

令和 6 年 10 月 29 日現在

機関番号：82406

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K07791

研究課題名（和文）NF- κ B経路の異常による自己免疫疾患の病態解明研究課題名（英文）Pathophysiology elucidation of NF κ B related autoimmune diseases

研究代表者

森谷 邦彦（Moriya, Kunihiko）

防衛医科大学校（医学教育部医学科進学課程及び専門課程、動物実験施設、共同利用研究施設、病院並びに防衛・小児科学・講師

研究者番号：40646999

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）：周期性発熱、JIA、IBDなどを呈した常染色体顕性RELA異常症を5家系解析した。患者RelA変異タンパク質は、正常なRelAタンパク質に結合し、その機能を阻害することから、優性阻害効果を持つことが判明した。シングルセルRNA解析では、骨髄系樹状細胞と形質細胞様樹状細胞において、TLR7の遺伝子発現が上昇していた。一方、リンパ球や骨髄球細胞では、IRF7やMyD88の遺伝子発現の上昇が認められた。すなわち、優性阻害効果を持つRelA変異タンパク質により、TLR7やIRF7遺伝子の発現を強く誘導されることでI型インターフェロンの亢進をきたし、自己炎症性疾患の発症につながっていると考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

NF- κ B経路とインターフェロン経路の関連は最近注目されているが、マウスモデルでの解析が主だった。今回、世界ではじめて、NF- κ B経路のcanonical経路に関わり、中核として働くRELA分子の異常が、TLR7やIRF7遺伝子の発現に影響し、I型インターフェロンと関連することを証明した。JAK阻害剤など治療への応用につながるのみならず、他のNF- κ B経路に関わる因子とインターフェロン経路の関連が今後注目される。また治療応用としてJAK阻害剤が有用である可能性があるため、効果的な標的治療につながる可能性が高いと考えられる。

研究成果の概要（英文）：Heterozygous germline loss-of-expression and loss-of-function mutations in RELA underlie RELA haploinsufficiency, which results in TNF-dependent chronic mucocutaneous ulceration and autoimmune hematological disorders. We here report six patients from five families with additional autoinflammatory and autoimmune manifestations. Truncated and loss-of-function RELA proteins are expressed in the patients' cells and exert a dominant-negative effect. Enhanced expression of TLR7 and MYD88 mRNA in plasmacytoid dendritic cells (pDCs) and non-pDC myeloid cells results in enhanced TLR7-driven secretion of type I/III interferons (IFNs) and interferon-stimulated gene expression in patient-derived leukocytes. Dominant-negative mutations in RELA thus underlie a novel form of type I interferonopathy with systemic autoinflammatory and autoimmune manifestations due to excessive IFN production, probably triggered by otherwise non-pathogenic TLR ligands

研究分野：免疫病学

キーワード：先天性免疫調節異常症 NF- κ B経路 自己炎症性疾患 I型インターフェロン RelA

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

小児自己免疫疾患の代表的な病因の1つである SLE は全身の臓器に症状を呈しうる疾患で、発症年齢は 10 歳以降が多いが、より若年で発症する例もみられる。遺伝的要因を背景に、ウイルス感染、性ホルモン、紫外線、薬物などの環境要因が加わることで発症すると考えられている。また最近では、死滅した自己細胞から遊離した DNA や RNA の処理を担う自然免疫系に異常があり、それにより Type I IFN が亢進し、そのことが自己抗体を産生させることが判明し、自己免疫疾患の発症機序に自然免疫が関与することが注目されている。家族性の発症がみられることから、遺伝学的関与が示唆されその発症に関わる分子については近年解明されてきているが未だ不十分である。本研究では、若年発症 SLE 患者より、末梢血検体より DNA を抽出し、原因遺伝子候補の特定と病態への関与を明らかにする。これまでの研究成果より、特に *RelA* 遺伝子に注目して研究をすすめる。応募者は、小児 SLE 患者と家族について全エクソームシーケンス解析を行った結果、5 人の患者 (3 家系) において、発症者特異的に *RelA* のヘテロ変異を見いだした。

NF- κ B レポーターアッセイの結果によりこの変異はドミナントネガティブに働くことを証明した。*RelA* ドミナントネガティブ変異による疾患は世界ではじめての報告である。また興味深いことに全患者において Type I IFN の亢進を確認した (図 2)。*RelA* のヘテロ変異で発症することから SLE の中に相当数の *RelA* 変異を有する患者が存在すると考えられ、またドミナントネガティブ効果の程度によって表現型が多彩である可能性も考えられる。そこで、多くの変異を明らかにすることにより、「Rel-opathy」の疾患概念を確立する。

2. 研究の目的

これまでの研究で見いだしたドミナントネガティブ変異による *RelA* 異常症において、近年 SLE で注目されている Type I IFN の亢進が認めれた。*RelA* は、NF- κ B 経路の古典的経路における重要な分子であり、マウスを用いた研究は多数行われているが、ヒトにおける *RelA* の役割は不明な点も多い。*RelA* 異常症と Type I IFN の関連を明らかにするとともに疾患概念を確立し、「ヒトにおける *RelA* の役割の解明」を目指すことを目的とする。

3. 研究の方法

1) 検体の集積：応募者の所属する東北大学小児科血液、免疫グループと密接な連携をとっている宮城県立こども病院総合診療科(リウマチ科)や東北大学リウマチ科と協力し、幼児期発症も含む若年発症 SLE の症例の中から保護者の書面による同意が得られた症例について、患者末梢血の採取を行い、DNA を抽出する。宮城県を含む東北 6 県においては、小児 SLE を専門的に診断・治療出来る施設は限られており、ほとんどの症例が宮城県立こども病院総合診療科に紹介されてくるといっても過言でなく、関連学会や研究会でアピールすることで、さらに効率よく患者検体の収集が可能になると考えられる。このような地理的要因も非常に研究を遂行する上で有利である。これらの患者検体を用いて、*RelA* 遺伝子変異や既知の自己免疫・自己炎症症候群の原因遺伝子変異を持つ症例がないかを確認する。

2) 患者由来 *RelA* 遺伝子変異の機能解析：これまでにすでにウェスタンブロットティング、レポーターアッセイなどのセットアップはすんでおり、変異体と患者サンプルを用いて機能解析を行う。

3) IFN signature の検討:図 2 と同様に患者サンプルにおける IFN signature を qPCR と ELISA 法で検討する。

4) RelA 異常と IFN signature の検討 : *RelA* の変異体や WT を HEK-T 細胞 (*RelA* をノックアウトした HEK-T 細胞を樹立済み) に導入し、IFN- γ 下でのプロモーター活性を測定し、ドミナントネガティブ変異による *RelA* 異常と IFN signature の関係を明らかにする。ドミナントネガティブ変異による *RelA* 異常症と Type I IFN の関連を明らかにする。

4 . 研究成果

易感染性はなく、周期性発熱、JIA、IBDなどを呈し、より重症の常染色体顕性 RELA 異常症を 5 家系解析、発見した。これらの家系の RelA 変異タンパク質は、正常な RelA タンパク質に結合することでその機能を阻害することから、優性阻害効果を持つことが判明した。次に患者の白血球を検討したところ、I 型 IFN 過剰の特徴を示し、既知の I 型インターフェロン症と同様の病態が示唆された。また、患者白血球を用いてシングルセル RNA シークエンス解析を行うと、患者の骨髄系樹状細胞 (mDC) と形質細胞様樹状細胞 (pDC) において、TLR7 の遺伝子発現が上昇していることが判明した。一方、リンパ球や骨髄球細胞では、IRF7 や MyD88 の遺伝子発現の上昇が認められた。すなわち、優性阻害効果を持つ RelA 変異タンパク質により、TLR7 や IRF7 遺伝子の発現を強く誘導されることで I 型インターフェロンの亢進をきたし、自己炎症性疾患の発症につながっていると考えられた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計12件（うち査読付論文 12件／うち国際共著 6件／うちオープンアクセス 8件）

1. 著者名 Martin-Fernandez Marta, Buta Sofija, Le Voyer Tom, Li Zhi, Dynesen Lasse Toftdal, Vuillier Françoise, Franklin Lina, Ailal Fatima, Muglia, Benhsaien Ibtihal, Moriya Kunihiko, Bousfiha Aziz, Casanova Jean-Laurent, Bustamante Jacinta, Bogunovic Dusan	4. 巻 219
2. 論文標題 A partial form of inherited human USP18 deficiency underlies infection and inflammation	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Experimental Medicine	6. 最初と最後の頁 e20211273
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1084/jem.20211273	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 該当する
1. 著者名 Yoshida Taro, Moriya Kunihiko, Oikawa Keisuke, Miura Shoko, Asakura Yoshiko, Tanifuji Sachiko, Kusano Shuji, Endo Mikiya, Akasaka Manami	4. 巻 10
2. 論文標題 Case report: Cerebellar swelling and hydrocephalus in familial hemophagocytic lymphohistiocytosis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Frontiers in Pediatrics	6. 最初と最後の頁 1051623
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fped.2022.1051623	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Nakano Tomohiro, Sasahara Yoji, Kikuchi Atsuo, Moriya Kunihiko, Niizuma Hidetaka, Niihori Tetsuya, Shirota Matsuyuki, Funayama Ryo, Nakayama Keiko, Aoki Yoko, Kure Shigeo	4. 巻 59
2. 論文標題 Novel <i>P</i> OLE mutations identified in patients with IMAGE-1 syndrome cause aberrant subcellular localisation and protein degradation in the nucleus	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Medical Genetics	6. 最初と最後の頁 1116 ~ 1122
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/jmedgenet-2021-108300	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Irie Masahiro, Katayama Saori, Moriya Kunihiko, Niizuma Hidetaka, Suzuki Nobu, Saito-Nanjo Yuka, Onuma Masae, Ikeda Junji, Kato Motohiro, Takita Junko, Maeda Miho, Aoki Yoko, Imaizumi Masue, Sasahara Yoji	4. 巻 117
2. 論文標題 Reduced-intensity conditioning is effective for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in infants with MECOM-associated syndrome	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 International Journal of Hematology	6. 最初と最後の頁 598 ~ 606
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12185-022-03505-7	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Moriya Kunihiko, Imamura Toshihiko, Kaino Akira, Okamoto Kenji, Yokoyama Norihumi, Uemura Suguru, Usami Ikuya, Hama Asahito, Moriya Saito Akiko, Sato Atsushi, Sasahara Yoji, Suenobu Souichi, Horibe Keizo, Hara Junichi, Japan Association of Childhood Leukemia Study Group (JACLS)	4. 巻 196
2. 論文標題 The incidence of symptomatic osteonecrosis is similar between Japanese children and children in Western countries with acute lymphoblastic leukaemia treated with a Berlin Frankfurt Münster (BFM)95 based protocol	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 British Journal of Haematology	6. 最初と最後の頁 1257 ~ 1261
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/bjh.17988	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Sai Miyu, Moriya Kunihiko, Kaino Akira, Suzuki Tasuku, Katayama Saori, Aoki Hidekazu, Sasahara Yoji	4. 巻 45
2. 論文標題 Stage M Infantile Neuroblastoma With Involvement of Falx Cerebri: Case Report and Literature Review	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Pediatric Hematology/Oncology	6. 最初と最後の頁 220 ~ 222
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/MPH.0000000000002548	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Totsune E, Nakano T, Moriya K, Sato D, Suzuki D, Miura A, Katayama S, Niizuma H, Kanno J, van Zelm MC, Imai K, Kanegane H, Sasahara Y, Kure S.	4. 巻 Apr 12
2. 論文標題 Case Report: Infantile-Onset Fulminant Type 1 Diabetes Mellitus Caused by Novel Compound Heterozygous LRBA Variants	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Front Immunol .	6. 最初と最後の頁 677572-677590
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fimmu.2021.677572.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Sato D, Moriya K, Nakano T, Miyagawa C, Katayama S, Niizuma H, Sasahara Y, Kure S.	4. 巻 196(5)
2. 論文標題 Refractory T-cell/histiocyte-rich large B-cell lymphoma in a patient with ataxia-telangiectasia caused by novel compound heterozygous variants in ATM	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Int J Hematol.	6. 最初と最後の頁 1257-1261
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12185-021-03203-w.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Nishimura S, Kobayashi Y, Ohnishi H, Moriya K, Tsumura M, Sakata S, Mizoguchi Y, Takada H, Kato Z, Sancho-Shimizu V, Picard C, Irani SR, Ohara O, Casanova JL, Puel A, Ishikawa N, Okada S, Kobayashi M.	4. 巻 41(1)
2. 論文標題 IRAK4 Deficiency Presenting with Anti-NMDAR Encephalitis and HHV6 Reactivation	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Clin Immunol.	6. 最初と最後の頁 125-135.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10875-020-00885-5.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Levy R, Langlais D, Rapaport F, Moriya K, Markle J, Lim AI, Ogishi M, Yang R, Pelham S, Emam M, Migaud M, Deswarte C, Habib T, Saraiva LR, Moussa EA, Guennoun A, Boisson B, Belkaya S, Martinez-Barricarte R, Rosain J, Casanova JL, Puel A.	4. 巻 131(17)
2. 論文標題 Inherited human c-Rel deficiency disrupts myeloid and lymphoid immunity to multiple infectious agents	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Clin Invest	6. 最初と最後の頁 677572-677590
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1172/JCI150143.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Neehus AL, Moriya K, Ikinciogullari A, Casanova JL, Puel A, Bustamante J.	4. 巻 218(9):e20210501.
2. 論文標題 Impaired respiratory burst contributes to infections in PKC δ -deficient patients	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Exp Med.	6. 最初と最後の頁 677572-677590
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1084/jem.20210501.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Moriya Kunihiko, Nakano Tomohiro, Honda Yoshitaka, Tsumura Miyuki, Ogishi Masato, Sonoda Motoshi, Nishitani-Isa Masahiko, Uchida Takashi, Hbibi Mohamed, Mizoguchi Yoko, Ishimura Masataka, Izawa Kazushi, Puel Anne, Casanova Jean-Laurent, Nishikomori Ryuta, Ohga Shouichi, Okada Satoshi, Sasahara Yoji, Kure Shigeo	4. 巻 220
2. 論文標題 Human RELA dominant-negative mutations underlie type I interferonopathy with autoinflammation and autoimmunity	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Experimental Medicine	6. 最初と最後の頁 1-15
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1084/jem.20212276	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計4件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 森谷 邦彦
2. 発表標題 NF- B経路の異常による免疫調節障害
3. 学会等名 第11回中四国免疫不全症研究会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 森谷邦彦, 中野智太, 本田吉孝, 園田素史, 津村弥来, 石村匡崇, 内田崇, 角田文彦, 虻川大樹, 井澤 和司, 八角高裕, 岡田賢, 笹原洋二, 呉繁夫
2. 発表標題 Dominant negative RelA mutation causes autoinflammatory and autoimmune disorders
3. 学会等名 第5回日本免疫不全・自己炎症学会総会・学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 森谷邦彦, 中野智太, 本田吉孝, 園田素史, 津村弥来, 石村匡崇, 内田崇, 角田文彦, 虻川大樹, 井澤 和司, 八角高裕, 岡田賢, 笹原洋二, 呉繁夫
2. 発表標題 Dominant negative RelA mutation causes autoinflammatory and autoimmune disorders
3. 学会等名 第124回日本小児科学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 森谷邦彦, 中野智太, 本田吉孝, 園田素史, 津村弥来, 石村匡崇, 内田崇, 角田文彦, 虻川大樹, 井澤 和司, 八角高裕, 岡田賢, 笹原洋二, 呉繁夫
2. 発表標題 Dominant negative RelA mutation causes autoinflammatory and autoimmune disorders
3. 学会等名 日本人類遺伝学会第66回大会
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
---------	---------