

【タイトル】

新たな補体制御因子の発見

—補体制御因子 CTRP6 は関節炎治療に有効—



【発表論文】

CTRP6 is an endogenous complement regulator that can effectively treats induced arthritis

【著者】

Masanori A. Murayama^{1,2,3,4}, Shigeru Kakuta², Asuka Inoue⁵, Naoto Umeda⁵, Tomo Yonezawa^{1,6}, Takumi Maruhashi^{1,2}, Koichiro Tateishi⁷, Harumichi Ishigame², Rikio Yabe^{1,2,8}, Satoshi Ikeda², Akimasa Seno^{1,2,3}, Hsi-Hua Chi¹, Yuriko Hashiguchi¹, Riho Kurata^{1,6}, Takuya Tada², Sachiko Kubo^{1,2}, Nozomi Sato², Yang Liu², Masahira Hattori³, Shinobu Saijo^{1,8}, Misao Matsushita¹⁰, Teizo Fujita⁹, Takayuki Sumida⁶ and Yoichiro Iwakura^{1,2,3,4,8}

(1:東京理科大学生命医科学研究所ヒト疾患モデル研究センター, 2:東京大学医科学研究所システム疾患モデル研究センター, 3:東京大学大学院新領域研究科情報生命科学専攻, 4:CREST、科学技術振興機構, 5:筑波大学医学医療系, 6:国立成育医療センター研究所, 7:東海大学工学部応用化学, 8:千葉大学真菌医学研究センター, 9:福島県立総合衛生学院)

【発表雑誌】

Nature Communications

【背景】

関節リウマチは関節の変形や骨破壊が特徴的な自己免疫疾患で、我国には 70 万人、世界では 500 万人以上の患者がいることがわかっています。近年、医科学研究の成果の一つとして、関節リウマチの治療法は大きく進歩し、所謂生物学的製剤とよばれる新しい治療薬がいくつも開発されております。しかしながら、これらの治療薬は必ずしも全ての患者さんに対して有効ではないことから、更なる治療薬の開発が望まれております。私たちの研究グループは、これまで関節リウマチモデルマウスを作製し、これらのマウスを用いてその発症機構を解析してきました (Iwakura et al., Science, 1991; Horai et al., J. Exp. Med., 2000)。この中で、CTRP6 (遺伝子名: *Clqtnf6*) とよばれる蛋白質が関節炎発症マウス

の関節で強く発現していることを見出しました。そこで、この蛋白質の関節炎発症に於ける役割を調べるために、この蛋白質を欠損したマウス、あるいは過剰に産生するトランスジェニックマウスを作製し、関節炎の発症に対する影響を検討しました。

【研究成果】

私達は、CTRP6 欠損マウス、あるいはトランスジェニックマウスを関節の構成成分である 2 型コラーゲンで免疫し、実験的に関節炎を誘導しました。その結果、野生型マウスに比べ CTRP6 の欠損によって関節炎が増悪化する一方、CTRP6 が豊富に存在するトランスジェニックマウスでは関節炎が抑制されることわかりました。また、関節リウマチ患者では補体系と呼ばれる免疫経路が活性化していることが知られていますが、CTRP6 欠損マウスではこの補体経路が活性化しやすいことを見つけました。一連の解析の結果、CTRP6 は補体活性化経路の 1 つである第二経路を特異的に制御することで関節炎を抑制していることが明らかとなりました。実際、2 型コラーゲンで関節炎を誘導したマウスに CTRP6 を投与すると、関節炎を治療できることが分かりました。これらの結果から、関節炎を誘導した場合、生体は自己防衛反応の一つとして内在性の CTRP6 の産生を誘導しますが、それだけでは発症を抑えきれず、外から CTRP6 をさらに追加することによって、発症が抑えられることが分かります。また、マウスだけでなく、関節リウマチの患者においても、滑膜細胞から CTRP6 が産生されていることから、CTRP6 は人の関節リウマチの治療にも有効であることが考えられます。

【今後の展望】

近年、補体第二経路は関節リウマチだけでなく、多発性硬化症や腎炎、全身性エリテマトーデス、乾癬、糖尿病など多くの炎症性疾患に関与していることが解ってきました。本研究では CTRP6 が自己免疫性の関節炎に対して有効的な治療効果を持つだけでなく、多発性硬化症などの疾患においても重要な役割を果たしていることを疾患モデルを用いて示しました。CTRP6 は 3 つある補体活性化経路のうち第二経路のみを特異的に制御することから、CTRP6 を投与しても細菌や真菌に感染し易くなるような副作用が少ないことが予想されます。また、第二経路の最初の反応を阻害するため、他の補体成分を標的とした治療に比べ効率が良いと考えられます。今回の研究成果から、CTRP6 が関節リウマチなどの炎症性疾患の新たな治療薬となることが期待されます。

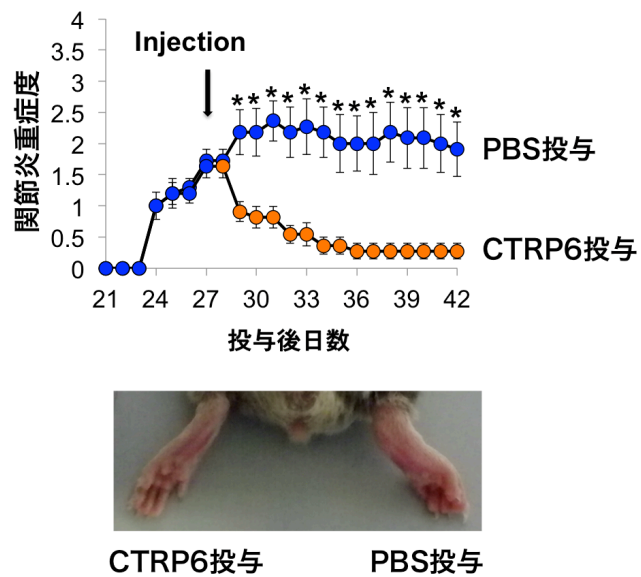


図1 CTRP6 投与により関節炎を治療することができる
 コラーゲンによって誘導した関節炎は、CTRP6 を膝関節腔に連日投与することにより、数日で腫れが引き、治療できる（左足）。一方、コントロールとして食塩水（PBS）を投与した右足は腫れたままである。

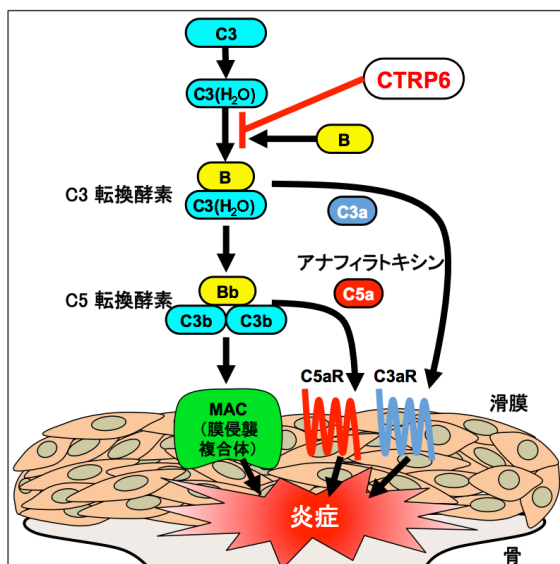


図2 CTRP6 は補体第二経路の最初の反応を阻害する
 CTRP6 は補体第二経路の $C3(H_2O)$ と B 因子の結合を阻害することによって、補体第二経路が活性化することを抑制し、 $C3a$ 、 $C3b$ 、MAC などによる炎症を防ぐ。

用語解説

補体：元々は生体が病原体を排除するシステムの一つと考えられており、細菌などの病原体の侵入によって一連の蛋白質分解酵素が活性化され、その結果、細菌の膜を破壊する様な分子（MAC）や白血球を呼び集めて病原体を排除する様な分子（C3a や C5a、アナフィラトキシンともよばれる）が作られ、病原体を排除する。補体が活性化される経路は、古典経路、レクチン経路、第二経路の3つがあることが知られており、いずれの経路からでも MAC やアナフィラトキシンが作られる。これらの分子は病原体を排除すると同時に宿主に炎症を誘起し、臓器に障害を与えることも知られている。近年、補体系は感染防御だけではなく、多くの炎症性疾患で重要な役割を果たしていることが解りつつある。

補体の活性化：古典経路は病原体に結合した抗体により活性化され、レクチン経路は病原体表面の糖鎖により活性化される。これに対し、第二経路は病原体表面で直接 C3 が加水分解を受けることによって活性化されると考えられているが、抗原-抗体複合体によっても活性化されることが知られており、種々の炎症性疾患に於いてどのようなメカニズムでこの経路が活性化されるのかはよくわかっていない。