



和歌山県立
医科大学

DNA損傷修復障害による腸炎モデルマウス の樹立

— 弱ったリンパ球の暴走が腸炎を引き起こす —

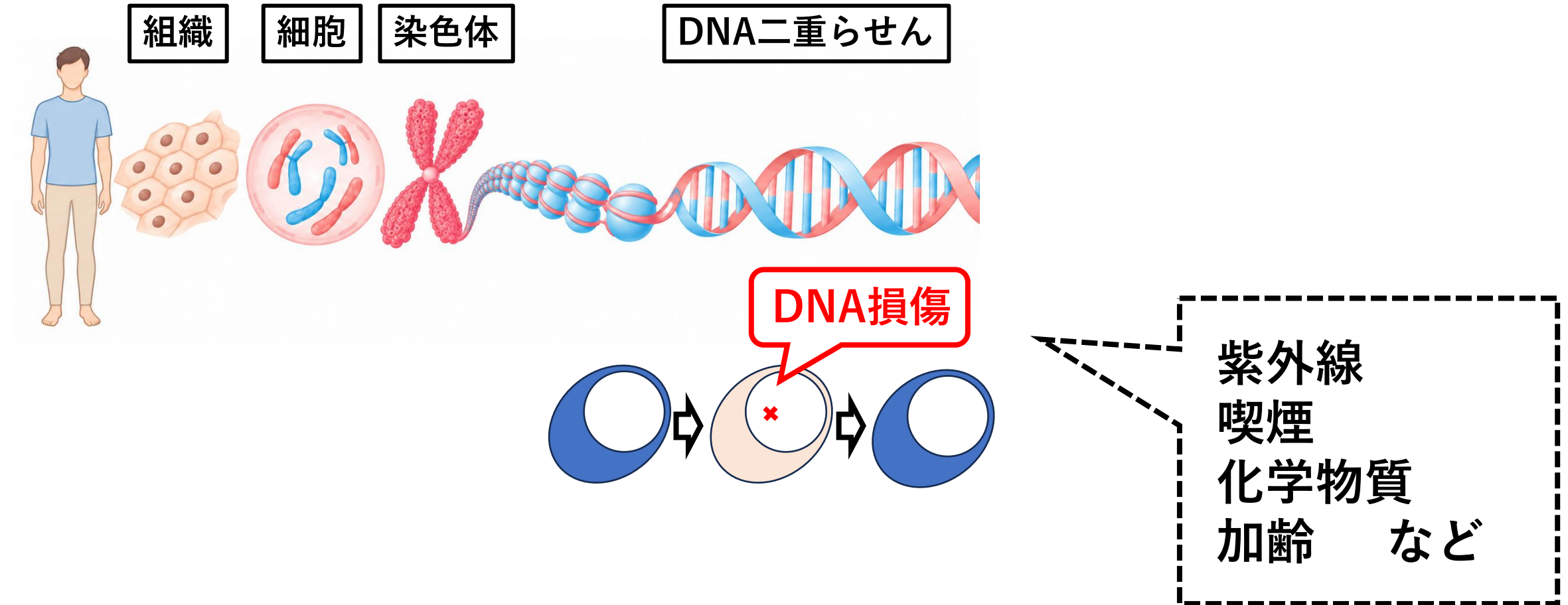
和歌山県立医科大学血液内科学講座

山下友佑

和歌山県立医科大学産官学連携推進本部

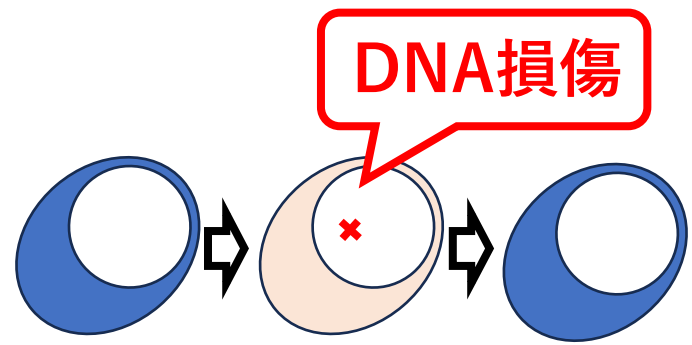
改正恒康

DNA損傷は日常的に生じていて、常に修復されている

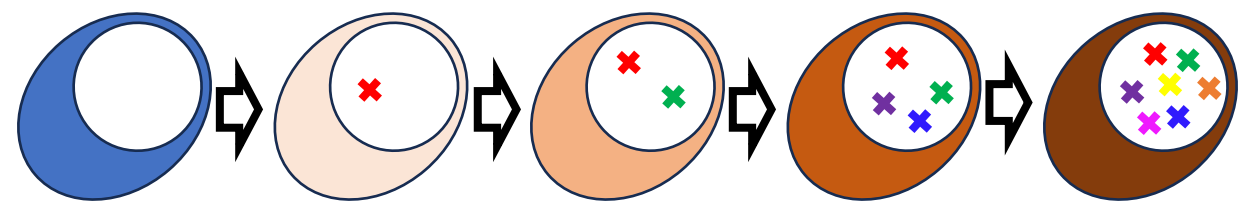


修復されないと、遺伝子変異の蓄積が起こり、発がん、炎症性疾患、老化関連疾患につながる

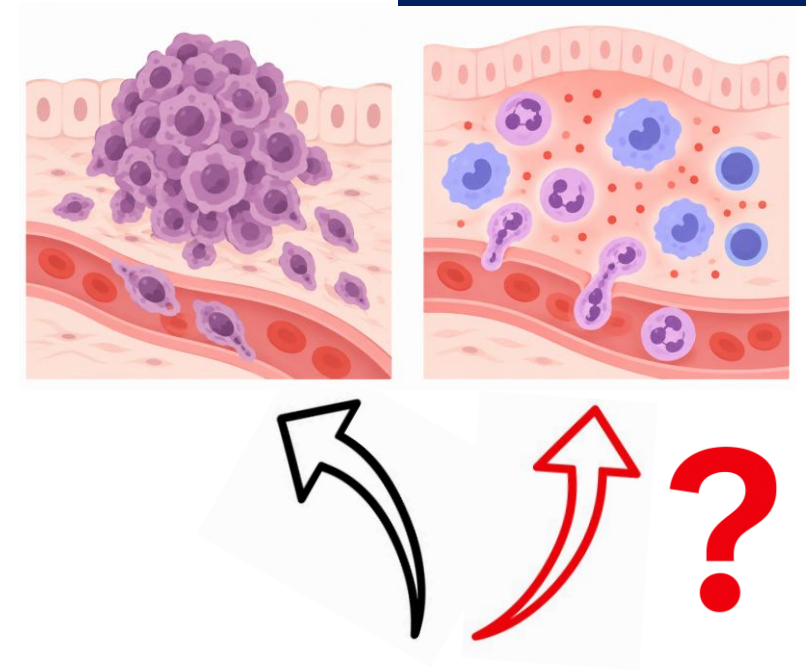
正常なDNA損傷修復



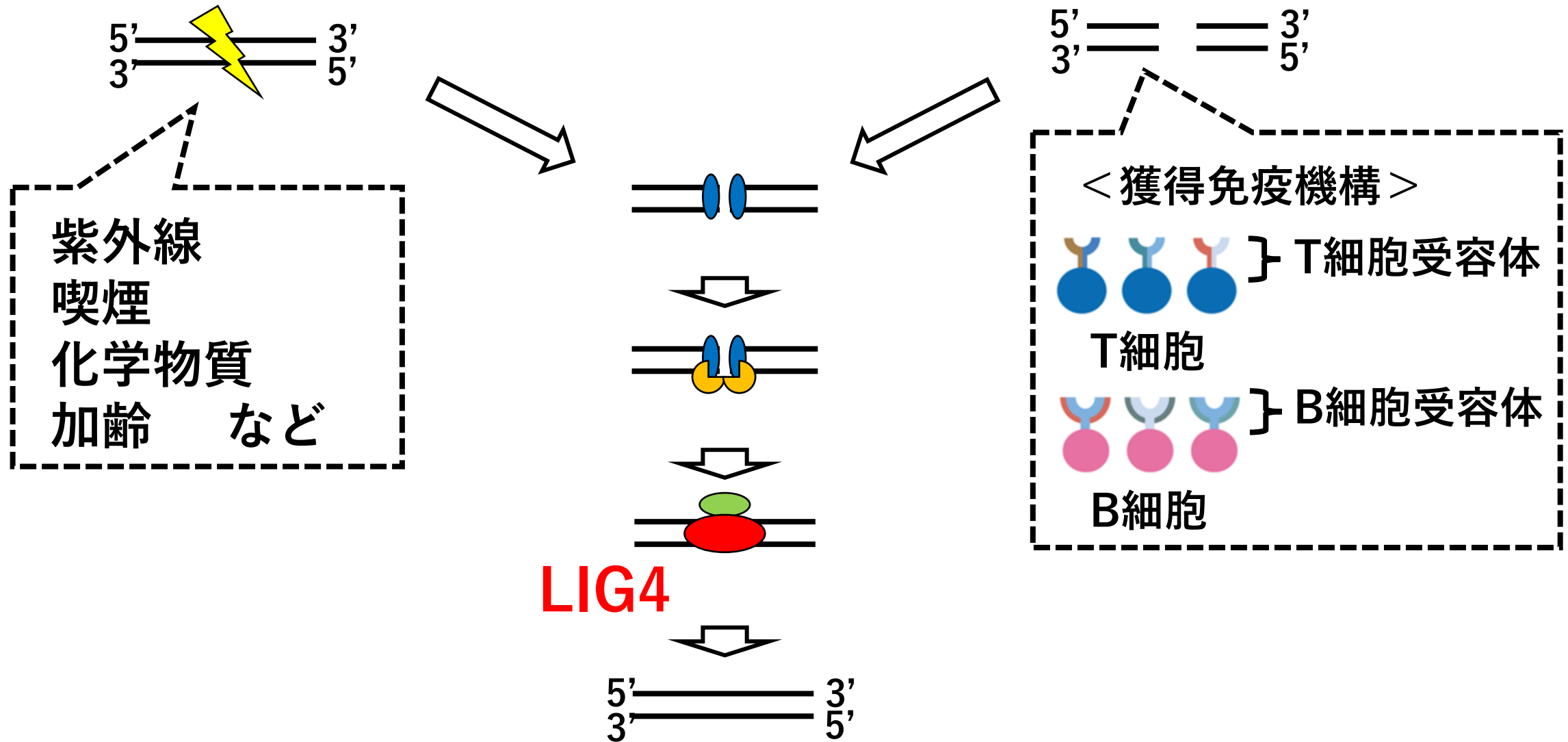
DNA損傷修復障害



発がん
炎症性疾患
老化関連疾患



DNAリガーゼ IV (LIG4) はDNAの修理役



遺伝的な原因でLIG4機能が低下する病気がある。

LIG4症候群

LIG4遺伝子の変異により**LIG4の機能が低下**する難治性の先天性免疫異常症。

DNA損傷を修復することができず、成長障害、小頭症、放射線への高い感受性、リンパ球（T細胞、B細胞）が減少する獲得免疫不全症を特徴とする。

白血病や悪性リンパ腫などの発がんリスクが高いこと、腸炎などの炎症性疾患を併発することもあります。

これまでLIG4変異マウスが作られていて、DNA修復障害、獲得免疫不全、リンパ系腫瘍を高頻度に合併することなど報告されているが、明らかな炎症所見は認められず、**DNA修復障害がどのように炎症につながるのかは不明**。

小頭症・成長障害を伴う獲得免疫不全例から LIG4の新規変異W447Cを同定した

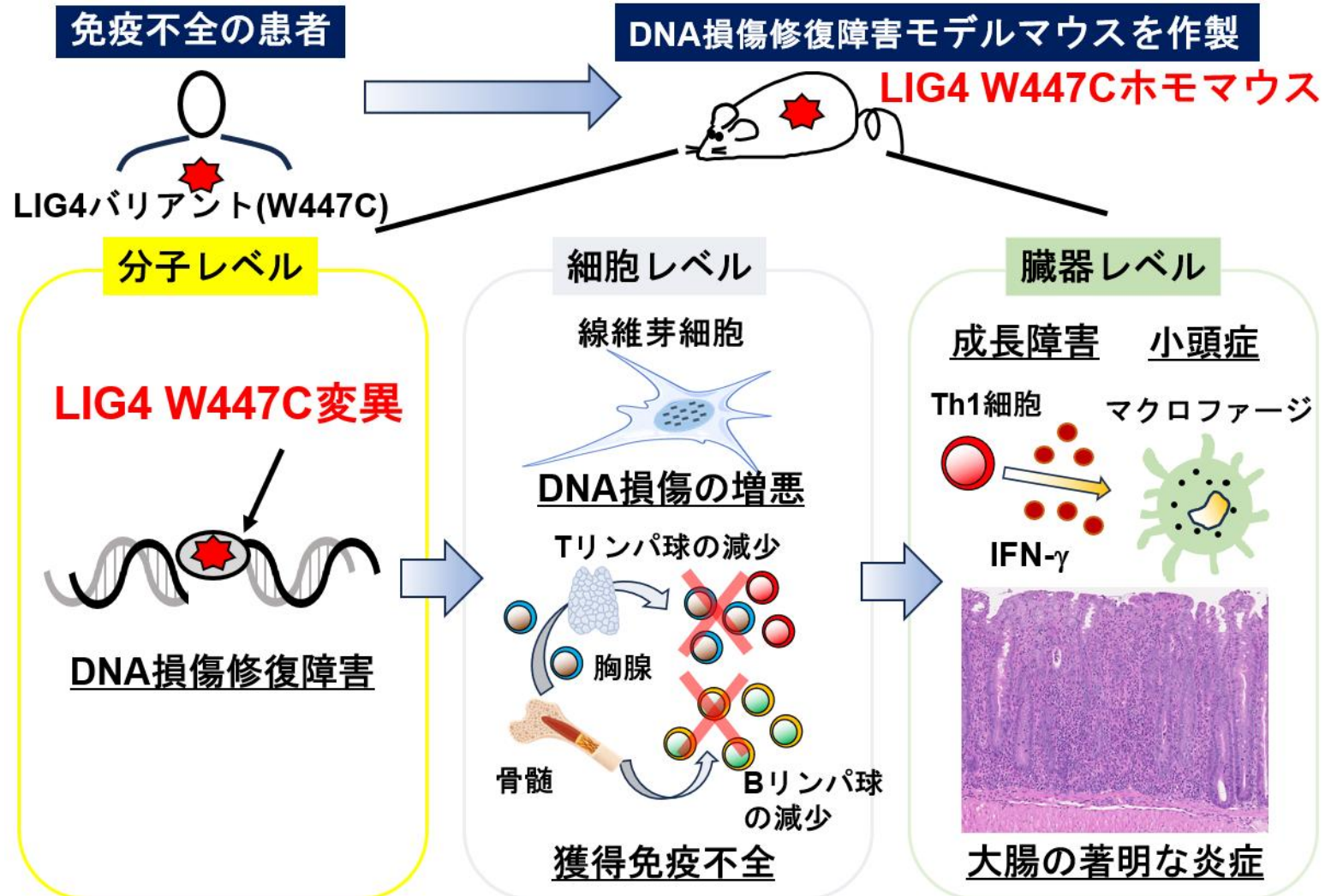
W447C(トリプトファンがシステインに変換)



ヒト	IYKPKDKR	--	GEG W LKIKPEYVSG
マウス	IYKPKDKR	--	GEG W LKIKPEYVSG
魚類	IYKPKDKR	--	GEG W LKIKPEYVDG
ハエ	RYQPGVRL	--	GGG W YKDKADYIKG
植物	KWEPGDR	--	SGK W MKLKPEYIRA
酵母	SYNVASR	--	NNN W IKVKPEYLEE
線虫	VYVKGQRS	ASNG	W EKLKPSASKD

Hypomorphic *Lig4* gene mutation in mice predisposes to Th1-skewed intestinal inflammation

Yusuke Yamashita, Hideki Kosako, Takashi Kato, Izumi Sasaki, Sadahiro Iwabuchi, Yuri Fukuda-Ohta, Tadashi Okamura, Misato Tane, Shotaro Tabata, Kazutaka Nakashima, Ken Tanaka, Kazunori Shiraishi, Yuki Uchihara, Daisuke Okuzaki, Kyoichi Isono, Atsushi Shibata, Tsunehiro Mizushima, Hiroaki Hemmi, Nobuo Kanazawa, Seiji Kodama, Hiroaki Miyoshi, Koichi Ohshima, Shinichi Hashimoto, Yoshio Fujitani, Takashi Sonoki, Shinobu Tamura, Tsuneyasu Kaisho

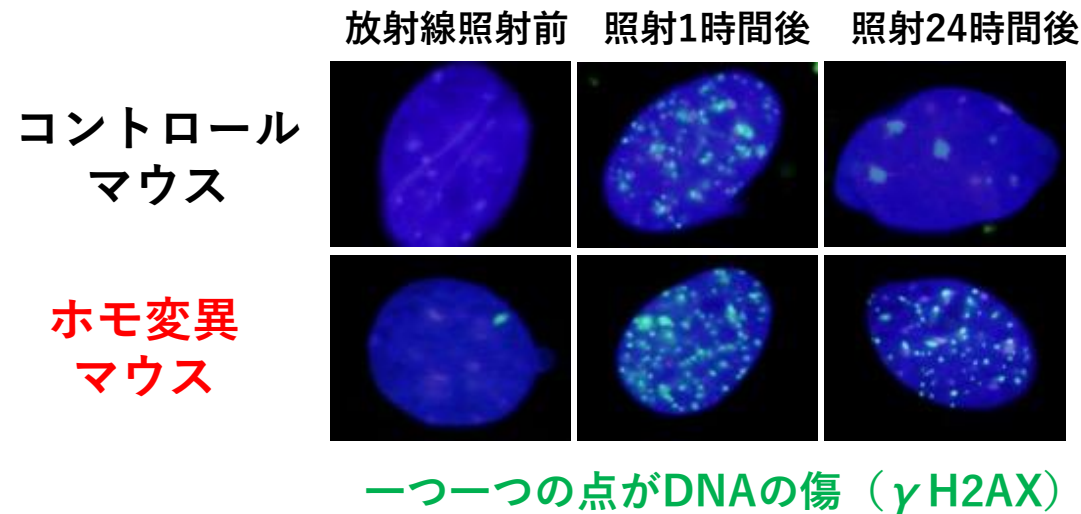


W447CをもつマウスではDNA修復機能が低下

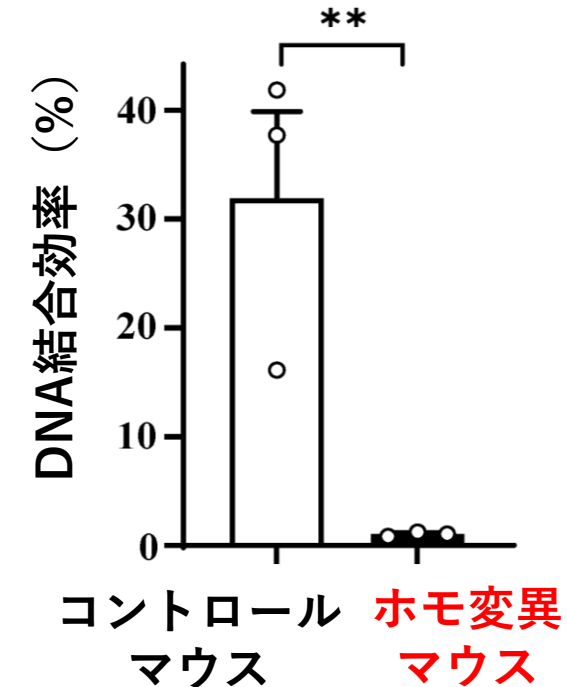
CRISPR-Cas9システムを用いた
W447Cホモ変異マウスの樹立



DNA損傷が増えている



DNAをつなぎ合わせる能力が低下

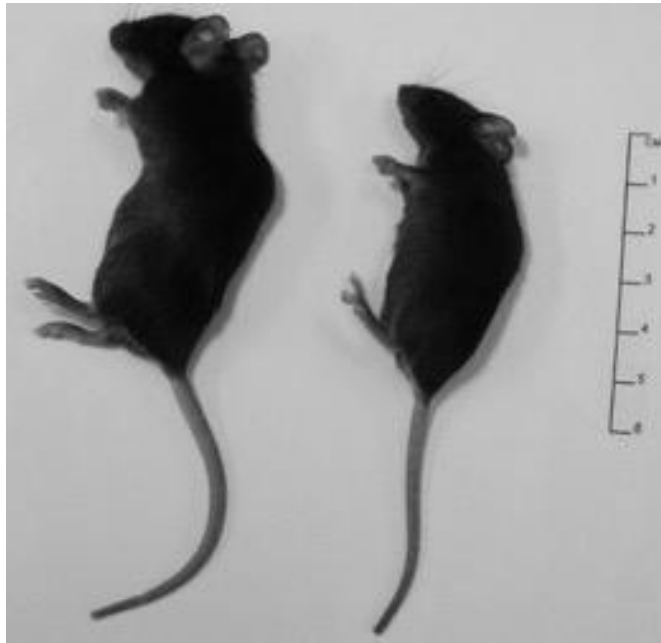


LIG4症候群に特徴とするDNA修復機能障害が認められた。

W447Cホモ変異マウスにおいて成長障害と小頭症が認められた

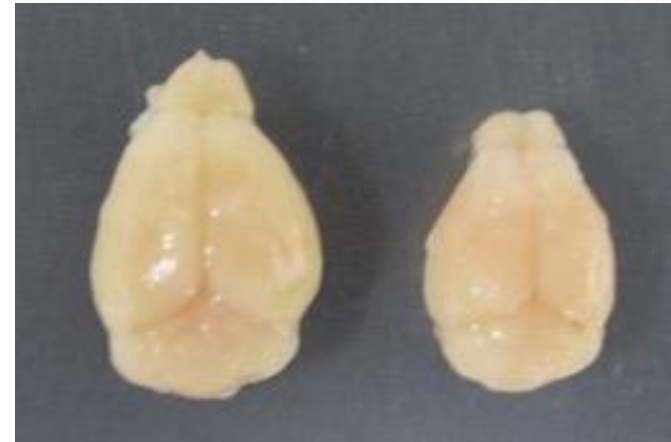
成長障害

6 週齢



コントロール マウス ホモ変異 マウス

小頭症

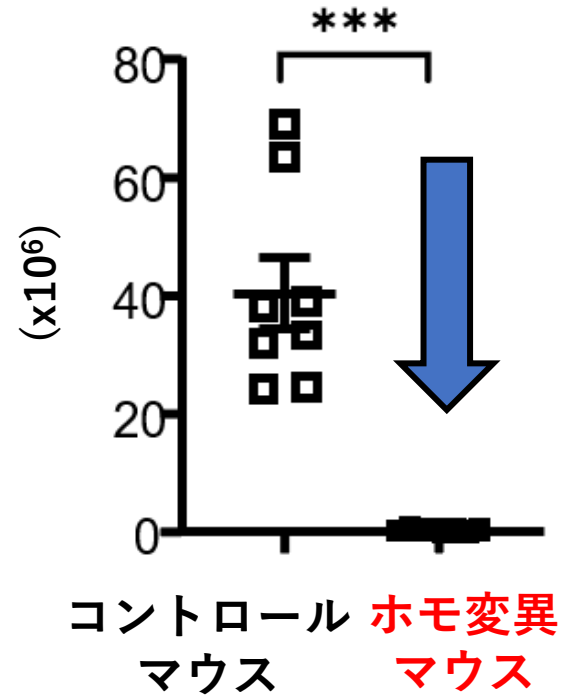


コントロール マウス ホモ変異 マウス

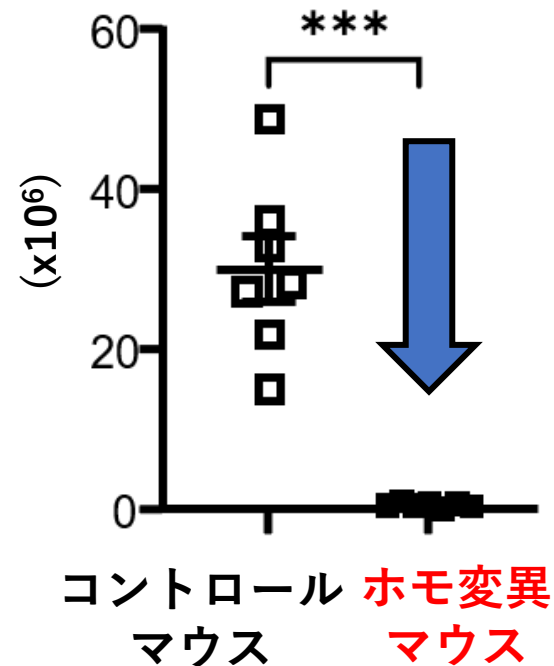
W447Cホモ変異マウスにおいて獲得免疫不全が認められた

脾臓

B細胞

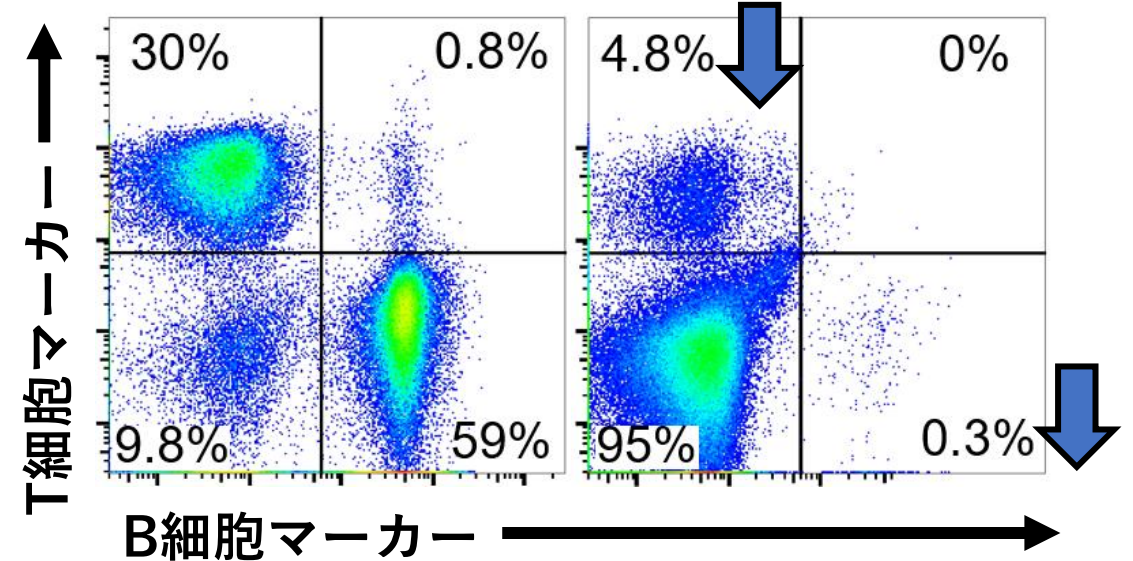


T細胞

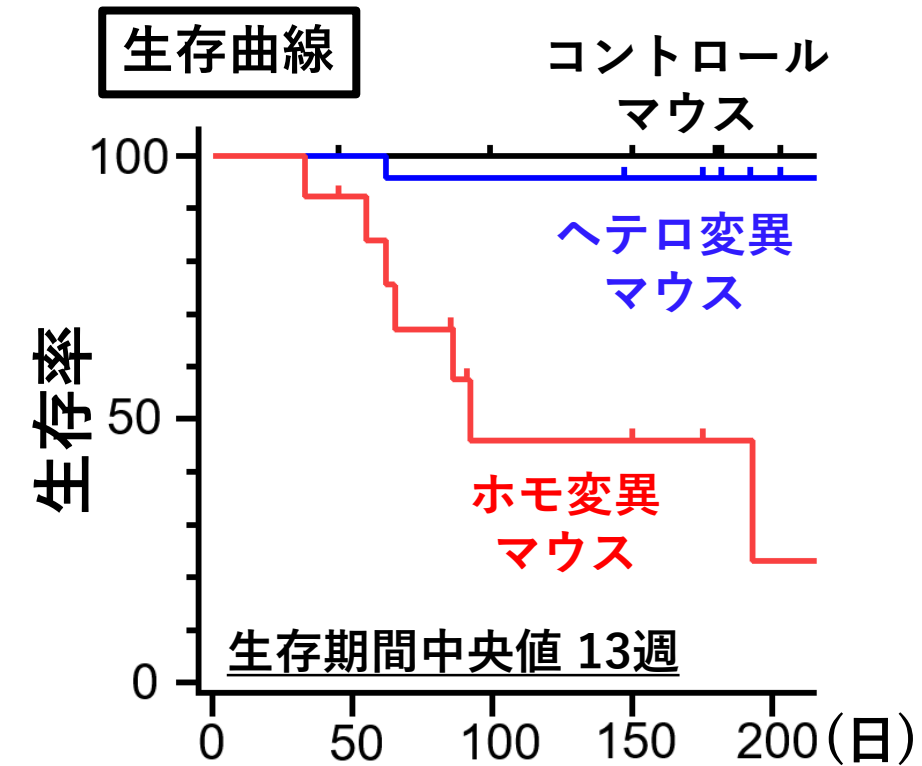


コントロール マウス

ホモ変異 マウス

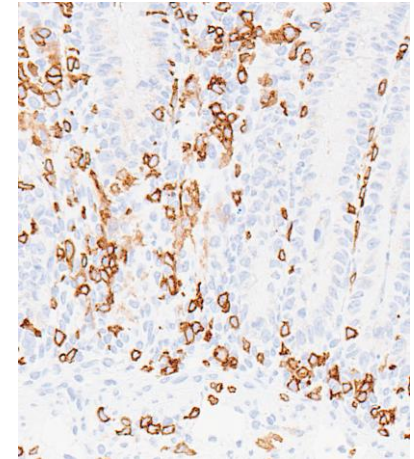
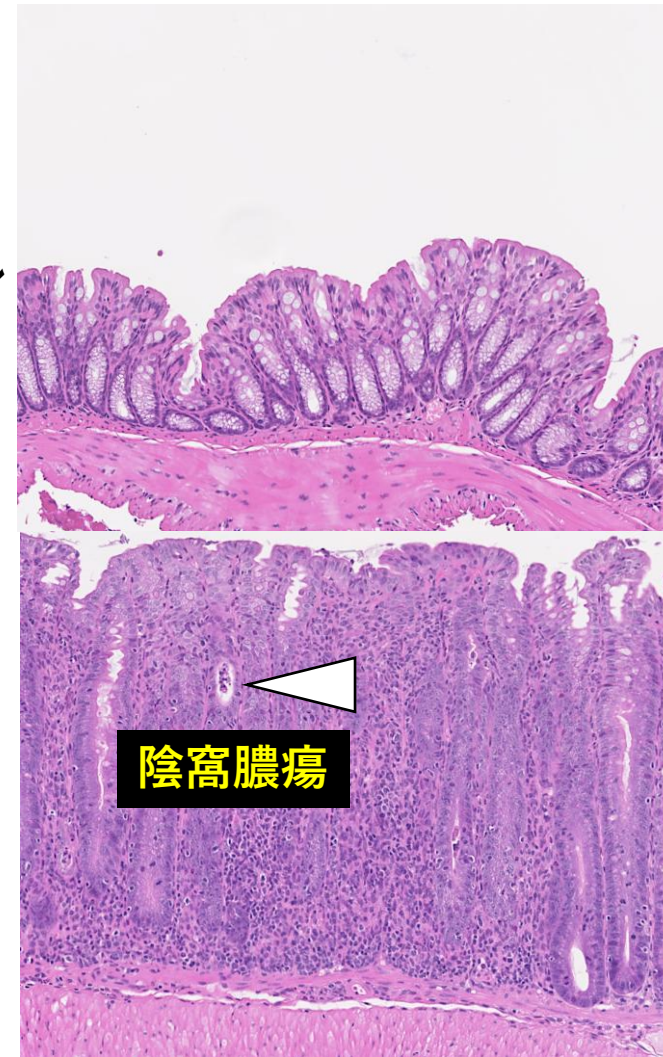


W447Cホモ変異マウスは致死的な腸炎を発症する

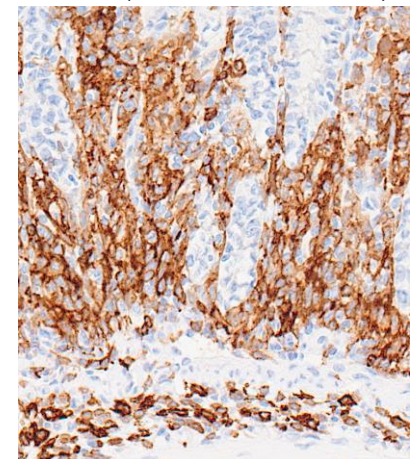


コントロール
マウス

ホモ変異
マウス



CD4 (ヘルパーT細胞)

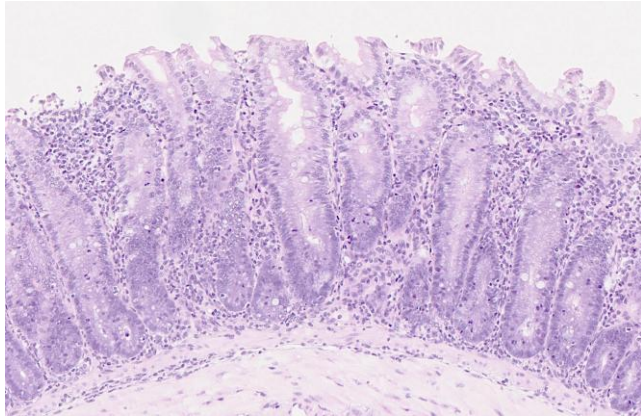


F4/80 (マクロファージ)

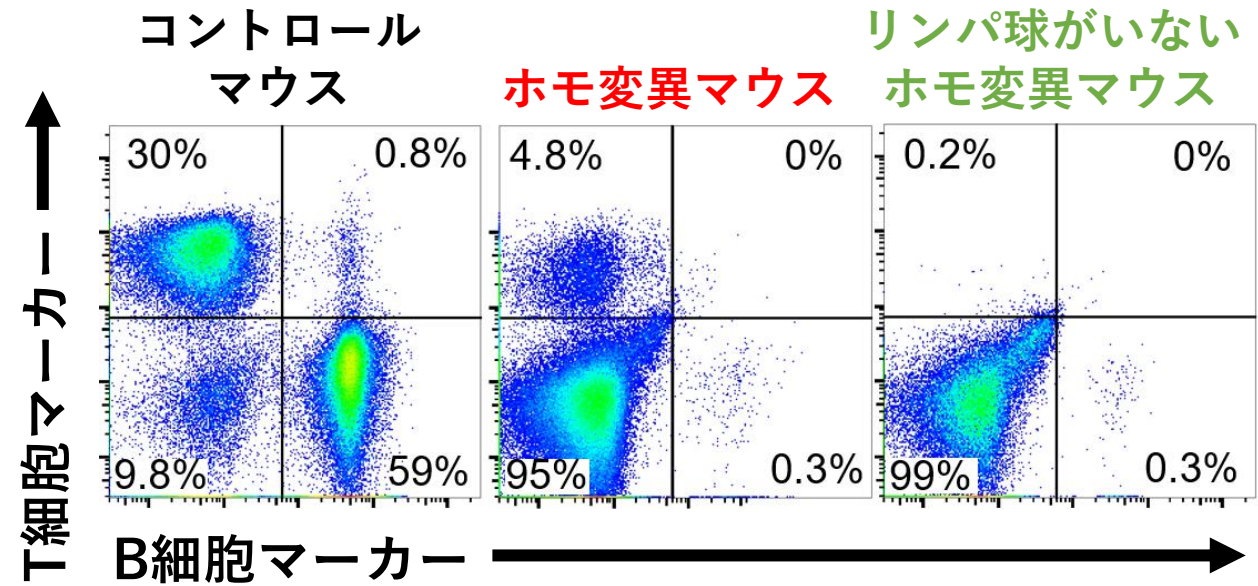
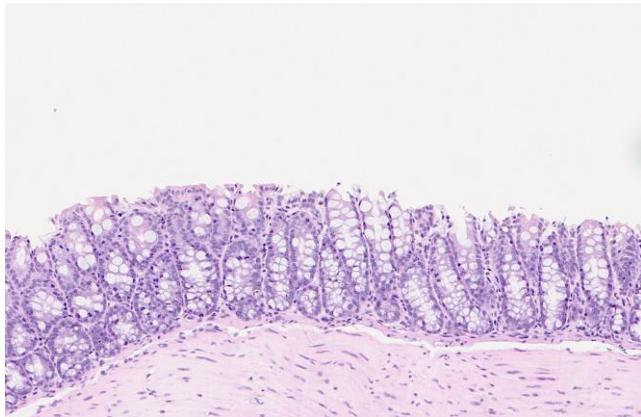
ホモ変異マウスは、13週齢で約半数が死亡し、ほぼ全例で大腸炎を発症した。

W447Cホモ変異マウスの腸炎発症にはリンパ球が必須であった

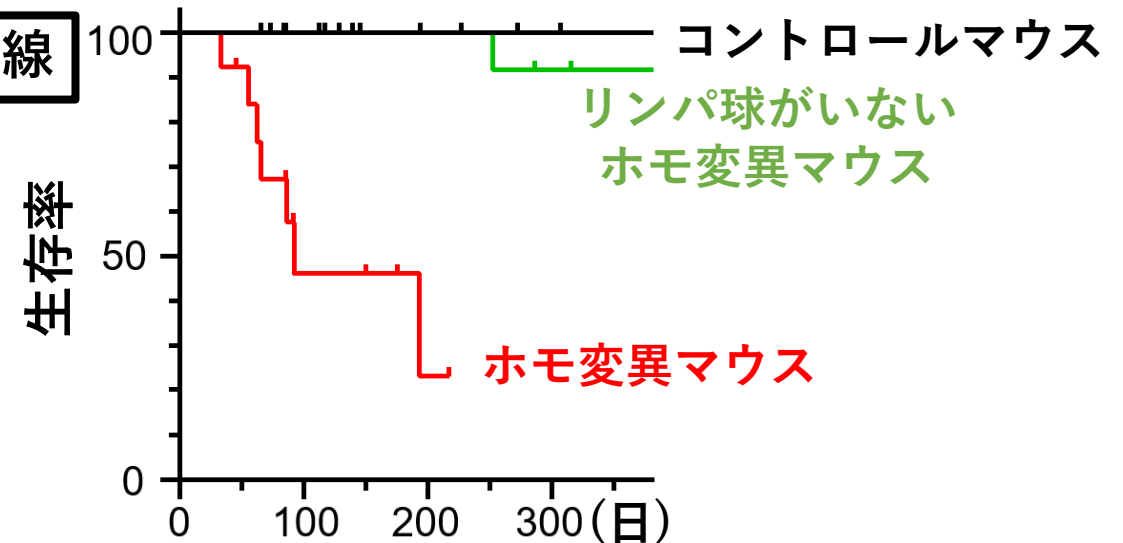
ホモ変異マウス



リンパ球がない
ホモ変異マウス

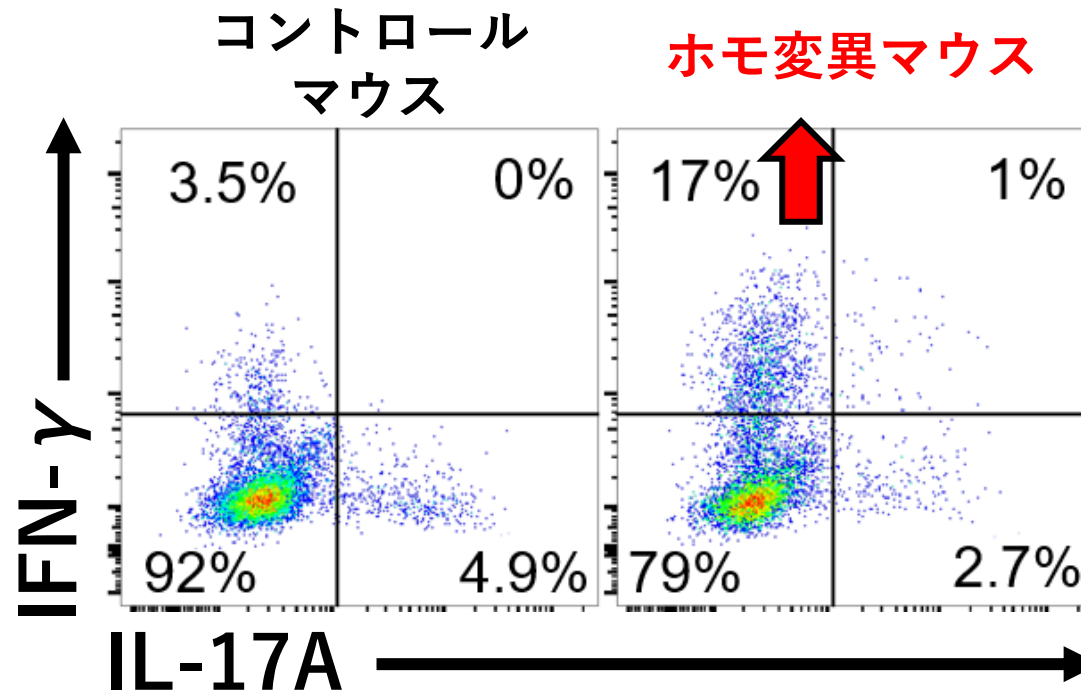


生存曲線



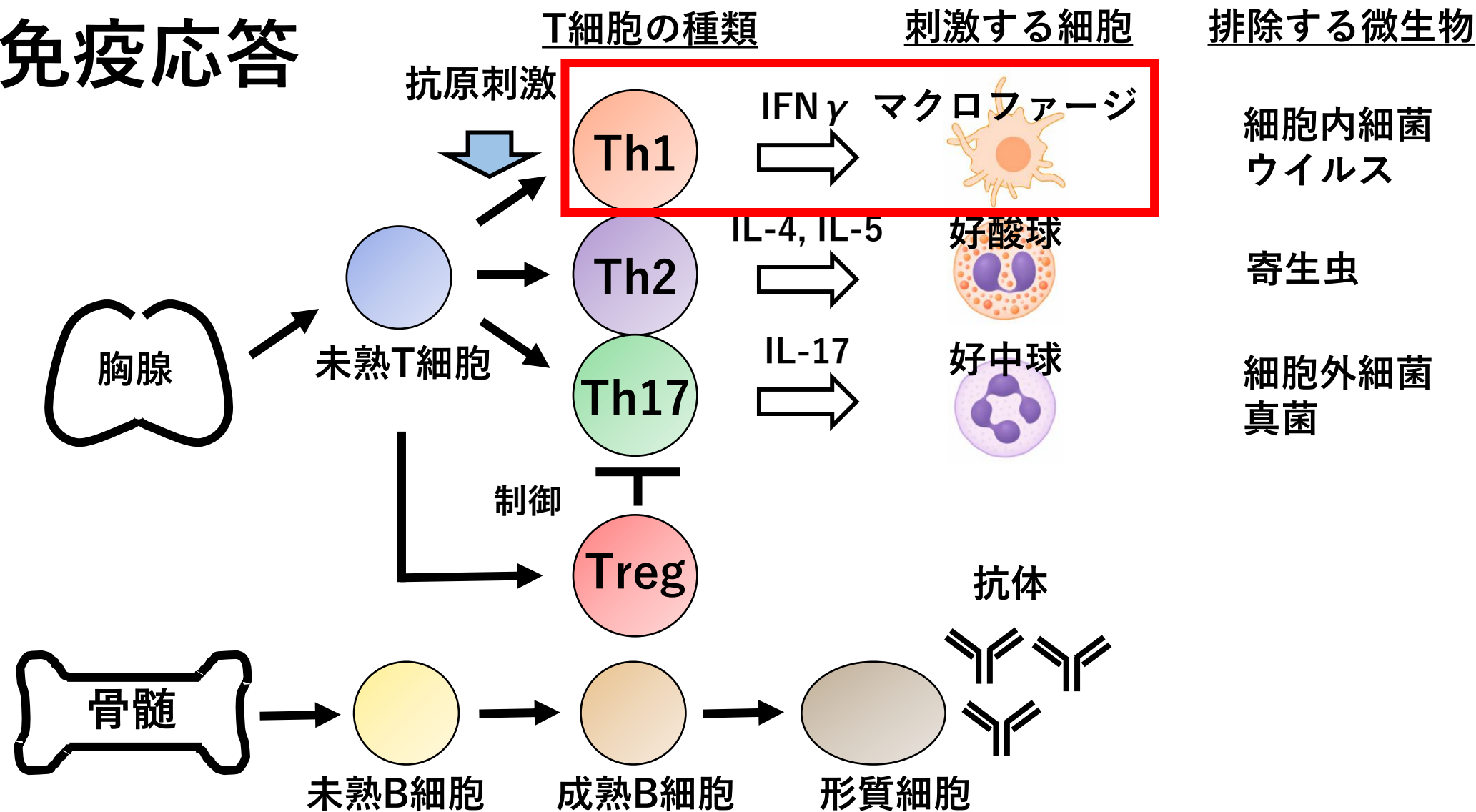
W447Cホモ変異マウスでは、IFN- γ の発現が優位であった

大腸でIFN- γ に反応する遺伝子群の発現が著明に亢進していた。



大腸のT細胞からのIFN- γ の産生も亢進していた

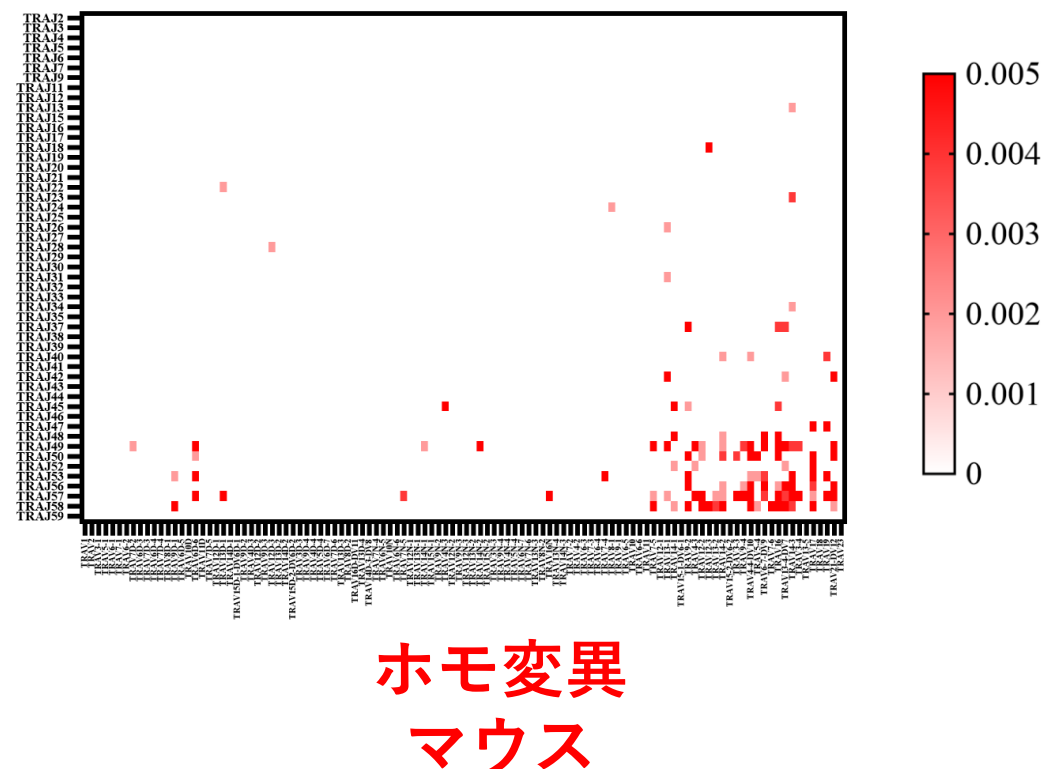
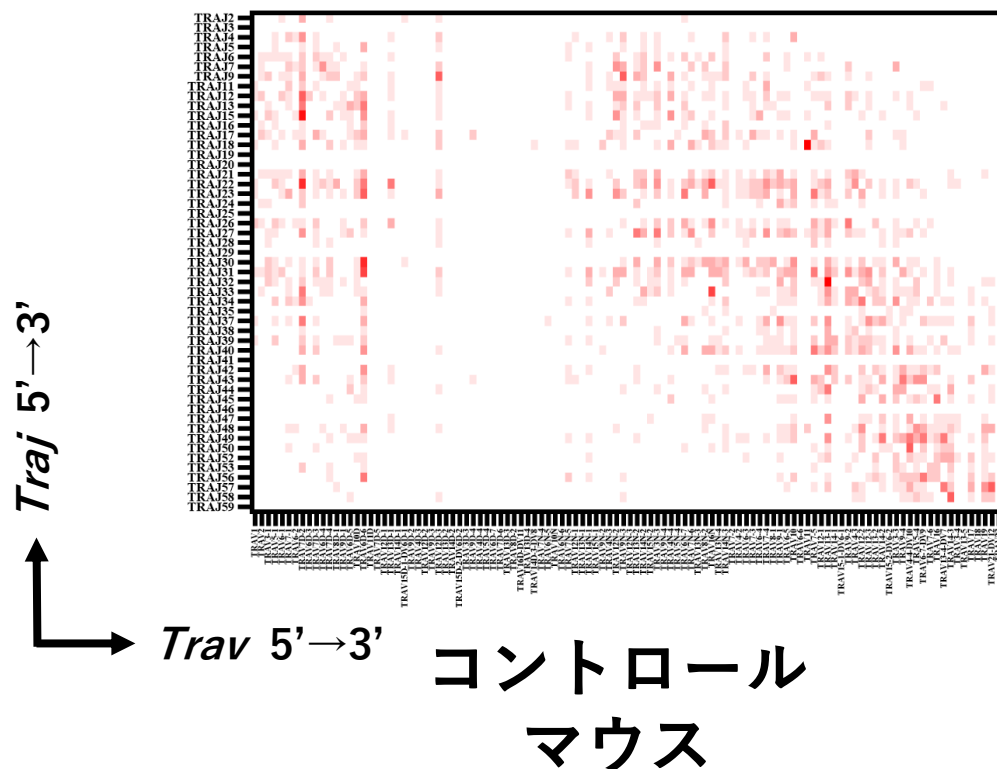
獲得免疫応答



Th1細胞は、IFN γ を産生してマクロファージを活性化する

T細胞受容体の解析

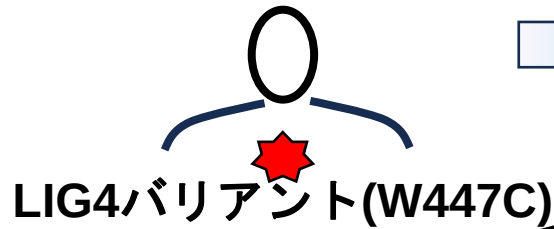
コントロール：多様なT細胞クローンから構成される
ホモ変異マウス：特定のクローンの増殖



個々の点はTCRクローンを示す

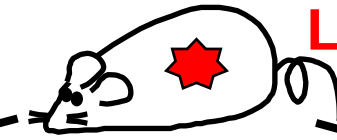
DNA損傷修復障害による腸炎モデルマウスの樹立

免疫不全の患者



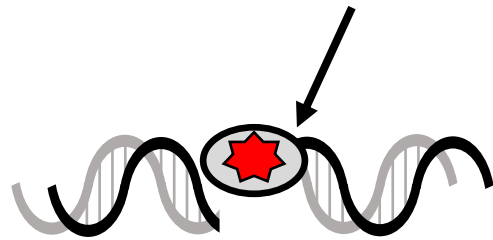
DNA損傷修復障害モデルマウスを作製

LIG4 W447Cホモマウス



分子レベル

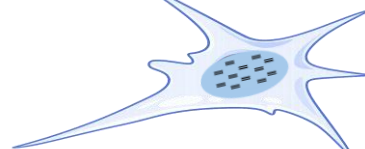
LIG4 W447C変異



DNA損傷修復障害

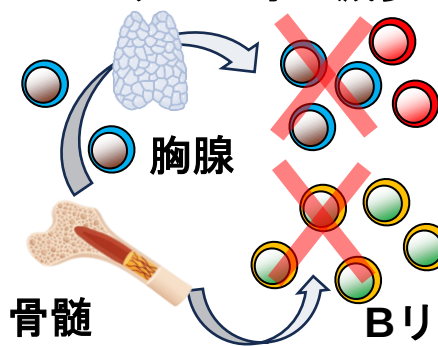
細胞レベル

線維芽細胞



DNA損傷の増悪

Tリンパ球の減少



Bリンパ球の減少

獲得免疫不全

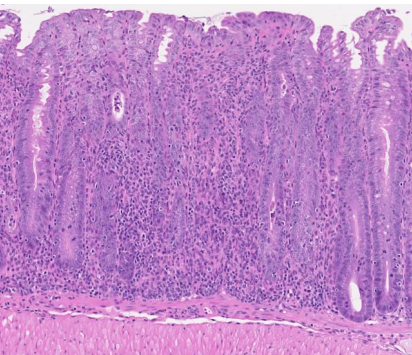
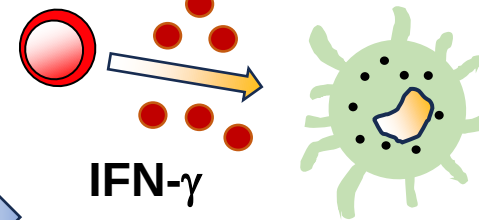
臓器レベル

成長障害

小頭症

Th1細胞

マクロファージ



大腸の著明な炎症

DNA損傷修復障害による「免疫不全と炎症の併存」を再現する ユニークなモデルマウスの樹立。



DNA損傷は様々な原因で生じる。
また修復能は老化により低下する

LIG4症候群（単一遺伝子疾患）に留まらず、
難治性腸炎などの炎症性疾患、老化関連疾患など
多因子疾患の病態解明へ展開

本研究成果は、米国時間2026年9月1日 JCI Insight 誌に発表

JCI insight

Hypomorphic *Lig4* gene mutation in mice predisposes to Th1-skewed intestinal inflammation

Yusuke Yamashita, Hideki Kosako, Takashi Kato, Izumi Sasaki, Sadahiro Iwabuchi, Yuri Fukuda-Ohta, Tadashi Okamura, Misato Tane, Shotaro Tabata, Kazutaka Nakashima, Ken Tanaka, Kazunori Shiraishi, Yuki Uchihara, Daisuke Okuzaki, Kyoichi Isono, Atsushi Shibata, Tsunehiro Mizushima, Hiroaki Hemmi, Nobuo Kanazawa, Seiji Kodama, Hiroaki Miyoshi, Koichi Ohshima, Shinichi Hashimoto, Yoshio Fujitani, Takashi Sonoki, Shinobu Tamura, Tsuneyasu Kaisho

JCI Insight. 2026. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.199040>.

Research In-Press Preview Immunology Inflammation

謝辞



和歌山県立
医科大学

血液内科学講座

山下友佑、小浴秀樹、岡村雅、太根美聡、
田畑翔太郎、田中顕、園木孝志、
田村志宣(現 和歌山ろうさい病院 総合診療科)

生体調節機構研究部

加藤喬(現 リウマチ膠原病内科)、
佐々木泉、大田(福田)有里、邊見弘明、
改正恒康(現 産官学連携推進本部)

分子病態解析研究部

岩淵禎弘(現 金沢大学医薬保健研究域医学系
革新ゲノム情報学分野)、橋本真一

動物実験施設

磯野協一

久留米大学医学部病理学講座
中嶋一貴、三好寛明、大島孝一

大阪公立大学大学院理学研究科
生物化学専攻 放射線生物学的研究室
白石一乗、児玉靖司

慶應義塾大学薬学部 分子腫瘍薬学講座
内原脩貴、柴田淳史

大阪大学・免疫学フロンティア研究センター
ヒト免疫学(単一細胞ゲノミクス)
奥崎大介

兵庫県立大学 理学研究科
水島 恒裕

兵庫医科大学 皮膚科学
金澤伸雄

群馬大学 生体調節研究所
分子糖代謝制御分野
藤谷与士夫