基礎研究：病理学講座疾患制御病態学部門

テーマ：MHC統御カニクイザルを用いたコラーゲン関節炎モデル

■ 背景

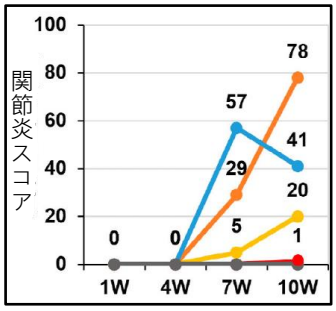
関節リウマチ（RA)は免疫の異常により複数の関節に慢性の炎症を生じる疾患で、関節の痛みや腫れを生じ、進行すると関節の変形や機能障害を来たす疾患である。原因は未だ不明で、遺伝的要因や環境要因の関与が指摘されている。罹患率は人口の0.6～1.0%であり、我が国の患者数は60～100万人と推定される。罹患率が高く、治療期間が長いのが問題である（Modern Rheumatol 2014）。これまでにメトトレキセート、ステロイドに加えてTNF-α抗体などの抗体医薬が実用化され、治療薬は進歩してきたが、副作用やノンレスポンダーの存在など、アンメットメディカルニーズが残っている。

カニクイザルは、ヒトに最も近縁な実験動物の一種であり、薬物代謝についてもヒトと類似性を示すことから、ヒトRAの病態研究や抗リウマチ薬の開発に有用なモデル動物であると考えられている。しかし、ウシII型コラーゲン（b-CII）を皮下注射して誘導するカニクイザルのコラーゲン誘導関節炎（CIA）は、ヒトRAと同様の病態を示すことが知られている一方で、個体差が大きく、実験に多くのサルを用意する必要があった（Int J Rheumatology 2016, Clin Exp Immunol 2001など）。

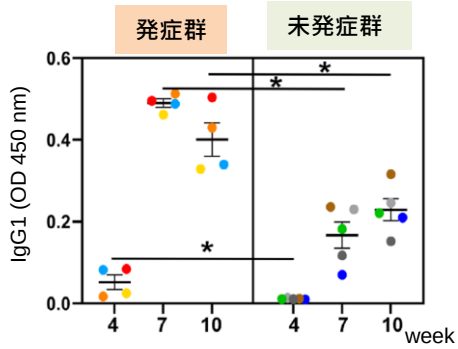
■コラーゲンに反応するカニクイザルの探索

本学はMHCを統御したフィリピン産カニクイザルを保有している。それらの中からコラーゲンによく反応する主要組織適合遺伝子複合体（MHC）多型を持つ個体の特定を試みた。

フィリピン産雌カニクイザル9頭をウシII型コラーゲン（b-CII）で2回免疫し、腫脹変化を9週間評価した。関節炎症状をスコア化すると、9頭中4頭は発症したが、5頭は無症状であった（右図）。無症候群と比較して発症群では、抗b-CII IgG1抗体価が約3週間早く上昇し、抗体価も有意に高値であった（下左図）。また、関節炎患部の病理組織においてもヒトRAと類似の組織所見が観察された。



実験に用いたカニクイザルのMHCを同定したところ、発症群ではHLA-DRB1アレルの70～74に共有エピトープ（SE）として知られるRA感受性の5アミノ酸配列を含み、V11, F13を含むカニクイザルMHC（Mafa）-DRB1*10:05またはMafa-DRB1*10:07アレルが検出された。一方で、無症候群では共通する特定のMHC多型は確認されなかった。すなわち、MHC-DRB1 対立遺伝子における V11 と F13 および SE の存在が、カニクイザルの迅速で効率の良い関節炎発症に関与していると考えられた（下右図）。



MHCタイピング結果

Group	個体ID	DRB haplotype 1			DRB haplotype 2	
発症群	1723F	DRB1*04:04	DRB*W33:02	DRB5*03:02	DRB1*03:17:02	DRB1*10:05
	1815F	DRB1*03:07	DRB1*10:06		DRB1*03:17:02	DRB1*10:05
	1768F	DRB1*03:18	DRB*W1:04	DRB*W2:02	DRB1*03:21	DRB1*10:07
	1829F	DRB1*03:21	DRB1*10:07			
未発症群	1652F	DRB*W53:01	DRB*W54:01			
	1737F	DRB1*03:18	DRB*W1:04	DRB*W2:02	DRB*W53:01	DRB*W54:01
	1816F	DRB1*03:07	DRB1*10:06	DRB1*03:19	DRB*W33:04	
	1868F	DRB1*03:07	DRB1*10:06			
	1899F	DRB1*03:07	DRB1*10:06	DRB*W5:01	DRB*W72:01	

■製薬企業との協働

本研究は東海大学医学部ゲノム医科学研究室 椎名隆教授との共同研究の成果である（HLA. 2024;103:e15316）。本学は国内で唯一カニクイザルの人工授精による繁殖技術を保有するため、当該遺伝子を持つ雌雄のカニクイザルからCIAモデルとして利用出来るカニクイザルを追加作出することが可能である。このカニクイザルを用いた関節炎研究に興味のある製薬企業・団体様に対し ては、随時ご相談に応じます 。

■病理学講座疾患制御病態学部門のホームページ

https://www.shiga-med.ac.jp/~hqpatho2/