

【目的】 Interferon regulatory factor-5 (IRF5) は樹状細胞 (dendritic cell : DC) などの自然免疫細胞で働く転写因子であり、自然免疫応答において重要な役割を果たすが、全身性エリテマトーデス (systemic lupus erythematosus : SLE) などの自己免疫疾患の病態発症とも密接に関連する。著者らはこれまで、IRF5 の過剰な活性化は DC による I 型インターフェロン (interferon : IFN) などのサイトカイン産生を亢進させ SLE 様病態を引き起こすこと、そして IRF5 が SLE の有力な治療標的となる可能性を示した。一方で、I 型 IFN をはじめとするサイトカイン以外の IRF5 の標的遺伝子とその SLE における役割や、IRF5 が転写を活性化する詳細な分子機構についての解析は遅れている。そこで本研究では、ヒトおよびマウスの DC における IRF5 による新たな遺伝子発現制御機構を見出し、その SLE の病態形成への関与を解明することを目的とする。

【方法】 自然免疫刺激を行った DC を用いて網羅的解析 (マイクロアレイ、RNA-seq ならびに ChIP-seq) を行い、IRF5 による新規遺伝子発現制御機構の同定を試みた。また、それが SLE 病態形成において重要であるかを SLE モデルマウスあるいは SLE 患者パブリックデータの解析により検討した。

【結果】 マウス骨髄由来樹状細胞 (bone marrow-derived DC : BMDC) における遺伝子発現プロファイルを解析した結果、Toll 様受容体 (Toll-like receptor : TLR) 刺激した BMDC では ion transport 関連遺伝子群の発現が IRF5 依存的に変動することが判明した。SLE モデルマウスの一つである *Lyn* 欠損マウスの末梢血細胞における遺伝子発現プロファイルを解析した結果、野生型マウスと比較して *Lyn* 欠損マウスで発現が亢進しており、かつそれが I 型 IFN 受容体欠損よりも IRF5 欠損によって有意に減弱するものとして ion transport 関連遺伝子群が抽出された。Ion transport 遺伝子のひとつである *Slc22a4* の発現制御について、IRF5 が DC において関与するかどうかをヒト形質細胞様樹状細胞 (plasmacytoid DC : pDC) 株を用いて検討した結果、意外なことにこれらの遺伝子のプロモーター領域に TLR 刺激依存的な IRF5 の結合は生じなかった。以上の結果から、IRF5 は DC における TLR 刺激依存的な ion transport 関連遺伝子群の発現制御に関与しているが、SLE モデルマウスにおいて IRF5 依存的に変動する ion transport 遺伝子 *Slc22a4* の場合は TLR 刺激依存的ではない経路によりその発現制御に関与することが示唆された。*Slc22a4* は炎症部位において多く発現することが知られており、SLE モデルマウスでは IRF5 依存的な炎症性サイトカイン産生を介して間接的にその発現が変動した可能性が考えられる。

Ion transport 関連遺伝子のひとつ *Slc22a4* のマウス末梢血における発現

