

脂質が自己免疫性皮膚疾患を制御する仕組みを解明

令和 7 年 12 月 24 日

かずさ DNA 研究所は、免疫細胞にある ROR γ t というタンパク質に脂質が結合するのを防ぐことで、自己免疫疾患の一つである乾癬（かんせん）の症状が顕著に抑えられることを明らかにしました。

近年、代謝と免疫のつながりを解き明かす「イムノメタボリズム」という研究分野が注目されています。中でも、免疫細胞のひとつである Th17 細胞が乾癬や多発性硬化症などの自己免疫疾患^{*1}に関わることが報告されていますが、そのメカニズムはまだ十分に解明されていません。



私たちはこれまでに、Th17 細胞にある ROR γ t^{*2} というタンパク質に脂質が結合することで自己免疫疾患が誘導されることを報告してきました。今回、ROR γ t に脂質が結合しない状態を作り、その影響を調べました。その結果、脂質が結合できない場合には Th17 細胞の働きが弱まり、乾癬^{*3}の症状が大きく抑えられることがわかりました。一方、多発性硬化症では症状の抑制は見られず、疾患ごとに Th17 細胞の働き方が異なることも明らかになりました。

今回の研究により、脂質に関わる免疫のメカニズムの一端が示され、自己免疫疾患の理解や新たな治療法の開発につながることが期待されます。

論文名：The ROR γ t ligand-binding domain controls the pathogenicity of IL-17A-producing cells differently in autoimmune diseases of the skin and CNS

掲載誌：*Cell reports*

著者：Keisuke Miyako, Toshio Kanno, Takeru Endo, Souta, Yoshida, Yukie Iwao, Keiko Nakano, Arisa Ito, Satoru Yokoyama, Hikari K. Asou, Kazuko Yamada, Takaharu Kimura, Manabu Nakayama, Osamu Ohara and Yusuke Endo

研究費：研究は下記の助成を受けて実施いたしました。

（公財）かずさ DNA 研究所研究補助金、科学研究費補助金（B）#20H03455・
#24K02246、挑戦的研究（探索的）#20K21618・#24K22064、革新的研究領域
（A）#23H04794、若手研究者支援 #21K15476・#23K14552、AMED-CREST

問い合わせ先

＜研究に関すること＞

かずさDNA研究所 先端研究開発部 オミックス医科学研究室 室長

遠藤 裕介（えんどう ゆうすけ）

TEL : 0438-52-3958

E-mail : endo@kazusa.or.jp

＜報道に関すること＞

かずさDNA研究所 広報・教育支援グループ

TEL : 0438-52-3930

E-mail : kdri-kouhou@kazusa.or.jp

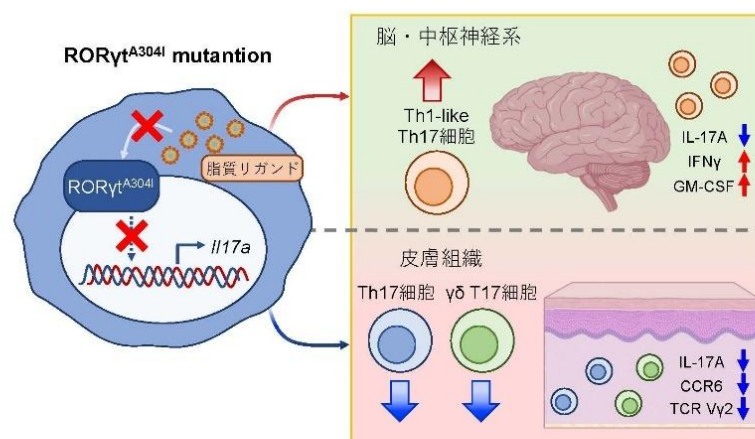
1. 背景

これまでに生活習慣病や自己免疫疾患といった病気に体の代謝や免疫が関与していることが明らかとなり、細胞の代謝システムと免疫システムを研究する「イムノメタボリズム」という分野が注目されています。近年の研究では、免疫システムを担うヘルパーCD4T細胞^{*4}のなかで、Th17細胞がIL-17Aというサイトカインを産生して多発性硬化症や乾癬をはじめとする様々な自己免疫疾患を誘導することが報告されていますが、未だにメカニズムの解明には至っていません。私たちのこれまでの研究から、Th17細胞がもつROR γ tという分子のリガンド結合ドメイン構造^{*5}に脂質が結合することで機能することが分かっていました。例えば、Th17細胞は肥満環境において自己免疫疾患を誘導しやすくなるだけでなく、特定の脂質を減少させることで抑制することが明らかとなっていました。そこで、このROR γ tという分子に脂質が結合できないようにすることで、自己免疫疾患を治療できないかと考えました。本研究では、Th17細胞のもつROR γ tと脂質の相互作用に着目し、自己免疫疾患の病態の制御メカニズムを明らかにすることを目的に研究を行いました。

2. 研究成果の概要

- ROR γ tのリガンド結合ドメインの304番目のアミノ酸であるアラニンをイソロイシンに変化した（ROR γ t^{A304I}）細胞はTh17細胞の機能を抑制できることを発見しました。

- この RORγt^{A304I} を有する Th17 細胞は Th17 細胞の病原性を増強するいくつかの脂質と結合できないことがわかりました。
- 脂質と結合できない RORγt^{A304I} を発現する T 細胞が、皮膚の慢性の自己免疫疾患である乾癬の病態を顕著に抑制することを明らかにしました。
- 脂質と結合できない RORγt^{A304I} を発現する T 細胞は、多発性硬化症のモデルである実験的自己免疫性脳脊髄炎（EAE ; Experimental Autoimmune Encephalomyelitis）^{*6} の病態を抑制できないことを発見しました。
- 多発性硬化症のモデルである実験的自己免疫性脳脊髄炎では、RORγt^{A304I} を発現する Th17 細胞から、より病態を増悪させる IFNγ というサイトカインを産生することが判明しました。



図：RORγtと脂質リガンドが制御する自己免疫疾患

RORγtは脂質などのリガンドと結合することでTh17細胞などの機能を制御する。304番目のアミノ酸をアラニンからイソロイシンに変化させるとIL-17Aの産生低下などTh17細胞の機能が抑制されたため、慢性皮膚炎症の乾癬は改善した。しかし、多発性硬化症のモデルであるEAE病態は炎症性のサイトカインの分泌によって改善せず、自己免疫疾患の種類や症状によって異なる制御を示した。

3. 期待されること

今回の研究から、脂質と Th17 細胞が持つ RORγt という分子の結合を阻害することが、自己免疫疾患を引き起こす Th17 細胞の制御に重要であることが明らかになりました。また、Th17 細胞に関わる自己免疫疾患では、疾患ごとに異なるメカニズムが働く可能性も示されました。こうした知見は、Th17 細胞を標的とした自己免疫疾患の治療において、疾患ごとの選択性や治療効果の評価に役立つことが期待されます。

今回の研究により、脂質と RORγt の結合を介した免疫メカニズムの一端が明らかとなり、自己免疫疾患の理解や新たな治療法の開発につながることを期待されます。

用語解説

*1 自己免疫疾患：

免疫システムは体内に侵入した様々な異物を認識し排除するための機能である。この機能が正常に働かず自身の正常な細胞や組織にも過剰に反応を起こし、全身から臓器特異的なものまで様々な症状を起こす疾患を指す。遺伝的な要因に加えて、喫煙、ホルモンバランス、ウイルス感染など複数の環境要因が重なることで発症すると考えられている。

*2 RORyt：

RORyt は Th17 細胞の主要な転写因子として機能する。また、体内には RORyt をもつほかの細胞が存在し、これらはリンパ節の形成や概日リズムといった生体内の恒常性の維持を担っている。また、RORyt の阻害薬は自己免疫疾患の治療への応用が期待されている。

*3 乾癬：

全身の皮膚に炎症を生じる慢性の炎症性皮膚疾患の一つです。乾癬は「紅斑」と呼ばれる皮膚の赤みと、「鱗屑」と呼ばれる白色のかさぶたなどの症状を示し、症状の軽快と悪化を繰り返します。原因の一つとして、Th17 細胞が分泌する IL-17A が皮膚の細胞を刺激することで症状を引き起こすと言われている。

*4 ヘルパー C D4 T 細胞：

T 細胞は白血球の 1 種で、一般的にリンパ球と呼ばれるものに分類される。T 細胞はいくつか種類が存在し、その中でもヘルパー T 細胞は IL-17A や IFN γ などのサイトカインと呼ばれる液性因子を分泌し、ほかの細胞の働きを補助することで免疫システムを維持している。

*5 リガンド結合ドメイン構造：

RORyt のもつ構造の一つであり、リガンドと呼ばれる様々な分子が結合することで、Th17 細胞の機能を調節する。リガンドはまだ全て解明されていないが、脂肪酸やコレステロールなど特定の脂質が同定されている。

*6 実験的自己免疫性脳脊髄炎（EAE ; Experimental Autoimmune Encephalomyelitis）：

EAE は、自己免疫疾患である多発性硬化症と多くの類似点をもつ動物モデルであり、病気の研究やさまざまな治療薬の開発に利用されてきました。この動物モデルは、中枢神経系の組織由来のタンパク質抗原で免疫を誘導することで慢性的な炎症を引き起こす。