

研究室紹介



医学部 リウマチ膠原病科
三村 俊英



当科は、臨床と研究のバランスをとり、“physician scientists”育成を目指しています。これは、言葉にすると簡単ようですが、常に研究マインドを大切にし、研究する時間とやる気を増やすように最大限工夫し続けないと、私達臨床医はとかく臨床業務のみで満腹感を味わってしまうようになります。しかし、大学(特に、大学病院)に勤務している私達は、臨床と研究の両方を見据えて仕事を行わなければ存在意義がありません。

当科は、毛呂山キャンパス内と日高ゲノム医学研究センター内の2カ所に研究室を有し、活発に活動しています。

研究内容は、大きく基礎研究と臨床研究に分かれます。ただし、それぞれが独自に勝手に動いている訳ではなく、ミーティングやカンファレンスを通じてお互いが有機的に繋がり、研究を深め合って行けるように努力しています。世界のbig lab.に対して力や金銭では到底敵いませんので、臨床的研究と基礎的研究の距離を狭めて、相互の力を合わせることが、私達physician scientistsの武器だと考えています。大学院生は研究に集中出来るように2-3年間はベッドフリーにし、将来臨床医としても必ず役に立つ「科学的思考力」を高める時間を作っています。専門医を取得する頃には、海外留学も勧めており、私の友人、知人などを中心に立派な海外の研究室に行き多くを学んでいます。

以下は、それぞれ研究を進めているリーダーからの研究内容概説です。

1. 臨床研究：①生物学的製剤使用関節リウマチ患者の長期安全性研究(多施設共同)、②アダリムマブ(ADA)投与下のニューモシスティス肺炎に関する疫学研究(後ろ向き多施設共同)、③RA患者におけるADA治療中止後の寛解維持に関する研究(前向き多施設共同)、④早期RA患者に対するADA寛解維持に関する研究(前向き多施設共同)、⑤RA患者に対する

ADA 関節破壊進展防止試験(前向き多施設共同)、⑥レイノー現象および皮膚潰瘍に対するエンドセリン受容体拮抗薬ボセンタンの有効性の検討(前向き)、基礎研究：ヒト樹状細胞(DC)からのペントラキシン産生について研究を行なっている。自己免疫疾患に対するDCを用いた治療が夢であり有望な自己抗原が明らかにされた暁には共同研究に参画したい。(秋山)

2. 関節リウマチ(RA)および全身性エリテマトーデス(SLE)では動脈硬化による心血管病の合併が多いが、心血管リスクを高める要因はまだ明らかになっていない。そこで両疾患の動脈硬化進展に関わる因子を解明するため下記1)～3)のテーマで研究を進めている。また、RA患者における新規薬剤の有効性評価も行っている。

- 1) RAおよびSLEにおける動脈硬化の検討
- 2) 膠原病におけるアポトーシス抑制因子AIMの解析
- 3) 膠原病における血漿Pentraxin 3の臨床的意義解明
- 4) トシリズマブ(抗IL-6レセプター抗体)投与時のRA患者におけるRAPID3を用いた疾患活動性と身体機能の評価(舟久保)

3. 免疫応答の性質を定める「司令塔」の役割を果たすヘルパーT(Th)細胞は、ナイーブTh細胞から、周囲の環境に応じて少なくとも、Th1細胞、Th2細胞、Th17細胞に分かれます。共通の前駆細胞から全く異なる性質の細胞群に分化する現象は非常に興味深く、また臨床的にも重要な意義を持ちます。その分化メカニズムの大きな要素が転写因子です。私たちは転写因子c-MafがTh17分化に重要であることを示しました²⁾。興味深いことに、c-Mafのトランスジェニックマウスを解析するとTh細胞のほとんどがメモリーTh細胞の表現型を示しました。Th17という枠を超えて、メモリーTh細胞の分化にc-Mafは重要な可能性があり、今後ChIP-seqを用いて解明するつもりです。並行して、各種膠原病患者さん

の臨床検体を用いて疾患をTh1/2/17の観点から再分類する試みを続けています。(佐藤)

4. ポドサイト(糸球体臓側上皮細胞)は細胞増殖をしない高度な分化細胞で, 病的蛋白尿の出現を防いでいます. 機能障害に陥り, 高次構造を維持できなくなると病的蛋白尿が出現し, 更にストレスが加わり細胞死や尿中への脱落を来とし数が減ると, 糸球体硬化及び不可逆的腎機能低下に陥る事が最近わかってきました. ループス腎炎, 顕微鏡的多発血管炎, 2次性腎アミロイドーシス等, 多くのリウマチ性疾患でのポドサイト障害の機序解明の為に, 培養ポドサイト株を用いた基礎的研究や, 尿中ポドサイト関連マーカーを用いた臨床研究を行っています。(梶山)
5. 関節リウマチにおけるエピジェネティクス制御異常の解明に関する研究を行っています. エピジェネティクスの機構にはDNAメチル化, ヒストン修飾, マイクロRNAなどがあり, クロマチン構造と関連しています. 実際には, 関節リウマチ患者の関節滑膜線維芽細胞を材料に, ヒストン修飾の解析を行っています. 現在, ゲノム医学研究センター5階のプロジェクト研究部門に研究スペースを持ち, 同センター遺伝子構造機能部門の黒川理樹教授と共同研究を行っています. 研究には最適な環境の中で, 関節リウマチの病態解明を目指し, 日夜実験に励んでいます。(荒木)
6. 今までに関節リウマチ(RA)の病巣である滑膜組織の滑膜線維芽細胞(SFs)を扱い, (1) SFsからの炎症性メディエーター(IL-6, IL-8, MCP-1, PTX3)はゲラニルゲラニルピロリン酸で制御されている事^{3,9)}, (2) 低分子タンパクRho阻害はSFsのアポトーシスを誘導する事⁷⁾, (3) RAの滑膜組織には新規病原認識受容体NOD1が発現し, SFsにおいてNOD1は転写因子(NF- κ B, MAPK)を活性化し, IL-6やMMP-3などの主要な炎症性メディエーターを誘導する事¹⁾を報告し, 滑膜炎の制御についての研究を行ってきた. 留学後の現在は破骨細胞の分化制御についての研究を行っている。(横田)

主要論文

- 1) Yokota K, Miyazaki T, Hemmatazad H, Gay RE, Kolling C, Fearon U, Suzuki H, Mimura T, Gay S, Ospelt C. The pattern-recognition receptor NOD1 promotes production of inflammatory mediators in rheumatoid arthritis synovial fibroblasts. *Arthritis Rheum.* 2011 Dec 5. doi: 10.1002/art.34318. [Epub ahead of print]
- 2) Sato K, Miyoshi F, Yokota K, Araki Y, Asanuma Y, Akiyama Y, Yoh K, Takahashi S, Aburatani H, Mimura T. Marked induction of c-Maf protein during Th17 cell differentiation and its implication in memory Th cell development. *J Biol Chem* 2011;286(17):14963-71.
- 3) Yokota K, Miyoshi F, Sato K, Asanuma Y, Akiyama Y, Mimura T. Geranylgeranyl-pyrophosphate regulates secretion of pentraxin 3 and monocyte chemoattractant protein-1 from rheumatoid fibroblast-like synoviocytes in distinct manners. *Clin Exp Rheumatol* 2011;29(1):43-9.
- 4) Yoshida Y, Sakamoto M, Yokota K, Sato K, Mimura T. Tocilizumab improved both clinical and laboratory manifestations except for interleukin-18 in a case of multiple drug-resistant adult-onset Still's disease. *Intern Med* 2011;50(16):1757-60.
- 5) Yamamoto A, Sato K, Miyoshi F, Shindo Y, Yoshida Y, Yokota K, Nakajima K, Akiba H, Asanuma Y, Akiyama Y, Mimura T. Analysis of cytokine production patterns of peripheral blood mononuclear cells from a rheumatoid arthritis patient successfully treated with rituximab. *Mod Rheumatol* 2010;20(2):183-7.
- 6) Yokota K, Akiyama Y, Asanuma Y, Miyoshi F, Sato K, Mimura T. Efficacy of tacrolimus in infliximab-refractory progressive rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 2009;29(4):459-61.
- 7) Yokota K, Miyoshi F, Miyazaki T, Sato K, Yoshida Y, Asanuma Y, Akiyama Y, Mimura T. High concentration simvastatin induces apoptosis in fibroblast-like synoviocytes from patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2008;35(2):193-200.
- 8) Kanda H, Yokota K, Kohno C, Sawada T, Sato K, Yamaguchi M, Komagata Y, Shimada K, Yamamoto K, Mimura T. Effects of low-dosage simvastatin on rheumatoid arthritis through reduction of Th1/Th2 and CD4/CD8 ratios. *Mod Rheumatol* 2007;17(5):364-8.
- 9) Yokota K, Miyazaki T, Hirano M, Akiyama Y, Mimura T. Simvastatin inhibits production of interleukin 6 (IL-6) and IL-8 and cell proliferation induced by tumor necrosis factor-alpha in fibroblast-like synoviocytes from patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2006;33(3):463-71.
- 10) Sato K, Tateishi S, Kubo K, Mimura T, Yamamoto K, Kanda H. Downregulation of IL-12 and a novel negative feedback system mediated by CD25 + CD4 + T cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2005;330(1):226-32.