

## シェーグレン症候群発症の分子基盤の解明と 新たな診断・治療法の創出

林 良夫 (徳島大学 ヘルスバイオサイエンス研究部 教授)

### 【概 要】

シェーグレン症候群を含めた自己免疫疾患の大半は原因不明であり疾患非特異的な診断・治療法で対処しているのが世界の現状である。自己免疫疾患を制圧することが可能な疾患特異的診断・治療法の創出は21世紀医療にとって極めて重大な研究課題である。研究代表者は以前にシェーグレン症候群の病因性自己抗原として分子量120KDの臓器特異的膜タンパク抗原α-フォドリンを分離した。膜タンパクα-フォドリンはカスパーゼその他アポトーシス関連システインプロテアーゼによって分断化を受ける基質タンパクであることから疾患固有の膜タンパク破綻が病因性自己抗原の成立に深く関与していることが示唆されている。従来まで国内外の研究において自己免疫疾患の自己抗原として様々な核抗原cDNAがクローニングされ、それらの自己抗原の幾つかはカスパーゼの基質タンパクであることが知られている。本研究プロジェクトは難治性自己免疫疾患シェーグレン症候群の発症に密接に関連するアポトーシス経路を介した膜タンパク破綻の分子基盤の全容解明による新たな診断・治療法の創出を目的として実施する。

### 【期待される成果】

本研究は既に特定された自己抗原の成立機序の分子基盤を解明することによって疾患特異的医療技術の研究開発をめざすプロジェクトとして立案された。従来まで知られる自己抗原の幾つかはアポトーシスに関連した基質タンパクである。我々が明らかにした自己抗原α-フォドリンもカスパーゼの基質タンパクであることから、疾患固有の膜タンパク破綻が自己抗原成立に深く関与している可能性が高い。本研究はシェーグレン症候群の発症に密接に関連する膜タンパク破綻の生体内での成立機序の解明によって病因抗原制御システムを先端医療技術として創出し、その他の自己免疫疾患も視野に入れた疾患特異的診断・治療法の臨床応用の実現が期待される。

### 【関連の深い論文・著書】

Saegusa, K., Ishimaru, N., Hayashi, Y. et al.: Cathepsin S-inhibitor prevents autoantigen presentation and autoimmunity. *J. Clin. Invest.* 110:361-369, 2002.  
Haneji, N., Nakamura, T., Hayashi, Y. et al.: Identification of α-fodrin as a candidate autoantigen in primary Sjogren's syndrome. *Science* 276: 604-607, 1997.

【研究期間】 平成17～21年度

【研究経費】 86,100,000円

【ホームページ】 <http://www.dent.tokushima-u.ac.jp/japanese/index.htm>