

# 自然免疫システムの制御を用いた炎症性腸疾患の新規治療法の開発

京都大学大学院 医学研究科 消化器内科

渡邊 智裕

## 1. はじめに

クローン病や潰瘍性大腸炎に代表される炎症性疾患は自己の腸内細菌に対する過剰な自然免疫反応を背景に、発症すると考えられている (1)。腸内細菌由来抗原は抗原提示細胞および腸管上皮細胞に発現するToll-like receptor (TLR)およびNOD-like receptor (NLR)を活性化するが、腸内細菌由来のこれらのTLR/NLR ligandsがどのような機序により、炎症性腸疾患の発症を誘導するのか？その機序は未解明である。近年のゲノム相関解析によりクローン病の発症に関わる遺伝子が次々と同定されている。Nucleotide-binding oligomerization domain 2 (NOD2)はクローン病感受性遺伝子として、最初に同定されたものである (2)。NOD2変異は欧米人のクローン病患者の約15%に存在するが、NOD2変異の存在下におけるクローン病発症のメカニズムは十分に理解されていない。

NOD2は主に抗原提示細胞の細胞質に発現し、腸内細菌由来壁成分であるPeptidoglycanの分解、代謝産物であるmuramyl dipeptide (MDP)を認識する自然免疫受容体である。MDPによるNOD2の活性化は下流のシグナル伝達分子であるRICKを介して、NF- $\kappa$ Bを活性化する (2)。クローン病関連型NOD2変異はMDPに対する反応性という観点からはloss of function mutation (機能喪失型変異)であることが判明している。我々はクローン病関連型NOD2変異はNOD2 ligandであるMDPに対する反応性という観点からは機能喪失型変異であるが、TLR ligandsに対する反応性という観点からはgain of function mutation (機能獲得型変異)であり、NOD2の活性化はTLRを介するNF- $\kappa$ Bの活性化を負に制御することを明らかにした (3-5)。即ち、腸内細菌由来抗原であるMDPによるNOD2の活性化はTLRを介する自然免疫反応を負に制御することにより腸管免疫の恒常性を維持しており、NOD2変異の存在下では腸管免疫の恒常性が破綻し、腸炎を誘導することが明らかになった。自然免疫反応はNF- $\kappa$ B経路およびI型IFN経路を活性化するが、NOD2の活性化がI型IFN経路の産生に及ぼす効果は不明である。そこで、本研究においてはNOD2の活性化によるTLRを介するI型IFN経路の制御機構の解明を試みた。

## 2. 方法

以下の検討を行った。

- 1) マウスに低濃度のdextran sodium sulfate (DSS)を飲水させ、実験腸炎を誘導した。腸炎の発症をマウスの腸管組織の解析、体重測定により評価した。
- 2) 健常人のヒト末梢血から形質細胞様樹状細胞(plasmacytoid dendritic cells, pDC)を精製し、様々なTLR ligandsとMDPにて刺激し、I型IFN関連分子の発現とI型IFN経路の活性化について評価した。

### 3. 結果

- 1) TLR 9 ligandであるCpGの全身投与により、DSS腸炎は悪化したが、I型IFN受容体の欠損マウスにおいてはその効果は認められなかった。
- 2) MDPの全身投与によるNOD2の活性化はCpG投与による腸炎の悪化を抑制した。さらに、MDPを投与されたマウスはTLR9 ligandにより誘導される腸管におけるI型IFN経路の活性化が抑制されていた。
- 3) MDPの全身投与はTLR9を介するI型IFN経路を抑制し、CXCR3陽性Th1細胞の腸管へのMigrationを制御する結果、DSS腸炎を抑制することが明らかになった。
- 4) ヒト末梢血由来pDCにおいてはMDPによるNOD2の活性化はTLR9を介するI型IFN経路を抑制することが明らかになった。

### 4. 考察

NOD2変異の存在下におけるクローン病発症機序の解明は基礎的にも臨床的にも非常に意義深いものである。基礎的には腸内細菌由来抗原であるMDPによるNOD2の活性化が腸管免疫の恒常性の維持に果たす機序の解明につながる。臨床的にはクローン病の病態生理のみならず新規治療法の開発につながる可能性がある。このように、NOD2変異の存在下におけるクローン病発症機序の解明は炎症性腸疾患の病態の理解および新規治療法の開発という観点から大きな進歩をもたらすことが期待される。

クローン病関連型NOD2変異の存在下における腸炎の発症機序に関して、我々はクローン病関連型NOD2変異はNOD2 ligandであるMDPに対する反応性という観点からは機能喪失型変異であるが、TLR ligandsに対する反応性という観点からはgain of function mutation (機能獲得型変異)であり、NOD2の活性化はTLRを介するNF- $\kappa$ Bの活性化を負に制御することを明らかにした (3-5)。つまり、NOD2はTLRを介するNF- $\kappa$ Bの活性化を負に制御する因子であり、クローン病関連型NOD2変異の存在下ではTLRを介する過剰なNF- $\kappa$ Bの活性化の結果、腸炎が発症しやすい環境形成が誘導されることを示した。今回、我々はMDPによるNOD2の活性化はTLR9を介するI型IFN経路を抑制することを示し、NOD2がTLR経路を様々な側面から制御する分子であることを明らかにした。また、その機序がマウスの実験腸炎モデルおよびヒト末梢血pDCにおいても機能していることを示した。今後はNOD2によるTLR経路抑制の制御機構の分子メカニズムを解明していきたいと考える。

### 5. 参考文献

1. Strober W, Fuss I, Mannon P. The fundamental basis of inflammatory bowel disease. *J Clin Invest.* 2007;117(3):514-21.
2. Strober W, Murray PJ, Kitani A, Watanabe T. Signalling pathways and molecular interactions of NOD1 and NOD2. *Nat Rev Immunol.* 2006;6(1):9-20.
3. Watanabe T, Kitani A, Murray PJ, Strober W. NOD2 is a negative regulator of Toll-like receptor 2-mediated T helper type 1 responses. *Nat Immunol.* 2004;5(8):800-8.
4. Watanabe T, Kitani A, Murray PJ, Wakatsuki Y, Fuss IJ, Strober W. Nucleotide binding oligomerization domain 2 deficiency leads to dysregulated TLR2 signaling and induction of antigen-specific colitis. *Immunity.* 2006;25(3):473-85.
5. Watanabe T, Asano N, Murray PJ, Ozato K, Taylor P, Fuss IJ, et al. Muramyl dipeptide activation of nucleotide-binding oligomerization domain 2 protects mice from experimental colitis. *J Clin Invest.* 2008;118(2):545-59.