

「自己を規定する糖鎖修飾酵素」

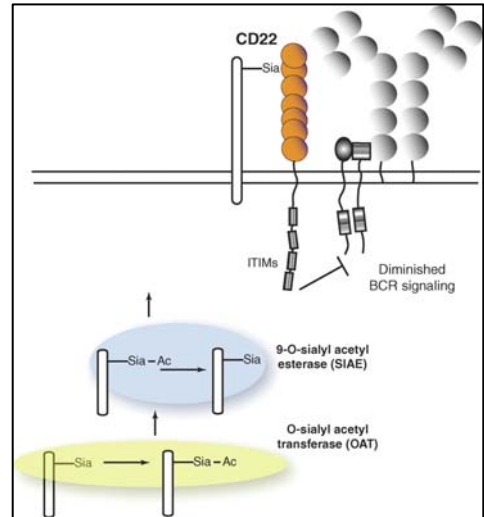
本日使用した論文は、1) J Exp Med. 2009; 206:125-38. 2) Trends Immunol. 2009;30: 488-93. 3) Nature. 2010;466: 243-7. 4) Nature. 2010; 466:334-8. 5) 免疫の意味論 (青土社)

“*I am the master of my fate*”。詩人 William Ernest Henley の“Invictus”と題された詩の1節で、イーストウッド監督の同名映画中の台詞である。一方、生物学的な視点から、何者がヒトの運命の主人たりうるかは、議論の尽きない問いである。

糖鎖修飾を司る酵素 sialic acid acetyl esterase (SIAE) が B cell による自己、非自己認識の閾値調整に携わり、その機能異常が自己免疫疾患のリスクファクターになる事が紹介された。B cell receptor (BCR) は、抗原を認識し、クローン拡大と形質細胞への分化を経て、抗体の産生をもたらす。SIAE 失活マウスでは、BCR のクロスリンキングによる活性化が異常亢進し、各種抗体の産生亢進、SLE 様の自己抗体の出現、そして腎炎を特徴とする病態を呈してくる。

SIAE は、糖鎖末端に存在するシアル酸を加水分解する酵素である為 SIAE 失活マウスでは BCR の抑制分子 CD22 の糖鎖の脱アセチル化障害が起こる。その結果、下流に存在する ITIM のリクルート障害が起こり、BCR の活性化閾値が低下する。結果的に異常活性を獲得した B cell により一連の異常が生じると解説されている(右図、ref.1, 2)。

自己免疫疾患におけるヒト SIAE の SNP が検討され、関節リウマチと1型糖尿病のリスクファクターとして、オッズ比8が算出された(ref.3)。これらの変異は主に酵素活性失活型であり、野生型の SIAE 活性をドミナントネガティブに抑制する。別な一群の興味深い変異として、酵素活性正常であるが、分泌されないホモ変異が病態に関連している事が判明した。正常な自己認識の維持のためには、この酵素が細胞外でも正常に機能する必要がある事を示唆している。



新たな SNP の発見としての価値は十分であるが、同月の Nature 誌のレポートと併せて解釈すると、新たなファンタジーが展開される。一卵性双生児とその母親の糞便中ファージゲノムを検証した論文である。個体間の腸内細菌叢には、大きな相違は無い。しかし、個体間におけるファージ種の相違は大きく、ほぼ個体固有の腸内ウイルス叢を形成するらしい(ref.4)。ヒトは自らのゲノムに加え、腸管内にはほぼ固有のウイルス叢由来のゲノムを持つということを意味している。これらの腸内ウイルス叢ゲノム由来の蛋白の中にヒト SIAE を抑制するものが存在したら、ヒトの自己認識能力が彼らに支配されてしまう可能性があり、このシナリオにおいて、我々の自己認識はファージに支配されてしまうかもしれない。

多田富雄氏の著書「免疫の意味論」では、自己免疫疾患の解説のためにトスカナの中世都市オルヴィエートの礼拝堂の反キリストのプレスコ画が引用されている(左図)。キリストの手は悪魔のそれに置き換わり、背景には反キリスト傀儡による社会の混乱が描かれる (ref.5)。正常免疫をキリストの手とすれば、異常免疫は悪魔のそれであり、社会の混乱は自己免疫疾患である。悪魔本体は自らのゲノムに隠されているかもしれないし、腸内ウイルス叢のゲノムに由来するかもしれない。腸管内微生物は、古くから molecular mimicry 等、免疫システムの認識対象として研究されていたが、積極的にヒト免疫システムをコントロールし、“*The virus is the master of my fate*”というような状況をもたらしているかも知れない。

(文責 山崎(聡))