

## からだの死細胞を取り除く仕組みの解明

### 研究成果のポイント

1. ヒトでは一日に約 3000 億個の割合で起っている細胞死による死細胞をマクロファージ<sup>※1)</sup>が直ちに食べて処理するための仕組みを明らかにしました。
2. この過程には、遺伝子発現を調整するたんぱく質 MafB が重要なはたらきをしていました。
3. マクロファージによる死細胞除去の異常によって引き起こされる難病、自己免疫疾患の新しい治療法開発の基盤につながるものと期待されます。

国立大学法人筑波大学 医学医療系(生命科学動物資源センター) 濱田理人 助教、Tran Thi Nhu Mai 博士、白石莉紗子 修士、全孝静 修士、高橋智 教授らは、白血球の一種であるマクロファージが死細胞の除去機能を発揮し、難病に指定される全身性の自己免疫疾患を抑制するにあたっては、遺伝子発現を調節するたんぱく質(転写因子<sup>※2)</sup>)MafBが必須であることを明らかにしました。

生体内で不要になった細胞は、アポトーシスと呼ばれるプログラムされた細胞死を起こし、マクロファージなどの食細胞によって速やかに処理されます。初期のアポトーシス細胞は「イートミー(私を食べて)」シグナルを細胞表面に提示し、これがマクロファージに認識されることによって除去されます。このマクロファージによる死細胞の認識に異常があると自己免疫疾患に至ることが知られていますが、詳しい分子メカニズムはよくわかっていませんでした。

今回、本研究グループは、マクロファージ内でMafBが死細胞や死細胞成分に活性化されたたんぱく質のシグナルを受け取り、補体<sup>※3)</sup>C1q遺伝子の発現を制御することで、マクロファージが死細胞を認識することを明らかとしました。マウスの実験でMafBのはたらきを抑えると、マクロファージが死細胞を食べることができず、このマウスは自己免疫疾患になることを突き止めました。これらの結果は新しい自己免疫疾患治療法開発の基盤につながるものと期待されます。

本研究は、2017年11月22日(日本時間19時)付で科学雑誌 Nature Communicationsに公開されます。

\* 本研究はJSPS科学研究費の助成を受けたものです。

### 研究の背景

ヒトでは、1日に約3000億個(約200グラムの重さ)の細胞がプログラム細胞死であるアポトーシスを起こし死んでいると言われています。これらの死細胞は、通常はマクロファージに食べられて処理されています。ところが、このマクロファージに異常があると、死細胞が蓄積し、死細胞の成分が抗原となることで炎症が誘導されてしまい、免疫細胞が自己の細胞を攻撃する「自己免疫疾患」の原因となってしまいます。アポトーシス細胞は、細胞表面に「イートミー(私を食べて)」シグナルを出すことで、マクロファージに効率よく発見されます。マクロファージもまた、「イートミー」シグナルを認識する因子を持っていることが知られています。この因子の一つとして同定されているのが、補体C1qです。C1q遺伝子に変異があると、マウスやヒトでは90%以上の確率で自己免疫疾患を起こすことが明らかになっています。しかし、この遺伝子がどのように制御されているかは、長年不明のままでした。また、C1qは非常に機

能が多いたんぱく質の一つとして知られており、アポトーシス細胞の認識のほかに、古典補体経路<sup>注4)</sup>を活性化させることで殺菌作用にはたいたり、獲得免疫反応の補助などのはたらきがある一方で、加齢とともに組織に蓄積して老化を促進させることが近年明らかになってきています。

マクロファージで発現している転写因子MafBについては、1990年代から多くの研究グループが機能解析を精力的に行ってきました。しかし、MafBの具体的な機能ははまだ明らかになっていませんでした。本研究グループでは、疾患に関連したマクロファージに注目し、MafBの機能の解明を行ってきており、2014年には、MafBが動脈硬化を促進することを明らかとしました。本研究では、MafBのさらなる機能を検討すべく実験を行いました。

### 研究内容と成果

MafBのマクロファージ内ではたらきを調べるために、MafBがマクロファージのみで欠損するマウス (*Mafb<sup>f/f</sup>::LysM-Cre*) を作製しました。このマウスのマクロファージを培養して蛍光標識したアポトーシス細胞(死細胞)を加えたところ、*Mafb*が欠損するマクロファージは死細胞を食べることができませんでした(図1)。また、*Mafb*欠損マクロファージでは、死細胞を認識する因子である補体C1q遺伝子の発現が顕著に減少しており、血清中のC1qたんぱく質も減少することが明らかとなりました(図2)。さらに、*Mafb*欠損マウスの血清中には、自分自身に反応する自己抗体が増えており、腎臓に自己抗体が蓄積することで糸球体腎炎<sup>注5)</sup>を呈することがわかりました。

以上のことから、MafBは、マクロファージにおいてC1q遺伝子を直接制御することでマクロファージによる死細胞貪食を促進させ、自己免疫疾患を抑制していることが本研究によって明らかとなりました(図3)。また、C1qには感染防御や加齢の促進など多様な機能があることから、MafBによるC1qの制御は、生体の恒常性を保つものとして非常に重要であることが考えられます。また、この制御機構はゼブラフィッシュ、ヒト細胞においても保存されているという結果が得られたことから、今回の発見は、免疫系が魚類から哺乳類までどのように進化してきたのかを知る上でも重要な知見になると思われます。

### 今後の展開

今回の結果から、マクロファージではMafBがC1q遺伝子を制御することで感染防御、自己免疫疾患の抑制などのはたらきをしていることがわかりました。また2014年の研究では、MafBが過剰に発現してしまうと動脈硬化を促進することを明らかとしました。これらのことから、MafBはマクロファージの機能を調節することによって生体の恒常性に寄与しているのではないかと考えられます。その一方で、マクロファージが暴走すると、自己免疫疾患、動脈硬化、がん、肥満、アルツハイマー病など様々な疾患が引き起こされることがわかってきています。これらのことから、単純にマクロファージを除去するだけの治療法では対応できない可能性があり、MafBのようなマクロファージの機能調節因子に注目した新しい治療法が必要になると思われます。

### 参考図

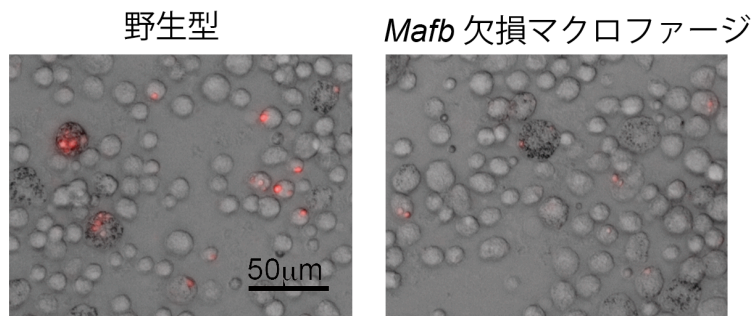


図1 赤い蛍光はマクロファージに貪食された死細胞を示す。*Mafb*欠損マクロファージは死細胞を貪食できない。

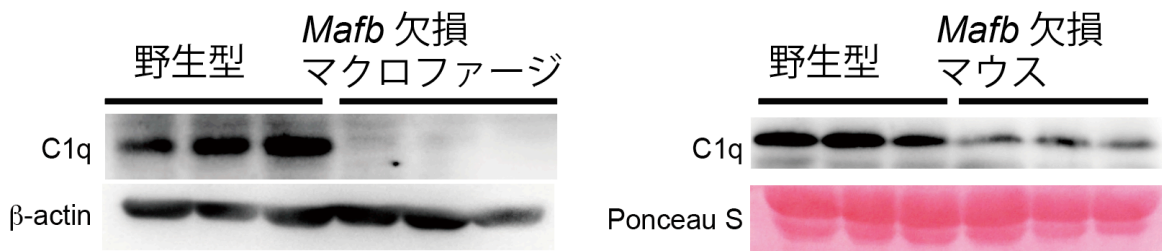


図2 Mafb が欠損すると C1q タンパクが顕著に減少する。抗 C1q 抗体によるウェスタンブロットを行い C1q タンパクを検出した。左はマクロファージ、右はマウス血清。マクロファージでは C1q がほぼ見られず、血清においてもかなり C1q が減少することがわかる。

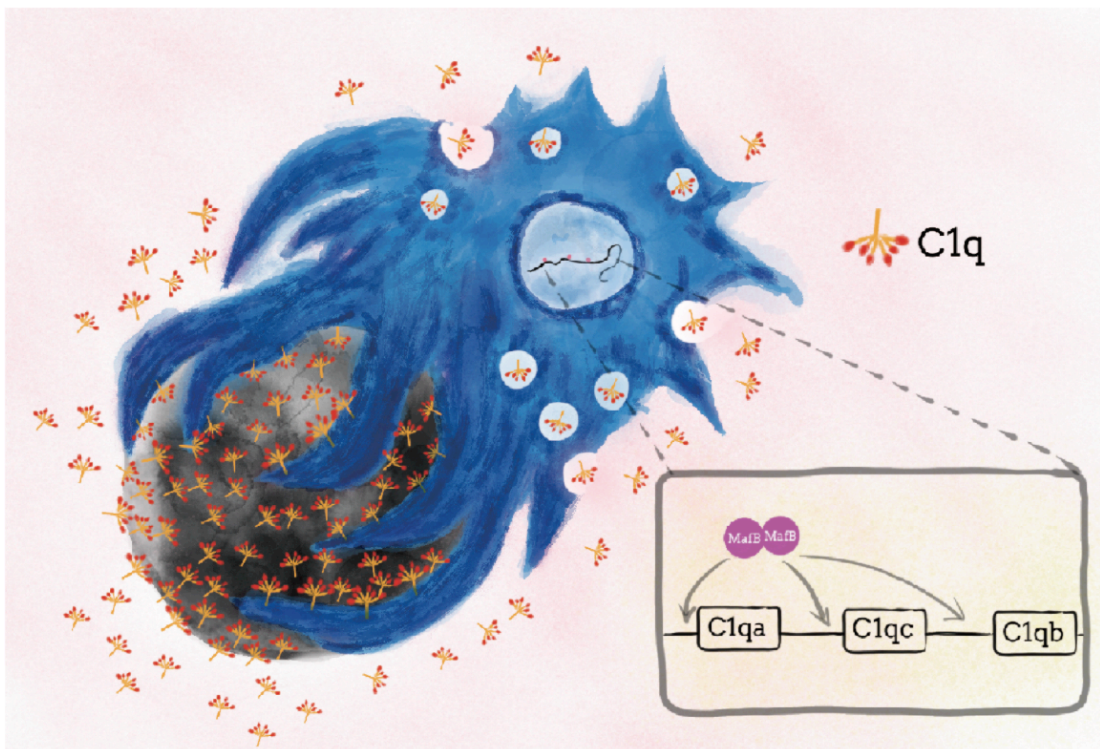


図3 MafB はマクロファージの核内で C1q 遺伝子 (C1qa, C1qc, C1qb) を転写制御する。マクロファージは C1q を直接細胞外に放出する。C1q は死細胞を認識し細胞表面に結合する。マクロファージは C1q が結合した死細胞を貪食する。

#### 用語解説

注1) マクロファージ

白血球の一種で貪食作用を持ち、有害なものや老廃物などを食べることで体内を”掃除”している。

注2) 転写因子

DNAの特定の部位に結合し、標的遺伝子のスイッチをオンにしたりオフにしたりする。

注3) 補体

血清中に含まれており、病原体を排除する際にマクロファージなどの貪食細胞を補助するたんぱく質である。C1～C9までであるが、C1qはC1を構成するたんぱく質である。哺乳類に限らず無脊椎動物の一部などの生物から持

ち合わせており、補体系はより原始的な免疫システムであるといえる。

#### 注4) 古典補体経路

抗体に依存して補体が活性化する経路。活性化した補体は、病原体の溶解や貪食作用の促進など、生体の防御にはたらく。

#### 注5) 糸球体腎炎

腎臓での血液ろ過を担う糸球体が、炎症によって傷害され、蛋白尿や血尿などの所見が認められる病気の総称。

#### 参考文献

Hamada M, Nakamura M, Tran MT, Moriguchi T, Hong C, Ohsumi T, Dinh TT, Kusakabe M, Hattori M, Katsumata T, Arai S, Nakashima K, Kudo T, Kuroda E, Wu CH, Kao PH, Sakai M, Shimano H, Miyazaki T, Tontonoz P, Takahashi S. “MafB promotes atherosclerosis by inhibiting foam cell apoptosis” Nature Communications. 2014;5:3147

#### 掲載論文

【題名】 MafB is a critical regulator of complement component C1q

(MafB は補体 C1q を制御する)

【掲載誌】 Nature Communications

DOI:10.1038/s41467-017-01711-0

#### 問合わせ先

濱田 理人(はまだ みちと)

筑波大学 医学医療系 助教

高橋 智(たかはし さとる)

筑波大学 医学医療系 教授