギニンは液性免疫応答に寄与することに加え、アルギニンの生体内センサーのCastor1の欠損により外来抗原への応答性へ変化を生じ、全身性自己免疫疾患を呈することを初めて見出した。また、Castor1の欠損によりT細胞、B細胞の免疫学的活性に変化が生じ、オートファジーの変化を伴っていた。アルギニンセンサーと自己免疫疾患との関連性の同定は新規創薬の礎となる可能性がある。

研究成果の学術的意義や社会的意義

リウマチ・膠原病疾患はステロイドや広範な免疫を抑制する治療が主体であるが、病気の進行制御が困難であったり、薬剤の有害事象のために治療を継続できないため、病態に即した新しい治療法の開発が期待されている。本研究では、アミノ酸のアルギニンとその生体内センサーCASTOR1に着目し、アルギニンが抗体産生誘導に関与することやCASTOR1の欠損が自己免疫疾患の発症に関与することを見出した。本知見は、アミノ酸のセンシング機構と自己免疫疾患の関連性を示唆し、アミノ酸の量的・質的制御による新しい機序に基づいた病態制御機構の開発へつなげられる礎となる可能性がある。

研究成果の概要（英文）：Enhanced mTOR signaling and immunometabolism is involved in the pathogenesis of autoimmune diseases such as systemic lupus erythematosus (SLE), and clinical trials of mTOR inhibitors for SLE have been conducted. In this research, the involvement of amino acid, arginine, and its cytosolic sensor Castor1 in humoral immune responses, and systemic autoimmunity with altered exogenous antigen responses in Castor1 knockout mice were found. Also, different immunological activities and autophagic status of T cells and B cells from Castor1 knockout mice were found. These findings to imply the association of arginine sensor and humoral immune responses might contribute to drug discovery for systemic autoimmune diseases.

研究分野：臨床免疫学

キーワード：アミノ酸センサー アルギニン 液性免疫 全身性エリテマトーデス mTOR

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

申請者は TLR シグナルの関与する液性免疫応答および SLE のモデルマウスの抑制には、TGF- β 3 と IL-10 との協調的な作用が必要であること、TGF- β 3、IL-10 による哺乳類ラパマイシン標的蛋白質 (mTOR) シグナルおよび細胞代謝の協調的な免疫抑制機構を報告した (Front Immunol. 2018. 9:1364)。RNA シークエンシングによる探索では、TGF- β と IL-10 は TLR 刺激 B 細胞において mTOR シグナル抑制因子である CASTOR1 (旧名 GATSL3) をコードする遺伝子を誘導していることが見出されたが、アルギニンの生体内センサー CASTOR1 の免疫学的役割は不明であり、アルギニンセンサーの免疫学的役割および自己免疫疾患の病態形成への関与の解明は、全身性自己免疫疾患の予防戦略や新規創薬基盤へつなげると考えた。

2. 研究の目的

本研究の目的は、アルギニンの生体内センサー CASTOR1 の免疫学的役割を解明することであり、アミノ酸のセンシングによる液性免疫や自己抗体を産生する自己免疫疾患における役割を明らかにすることである。アミノ酸センシングの液性免疫応答の役割の探索は、自己抗体産生を特徴とする自己免疫疾患において、生体内の外的アミノ酸がその病態形成や治療標的となりえるかを提示する可能性を有する。

3. 研究の方法

本研究では、アルギニンの量的変化およびその生体内センサーの欠損による免疫応答への影響を評価するため以下の検討を行った。

(1) Castor1 欠損 B 細胞ならびに Castor1 欠損マウスのアルギニンに対する反応性の検討
培養条件下におけるアルギニン添加 B 細胞の液性免疫応答、ならびにアルギニン経口負荷による液性免疫応答を野生型と Castor1 欠損型との比較により評価した。

(2) Castor1 欠損マウスの液性免疫応答への影響の検討
Castor1 欠損マウスの自然表現型としての免疫学的変化、T 細胞依存性抗原 NP-KLH、T 細胞非依存性抗原 NP-LPS で免疫した際の液性免疫応答の変化、イミキモド塗布による誘導性ループモデルにおける変化を評価した。

(3) LC3-GFP マウスによる Castor1 とオートファジーの関連の検討
LC3-GFP マウス、LC3-GFP マウスと交配した Castor1 欠損マウスを用いて、Castor1 のオートファジー活性との関連性を評価した。

4. 研究成果

(1) 野生型および Castor1 欠損マウスにおけるアルギニンの B 細胞への影響の検討では、脾臓から単離した TLR4 刺激 B 細胞に IL-10 または TGF- β 3 存在下で、アルギニンおよび Castor1 が B 細胞の抗体産生および遺伝子発現に与える影響を評価し、Castor1 欠損マウス由来の B 細胞では IL-10 と TGF- β 3 による協調的な IgG 産生が阻害されること、TLR4 刺激 B 細胞のアルギニン応答性の IgG 産生ならびに B 細胞活性化に関わる転写因子誘導が抑制されることを見出された。

(2) アルギニン経口負荷試験による in vivo 試験にて、アルギニンの生体内投与による IgM 誘導は Castor1 欠損マウスでは生じないことを明らかとした。さらに、Castor1 欠損マウスは NP-KLH や NP-LPS による外来抗原特異的な免疫応答は減弱し、イミキモドによる誘導性ループとしての病態増悪は明確ではなかったが、Castor1 欠損マウスは自然経過として総 IgG 値が顕著に上昇し、抗 dsDNA 抗体産生、IgG 沈着性の糸球体腎炎を呈することを確認した。

(3) Castor1 欠損マウスで生じた液性免疫異常の背景機序の解明に向けた検討としては、脾細胞における濾胞性 T 細胞や胚中心 B 細胞の形成亢進は明確ではなく、Castor1 欠損マウスループモデルマウスとは異なる液性免疫に関わる細胞集団の活性化が生じていることが想起され、LC3-GFP マウスを用いた検討により、オートファジー亢進を伴う形質芽細胞では Castor1 の発現が高いこと、LC3-GFP マウスと交配した Castor1 欠損マウスの検討を通じてその T 細胞、B 細胞ではオートファジー活性ならびに関連する mTORC1 シグナルが変化していることを明らかとした。上述のように、本研究により Castor1 のアルギニンならびに液性免疫応答制御への役割が明らかとなり、Castor1 により全身性エリテマトーデス様の病態が抑制されていることが明らかとなったことから、今後はヒトの各自己免疫疾患における CASTOR1 の役割につき検討を行い、アミノ酸センシングを介した自己免疫疾患の病態形成の解明を進める。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 楠田岳、駒井俊彦、岡村僚久、藤尾圭志
2. 発表標題 アルギニンおよびアルギニンセンサーによる液性免疫応答への影響
3. 学会等名 第8回JCRベーシックリサーチカンファレンス
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Takeshi Kusuda, Toshihiko Komai, Tomohisa Okamura, Keishi Fujio
2. 発表標題 The functions of Castor1 in humoral immune responses
3. 学会等名 第50回日本免疫学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 楠田岳、駒井俊彦、岡村僚久、藤尾圭志
2. 発表標題 CASTOR1の液性免疫における役割の同定
3. 学会等名 第49回日本臨床免疫学会総会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------