

総括研究報告書

1.研究開発課題名：強皮症の病態解明および革新的医薬品開発の研究

2.研究開発代表者：尹 浩信（熊本大学大学院生命科学研究部皮膚病態治療再建学）

3.研究開発の成果

強皮症病態の一元化モデルの作成 Fli1 による強皮症病態の一元化モデルを作成し詳細を検討した。グリチルリチンの Fli1 による強皮症病態の一元化モデルに対する作用を検討した。グリチルリチンは線維芽細胞に直接作用して抗線維化作用を示すほか、免疫応答抑制作用や血管内皮間葉移行の抑制、により全身性強皮症の線維化および血管障害の病態を改善する作用を有する可能性が示唆された。

GWAS プロジェクト 全身性強皮症感受性遺伝子の検討に関しては次世代シーケンサーを用いたエクソーム解析が行われ、合計 40 の候補遺伝子が同定され、この中から日本人集団で極めてその変異が稀で、かつ同一遺伝子ファミリー上、さらに複数の遺伝子ならびに個体に変異がある遺伝子は 7 遺伝子であった。これらの中にはコラーゲン、細胞外マトリックスならびに組織の線維化に関与する遺伝子が含まれていた。

日本人全身性強皮症患者で初めての GWAS を行い、ヨーロッパ人での結果とのメタ解析を行い、GWAS 有意水準を満たす新規領域 1 つ、示唆的な関連を満たす新規領域 2 つを同定した。

免疫グロブリン様受容体 LILRA3 欠失多型と LILRA2 アミノ酸置換多型について検討し、抗トポソメラーゼ I 抗体陽性全身性強皮症群においてこれらの遺伝子多型は独立に関連し、さらに肺高血圧症との関連が示された。

その他の病因・病態解明プロジェクト 全身性強皮症における制御性 B 細胞の発現異常とその意義の解析、皮膚線維化における perforin の役割、皮膚線維化・血管障害におけるアペリンの役割、間質性肺疾患における γ δ T 細胞の機能解析、皮膚硬化におけるオートファジーの関与を示すことが出来た。

強皮症の活動性、予後予測因子の抽出：強皮症の血管障害を評価する指標としての PIC の有用性が示され、リハビリテーションによる生活指導に関しても詳細に検討された。

新規治療開発 間質性肺病変に対するシクロホスファミド大量静注療法の有効性、レイノー現象に対する A 型ボツリヌス毒素局所注射療法の有効性、ヒト型化抗 IL-6 受容体抗体 (tocilizumab) の無作為比較多施設試験の結果、tocilizumab の皮膚硬化に対する有用性が示された。全身性強皮症の皮膚潰瘍・壊疽に対する血管内治療の有効性、皮膚硬化に対する UVA1 (340-400nm) の有効性、periostin の向線維化作用が示された。

iPS 細胞を用いたプロジェクト 全身性強皮症患者皮膚から iPS 細胞を確立し、全身性強皮症 iPS 細胞から線維芽細胞へ分化させ、全身性強皮症皮膚線維芽細胞と比較検討し、全身性強皮症 phenotype を有しているか検討した。全身性強皮症患者由来 iPS 細胞は正常人由来 iPS 細胞と比較して S100A8、Smad6 および TGF- β 2 の発現が亢進していた。全身性強皮症患者由来 iPS 細胞を線維芽細胞に再分化させたところコラーゲン遺伝子発現亢進が正常化された iPS 細胞から血管内皮細胞を誘導する方法を樹立した。

革新的医薬品開発プロジェクト 全身性強皮症に対する革新的医薬品開発を目的として、強皮症皮膚線維芽細胞を用いて環状ホスファチジン酸誘導体 (2ccPA) の有効性を明らかとした。大塚班員が開発した抗線維化新規化合物 HPH-15 の強皮症モデルマウスでの皮膚硬化に対する有用性が明らかとなった。抗線維化新規化合物 KL267 の皮膚線維芽細胞を用いた検討が行われ、KL267 は低容量で強力な抗線維化作用を有することが示された。またブレオマイシン誘導性皮膚硬化モデルマウスを用いて抗 CX3CL1 抗体の有効性を明らかとした。さらにピリジンの 2 位、4 位、6 位に各種の置換基を導入した種々の化合物を合成し、抗線維化化合物 X を発見した。