

総括研究報告書

1. 研究開発課題名：免疫活性化分子の標的薬剤による全身性エリテマトーデス、多発性硬化症の病態抑制機構の解明と治療法の確立
2. 研究開発代表者：谷口維紹（国立大学法人東京大学生産技術研究所）（当該年度3月31日時点の所属）
3. 研究開発の成果

全身性エリテマトーデス（SLE; systemic Lupus erythematosus）及び多発性硬化症（MS; multiple sclerosis）は難治性疾患として広く知られているものの、病態の発症・増悪機構について不明な点が多く、根治的な治療薬、治療法は確立されていない。本研究は、我々が独自に取得した低分子化合物の標的分子である低分子RNA及びオリゴ核酸（ISM ODN）の標的分子であるHMGB1（High-mobility group box protein 1）の解析を通じて、両難治疾患の発症・増悪の原因を解明するとともに、これらのシーズを基盤とした医薬品の開発研究を行うことを目的とする。実際に、化合物あるいはISM ODNがSLEやMSのマウス疾患モデルにおいて病態発症を抑制することを確かめており、これらのシーズを基盤としてSLE、MSの治療薬としての開発の基盤確立を行う。27年度は本目的を達成するため、化合物及びISM ODNが標的としていると考えられる低分子RNA及びHMGB1のSLE、MS病態への関与について様々な角度から解析を行った。

まず、化合物について、*in vivo*での投与が上記疾患に関わる免疫応答を如何に抑制するか推測するため、各種免疫細胞を用いて、低分子RNAによるI型インターフェロン（IFN）や炎症性サイトカインの産生について検討を行った。その結果、低分子RNAは様々な免疫細胞からI型IFNや炎症性サイトカインを誘導するが、特にSLEの病態悪化に重要な役割を果たしていると考えられている形質細胞様樹状細胞（plasmacytoid dendritic cells; pDCs）において強くI型IFNを誘導することが明らかとなった。また、化合物がどのようなシグナル伝達経路を遮断するのか、その作用機序について、pDCsや他の抗原提示細胞を用いて解析を行った結果、低分子RNAは主にTLR7を介して遺伝子誘導を活性化することが判明した。また、ヒト疾患との関わりについては、SLE患者血清中に低分子RNAが有為に多量に含まれることが明らかとなった。一方で、低分子RNAのトランスジェニックマウス及びノックアウトマウスについて、現在作製の最終段階にあり、今後、これらのマウスを用いて低分子RNAによる病態発症機構をさらに解析する予定である。

また、ISM ODNの*in vivo*における作用機序について、ISM ODNの投与がEAEモデルにおける病変部へのT細胞の集積を阻害するという予備的知見を得た。一方で、ISM ODNの標的であるHMGB1について、核外に放出される際の新しい翻訳後修飾の同定に成功し、この修飾に変異を導入すると、核外への放出が著明に抑制されることが明らかとなった。この機構は、HMGB1による上記の疾患の病態悪化に深く関わる可能性があるため、当初の予定にはなかったが、現在、修飾部位に変異を導入したノックインマウスを作成中である。このマウスを含め、すでに作成を完了した様々なHMGB1コンディショナルノックアウトマウスを用いて、今後さらにSLE、MSとの関係を解析する予定である。また、ISM ODNについては、構造改変と機能評価による改良を行っており、さらに応用開発を推進する予定である。

4. その他
該当なし。