

COPA症候群(遺伝性炎症性疾患)の病態 を反映する新規モデルマウスを樹立

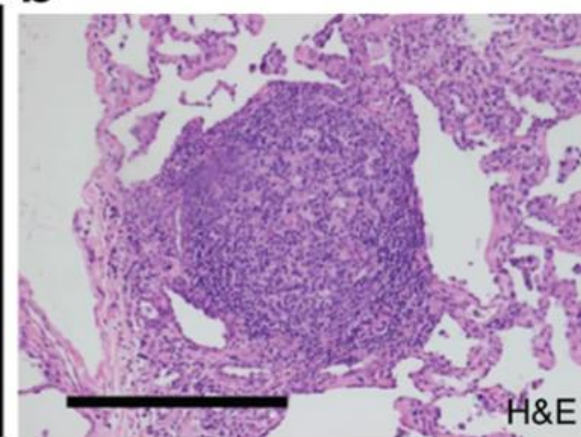
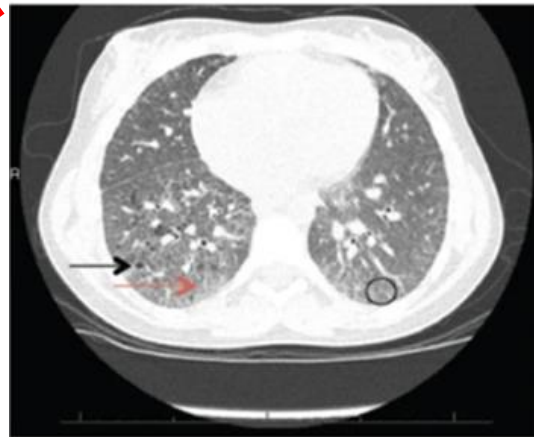
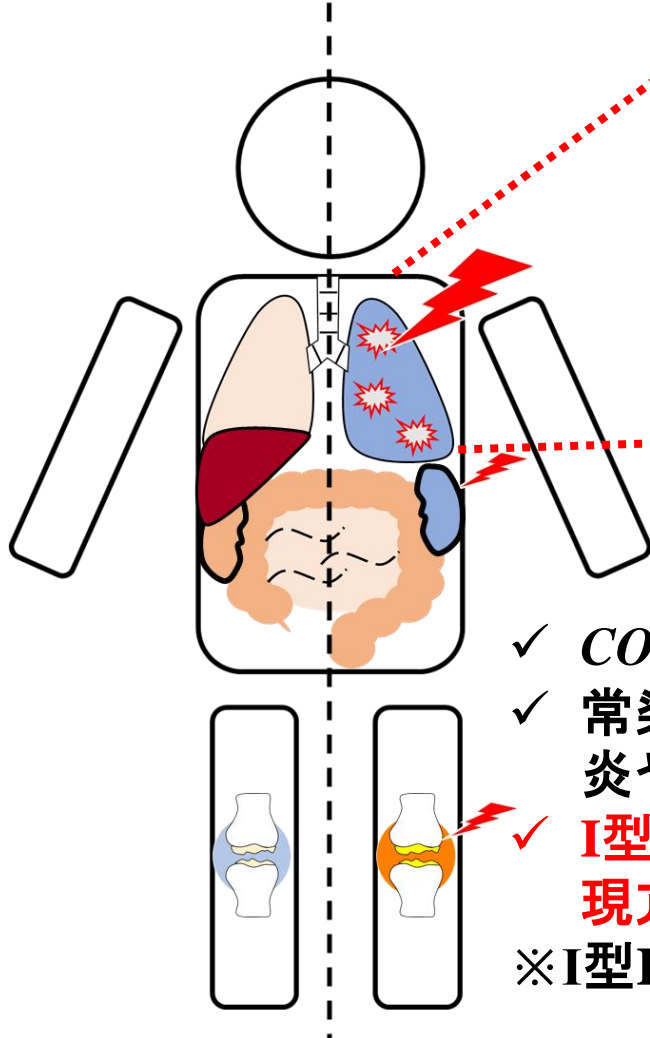
和歌山県立医科大学

先端医学研究所 生体調節機構研究部

大学院生 加藤 喬
教 授 改正 恒康

COPA症候群

健常人 COPA症候群

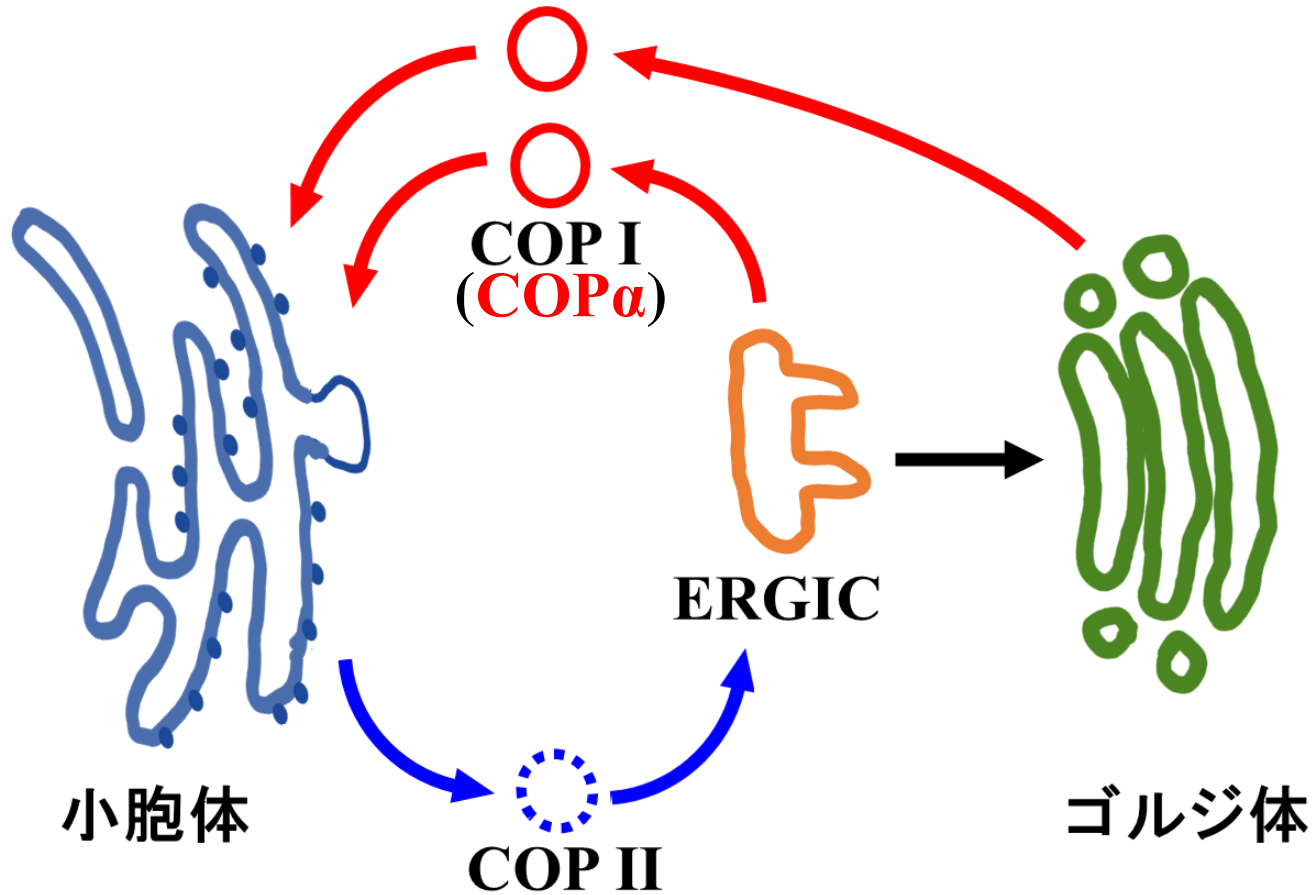


Levi B Watkin, et al. Nature genetics 2015;47:654–60.

- ✓ COPA遺伝子のバリエーション(COPA遺伝子の違い)が原因。
 - ✓ 常染色体顕性(優性)遺伝性の炎症性疾患で、間質性肺炎や関節炎、糸球体腎炎などを来す。
 - ✓ **I型インターフェロン(IFN)誘導性遺伝子群(ISGs)の発現亢進(I型IFN症)が認められる。**
- ※I型IFN: 生体内で作られる、炎症に関与する物質の一種

病態は明らかになっておらず、治療法も確立していない

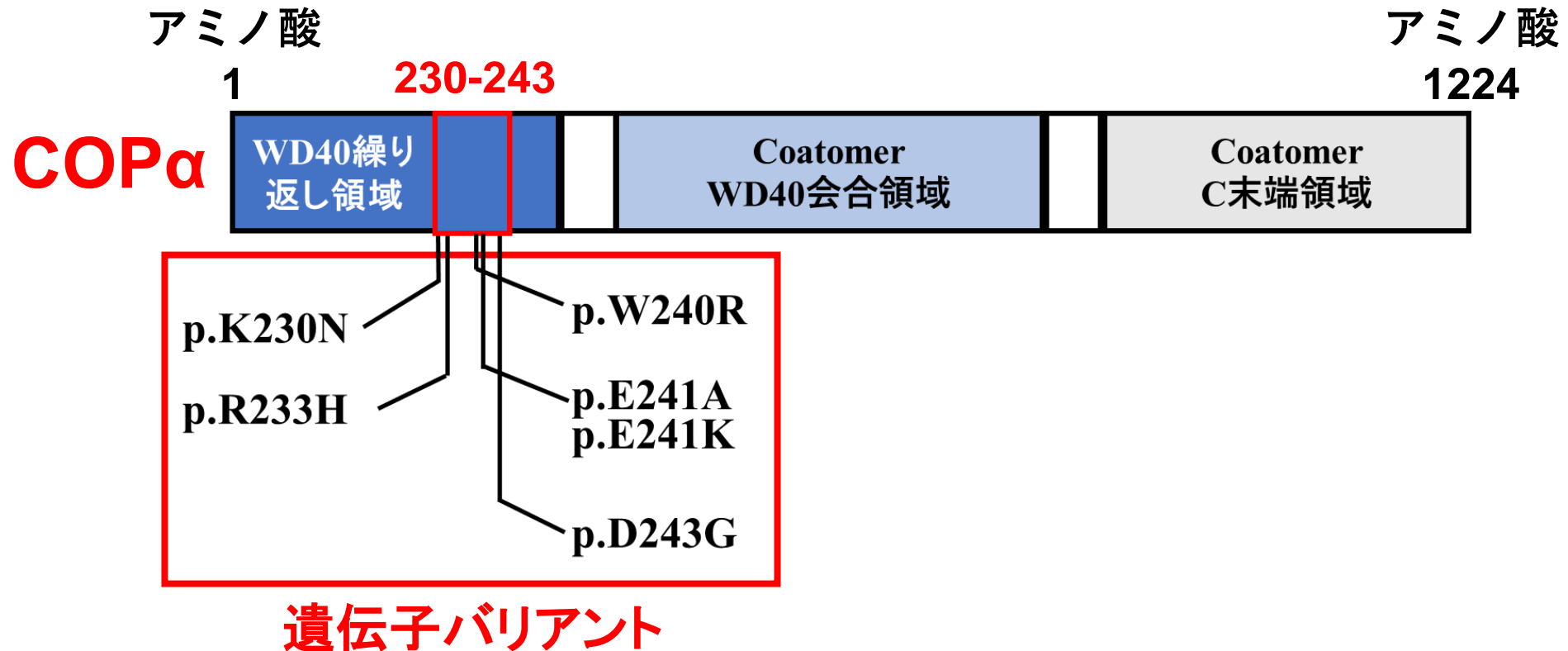
COPA遺伝子の産物**COP α** は細胞内で、ゴルジ体から小胞体へのタンパク質の輸送に関与する



ERGIC: 小胞体ゴルジ体中間区画

COPI: 7つのサブユニットからなるタンパク質複合体. **赤矢印方向**にタンパク質を輸送する.
COPII: 5つのサブユニットからなるタンパク質複合体. **青矢印方向**にタンパク質を輸送する.

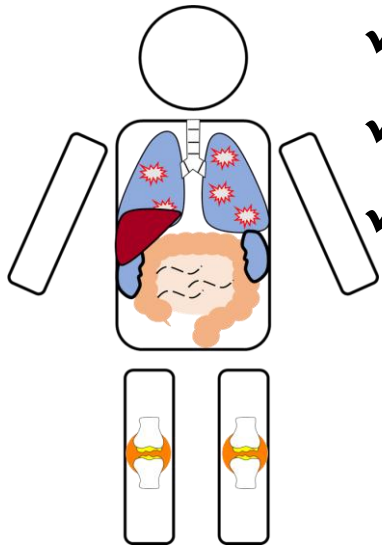
COPA症候群の患者ではCOPA遺伝子に アミノ酸置換を引き起こすバリエーションが認められる



COPA症候群様の症状を呈する患者より新規の COPA遺伝子ヘテロバリエーション(COPA V242G)が見つかった

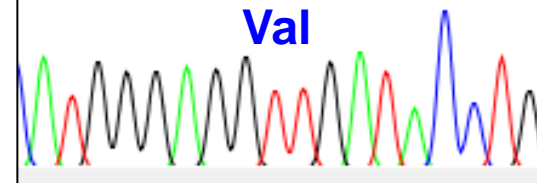
COPA^{V242G/+}

- ✓ 間質性肺炎
- ✓ 関節炎
- ✓ I型IFN症



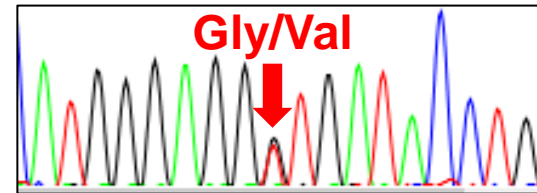
健常人

ATGGGAGG**TT**GATACCTG

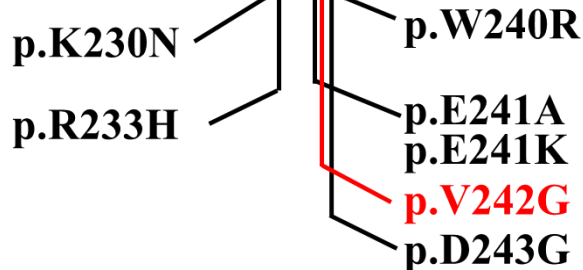


患者

ATGGGAGG**GT**GATACCTG



COPA遺伝子配列のうち片方で、725番目のチミンがグアニンに置き換わることで、COP α の242番目のアミノ酸であるバリンが、グリシンに置き換わっている



R233H
K230N E241K V242 D243G

ホモ・サピエンス (ヒト)	QV	KI	WR	MNES	KA	WE	V	D	TC	R	G	H	Y	N	N	V	S
セキショクヤケイ (キジ)	QV	KI	WR	MNES	KA	WE	V	D	TC	R	G	H	Y	N	N	V	S
ウシ	QV	KI	WR	MNES	KA	WE	V	D	TC	R	G	H	Y	N	N	V	S
バンドウイルカ	QV	KI	WR	MNES	KA	WE	V	D	TC	R	G	H	Y	N	N	V	S
ハツカネズミ	QV	KI	WR	MNES	KA	WE	V	D	TC	R	G	H	Y	N	N	V	S

京都大学発達小児科学 井澤和司ら
聖隷浜松病院 小児科 松林 正ら

COPA V242G バリエントが
どのように疾患に関与するかは不明



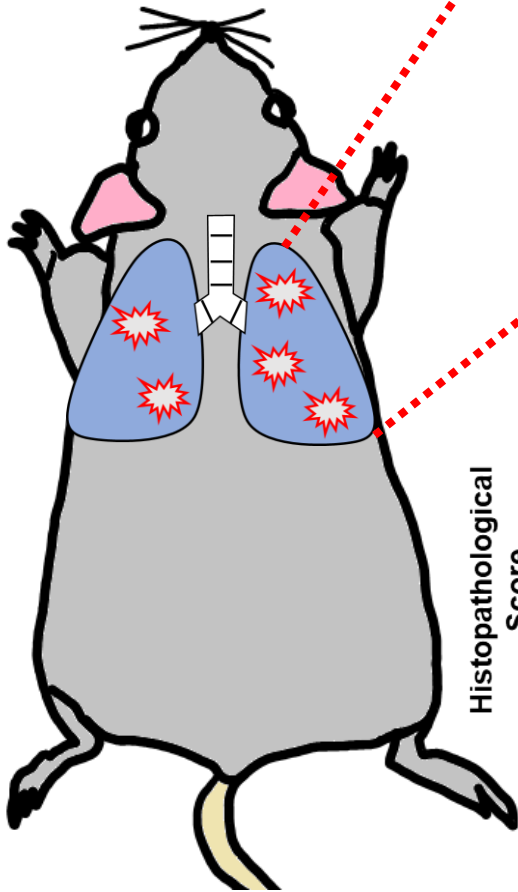
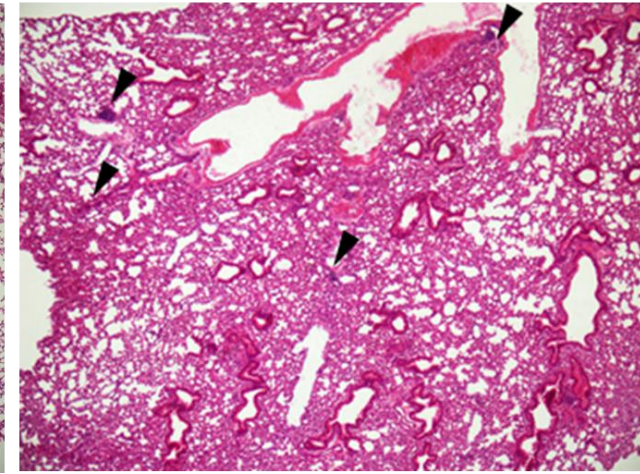
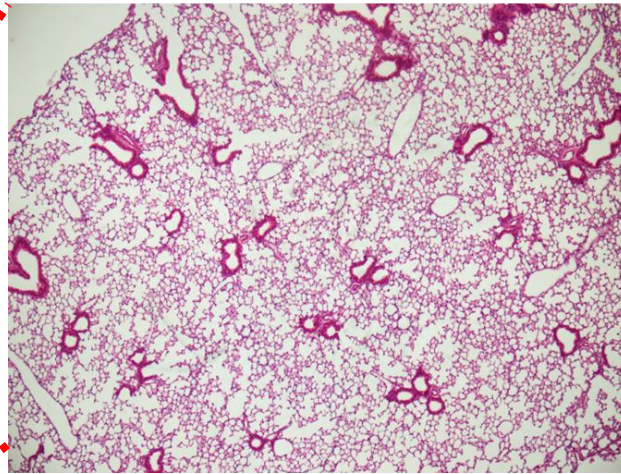
遺伝子改変技術で**COPA V242G バリエント**
を導入したヘテロマウスを作成・解析

COPA V242G ヘテロマウス (*Copa*^{V242G/+} マウス) では患者と類似した間質性肺病変を認めた

Copa^{+/+}

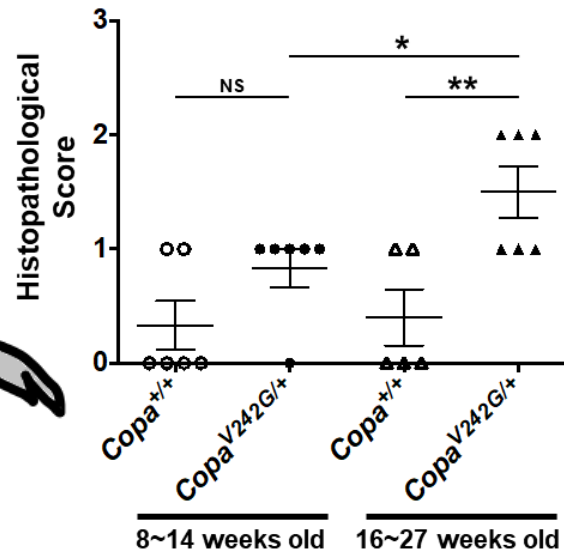
Copa^{V242G/+}

Copa^{V242G/+}

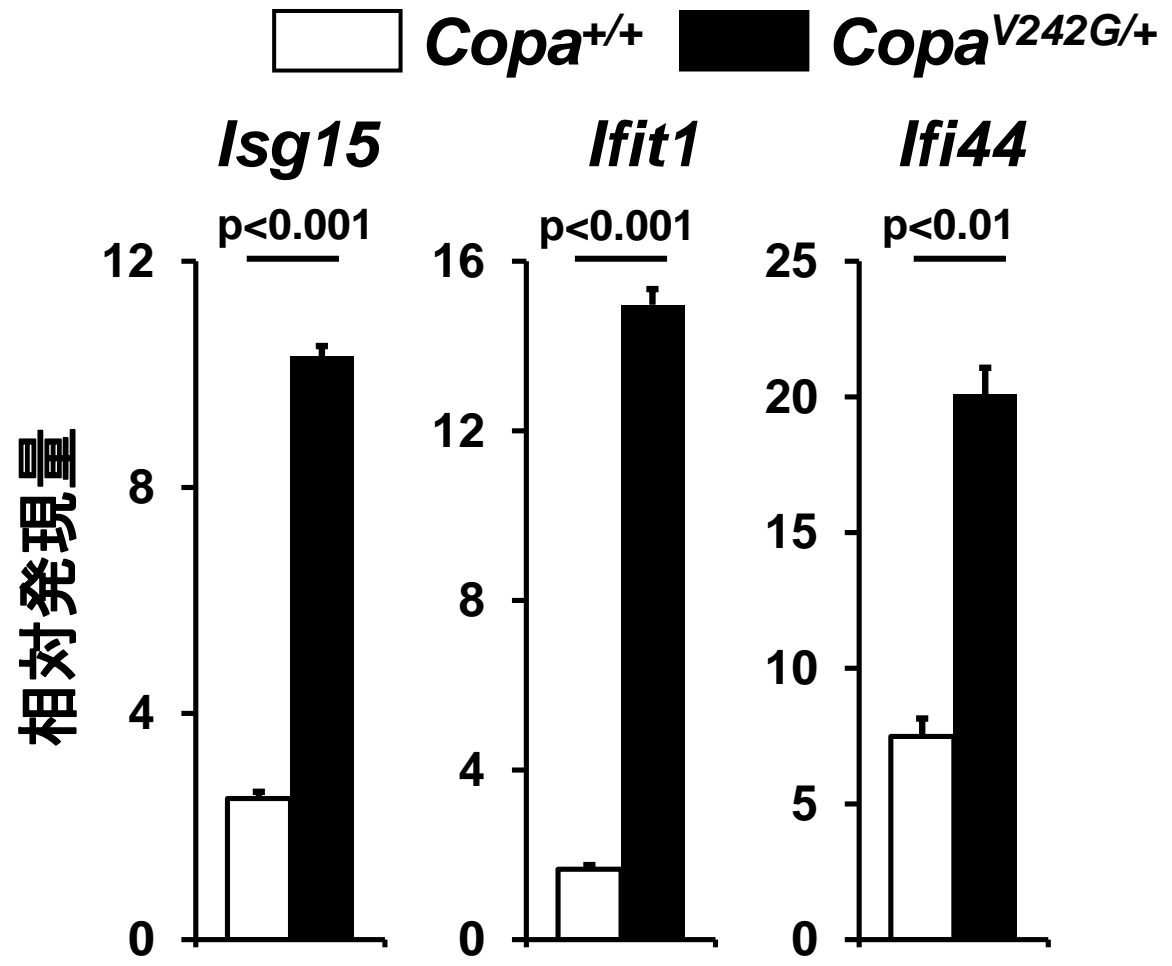
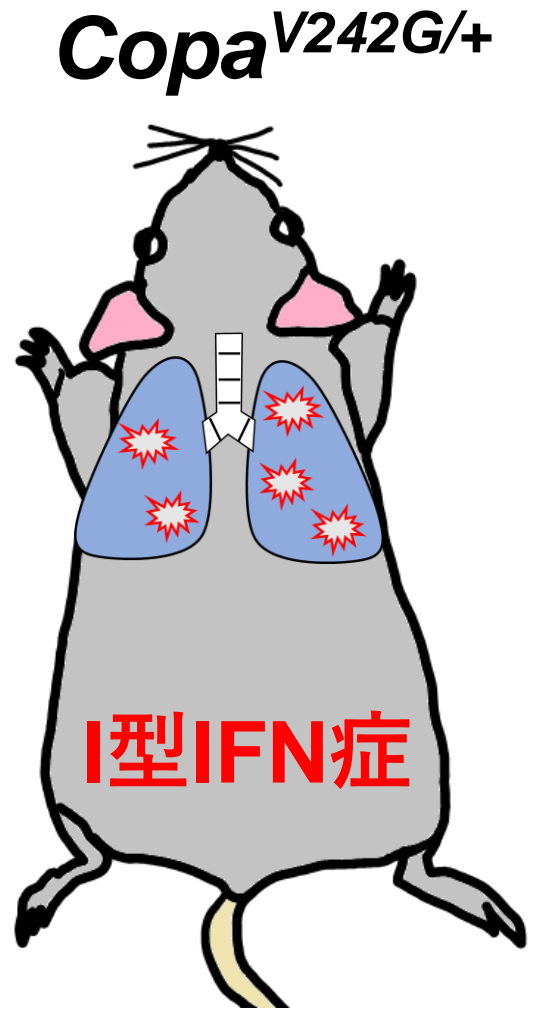


矢頭は炎症細胞の集簇を示す

肺病変のスコア



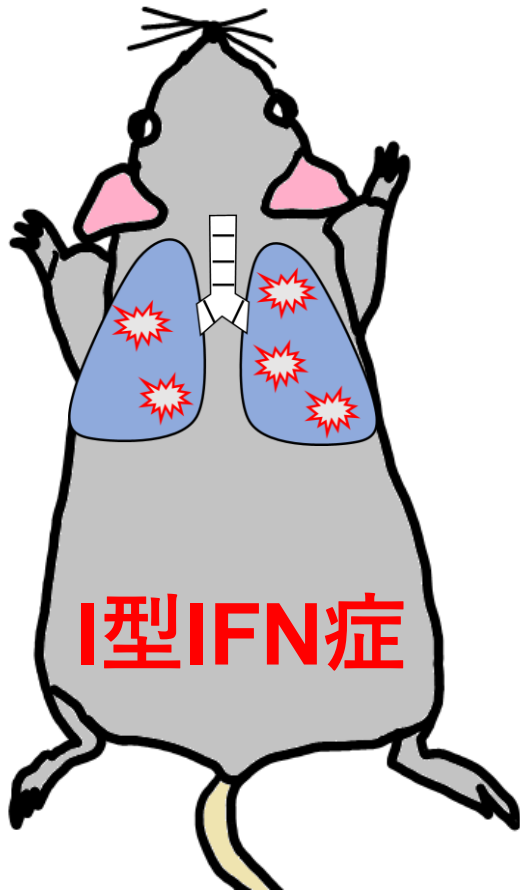
Copa^{V242G/+} マウスの脾臓細胞でI型インターフェロン (IFN) 誘導遺伝子群 (ISGs)の発現亢進 (I型IFN症) が認められた



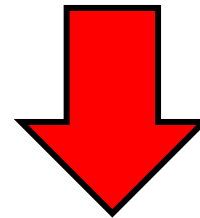
T. Kato, et al. *Arthritis Rheumatol.* in press.

小括

Copa^{V242G/+}

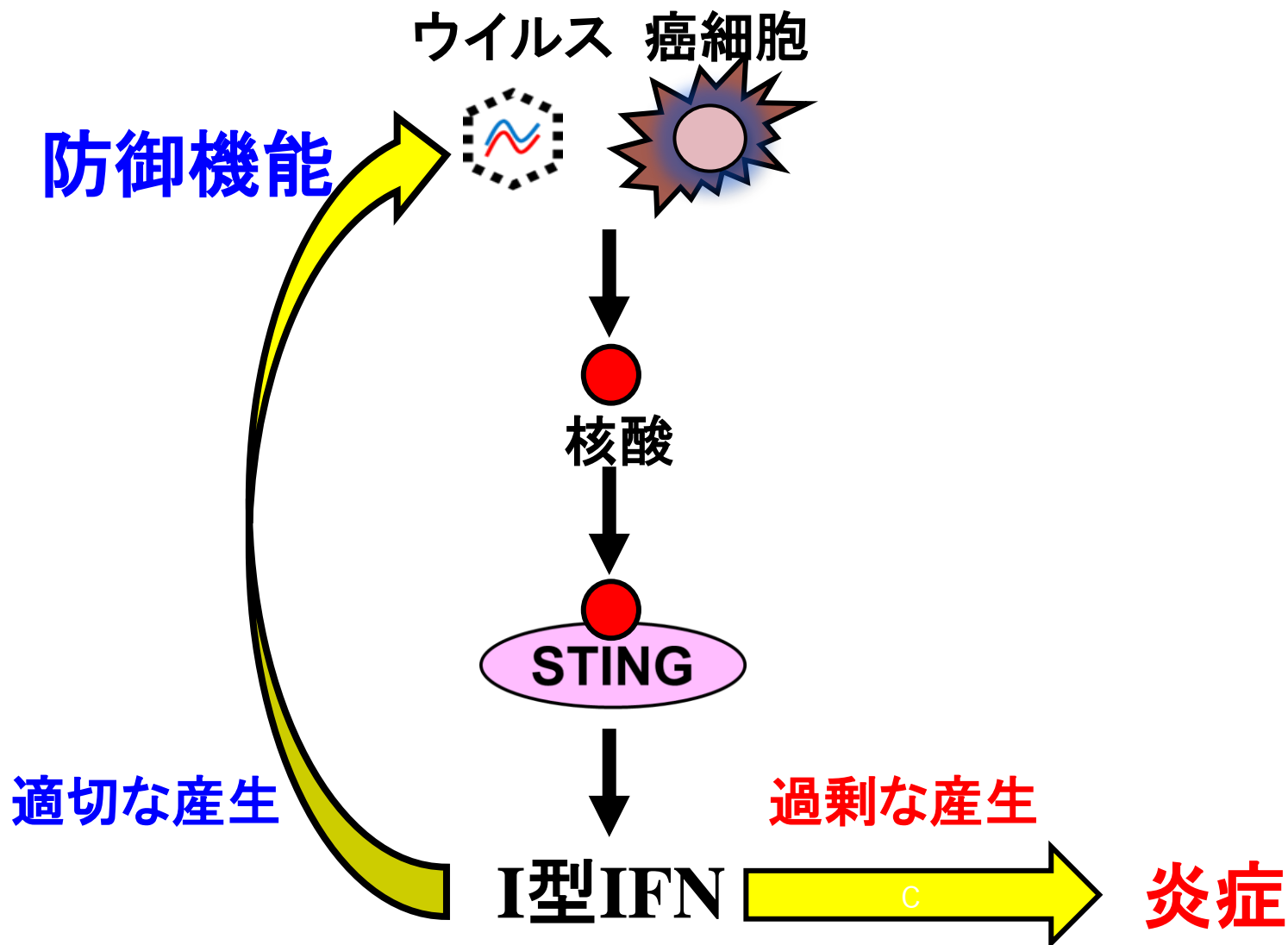


Copa^{V242G/+} マウスはヒトのCOPA症候群患者と同様に間質性肺炎とI型インターフェロン誘導性遺伝子群 (ISGs)の発現亢進 (I型IFN症) を認めた

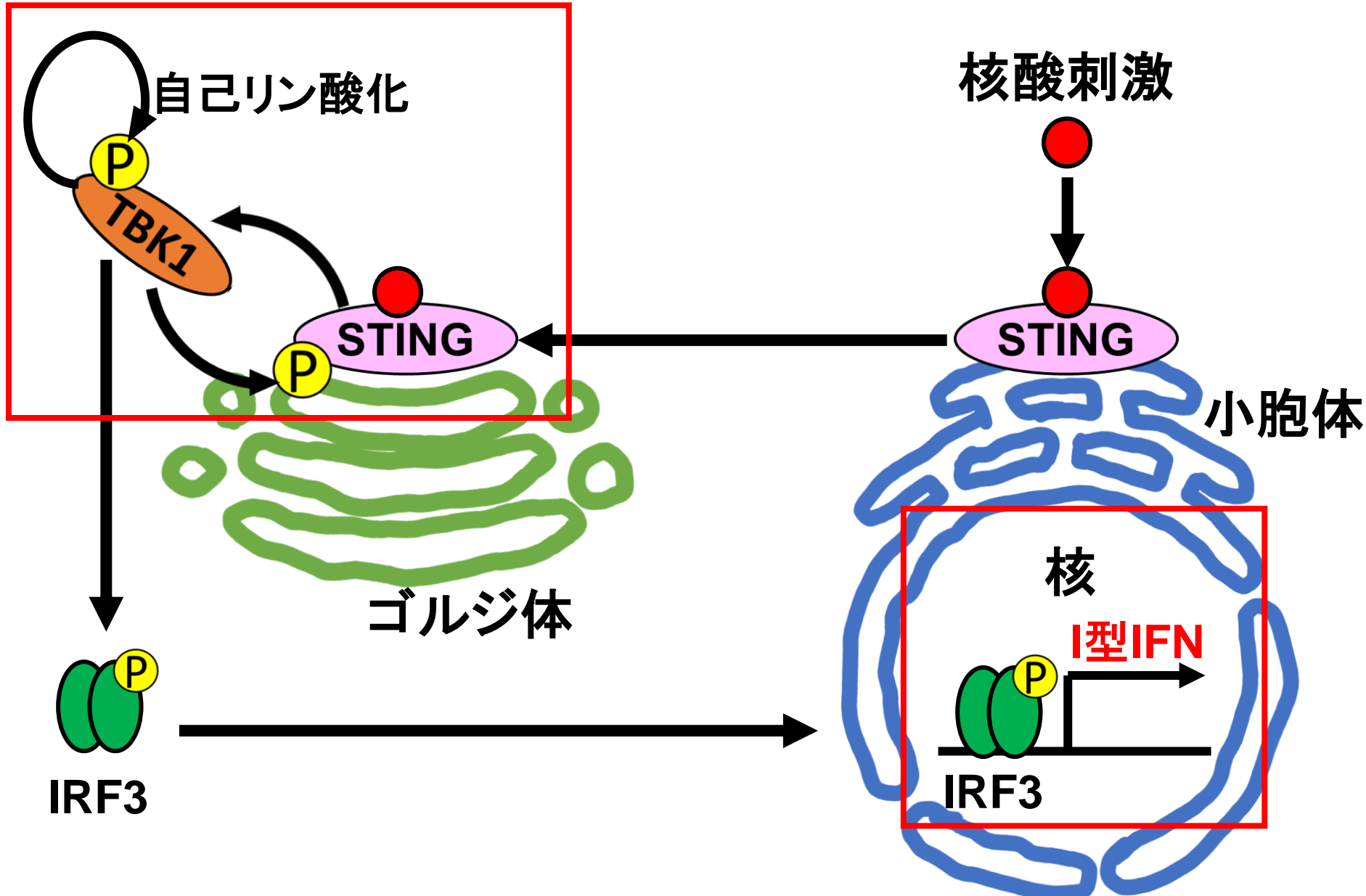


Copa^{V242G/+} マウスはCOPA症候群の病態を反映する新規のモデルマウスとして有用であると考えられた

STING (Stimulator of interferon genes)はウイルスやがん細胞由来の核酸に反応してI型インターフェロンの産生を誘導する機能分子である



STINGは刺激を受けるとゴルジ体に移動し、TBK1を活性化して、I型IFNの産生を強力に誘導する

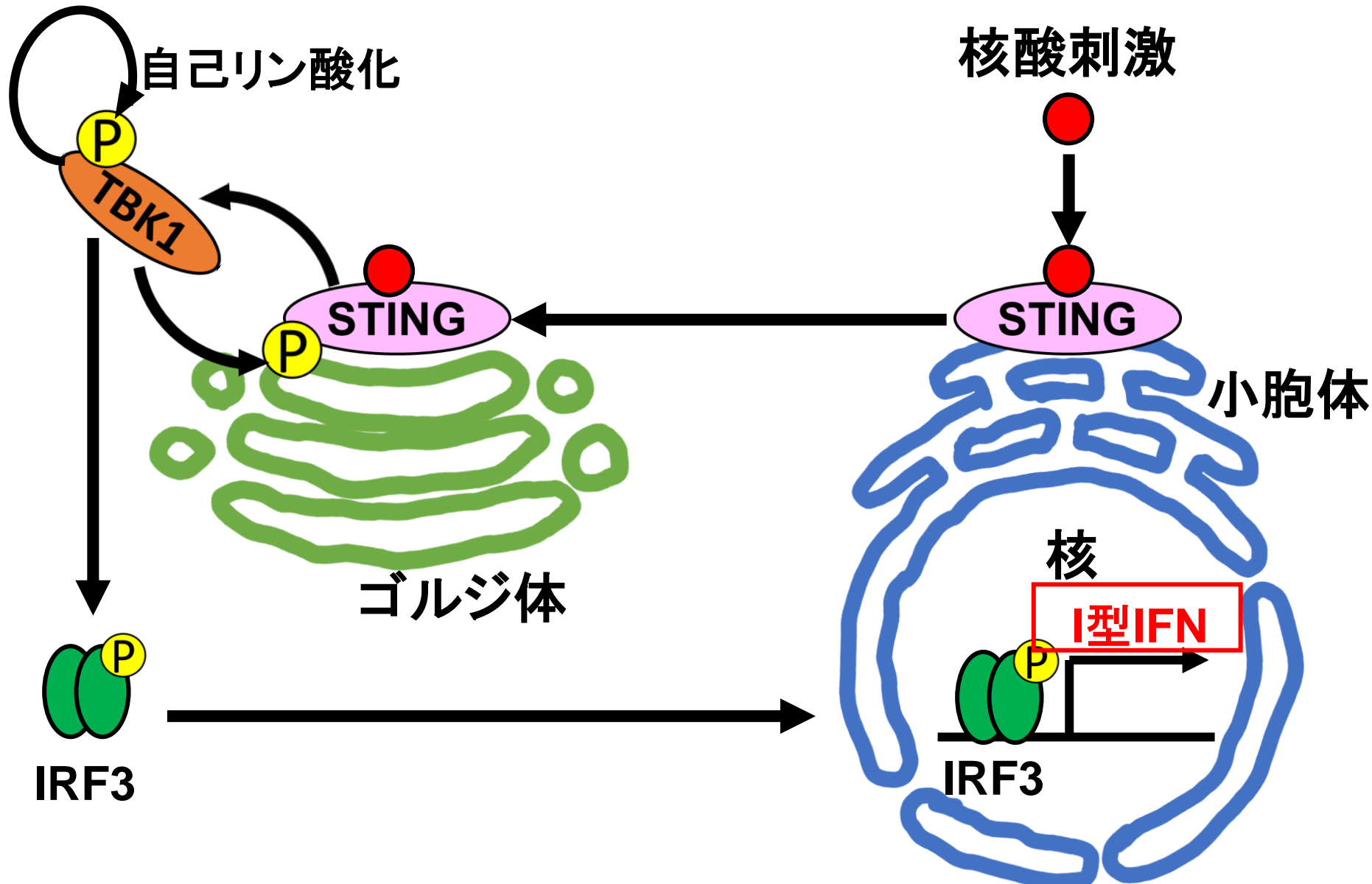


Copa^{V242G/+} マウスにおいてSTINGとI型インターフェロン症の関係はわかっていない

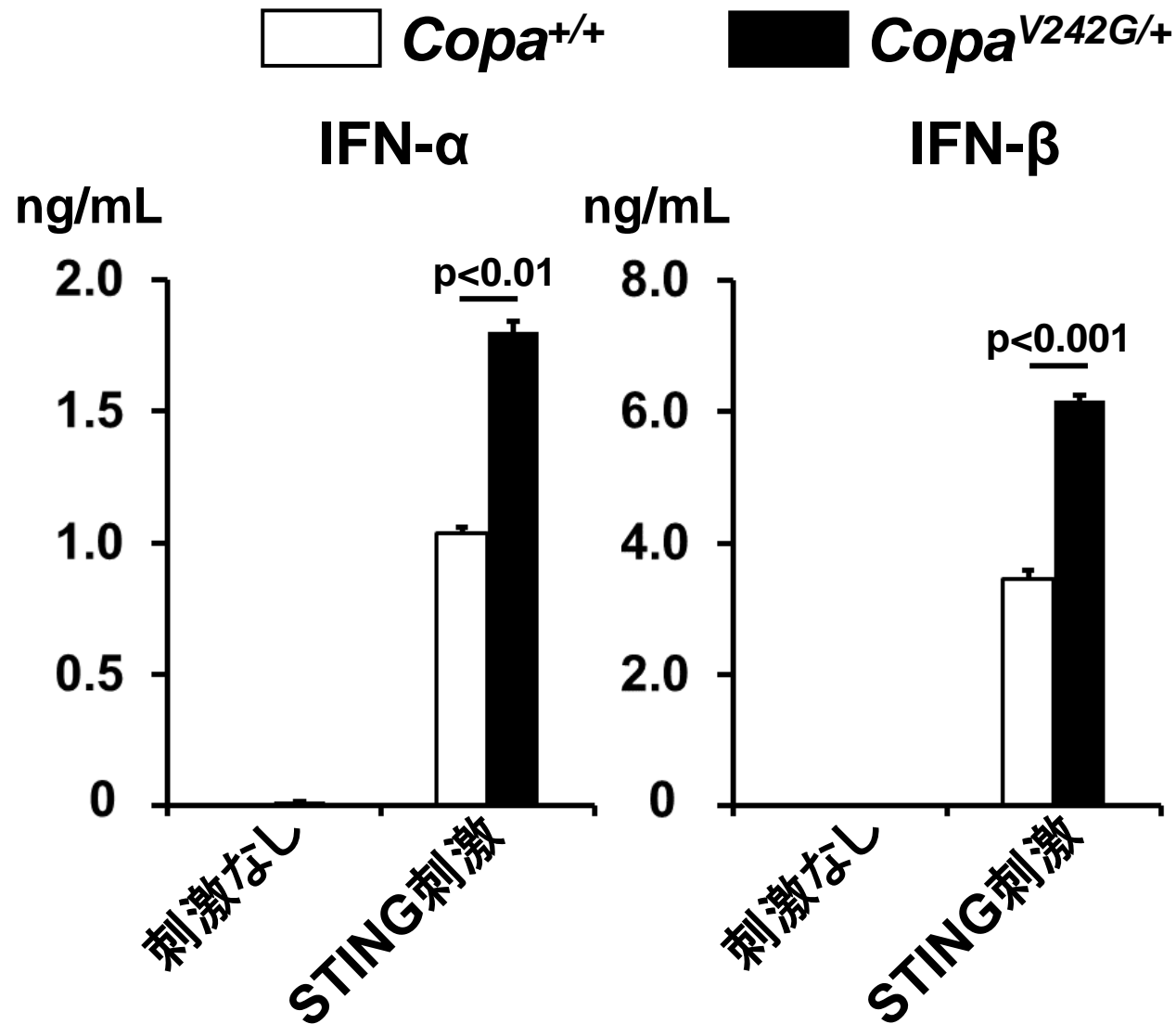


Copa^{V242G/+} マウスの樹状細胞を用いて
STINGシグナルを解析した

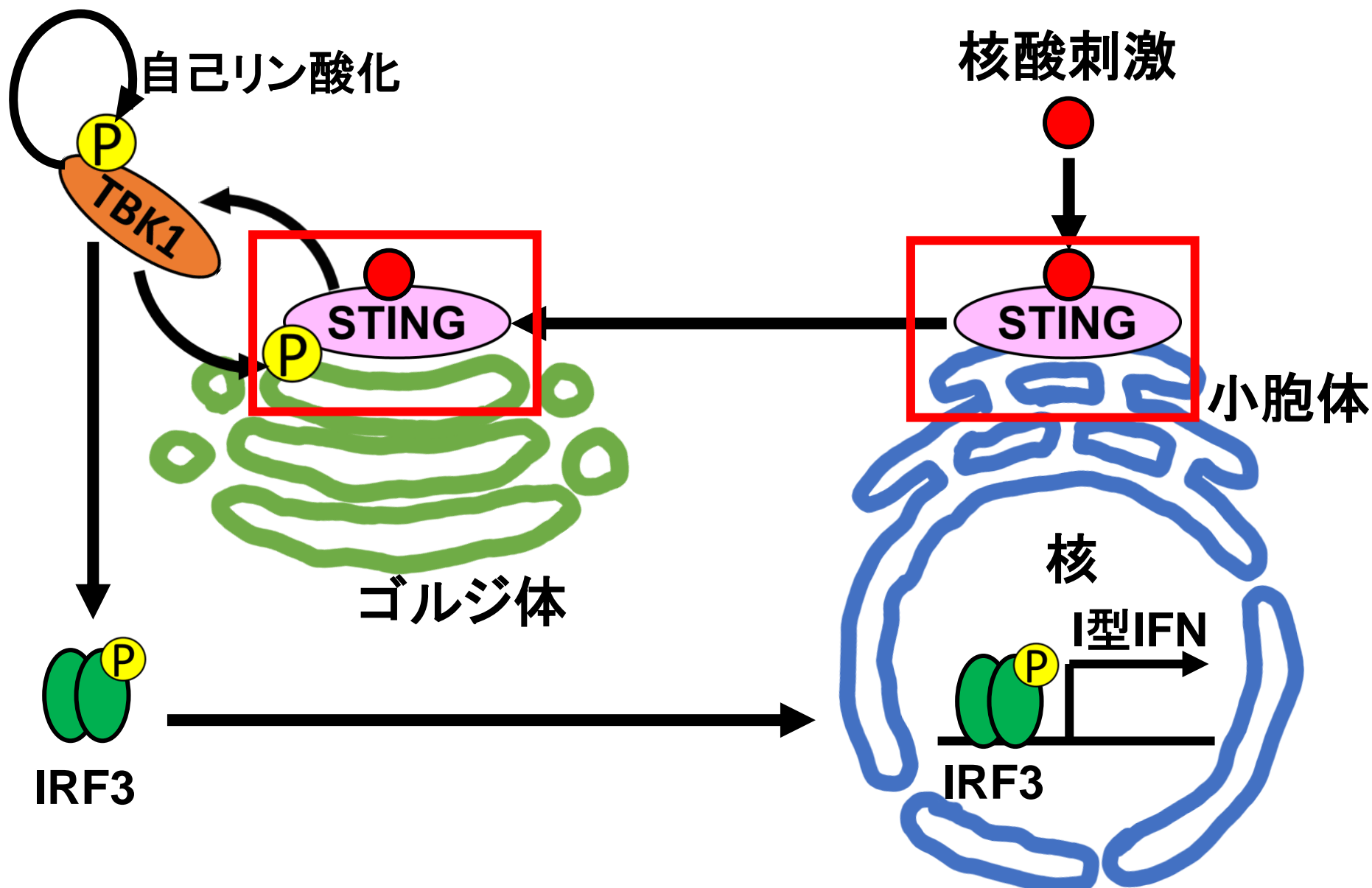
I型インターフェロン (IFN) の産生量を測定した



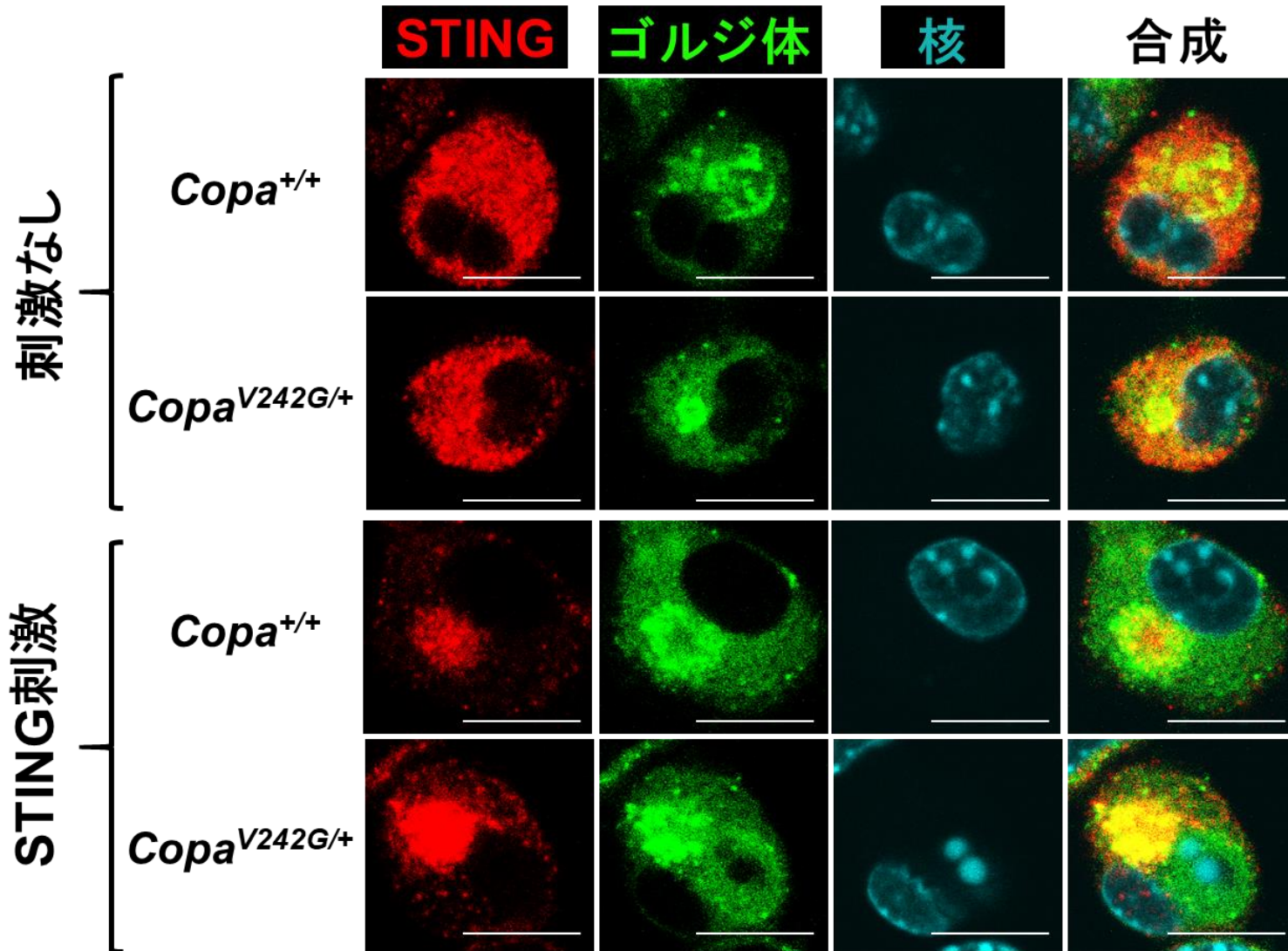
Copa^{V242G/+} マウスの樹状細胞では、 STING刺激によるI型IFN (IFN- α/β) 産生能が亢進していた



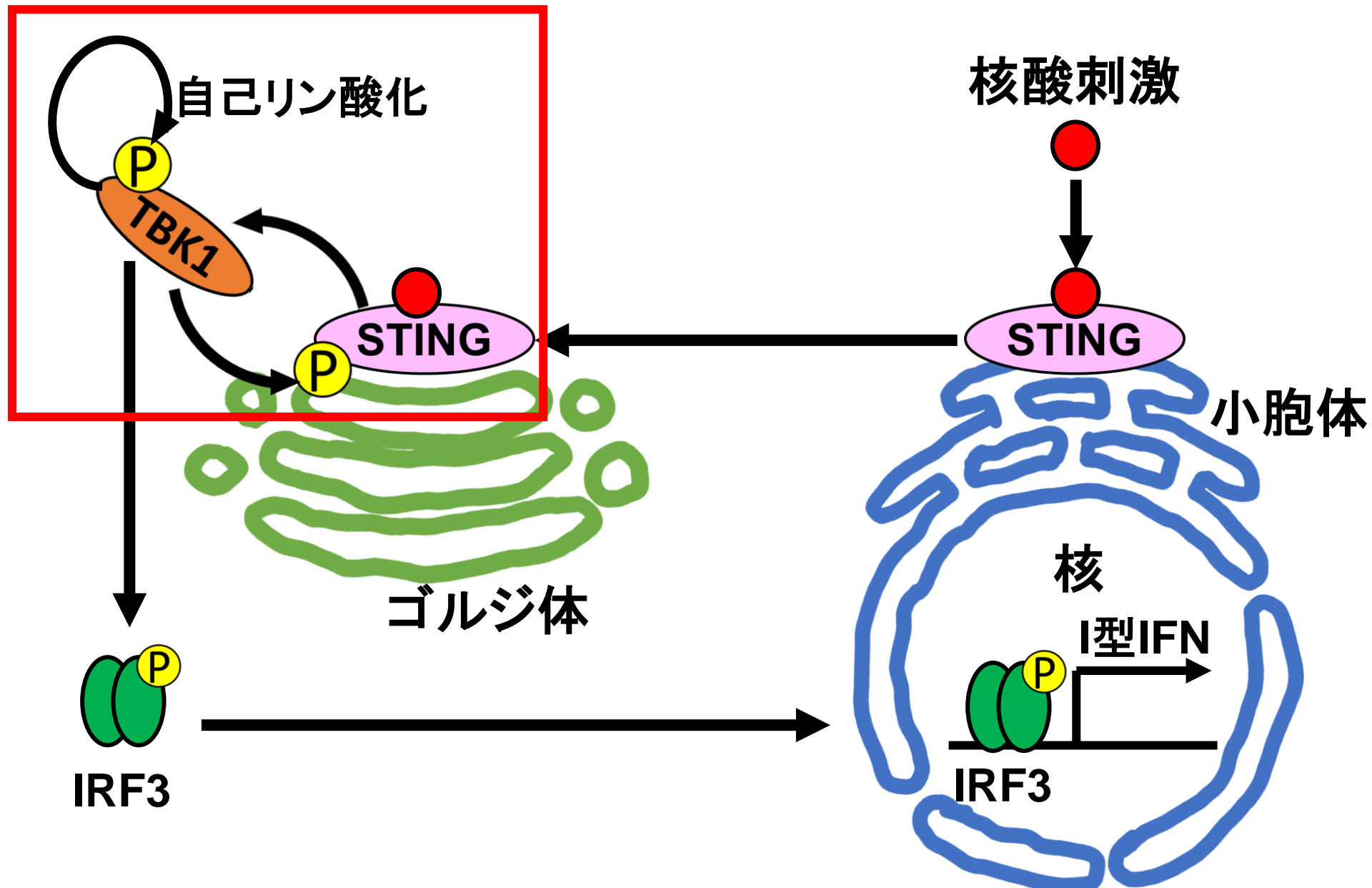
STINGの細胞内の所在を蛍光顕微鏡で評価した



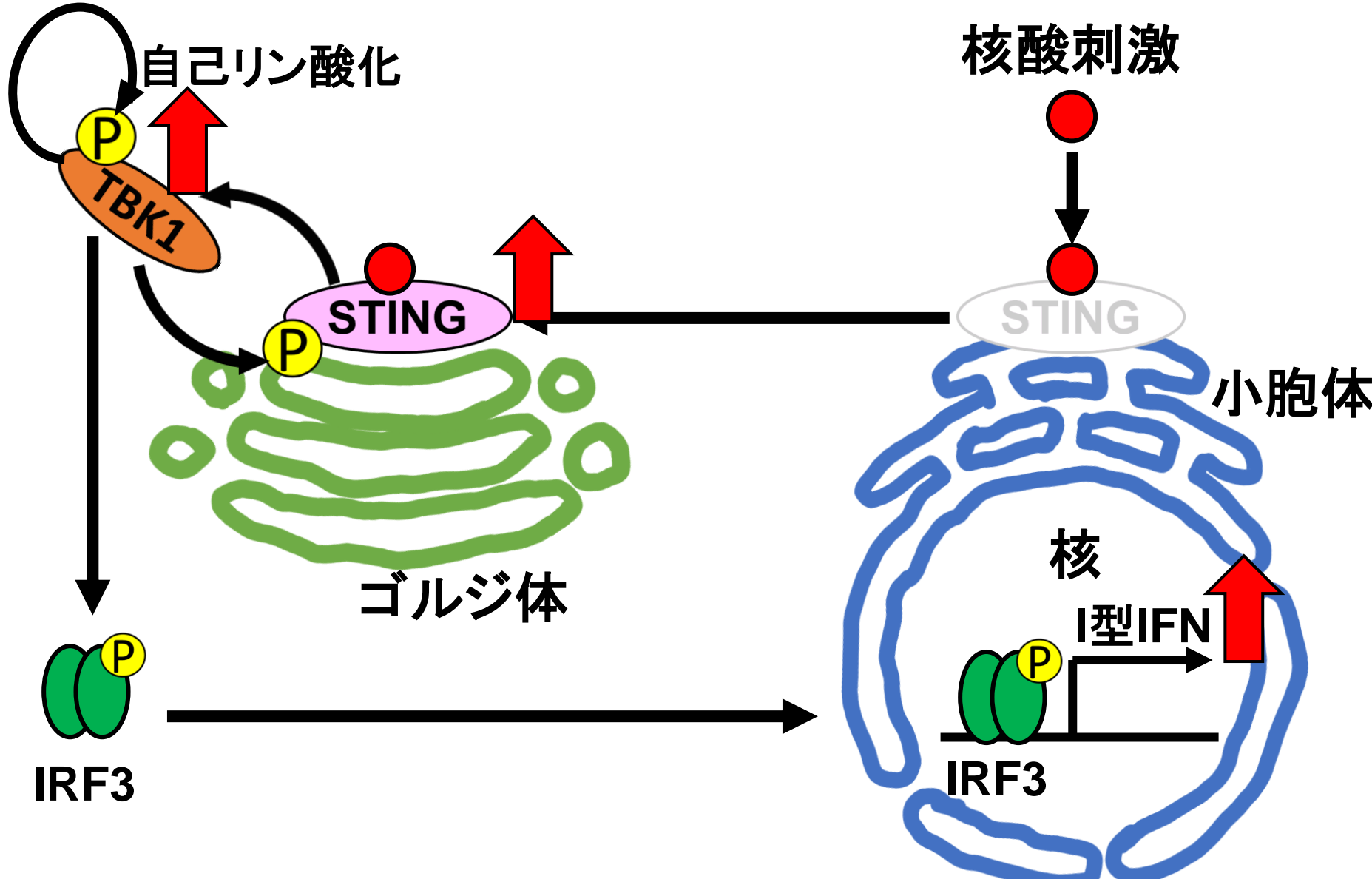
Copa^{V242G/+} マウスの樹状細胞では、刺激により STINGのゴルジ体への局在が増強していた



TBK1とSTINGのリン酸化を評価した

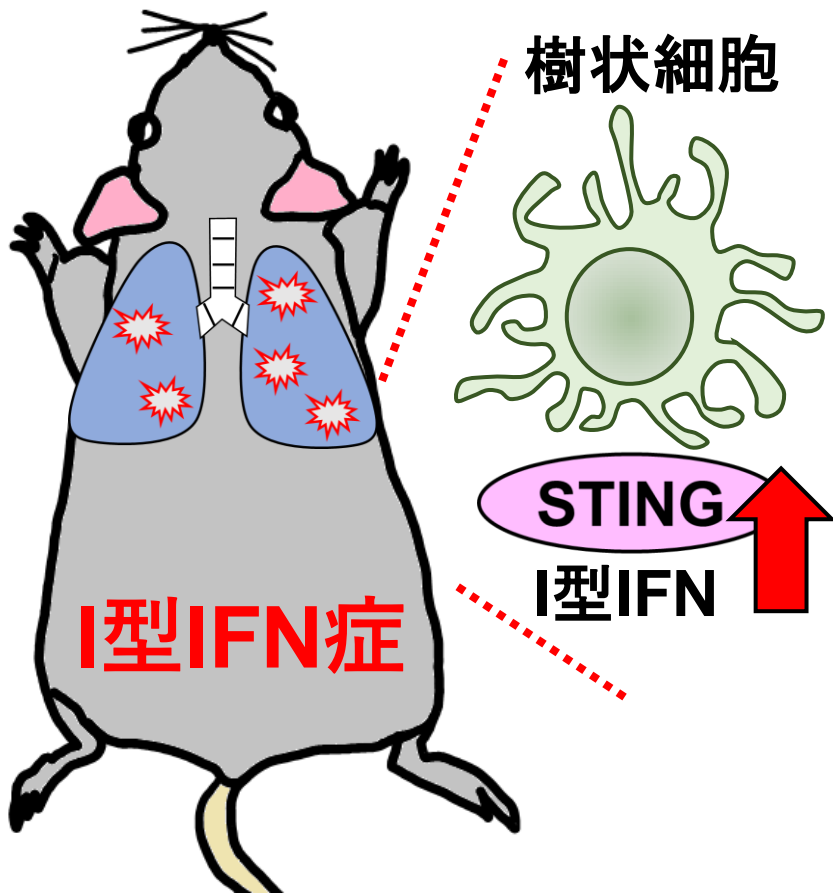


Copa^{V242G/+} マウスの樹状細胞ではSTINGの局在が変化することで下流のシグナルが増強し、I型IFNの過剰な産生が生じる



総括

Copa^{V242G/+}



- ✓ 間質性肺炎とI型インターフェロン (IFN) 症を呈する、COPA症候群の新規モデルマウスを作成した。
- ✓ モデルマウスの樹状細胞では、STINGシグナル経路が活性化され、I型IFN産生能が亢進していることを明らかにした。

本研究の成果




Arthritis
& R
heumatology

AN OFFICIAL JOURNAL OF
THE AMERICAN COLLEGE OF
RHEUMATOLOGY

AMERICAN COLLEGE
of RHEUMATOLOGY
Empowering Rheumatology Professionals

FULL LENGTH |  Full Access |

Augmentation of STING-induced type I interferon production in COPA syndrome

Takashi Kato, Masaki Yamamoto, Yoshitaka Honda, Takashi Orimo, Izumi Sasaki, Kohei Murakami, Hiroaki Hemmi, Yuri Fukuda-Ohta, Kyoichi Isono, Saki Takayama, Hidenori Nakamura, Yoshiro Otsuki, Toshiaki Miyamoto, Junko Takita, Takahiro Yasumi, Ryuta Nishikomori, Tadashi Matsubayashi, Kazushi Izawa , Tsuneyasu Kaisho  ... See fewer authors 

First published: 13 May 2021 | <https://doi.org/10.1002/art.41790>

米国時間2021年5月13日 国際誌Arthritis & Rheumatologyで公開された

波及効果

Copa^{V242G/+} マウスの解析により、COPA症候群や間質性肺炎の病態メカニズムが解明され、新たな治療法の開発が進むことが期待される。

Copa^{V242G/+} マウスおよび*Copa*^{V242G/+} マウス由来の樹状細胞を解析することで、STINGシグナルや樹状細胞機能を制御するメカニズムが解明され、ウイルス感染やがんに対する新たな防御手段や新たな炎症制御剤の開発が進むことが期待される。

謝辞

和歌山県立医科大学 生体調節機構研究部

折茂貴是、大田(福田)有里、西山奈央子、中井千尋、佐々木泉
改正恒康

和歌山県立医科大学 動物実験施設

磯野協一

京都大学大学院医学研究科 発達小児科学

本田吉孝、滝田順子、八角 高裕、井澤和司

聖隷浜松病院

山本雅紀、高山早紀、中村秀範、大月寛郎、宮本俊明
松林正

久留米大学医学部 小児科学講座

西小森隆太

岡山理科大学 獣医免疫学

邊見弘明、村上康平