

総括研究報告書

1. 研究開発課題名：細菌感染にて誘導される反応性関節炎の炎症アンプ活性化の修飾による新規診断法の開発
2. 研究開発代表者： 村上正晃（国立大学法人北海道大学遺伝子病制御研究所）
3. 相手国研究代表者：Ramnath Misra（Department of Clinical Immunology, Sanjay Gandhi Post Graduate Institute of Medical Sciences, Lucknow（インド））
4. 研究開発の成果

反応性関節炎（ReA）は、消化管等の離れた部位のサルモネラ菌やエルシニア菌による感染によって引き起こされる関節炎である。インドにおいてサルモネラ菌感染は最も一般的な感染症のひとつであるので、ReA の罹患率は高い。またエルシニア菌などが一般的な ReA の原因である西洋諸国とは対照的に、インドではサルモネラ菌による ReA が約 1/3 を占める。しかし、ReA の詳細な発症機序はまだ明らかになっておらず、臨床応用できるバイオマーカーは開発されていない。その一因として、ReA の良い動物モデルが存在しないことが挙げられる。

日本側の村上研究室では、慢性炎症の研究から、非免疫細胞での炎症誘導機構「炎症アンプ」を発見し、それが多くの炎症性疾患モデルの病態形成に必要であること、そしてヒトの炎症性疾患に関与することを報告している。この炎症アンプは、インターロイキン（IL）-17A および IL-6 などの転写因子 NF- κ B および STAT3 を活性化させる因子の同時作用によって大量のケモカインを誘導する機構である。インド側の Misra 研究室では、ReA 患者検体を用い、炎症アンプの活性化に繋がる IL-17A や IL-6 が ReA 患者の血清および関節液中に大量に含まれることを見出している。これらのことから、日本側-インド側研究室の共同研究により、炎症回路に基づいた ReA の動物モデルの開発、バイオマーカーや治療標的の探索を行い、ReA 臨床検体を用いてこれらを実証することを目的とする。さらに、若手研究者の交流によって、これまで、疾患モデルを扱うことがほとんど無かった Misra 研究室に新たな研究基盤を作ることができる。また、本共同研究に専属の研究者を配置することで、共同研究が進捗することが予想される。これら共同研究の発展にて ReA で苦しむ患者のバイオマーカーを用いた確定診断、有効な治療法が開発され、公共の福祉に貢献する。

これまでに大阪大学の村上研究室にてサルモネラ菌感染による ReA の動物モデルが開発され、それを用いた解析を進めている。村上研究室が平成 26 年に北海道大学に移動後、同大学の動物実験施設の飼育環境において、サルモネラ菌感染マウス由来の血清成分を F759 マウスの関節内に局所投与することによって、臨床スコアとしてより明らかな関節炎をより早期に誘導できることを今年度に見出した。この血清成分を介した関節炎誘導は、消化管感染がなぜ遠隔部位の関節に炎症を起こすかを説明できる現象であり、これに着目して引き続き ReA 病態の研究を動物モデルを利用して推進する。また、ReA 患者血清中で炎症アンプの活性化を示す因子群の増加が認められた。

Misra 研究室の若手研究者が村上研究室に在籍し、ReA モデルの誘導法を習得した。その解析、ReA 発症の分子メカニズムの検証を進めている。また、インド側研究代表者を北海道大学に招へいし、本プロジェクトについてディスカッションを行い、今後の方向性について議論を行った。