

関節リウマチを対象としたヒト免疫学の確立

Development of rheumatoid arthritis-directed human immunology

山本 一彦 (YAMAMOTO KAZUHIKO)

東京大学・医学部附属病院・教授



研究の概要

関節リウマチを対象としたヒト免疫学の確立

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・膠原病・アレルギー内科学

キーワード：リウマチ学、臨床免疫学、膠原病学

1. 研究開始当初の背景

関節リウマチは関節を中心に自己の抗原に対する免疫応答が起こり、その結果、持続的な炎症が起きる病気です。炎症が続くと骨や軟骨が壊され、日常生活に大きな支障を生じます。約0.5-1%の人が発症し、日本では約70万人前後の患者さんがおられます。

関節リウマチの原因はまだ分かっていません。免疫応答の標的となる自己の抗原が何か、どうしてそれに対して免疫応答が生じるのかなどが分かっていません。近年、サイトカインを標的とした生物学的製剤が開発され、今までの治療薬では得られなかった治療効果が見られることが判明しつつあります。しかし、それでもこれらの治療薬に十分に反応しない患者さんがおられます。そこで関節リウマチの病態をさらに解明して、より良い治療法を開発することが必要です。

これまでの免疫や炎症の研究では、マウスを用いて関節炎症の仕組みが解明されてきましたが、最近ではヒトとマウスの違いが研究を進める上で大きな壁になってきています。そこでこの研究では、マウスの情報を適切に用いながらヒトの細胞や遺伝子を重点的に解析することで、関節リウマチの仕組みを明らかにすることを目的として研究を開始しました。

2. 研究の目的

関節リウマチにおいて、特に自己の抗原に対する抗体(自己抗体)産生を中心とした病

態形成性リンパ球およびそれを制御する制御性T細胞に焦点をあて、これらがどのように滑膜を中心とした自己免疫性炎症病態に関わるかを解明し、如何にそれらを制御するかという点に関して、マウスとヒトでの双方向性の研究を展開しています。そしてこれらの研究を通じて、新しい治療法の開発への道筋を探っています。

3. 研究の方法

私達のグループは、関節リウマチ患者さんのT細胞というリンパ球が、ヒトの体由来のBiPというタンパクの特定の部分に反応し、関節炎を悪化させることを突き止めました。このBiPに反応して関節炎を引き起こすT細胞を抑制する方法について、特に抗原特異的に制御性T細胞を誘導する方法を解明し、新しい治療法の開発の方向性を見出そうとしています。

また関節リウマチの患者さんからいただいた末梢血などの検体について、リンパ球の表面の分子や発現している遺伝子を解析することで、病態と関連する分子、遺伝子の解析を進めています。

一方、関節リウマチ患者さんの遺伝子を、健康な人の遺伝子と精密に比較することで、関節リウマチの発症に関連する遺伝子を突き止めることができます。私達のグループではそのような遺伝子として、タンパクのシトルリン化酵素のPADI4、自己抗体を増強する

と考えられる FCRL3 などを突き止めました。そこでこれらの遺伝子の関節リウマチ発症との関わりを、さまざまな実験モデルにより解析しています。

4. これまでの成果

1) 自己のタンパクである BiP に反応するリンパ球を抑制する BiP 特異的制御性 T 細胞の認識するエピトープを発見しました。

BiP 蛋白の中からそれを認識すると免疫を抑制する働きのある T 細胞 (制御性 T 細胞) に分化するアミノ酸配列部分 (エピトープという) を見出し、これを使うと BiP 特異的免疫応答が低下することを示すことができました。ヒトと同じような抗原提示分子をもつマウスにこれを投与すると、関節炎が抑制されることも明らかになりました。これをヒトにうまく投与することで関節リウマチの新しい治療法が開発できると期待しています。

2) 関節リウマチの患者さんからいただいた末梢血や関節局所の検体を用いて、次世代型の遺伝子解析や細胞表面の解析をするセルソーターを用いて、病態と関係する細胞や分子、遺伝子を的確に評価するシステムを確立しつつあります。

3) ハーバード大学と共同研究を行い、関節リウマチに関係する疾患感受性遺伝子領域を今までの報告と合わせ 101 決定し、それらが既に開発された治療薬と関係していることをネチャー誌に報告しました。この情報を用いると、今後さらに新しい治療薬の開発の方向性が見出せるものと考えます。

4) 既に関節リウマチの疾患関連遺伝子であると報告してきた PADI4 や FCRL3 遺伝子について、ノックアウトマウスやトランスジェニックマウスを作製し、その遺伝子機能を詳細に検討しています。このマウスでの解析結果が、再びヒトの疾患の理解と新しい治療法の実現につながると期待しています。

5) 我々がマウスですでに報告している新しい制御性 T 細胞は、抗体産生を抑制します。LAG3 という抗原を細胞表面に出し、Egr-2 という転写因子が働いています。これとほぼ同様の性格を有している細胞がヒトでも存在することを見出しました。この細胞は、マウスと同様に抗体産生をきちんと押さえました。さらに関節リウマチなどの自己免疫疾患でその数が低下していることが判明しました。ヒトの免疫応答での役割や新しい治療法の実現につながると考えています。

5. 今後の計画

今までの研究はほぼ予定どおり進んでいます。今後もこれらの研究を進めるとともに、さらに抗原特異的 T 細胞を検出するテトラマーの方法など、技術的に難しい点を、同様の研究をしているスウェーデンのカロリンスカ大学と共同研究を進める予定です。さらに BiP 特異的な制御性 T 細胞を誘導するペプチド (エピトープ) を如何にヒトに投与して、抗原特異的な免疫制御の治療法に結び付けるかの具体的な研究を進める予定です。

6. これまでの発表論文等 (受賞等も含む)

発表論文

1. Okada Y, et al (+94名), Yamamoto K, and Plenge RM. Genetics of rheumatoid arthritis contributes to biology and drug discovery. *Nature*. 2014;506:376-381.
2. Iwasaki Y, Fujio K, Okamura T, Yanai A, Sumitomo S, Shoda H, Tamura T, Yoshida H, Charnay P, Yamamoto K. Egr-2 transcription factor is required for Blimp-1-mediated IL-10 production in IL-27-stimulated CD4+ T cells. *Eur J Immunol*. 2013;43:1063-73.
3. Okamoto A, Fujio K, Tsuno NH, Takahashi K, Yamamoto K. Kidney-infiltrating CD4+ T-cell clones promote nephritis in lupus-prone mice. *Kidney Int*. 2012;82:969-79
4. Okada Y, et al (+49名), Yamamoto K. Meta-analysis identifies nine new loci associated with rheumatoid arthritis in the Japanese population. *Nat Genet*. 2012;44:511-6.
5. Kochi Y, Thabet MM, Suzuki A, Okada Y, Daha NA, Toes REM, Huizinga TWJ, Myouzen K, Kubo M, Yamada R, Nakamura Y, Yamamoto K. PADI4 polymorphism predisposes male smokers to rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:512-5.

受賞

2012年 ベルツ賞

ホームページ等

<http://ryumachi.umin.jp/>