

【基盤研究(S)】

生物系(医歯薬学Ⅱ)



研究課題名 関節リウマチを対象としたヒト免疫学の確立

東京大学・医学部附属病院・教授

やまもとかずひこ
山本 一彦

研究分野：医歯薬学

キーワード：リウマチ学 臨床免疫学 膠原病学

【研究の背景・目的】

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%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ないのです。しかし、炎症が起きる場合には、炎症性サイトカインという炎症を引き起こすタンパクが働いていることが分かり、この炎症性サイトカインを抑える生物学的製剤と呼ばれる薬が開発されています。生物学的製剤は関節リウマチに大きな効果があり、約半分くらいの患者さんは日常生活にあまり支障がなくなります。しかし約半分の患者さんでは効果が十分でなく、効果があった患者さんでも長期に治療を続ける必要があります。そこで関節リウマチの病態をさらに明らかにして、より良い治療法を開発することが重要です。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が目的です。

【研究の方法】

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 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ます。

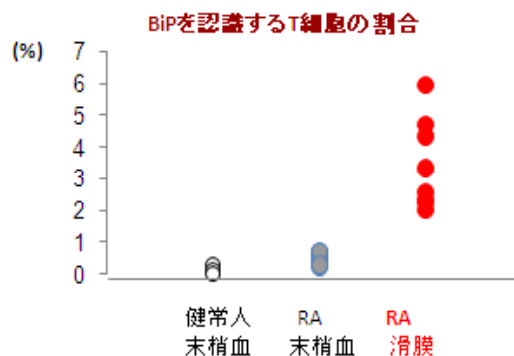
また私達のグループは、関節リウマチ患者さんの T 細胞というリンパ球が、ヒトの体由来の BiP というタンパクの特定の部分に反応し、関節炎を悪化させる性質のある炎症性サイトカイン IL-17 をつくることを突き止めました。この BiP に反応する T 細胞がどのようにして誘導されるのかを解明し、関節炎を引き起こす T 細胞が誘導されない

ようにする治療法の開発を試みます。

一方、免疫を抑える働きのある T 細胞を制御性 T 細胞と呼びますが、私達はこれまで見つかっていなかった新しい制御性 T 細胞を同定しました。関節リウマチでこの細胞の働きが弱くなっていないか調べ、この細胞を用いた関節リウマチの治療法の開発を目指します。

【期待される成果と意義】

この研究により関節リウマチの発症の仕組みがより明らかになると期待されます。実際に関節リウマチの発症に関わっている遺伝子の解析、関節リウマチ患者さんで活性化している T 細胞の活性化の仕組みの解析により、関節における免疫反応と炎症のアクセラに当たる部分について、マウスの研究では分からなかったことが明らかになると予想されます。また免疫反応のブレーキである制御性 T 細胞の解析を進め、アクセラにあたる仕組みとまとめて理解することで、より副作用の少ない治療法の開発につながることを期待されます。



【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

Kochi Y, Suzuki A, Yamada R, Yamamoto K. Ethnogenetic heterogeneity of rheumatoid arthritis-implications for pathogenesis. Nat Rev Rheumatol 6:290-295, 2010

Fujio K, Okamura T, Yamamoto K. The family of IL-10-secreting CD4+ T cells. Adv Immunol 105:99-130, 2010

【研究期間と研究経費】

平成23年度—27年度
165,200千円