

分類不能型免疫不全症 (common variable immunodeficiency: CVID) は、低 γ グロブリン血症を特徴とする原発性免疫不全症で、易感染性や悪性腫瘍併発を示すことが明らかになってきたが発症機序は不明である。最近、家族性 CVID の責任遺伝子の一つとして、LRBA (LPS-Responsive and Beige-like Anchor protein) というあらゆる臓器に普遍的に発現する 320kDa の巨大タンパク質が見出された。そこで今回、LRBA の生理機能や CVID 発症に至る細胞メカニズムを明らかにする目的で、CRISPR/Cas9 法で *LRBA* 遺伝子ノックアウト (KO) 細胞を構築し、免疫・炎症シグナル制御への影響を解析した。その結果、*Lrba*-KO マウス胎児線維芽細胞 (MEF) では、野生型に比べインターフェロン (IFN) 産生経路の応答が大きく亢進することから、LRBA は IFN 産生に対して抑制的に働くことが示唆された。現在、*Lrba*-KO マウスの樹立にも成功しており、今後、血中抗体量やリンパ球分化、個体レベルでの炎症・免疫シグナル応答を詳細に解析し、CVID 発症機序を解明する。

CRISPR/Cas9 法による *Lrba*-KO MEF 構築 (A) と LRBA による IFN 産生経路制御 (B)

