

総括研究報告書

1. 研究開発課題名： ミスフォールド蛋白質／HLA クラス II 複合体を標的にした自己免疫疾患の新たな治療法の開発
2. 研究開発代表者： 荒瀬 尚 (国立大学法人大阪大学 微生物病研究所)
3. 研究開発の成果

特定のHLAクラスIIアリルは、関節リウマチをはじめ多くの自己免疫疾患の感受性を最も強く左右するが、HLAに提示される抗原を含めてそのメカニズムは依然として明らかでない。細胞内ではミスフォールド蛋白質が恒常的に産生されているが、それらは速やかに分解されて細胞外には放出されない。ところが、我々は、HLAクラスII分子がHLAクラスIIの疾患感受性に相関する初めての分子機構として、ミスフォールド蛋白質／HLAクラスII分子複合体を解明してきた。つまり、疾患感受性アリルのHLA-クラスIIに会合した細胞内のミスフォールド蛋白質が自己抗体の標的分子として、発症に関与していると思われる。そこで、本研究では、ミスフォールド蛋白質／HLAクラスII分子複合体による自己免疫疾患の新たな発症機構の解明とその修復法の開発を目的としている。

種々の自己免疫疾患における自己抗体を解析することにより、関節リウマチばかりでなく、抗リン脂質抗体症候群においてもHLAクラスII分子に結合した β 2グライコプロテインIが自己抗体の標的分子になっていることが明らかになった。さらに、他の自己免疫疾患においてもHLAクラスII分子に結合した自己抗原が、自己抗体の標的になっていることが明らかになった（論文準備中）。また、ミスフォールド蛋白質／HLAクラスII分子複合体を用いることによって、通常の方法では検出できないような自己抗体も検出できるようになることが明らかになり、自己免疫疾患の診断にもミスフォールド蛋白質／HLAクラスII分子複合体が有用であることが明らかになった（論文準備中）。このように、ミスフォールド蛋白質／HLAクラスII分子複合体が自己抗体の標的として、自己免疫疾患の病態に重要な機能を担っている可能性が考えられた。そこで、本研究では、さらに、ミスフォールド蛋白質／HLAクラスII分子複合体が実際に自己抗体の産生に関与しているかどうかを明らかにしていく予定である。また、ミスフォールド蛋白質／HLAクラスII分子複合体を阻害するような分子を検索することによって、自己免疫疾患の新たな治療薬開発ができるのではないかと考えられた。

以上のように、本研究によって自己免疫疾患の原因が明らかになるとともに、ミスフォールド蛋白質／HLAクラスII複合体を用いた自己免疫疾患の新たな診断法や治療薬の開発が期待される。