

自己免疫疾患に対する新たな治療標的の発見

【本件のポイント】

- 自己免疫疾患の発症制御機構の一端を解明
- Th17細胞^{※1}の分化を制御する分子・受容体を特定
- 多発性硬化症、関節リウマチの予防・治療薬の開発に期待

学校法人関西医科大学（大阪府枚方市 理事長・山下敏夫、学長・友田幸一）、附属生命医学研究所（所長・木梨達雄）モデル動物部門・村山正承講師、東京理科大学生命医科学研究センター（千葉県野田市）岩倉洋一郎教授（センター長）らの研究チームは、Th17細胞の分化制御因子CTRP3^{※2}を同定し、CTRP3が自己免疫性神経変性疾患である多発性硬化症において抑制的に機能することを発見しました。

これまでに研究チームは自己免疫疾患モデルマウスを用いた網羅的遺伝子発現解析から免疫疾患感受性因子として抽出したCTRP3が自己免疫疾患である関節リウマチにおいて抑制的に働くことを明らかにしたものの、詳細な作用機序の解明には至っていませんでした。今回、多発性硬化症の実験的誘導モデルにおいてCTRP3欠損マウスは野生型マウスに比べ有意に病態が重篤化し、病変部位ではTh17細胞が増加することを見出しました。未分化T細胞をTh17細胞分化条件下で培養する際に、CTRP3を欠損されたT細胞ではTh17細胞の分化が亢進すること、逆に組換え体CTRP3を添加するとTh17細胞の分化が抑制されることを見出しました。また、CTRP3によるTh17細胞の分化制御は受容体AdipoR2^{※3}を介しており、Th17細胞分化を制御する薬剤開発において、CTRP3-AdipoR2軸が重要な標的であることを明らかにしました。

この発見により、多発性硬化症等の自己免疫疾患の予防・治療薬の開発に期待がもたれます。

なお、本研究をまとめた論文はスイスの科学誌『Frontiers in Immunology』（インパクトファクター:7.561）に12月2日（木）付で掲載されました。

■ 書誌情報

掲 載 誌	「Frontiers in Immunology」 (DOI: 10.3389/fimmu.2021.607346)
論文タイトル	The CTRP3-AdipoR2 Axis Regulates the Development of Experimental Autoimmune Encephalomyelitis by Suppressing Th17 Cell Differentiation
筆 者	Masanori A. Murayama ^{1,2} , Hsi-Hua Chi ¹ , Mako Matsuoka ¹ , Takahiro Ono ¹ , Yoichiro Iwakura ¹ 1: 東京理科大学生命医科学研究センター 2: 関西医科大学附属生命医学研究所モデル動物部門

【本件取材についてのお問合せ】

学校法人 関西医科大学 広報戦略室（佐脇・目黒）

〒573-1010 大阪府枚方市新町2-5-1

電話：072-804-2128 ファクス：072-804-2638 メール：kmuinfo@hirakata.kmu.ac.jp

別添資料

< 本研究の背景 >

多発性硬化症は慢性の神経変性疾患で、世界で230万人、日本で1,9000人程度の患者がいることが知られています。中枢神経系の神経軸索を覆う髄鞘に存在するタンパク質に対する自己免疫反応により髄鞘が破壊（脱髄）することで視力障害や感覚障害、四肢の麻痺などが生じます。原因としては、多発性硬化症の動物モデル（実験的自己免疫性脳脊髄炎（EAE））において炎症性サイトカインの1つであるIL-17の病態形成への関与が示唆されていますが、まだ確証は得られていません。治療法も確立されておらず対処療法が中心です。

研究チームでは、これまで自己免疫疾患モデルマウスを用いた網羅的遺伝子発現解析から免疫疾患感受性因子として抽出したCTRP3が自己免疫疾患である関節リウマチにおいて抑制的に働くことを明らかにしていました。しかしながら詳細な作用機序の解明には至っていませんでした。

< 本研究の概要 >

今回、多発性硬化症の動物モデルであるEAEを用いて多発性硬化症におけるCTRP3の役割を評価すると共に、自己免疫疾患の発症に重要な役割を果たすTh17細胞におけるCTRP3の役割の解明を試みました。また、CTRP3の生理機能を介する受容体の同定を試みました。

< 本研究の結果と今後の展望 >

主に樹状細胞より産生されるCTRP3はTh17細胞の分化を制御することで多発性硬化症の発症を抑制していることを明らかにしました。CTRP3のファミリー分子AdiponectinはAdipoR1とAdipoR2を介して生理機能を発揮することが知られていますが、CTRP3はAdipoR1ではなくAdipoR2に特異的に作用してTh17細胞の分化を抑制していました（下図）。

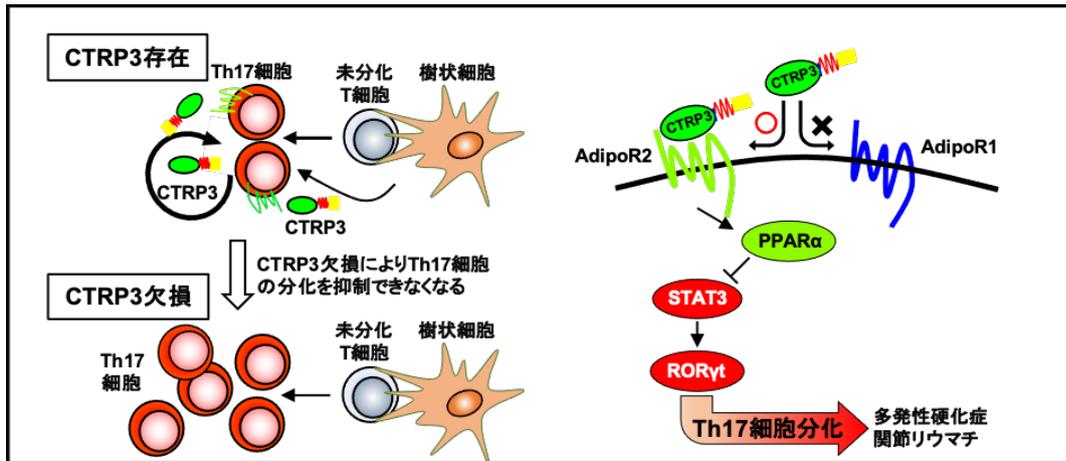
自己免疫疾患感受性因子として抽出したCTRP3は多発性硬化症だけでなく関節リウマチにおいても抑制的に機能します。そのためCTRP3-AdipoR2軸によるTh17細胞分化制御は自己免疫疾患の予防・治療薬の開発に有用であることが期待されます。

【本件取材についてのお問合せ】

学校法人 関西医科大学 広報戦略室（佐脇・目黒）

〒573-1010 大阪府枚方市新町2-5-1

電話：072-804-2128 ファクス：072-804-2638 メール：kmuinfo@hirakata.kmu.ac.jp



図：主に樹状細胞から産生される CTRP3 は T 細胞に作用し Th17 細胞の分化を抑制する。このとき、受容体として AdipoR1 ではなく AdipoR2 を介して生理機能を発揮する。

【本件取材についてのお問合せ】

学校法人 関西医科大学 広報戦略室（佐脇・目黒）

〒573-1010 大阪府枚方市新町2-5-1

電話：072-804-2128 ファクス：072-804-2638 メール：kmuinfo@hirakata.kmu.ac.jp

用語解説

※1 Th17 細胞

未分化 T 細胞から分化するヘルパー T 細胞 (Th 細胞) のサブセットの一つであり、炎症性サイトカイン IL-17 を産生する。自己免疫疾患の発症に深く関与することが知られる。 | 4

※2 CTRP3

補体 C1q と炎症性サイトカイン TNF に類似した構造を持つタンパク質。軟骨細胞の増殖に関与する因子として同定されたが、その機能を受容体 AdipoR2 を介して発揮することを本研究チームが報告している (Translat Regulat Sci. 2020)。本研究チームが世界で初めて伝子改変マウスを樹立した (Biochem Biophys Res Commun. 2014)。

※3 AdipoR2

アディポカインとして知られる Adiponectin の受容体として同定された。AdipoR2 と極めて相同性の高い AdipoR1 も Adiponectin の受容体である。

<本研究に関わる知的財産権>

特願 2019-148054：Th17 細胞誘導性疾患の予防又は治療剤、及び Th17 細胞誘導性疾患の予防又は治療剤のスクリーニング方法

<本件研究に関するお問合せ先>

学校法人関西医科大学
附属生命医学研究所 モデル動物部門 講師
村山 正承
大阪府枚方市新町 2-5-1
TEL：072-804-0101
E-mail：murayamm@hirakata.kmu.ac.jp

【本件取材についてのお問合せ】

学校法人 関西医科大学 広報戦略室 (佐脇・目黒)
〒573-1010 大阪府枚方市新町2-5-1
電話：072-804-2128 ファクス：072-804-2638 メール：kmuinfo@hirakata.kmu.ac.jp