

## 気管支喘息を制御する新しい分子機構を解明 ～新しい喘息治療薬の開発へ向けて～

秋山 徹、山角 祐介、佐々木 欧 (分子情報研究分野)

Cell Reports (米国東部夏時間 8 月 18 日、日本時間 8 月 19 日) | DOI 番号 :

10.1016/j.celrep.2016.07.062

### 発表のポイント :

- ◆RNA 結合タンパク質 Mex-3B が気管支喘息の発症を制御していることを見出しました。
- ◆アンチセンス核酸で Mex-3B を抑制すると、気管支喘息が抑制されることを明らかにしました。
- ◆Mex-3B を標的とした薬剤は、気管支喘息に対する新機序の治療薬となりうることを期待されます。

### 発表概要 :

今回、東京大学分子細胞生物学研究所分子情報研究分野の秋山徹教授、山角祐介特任研究員、同医学部附属病院アレルギーリウマチ内科の佐々木欧助教らの研究グループは、気管支喘息(注 1) を制御する新しい分子機構を発見しました。

気管支喘息の発症メカニズムは近年活発に研究されており、インターロイキン 33 (IL-33、注 2) というタンパク質が重要な機能を担っていることが明らかになっています。しかしながら、これまで IL-33 の量を制御する機構に関してはあまりわかっていませんでした。研究グループは、気管支喘息マウスモデルを用い、RNA 結合タンパク質 Mex-3B (注 3) が IL-33 の発現を促進することによって気道炎症を促進していることを見出しました。また、その制御機構を詳細に解析したところ、Mex-3B は IL-33 mRNA に直接結合し、miRNA (注 4) の機能を阻害することにより IL-33 のタンパク質量を増やしていることが明らかになりました。さらに、Mex-3B に対するアンチセンス核酸 (注 5) の噴霧・吸入により気道における Mex-3B の働きを抑えることで、気道炎症を抑制できることも明らかにしました。

Mex-3B 遺伝子を欠損したマウスは正常に発達し、成体でも異常が認められないことから、Mex-3B を標的とした薬剤は副作用の少ない新機序の気管支喘息治療薬となりうることを期待されます。

### 発表内容 :

気管支喘息とは、アレルゲンや感染、大気汚染物質など、さまざまな要因で気道(空気の通り道)に慢性的な炎症をおこし、時に発作的な咳や呼吸困難をきたす病気のことで、全世界で 3 億人以上もの人々が苦しんでいます。気管支喘息の治療は、発作の原因となる気道炎症を抑えることが主流で、吸入ステロイド(注 6) の投与によりほとんどの気管支喘息はコントロールできるようになりました。一方で、病態が重い場合や発作時などは内服・点滴注射などでステロイドの投与量を増やさなければならず、感染症や高血圧などの副作用のリスクが伴います。最近になって、抗 IgE モノクローナル抗体(注 7) などの副作用の少ない分子標的薬が開発され、既存の喘息治療薬と組み合わせることで重症喘息患者の一部の病態もコントロールできるようになってきました。しかしながら、すべての患者に治療効果があるわけではなく、さらなる分子標的薬の開発が待ち望まれています。

Mex-3BはRNA結合ドメインを持つタンパク質です。先行研究により、Mex-3Bは特定のRNAに結合することが明らかになっていますが、Mex-3BがRNAに結合することでどのような機能を発揮しているのか、その生理的な役割に関してはほとんど明らかになっていません。こうした背景のもと、Mex-3B遺伝子を欠損したマウスを作出し、Mex-3Bの生理的な機能を明らかにするための解析を進めてきました。

今回、本研究グループは、気管支喘息マウスモデルを用い、気道炎症におけるMex-3Bの機能解析を行いました。まず、同マウスモデルを野生型マウスとMex-3B欠損マウスに適用し、気道炎症の程度を比較しました。その結果、Mex-3B欠損マウスでは気道炎症が顕著に抑制されていることがわかりました(図1)。さらに研究グループは、Mex-3B欠損マウスでは気道炎症に伴うIL-33タンパク質量の増加が抑制されていることを見出し、このことがMex-3B欠損マウスにおける気道炎症の抑制につながっていることを突き止めました。

次に、培養細胞を用いて、Mex-3BによるIL-33の制御機構の解明を試みました。Mex-3BとIL-33 mRNAとの結合を調べた結果、Mex-3BはIL-33 mRNAに結合し、IL-33の発現を直接促進していることが明らかになりました。さらにその詳細な制御機構を調べたところ、Mex-3BはmiRNAと呼ばれる小さなRNAがIL-33 mRNAと結合するのを阻害することで、IL-33のタンパク質量を増加させていることが明らかになりました。また、このmiRNAの機能をあらかじめ阻害しておくと、Mex-3B欠損マウスでも野生型マウスと同程度の気道炎症が起こることがわかりました。これらの結果から、培養細胞で見出した分子機構は、実際の生体内での気道炎症の発症時においても重要な働きを担っていることがわかりました。

最後に、Mex-3Bの発現を抑制することで気管支喘息の発症を抑えられるかどうか検討しました。まず、Mex-3Bを標的としたアンチセンス核酸を新たに開発し、アンチセンス核酸が細胞レベルでMex-3Bの発現を抑制できることを見出しました。次に、このアンチセンス核酸をマウスへ噴霧・吸入させ、Mex-3Bの発現抑制が気管支喘息の発症に与える影響を検討しました。その結果、あらかじめMex-3Bに対するアンチセンス核酸を吸入しておいたマウスでは、気道炎症の指標となる好酸球(注8)の数が顕著に減少していることがわかりました(図2)。

以上の結果は、Mex-3Bを標的とした薬剤が気管支喘息の新機序の治療薬となりうる可能性を示唆しています。また、Mex-3B欠損マウスは正常に発達し、成体でも異常が認められないことから、Mex-3Bを標的とした薬剤は副作用の少ない喘息治療薬となりうることを期待されます。また、Mex-3Bの標的遺伝子であるIL-33は、通常の気管支喘息だけでなく、ステロイド耐性の重症喘息の発症にも重要であることが明らかになっています。加えて、IL-33はリウマチや大腸癌といった別の疾患の発症においても重要な働きを担っていることが知られています。したがって、Mex-3Bは気管支喘息にとどまらず、リウマチなどの他の疾患においても創薬の標的となる可能性が考えられます。現在、さまざまな疾患におけるMex-3Bの機能解明を試みています。

#### 発表雑誌：

雑誌名：「Cell Reports」

論文タイトル：The RNA-binding protein Mex-3B is required for IL-33 induction in the development of allergic airway inflammation

著者：Yusuke Yamazumi, Oh Sasaki, Mitsuru Imamura, Takeaki Oda, Yoko Ohno, Yumi Shiozaki-Sato, Shigenori Nagai, Saki Suyama, Yuki Kamoshida, Kosuke Funato, Teruhito Yasui, Hitoshi Kikutani, Kazuhiko Yamamoto, Makoto Dohi, Shigeo Koyasu and Tetsu Akiyama\*

DOI 番号 : 10.1016/j.celrep.2016.07.062

**問い合わせ先 :**

東京大学分子細胞生物学研究所 分子情報研究分野  
教授 秋山 徹 (あきやま てつ)

東京大学分子細胞生物学研究所 分子情報研究分野  
特任研究員  
山角 祐介 (やまづみ ゆうすけ)

**用語解説 :**

(注 1) 気管支喘息

主にアレルギー性の炎症によって気管が狭くなる病気。

(注 2) インターロイキン 33 (IL-33)

細胞から分泌される情報伝達物質の一種。IL-33 はリンパ球やマスト細胞などに働きかけ、炎症を促進する。

(注 3) Mex-3B

RNA に結合する構造を持ったタンパク質。主に細胞内に存在するが、詳しい機能は明らかになっていない。

(注 4) miRNA

20-25 塩基からなる小さな RNA。RISC と呼ばれるタンパク質複合体に結合し、自らの配列と相補的な配列をもった遺伝子の mRNA へ RISC を運ぶことで、その mRNA の分解を促進し、翻訳を阻害する。

(注 5) アンチセンス核酸

RNA 中の特定の部位に対する相補的な短い核酸。標的となる RNA に相補的に結合し、RNA の分解を促進する。

(注 6) ステロイド

糖質コルチコイドあるいはその誘導体を含む抗炎症薬の通称。抗炎症作用や免疫抑制作用などを期待して用いられる。

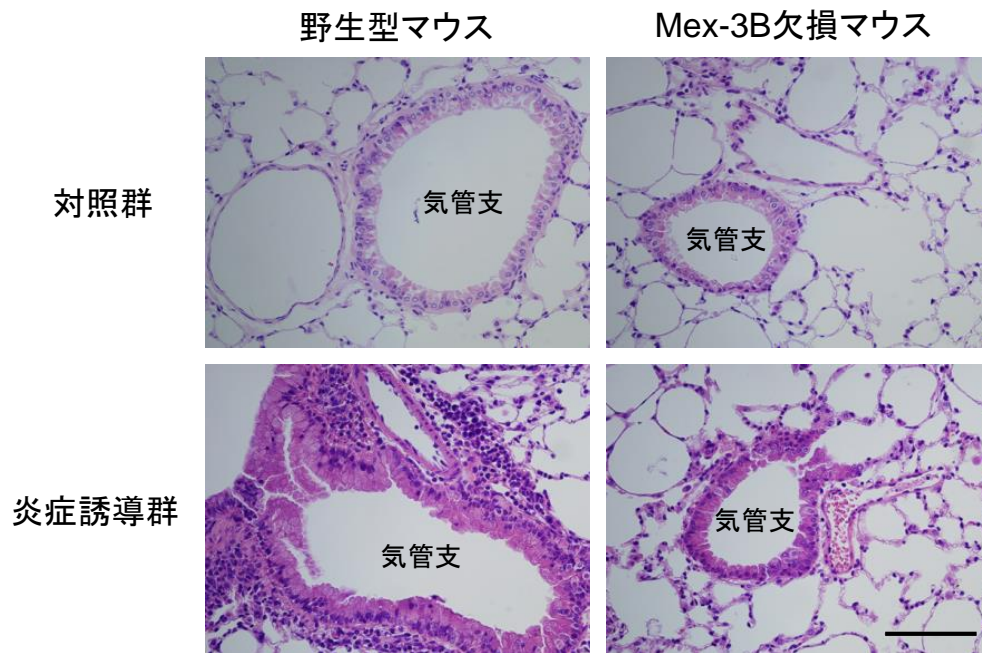
(注 7) 抗 IgE モノクローナル抗体

IgE は、アレルギー性の炎症に深くかかわっていることがわかっている。抗 IgE 抗体は IgE に直接結合し、その作用を特異的に阻害することで炎症を抑制する。

(注 8) 好酸球

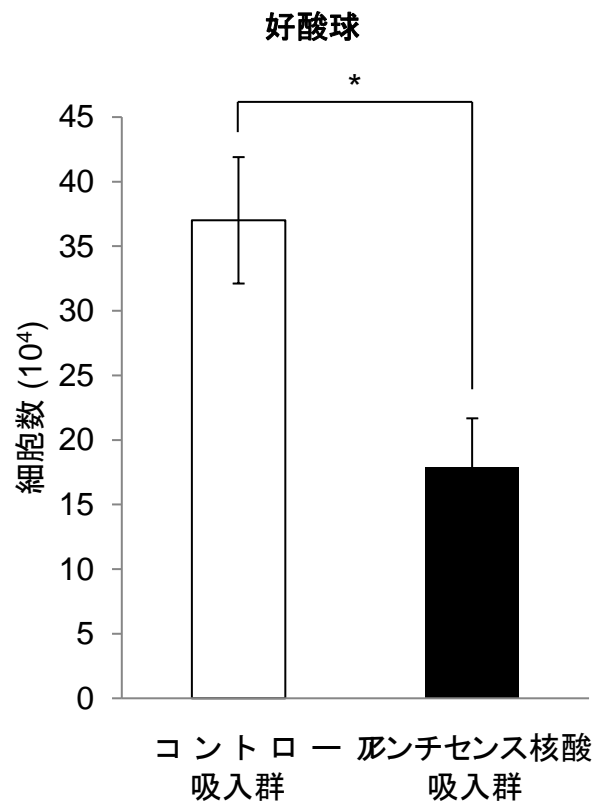
白血球の一種である顆粒球のひとつ。気管支喘息において中心的な働きを担っていることが明らかになっている。

添付資料：



(図1) Mex-3B欠損マウスでは気道炎症が抑制される

Mex-3B欠損マウスでは気管支喘息モデルに伴う気道の肥厚、炎症系の免疫細胞の増加が抑制されている。



(図2) Mex-3Bに対するアンチセンス核酸の吸入により気道炎症が抑制される

Mex-3Bに対するアンチセンス核酸を吸入させたマウスでは、好酸球の数が顕著に減少している。

\*:  $p < 0.05$  (有意差あり)。