

2025 年 2 月 28 日

報道機関 各位

国立大学法人東北大学

難病 COPA 異常症の発症を抑制する遺伝子の発見 STING 遺伝子の主要バリエーションによる炎症抑制

【発表のポイント】

- COPA (COPI coat complex subunit alpha, Gene ID: 1314) ^(注1) 遺伝子の変異が引き起こす COPA 異常症は、間質性肺炎および関節炎を特徴とする難治性炎症性疾患です。COPA 遺伝子の変異を有しながら発症しない人が 20%程度存在します。
- COPA 異常症を発症しない人は、STING (stimulator of interferon response cGAMP interactor 1, Gene ID: 340061) ^(注2) 遺伝子の多数の主要バリエーション ^(注3) のうちの一つである HAQ 型 STING を保有していることがわかりました。
- 日本人の HAQ 型 STING 保有者の割合は欧米諸国と比較して高く、日本人では STING 依存的な炎症性疾患・神経変性疾患の発症率が低く抑えられている可能性があります。

【概要】

COPA 異常症は関節炎や間質性肺炎を特徴とする遺伝性疾患で治療が難しい病気です。この病気の原因は、COPA 遺伝子の変異による自然免疫シグナル（STING 経路）の異常な活性化ですが、COPA 遺伝子の変異を持つ人でも 20% 近くの人には発症せず、その理由は不明でした。

東北大学大学院生命科学研究科の小出頌悟大学院生、朽津芳彦助教、田口友彦教授らのグループは、発症しない人たちに共通する要因として STING 遺伝子の HAQ 型という特定のバリエーションを見つけました。さらに、HAQ 型 STING が COPA 変異による免疫応答の異常な活性化を抑えることを明らかにしました。この発見は、STING バリエーションの違いが、遺伝性疾患の発症を決定づける要因となることを明らかにした初めての報告であり、今後の炎症性疾患の治療法開発に重要な知見を提供するものです。

本研究は 2 月 27 日に科学誌 Journal of Experimental Medicine に掲載されました。

【詳細な説明】

研究の背景

COPA 異常症は 2015 年に報告された遺伝性自己炎症性疾患で、関節炎や間質性肺炎を引き起こします。この病気は、COPA 遺伝子の変異によって起こり、ゴルジ体と小胞体の間の物質を運ぶタンパク質がうまく働かなくなるためによって発症します (Watkin et al., *Nat. Genet.*, 2015)。この結果、自然免疫に重要な STING 経路が異常に活性化し、炎症応答が引き起こされることがわかっています (参考文献 1)。しかしながら、COPA 遺伝子の変異を持っていてもこの病気を発症しない人が 20%程度います。その原因についてはこれまで不明でした。その一方で、STING 遺伝子には、「HAQ 型(R71H/G230A/R293Q)」や「R232H 型」といったバリエーションがあり、これらが免疫反応に影響を与えることが知られています。本研究チームは、「STING 遺伝子の種類の違いが COPA 異常症の発症に関係しているのではないか」という仮説を立て、研究を進めました。

今回の取り組み

COPA 異常症の患者 26 人と発症していない保因者 9 人、合計 35 人について遺伝子解析を行いました。その結果、発症していない全員が「HAQ 型 STING」を持っていることがわかりました (図 1)。さらに、非血縁関係の家系を含む解析から、発症していない人に共通する唯一の遺伝子が HAQ 型 STING であることを確認しました (図 2)。

また HAQ 型 STING がどのように作用するかを調べるために、COPA 異常症を再現したモデル細胞を使って解析を行いました。その結果、HAQ 型 STING を発現する細胞では、STING 経路の活性化が強く抑えられることがわかりました。次に、細胞内で STING 分子がどのように動くかを超解像度顕微鏡で観察したところ、野生型 STING や R232H 型 STING はゴルジ体に蓄積する一方で、HAQ 型 STING は小胞体にとどまり、ゴルジ体へ移動しないことがわかりました (図 3)。この結果から、HAQ 型 STING は小胞体-ゴルジ体間の輸送が抑えられることで、異常な STING 活性化を防ぎ、COPA 異常症の発症を抑える可能性が示されました。

今後の展開

HAQ 型 STING は、野生型に次いで多くの人を持つバリエーションであり、世界人口の約 20%が保有しています (Yi et al., *PLOS ONE*, 2013)。特に日本を含む東アジアでは、HAQ 型 STING を持つ人の割合が欧米諸国より高いことが知られています (図 4) (Patel et al., *J Immunol*, 2017)。このため、日本人では COPA 異常症の発症率が低く抑えられている可能性があります。今回の研究は、一般的な STING 遺伝子型である HAQ 型 STING が、COPA 異常症という遺伝性疾患を完全に抑制することを確認した初めての報告です。

STING 経路は COPA 異常症だけでなく、様々な自己炎症性疾患や神経変性疾患にも関わることが次々と報告されています (Motwani et al., *Nat. Rev Genet.*, 2019)。今回の研究で明らかにした STING バリエントの機能的な違いを調べることは、こうした疾患の治療に向けて極めて重要であると考えられます。今後、STING バリエントがこれらの疾患に与える影響を詳しく解析することで、より効果的な治療戦略を提供できる可能性があります。

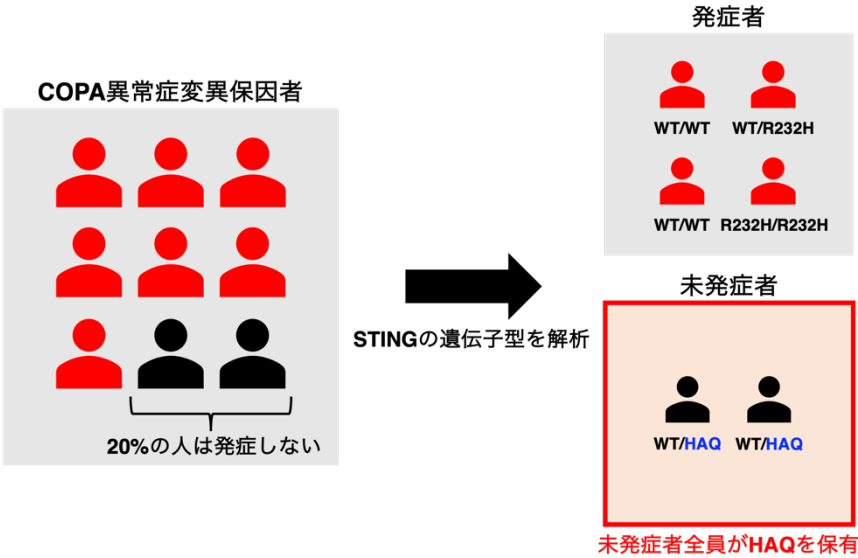


図 1. COPA 異常症の変異保有者の STING 遺伝子解析の結果、未発症者全員が「HAQ 型 STING」を保有していた。

非血縁関係の4家系から抽出した病気型COPA変異保因者12人 (発症者: 7人, 未発症者5人)

	Family A III.2, IV.1, IV.2, IV.6 IV.8, V.1, V.3	Family C I.1, II.2	Family D I.2	Family E I.2, II.2
各家系の全ての変異	1,659,694	419,302	217,481	897,277
非翻訳領域の変異を除外	302,427	33,158	42,416	86,731
主要対立遺伝子を除外	105,306	7,945	16,335	30,149
未発症者に特有の変異		117	1,541	16,335
未発症者が家系間で共有する変異 STINGバリエント: HAQ (R71H, G230A, R293Q)			5,317	

3

図 2. 血縁関係のない 4 家系の COPA 異常症変異保因者の全エクソーム解析 (WES) の結果、未発症者で共有される唯一の塩基変異が HAQ 変異であった。

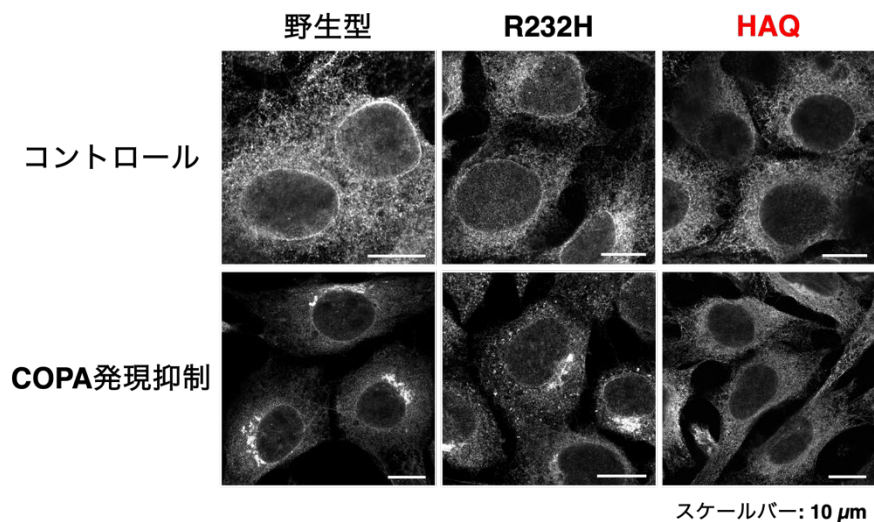


図 3. STING 分子は定常状態において、細胞質全体に網目状に分布する小胞体に局在する。COPA 遺伝子を発現抑制すると、野生型 STING や R232H 型 STING は核近傍のゴルジ体に局在変化するが、HAQ 型 STING は小胞体に留まっていた。

地域別のSTINGの遺伝子型の頻度 ※地域ごとに上位3つの遺伝子型のみ選出

◆ ヨーロッパ (n=593)

遺伝子型	保因者数	頻度 (%)
WT/WT	251	49.9
WT/R232H	99	19.7
WT/HAQ	97	19.3

◆ 東アジア (n=504)

遺伝子型	保因者数	頻度 (%)
WT/HAQ	173	34.3
WT/WT	111	22.0
HAQ/HAQ	81	16.1

◆ 全世界

STINGバリエント	頻度 (%)
WT	57.9
HAQ	20.4
R232H	13.7
AQ	5.2
R293Q	1.5

◆ アフリカ (n=661)

遺伝子型	保因者数	頻度 (%)
WT/WT	255	38.6
WT/AQ	99	19.7
WT/R232H	97	19.3

◆ 南アジア (n=489)

遺伝子型	保因者数	頻度 (%)
WT/WT	201	41.1
WT/HAQ	159	32.5
WT/R232H	60	12.3

◆ 南アメリカ (n=347)

遺伝子型	保因者数	頻度 (%)
WT/WT	106	30.6
WT/HAQ	103	29.7
WT/R232H	56	16.1

Yi et al., PLOS ONE (2013), Patel et al., J Immunol (2017) より改変

図 4. STING バリエントの頻度は地域ごとに大きく異なる。

【謝辞】

本研究は、JSPS 科研費 JP24H0054 (基盤研究 A)、2022 年度武田科学振興財団研究助成、NIH grant (1R01AI168299-01) の支援により行われました。

【参考文献】

1. Mukai et al., *J. Exp. Med.*, 2020; Mukai et al., *Nat. Commun.*, 2021

【用語説明】

注1. COPA

COP1 coat complex subunit alpha の略。ゴルジ体から小胞体への物質輸送を担う。

注2. STING

Stimulator of interferon response cGAMP interactor 1 の略。小胞体に局在する4回膜貫通型タンパク質であり、細胞質ゾルDNAの出現に応答して自然免疫・炎症応答を惹起します。

注3. バリエント

同一種の生物集団の中に見られる遺伝子型の違い。遺伝子多型ともいう。

【論文情報】

タイトル : The Common HAQ STING Allele Prevents Clinical Penetrance of COPA Syndrome

著者 : Noa Simchoni, Shogo Koide, Maryel Likhite, Yoshihiko Kuchitsu, Senkottuvelan Kadirvel, Christopher S. Law¹, Brett M. Elicker, Santosh Kurra, Mei-Kay Wong, Bo Yuan, Alice Grossi, Ronald M. Laxer, Stefano Volpi MD, Dilan Dissanayake, Tomohiko Taguchi, David B. Beck, Tiphane Vogel, Anthony K. Shum

掲載誌 : Journal of Experimental Medicine

DOI : 10.1084/jem.20242179

URL : <https://doi.org/10.1084/jem.20242179>

【問い合わせ先】

(研究に関すること)

東北大学大学院生命科学研究科

教授 田口友彦

TEL: 022-795-6676

Email: tomohiko.taguchi.b8@tohoku.ac.jp

(報道に関すること)

東北大学大学院生命科学研究科広報室

高橋さやか

TEL: 022-217-6193

Email: lifsci-pr@grp.tohoku.ac.jp