

プレス通知資料（研究成果）



国立大学法人
東京医科歯科大学
TOKYO MEDICAL AND DENTAL UNIVERSITY



Australian
National
University

報道関係各位

2018 年 10 月 22 日

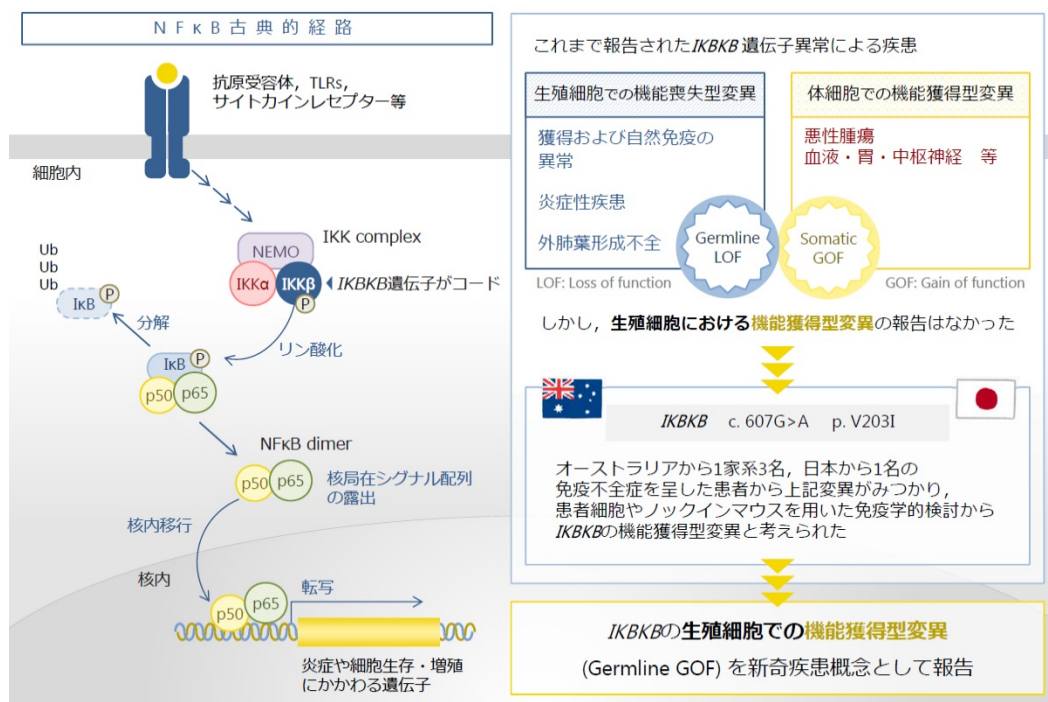
国立大学法人 東京医科歯科大学

「*IKBKB*遺伝子の機能獲得型変異による新たな複合免疫不全症を発見」 — 免疫応答におけるNF- κ B経路の重要性が明らかに —

【ポイント】

- *IKBKB* 遺伝子*1 の機能獲得型変異による新規複合免疫不全症を発見しました。
- 同じ遺伝子変異でも体細胞変異*2 と生殖細胞変異*3 で病型が異なることが明らかになりました。
- 免疫応答における NF- κ (カツパ)B *4 経路の重要性が再認識されました。

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科小児地域成育医療学講座の金兼弘和寄附講座特任教授と発生発達病態学分野の谷田けい大学院生と森尾友宏教授の研究グループは、オーストラリア国立大学、広島大学、京都大学、岐阜大学などとの共同研究で、*IKBKB* 遺伝子の機能獲得型変異による新規複合免疫不全症を発見しました。この研究は文部科学省科学研究費補助金ならびに厚生労働科学研究費補助金（難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業）の支援のもとでおこなわれたもので、その研究成果は、国際科学誌 Journal of Experimental Medicine に、2018 年 10 月 18 日（米国東部時間）にオンライン版で発表されました。



【研究の背景】

複合免疫不全症とは T 細胞と B 細胞の機能異常により易感染性を始めとするさまざまな症状を呈する原発性免疫不全症の一つの病型です。原発性免疫不全症の原因遺伝子は 300 以上知られていますが、未だに原因不明のものもあります。これまで原因が明らかでなかった複合免疫不全症の患者に対して全エクソーム解析*5を行ったところ、*IKBKB* 遺伝子の新奇ミスセンス変異が同定されました。*IKBKB* 遺伝子の生殖細胞における機能喪失型変異は重症複合免疫不全症の原因遺伝子として報告されており、体細胞における機能獲得型変異は悪性腫瘍の一部に認められています。この新奇変異が疾患の原因遺伝子であるかどうかについて生物学的ならびに遺伝学的解析で検討しました。

【研究成果の概要】

日本人の 1 名、オーストラリア人の 1 家系 3 名で *IKBKB* 遺伝子の V203I 変異が同定されました。患者細胞ならびに遺伝子導入した細胞株の解析から V203I 変異が機能獲得型変異であることが証明されました。2 家系の患者における臨床的免疫学的特徴は類似していました。さらにマウス *Ikkb* 遺伝子を CRISPR/Cas9 システム*6 で遺伝子改変して V203I 変異を導入した遺伝子改変マウスを作製したところ、ヒトと同じ表現型を有していました。*IKBKB* 遺伝子の生殖細胞における機能獲得型変異は新規原発性免疫不全症の原因であることが証明されました。

【研究成果の意義】

IKBKB 遺伝子の V203I 変異は悪性腫瘍の一部で体細胞変異として同定されていましたが、今回生殖細胞変異によって原発性免疫不全症を発症することが明らかとなりました。また NF- κ B 経路は免疫応答において重要な働きをしていることが従来わかっていましたが、この経路に存在する遺伝子の変異によってヒトの新たな疾患が発見され、この経路の重要性が再認識されました。

<用語説明>

*1 *IKBKB* 遺伝子

IKK2 (IKK β) をコードする遺伝子であり、IKK2 (IKK β) は I κ B タンパク質をリン酸化する。その結果、ユビキチン化経路を通じてこの分解が誘発され、NF- κ B 複合体が活性化される。

*2 体細胞変異

生まれた後に起こる後天的な遺伝子変異であり、一つ一つの細胞の DNA の中で起こり、変異が起こった細胞に由来する細胞のみに受け継がれる。

*3 生殖細胞変異

親から受け継ぐ先天的な遺伝子変異であり、体を構成するすべての細胞にみられる DNA の変異である。

*4 NF- κ B

Nuclear factor-kappa B の略であり、免疫反応において中心的役割を果たす転写因子の一つである。急性および慢性炎症反応や細胞増殖、アポトーシスなどの数多くの生理現象に関与している。

*5 全エクソーム解析

ヒトゲノムのうちタンパク質をコードするエクソン領域(エクソーム)とその近傍を選択的にキャプチャーして、網羅的に遺伝子解析を行う方法である。

*6 CRISPR/cas9 システム

切断したい標的塩基配列を含む guide RNA と Cas9 タンパク質により、ゲノム上の任意の配列を切断することができる遺伝子改変ツール(ゲノム編集ツール)である。

【論文情報】

掲載誌: Journal of Experimental Medicine

論文タイトル: Gain-of-function *IKBKB* mutation causes human combined immune deficiency

【研究者プロフィール】

金兼 弘和 (カネガネ ヒロカズ) Kanegane Hirokazu

東京医科歯科大学

小児地域成育医療学講座 寄附講座特任教授

・研究領域

原発性免疫不全症・感染症



谷田 けい(タニタ ケイ) Kay Tanita

東京医科歯科大学

発生発達病態学分野 大学院生

・研究領域

原発性免疫不全症・感染症

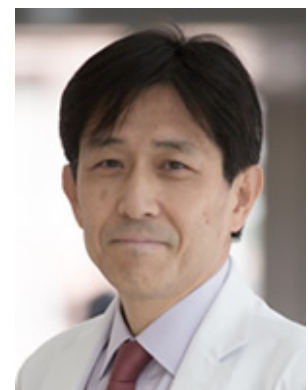
森尾 友宏 (モリオ トモヒロ) Morio Tomohiro

東京医科歯科大学

発生発達病態学分野 教授

・研究領域

原発性免疫不全症・再生医療



【問い合わせ先】

<研究に関すること>

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科

小児地域成育医療学講座 金兼 弘和(カネガネ ヒロカズ)

TEL & FAX: 03-5803-5244

E-mail: hkanegane.ped@tmd.ac.jp

<報道に関すること>

東京医科歯科大学 総務部総務秘書課広報係

〒113-8510 東京都文京区湯島 1-5-45

TEL:03-5803-5833 FAX:03-5803-0272

E-mail:kouhou.adm@tmd.ac.jp