

# Basic & Clinical TOPICS

## 最新論文レビュー

基礎  
1

### 1型糖尿病の新規発症メカニズム： インスリン遺伝子の欠陥リボソーム産物に対する自己免疫

Autoimmunity against a defective ribosomal insulin gene product in type 1 diabetes.  
Kracht MJ, et al. Nat Med. 2017; 23: 501-7.

#### 論文紹介・解説

近畿大学医学部 内分泌・代謝・糖尿病内科 助教<sup>1)</sup>, 講師<sup>2)</sup>, 主任教授<sup>3)</sup>

安武 紗良<sup>1)</sup> 馬場谷 成<sup>2)</sup> 池上 博司<sup>3)</sup>

Sara Yasutake

Naru Babaya

Hiroshi Ikegami

#### 背景

1型糖尿病は、CD8陽性T細胞によりインスリンを産生するβ細胞が選択的かつ進行的に破壊される臓器特異的自己免疫疾患である<sup>1)</sup>。自己抗体や自己抗原に対するT細胞の反応性は、1型糖尿病診断前の無症状の時期から存在し、診断以降も継続して存在する。β細胞選択的破壊に関連するT細胞エピトープ(T細胞表面のHLA(human leukocyte antigen)分子に結合する抗原部分)の検証は、β細胞を構成するタンパク質群を中心に行われてきた。ヒトや疾患モデルマウスにおける研究により、インスリンそのものやその前駆物質が最初の標的自己抗原であることが証明され<sup>2)3)</sup>、ヒト1型糖尿病において、プレプロインスリンのペプチド断片が細胞傷害性T細胞の主要標的であることが示されている<sup>4)</sup>。

欠陥リボソーム産物(defective ribosomal products; DRiP)は、これまで腫瘍において確認されている。すなわち、無秩序な細胞増殖がmRNAの翻訳を促進し、DRiPの蓄積に関与する。DRiPは、非翻訳領域の翻訳やリボソームの読み枠のエラー、代替翻訳開始部位により生じ、悪性腫瘍細胞によって限定的に分泌される腫瘍関連抗原(腫瘍マーカー)を形成する。

本論文で著者らは1型糖尿病においてDRiPが、中枢性免疫寛容が成立しない抗原ペプチドの大きな潜在的

供給源となっていることを示している。

#### 方法・結果

ヒトインスリンmRNAにおいては、翻訳開始点となりうるAUGが本来の開始点以外に3カ所存在する。それらのうち、強いKozak配列(開始コドン周囲の翻訳開始に関連する塩基配列)を伴う翻訳起点が、本来の翻訳開始点の下流側に2カ所推定される(AUG72, AUG341)。AUG72では、本来のプレプロインスリンよりも短いアイソフォームが産生されるため、新たな自己抗原とはなりにくい。AUG341では、本来とは異なる読み枠となるため、プレプロインスリンとは全く異なるポリペプチド(INS-DRiP)が産生される。

AUG341が翻訳開始点になりうるか否かを検討するために、AUG341に蛍光タンパク配列を結合し、サイトメガロウイルス(CMV)プロモーターを用いて、HEK 293T細胞に遺伝子導入実験を行った。ウェスタンブロット法、免疫染色、フローサイトメトリー法を用いて検討した結果、AUG341が翻訳開始点となりうることが明らかとなり、さらには、小胞体ストレスを誘導することによりAUG341を開始点とするINS-DRiPの産生が増加した。小胞体ストレスのうちINS-DRiP産生を亢進させる経路は、小胞体内のカルシウム枯渇を介するものと考えられた。