

マクロファージ中の分解からもれた DNA によって引き起こされる慢性多発性関節炎

河合 香代子

自己免疫疾患とは、免疫系が内在性抗原に対する自己抗体を作り出すことで起こる病気である。最も一般的なものとして関節リウマチが挙げられる。関節リウマチは、関節が炎症を起こして痛み、進行すると骨が破壊され関節が変形する病気で、現在根本的な治療法は見つけられていない。

さて、大阪大学の長田らのグループはアポトーシスのメカニズム、特に近年ではアポトーシスにおける染色体DNAの分解に焦点をあてた解析を行っている。そのなかで、アポトーシス細胞を貪食するマクロファージに存在するDNA分解酵素：DNase II のノックアウトマウス (*DNase II*^{-/-}*IFN-IR*^{-/-}) を作製し、DNase II のアポトーシスにおける染色体DNA分解への寄与、さらに胎児の肝臓における赤血球成熟(脱核)にもこの酵素が重要である事を報告してきた。今回このノックアウトマウスがヒトの関節リウマチに似た多発性関節炎を発症することを見出した。DNase II コンディショナルノックアウトマウスも作製し併せて解析した結果、DNase II の機能欠損により、マクロファージが分解できなかった染色体DNAがその原因であることを明らかにした。

紹介論文

Chronic polyarthritis caused by mammalian DNA that escapes from degradation in macrophages.

Kohki Kawane, *et al.* & Shigekazu Nagata (Osaka University Medical School)

Nature, **443**, 998-1002 (2006)

要旨

多量の染色体DNAが、プログラム細胞死、及び胎児の肝臓における赤血球成熟 (definitive erythropoiesis) の過程で分解される。DNase II は、アポトーシス細胞の染色体DNAや赤血球前駆細胞から排出された核の染色体DNAをマクロファージが貪食した後分解する酵素である。我々は*DNase II*^{-/-}*IFN-IR*^{-/-}マウスとDNase II 遺伝子の欠失を誘導したマウスが、ヒトのリウマチに似た慢性多発性関節炎を発症することを見出した。一連のサイトカイン遺伝子は、これらのマウスの変調をきたした関節で強く活性化され、その血清には高濃度の抗環状シトルリン化ペプチド抗体、リウマチ因子、matrix metalloproteinase-3 : MMP3 が含まれていた。病気の発症初期には骨髄においてTNF- α 遺伝子の発現が更新しており、抗TNF抗体の投与は、関節炎の発症を妨げた。これらの結果、もしマクロファージが赤血球前駆細胞やアポトーシス細胞からの染色体DNAを消化できなければ、マクロファージはTNF- α を生産し、滑膜細胞を活性化して様々なサイトカインを生産させ、慢性多発性関節炎を発症させるということが示された。

参考論文

* Requirement of DNase II for Definitive Erythropoiesis in the Mouse Fetal Liver.

Kohki Kawane, *et al.*, & Shigekazu Nagata (Osaka University Medical School)

Science, **292**, 1546-1549 (2001)

* Lethal anemia caused by interferon- β produced in mouse embryos carrying undigested DNA.

Hideyuki Yoshida, *et al.*, & Shigekazu Nagata (Osaka University Medical School)

Nature Immunol., **6**, 49-56 (2005)