110 ACPによる核酸TLR応答制御機構の解明

東京大学 医科学研究所 感染遺伝学分野　　佐藤　亮太

【背景及び目的】自然免疫系では、Toll 様受容体（TLR）をはじめとする病原体センサーが、転写因子 NF-κB などを活性化して、感染防御反応を誘導する。しかし、過剰な活性化は自己炎症や自己免疫疾患様を呈することから、厳密な制御が必要である。我々はノックアウトライブラリースクリーニングを用いて、炎症応答を抑制する因子として酸性フォスファターゼ ACP2 を同定した。フォスファターゼは多くの生物的機能に重要であると言え、その中でも ACP2 と ACP5 は基質特異性が低く、リソソームの酸性条件下で働く。ACP2 欠損細胞ではリソソーム膨潤が生じる。ACP5 は破骨細胞のマーカーであり、その欠損変異は骨格形成異常になり、同時に自己免疫疾患の症状を呈する疾患である SPENCDI を引き起こす。本研究では、Acp2・Acp5 二重欠損による病態と TLR 応答の異常な上昇との因果関係を解明することを目的とする。

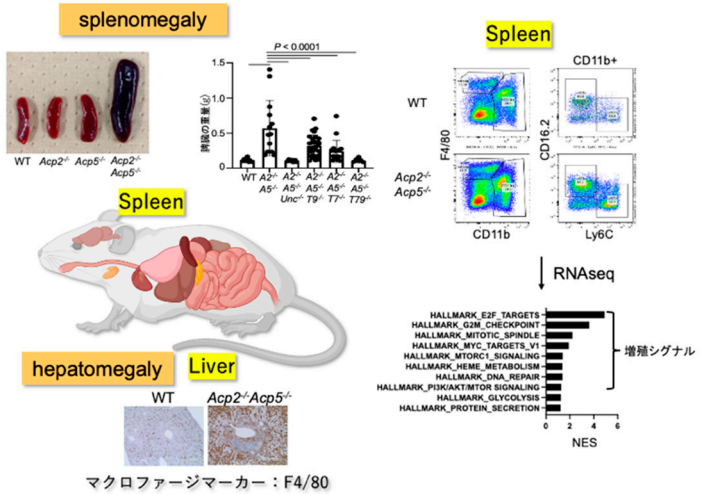
【方法】Acp2・Acp5 二重欠損マウスでは、骨格異常や肝脾腫が顕著になり、人の病態に近いモデルマウスとなっている。自己炎症疾患様の症状を引き起こす原因を同定するために、核酸認識 TLR 欠損マウスと掛け合わせた。また、炎症状態を理解するために、肝臓や脾臓などの臓器で増加しているのかフローサイトメトリーや病理的解析を行った。脾臓や肝臓において細胞が増殖していることから、炎症応答だけでなく様々なシグナルが活性化されている可能性が考えられた。増殖がみられる免疫細胞の RNAseq を行い、マウス間における遺伝子発現の差異を検証した。また、Gene Set Enrichment Analysis などにより網羅的シグナル解析を行った。

【結果】核酸特異的 TLR の機能に必須のシャペロンである Unc93B1 を欠損させると肝脾腫は消失した。そこで、Unc93B1 が制御する核酸認識 TLR（TLR3、TLR7、TLR9、TLR13）の関与を検証したところ、$Acp2^{-/-}Acp5^{-/-}Tlr7^{-/-}Tlr9^{-/-}$で肝脾腫の表現型の消失が確認された。$Acp2^{-/-}Acp5^{-/-}$マウスはヒトと同じく骨が短くなるが、$Acp2^{-/-}Acp5^{-/-}Tlr7^{-/-}Tlr9^{-/-}$では有意に回復した。我々は、核酸トランスポーターやヌクレアーゼが欠損するとリソソームに核酸が蓄積し、TLR が炎症反応とは違い、細胞増殖・生存の応答を誘導することを報告した。　そこで、$Acp2^{-/-}Acp5^{-/-}$マウスにおいて蓄積したマクロファージでどのようなシグナルが活性化されているかを特定するために RNAseq 解析を行った。その結果、TLR7/9 依存的な増殖シグナルの活性化が認められた。$Acp2^{-/-}Acp5^{-/-}$マウスにおいて TLR7、9 の活性化が確認されたため、リガンドである RNA や DNA 量を検証した。しかし、これまでのマウスと異なり、リソソーム内で顕著なリガンドの蓄積は認められなかった。

【発表】

1）　2024 年 1 月　日本免疫学会、ポスター発表、口頭発表

2）　Sato R *et al.* RNaseT2 deficiency promotes TLR13-dependent replenishment of tissue-protective Kupffer cells. ***JEM.*** 2025; 222(3):e20230647.



図：Acp2・Acp5 二重欠損マウスは TLR 依存的に増殖シグナルを促進する

現在の所属：千葉大学 未来粘膜ワクチン研究開発シナジー拠点