

## 平成 27 年度 全体研究開発報告書

1. 研究開発領域：炎症の慢性化機構の解明と制御に向けた基盤技術の創出
2. 研究開発課題名：稀少遺伝性炎症疾患の原因遺伝子同定に基づく炎症制御法の開発
3. 研究開発代表者：安友康二（徳島大学大学院医歯薬学研究部）
4. 研究開発の成果

炎症性疾患の病態形成や進展には遺伝的要因が寄与すると考えられているが、未だ大半のヒト炎症性疾患の遺伝的要因は未解明である。我々は、家族性炎症性疾患の原因遺伝子を同定する研究から、ヒト炎症性病態の発症あるいは進展に決定的に寄与する分子基盤を見いだすことを目指している。また、同時にヒトと同じ変異を持つマウスを樹立することにより、その疾患の病態を解明しかつ治療法開発に資する動物モデルを作成することも目指している。遺伝性炎症性疾患の原因遺伝子経路が多因子で発症する炎症性疾患の病態と完全にオーバーラップする訳ではないが、その原因遺伝子の同定とおよびその機能解析は、ヒト炎症性病態の理解を進展させ、治療法開発の標的を見いだすことに貢献できると思われる。以上から、本研究では、稀少遺伝性炎症性疾患の原因遺伝子を同定することにより、ヒト炎症性病態の発症に決定的に寄与する遺伝子群を同定することを研究目的とした。そして、その研究から炎症性疾患の病態を解明し、治療法の標的になり得る分子群を同定することを目指している。

家族性寒冷蕁麻疹の原因遺伝子として **NLRC4** を同定することに成功した(J Exp Med 2014)。**NLRC4** を過剰発現するマウスと **IL-1 $\beta$**  欠損マウスを交配すると炎症応答は軽減し好中球の組織への浸潤は軽減した。しかし、未だ炎症所見は残存していることから **IL-1 $\beta$**  以外の経路が炎症の進展には寄与していると考えられた。各種サイトカイン欠損マウスとの交配をすすめており、その経路の同定を目指している。また、**NLRC4** の活性化を制御するこれまで知られていない分子経路の同定についても検討を進めており、いくつかの候補経路を同定することに成功している。

家族性肺線維症の原因遺伝子として **IPF1** を同定した。**IPF1** に変異を持つマウスを樹立することによって、肺繊維化に関わる重要な分子経路を同定することに成功した。現在、孤発例についても **IPF1** の変異の有無についての検索を進めている。

免疫プロテアソーム構成分子である **PSMB8** の変異に起因する自己炎症性症候群(JASL)について、その炎症機構を解明するために **PSMB8** に変異を持つマウスを樹立した。そのマウスでは自然発症の炎症病態は観察されなかったが、皮膚炎の炎症モデルを適用したところ **PSMB8** 変異マウスではその炎症に対する感受性が高いことが明らかになった。また、各種サイトカインに対する阻害抗体を用いて感受性を規定するサイトカインの同定を進めている。

発熱と発疹を特徴とする炎症性疾患の原因を同定しその原因遺伝子を欠損するマウスを樹立した。現在そのマウスの交配を進めており、炎症病態と遺伝子欠損との関係性を来年度の研究で明らかにする予定である。

以上の研究から、各種病態における炎症の進展に関与する分子経路が明らかになりつつある。今後はさらにそれぞれの慢性炎症病態における分子経路を明らかにし、その治療法開発に結びつく研究を実施する予定である。