

総括研究報告書

1. 研究開発課題名：自己免疫疾患のイノベーション研究
2. 研究開発代表者：住田 孝之（国立大学法人筑波大学）
3. 研究開発の成果：

本班では、自己免疫疾患である全身性エリテマトーデス(SLE)、皮膚筋炎・多発性筋炎（PM/DM）、シェーグレン症候群（SS）、成人ステイル病（ASD）の4疾患に焦点を当て、主に以下の二つの研究プロジェクトにより病因・病態の解析および新たな分子標的治療戦略を開発することを目的とした。

1. 疾患特異的 iPS 細胞研究プロジェクト

(1)SS（住田）：1)SS患者末梢血単核球より M3R 反応性 Th1 細胞を flowcytometry により分離し、東大医科研と共同で T-iPS 細胞を樹立した。2)T-iPS 細胞は TCRV β 12D β 2. 2J β 1. 3 を使用していた。3) T-iPS 細胞を *in vitro* において CD34+CD43+細胞へ分化誘導することに成功した。4)CD80+CD86+MHC DR+DC 細胞への分化誘導に成功した。

(2)SLE（山本）：1)SLE 姉妹患者末梢血 CD34+細胞から iPS 細胞を樹立した。2)HLA-DR^{high}CD86^{high}CCL17+CCL13+DC 細胞への分化誘導に成功した。

(3)PM/DM（上阪）：1)健康人末梢血 CD34+細胞から iPS 細胞を樹立した。2)1)の iPS 細胞に MyoD 遺伝子を導入した MyoD-iPS 細胞を作成し、その形態学的変化と MCP-1 産生、CCL2 産生等から、筋繊維細胞への分化誘導に成功した。3)2名の PM 患者末梢血より iPS 細胞樹立に成功した。

(4)ASD（住田）：1)3名の活動性 ASD、3名の非活動性 ASD および 3名の健康人末梢血から単離した CD14+単球を用いて、DNA microarray 法にて、ASD 単球特異的遺伝子発現を検討した。2)Validation の結果、CLU、S100A12、PLAC18 が候補遺伝子として検出された。今後、ASD 単球由来の iPS 細胞を作成する。

2. ゲノム研究プロジェクト

(1)SS（班員全員）：656名の SS 患者由来 gDNA について理化学研究所と共同で、GWAS 解析を行った。2)GWAS データから疾患感受性遺伝子として、HLA-DPA2、STAT4、DGUOK-TET3 が判明した。3)DGUOK-TET3 遺伝子の SNP が SICCA 国際コンソーシアムで追認された。

(2)PM/DM（班員全員）：1)591名の PM/DM 患者（PM242名、DM345名）由来 gDNA について、GWAS 解析を行った。2)GWAS データから HLA 遺伝子の関与が示唆されたが、MYOGEN 国際コンソーシアムでは追認されなかった。3)CADM 症例において、WDFY4 遺伝子の SNP が感受性遺伝子候補として検出され、MYOGEN 国際コンソーシアムで追認された。

その他、以下の遺伝子や分子を標的とした病因解明および新規治療戦略の開発を進めている。1)SLE研究プロジェクト：Blk、STAT4、IRF5、Prdm1、CCR5、Fc γ R II、SLAM、Yaa、IFNsignal、LAG3、EGR2、HLAclass-II、H3K36me3、H3k9me3など、2)PM/DM研究プロジェクト：HLA、WDFY4、MDA5、Claudin-5、ARS、Mi-2、TIF1 γ 、perforinなど、3)SS研究プロジェクト：HLA-DPA2、STAT4、TET3、NR4A2、DPP4、IL-33、ST2、TRL-7、TLR-9、miRNAなど、4)AOSD研究プロジェクト：H3K4me3、H3K27me3など。

本研究成果により、上記4つの免疫難病の発症機序に基づく分子標的治療となる創薬開発を目指す。