

令和 6 年度 共同研究報告書

研究区分		一般共同研究		
研究課題名		病原性線維芽細胞サブセットの分化メカニズム		
新規・継続の別		継続		
研究代表者	所属	東京大学 大学院医学系研究科	40 歳 以下○	35 歳 以下○
	職名・氏名	教授・高柳 広		
研究分担者 (適宜行を追加し て下さい)	所属			
	職名・氏名			
	所属			
	職名・氏名			
受け入れ教員	職名・氏名	研究所長 教授・村上 正晃		
概要 (100～150 字程度)		関節リウマチ (RA) の病態に關与する滑膜線維芽細胞 (SF) の病原性サブセット分化機構を明らかにするため、shRNA ライブラリーを用いた機能解析を実施した。将来的には、IL-6 アンプ制御因子との照合解析やゲートウェイ反射との関連性も視野に、SF の病原性制御機構の全体像解明を目指す。		
研究目的 (300 字程度)		RA は、免疫細胞と SF の異常な相互作用によって慢性炎症および骨・軟骨の破壊が引き起こされる疾患である。近年、SF が炎症型および組織破壊型という病原性サブセットに分化し、それぞれが病態進展に大きく寄与することが示されている。本研究では、我々がこれまでに明らかにしてきた転写因子 ETS1 を中心とする SF の分化制御ネットワークに着目し、shRNA ライブラリーを用いた責任遺伝子のスクリーニングを行い、RA モデルマウスを用いてその病態への関与を評価することを目的とした。また、村上教授の研究グループが構築した IL-6 アンプ制御因子リストとの照合や、ゲートウェイ反射との交差点についても将来的な構想として検討し、RA を含む炎症性疾患の新たな治療標的の同定につなげる基盤的知見を得ることを目指す。		
研究内容・成果 (1000 字程度・Web 会議の回数 も記載)		本研究では、関節リウマチ (RA) の病態において中心的役割を担う滑膜線維芽細胞 (SF) の病原性分化メカニズムを明らかにすることを目的に、シングルセル RNA シーケンス解析および機能評価を通じた責任遺伝子の同定を進めた。RA では、SF が炎症型および組織破壊型という二つの病原性サブセットに分化し、それぞれが IL-6、RANKL、マトリックスメタロプロテアーゼ (MMP) などを通して滑膜炎や骨・軟骨破壊を惹起する。我々はこれまでに、RA 患者由来およびマウス SF におけるエピゲノム解析を行い、転写因子 ETS1 が組織破壊型 SF の分化制御に關与することを明らかにして		

	きた。令和6年度の共同研究では、ETS1 制御下にある候補因子の機能解析を主軸として、shRNA ライブラリーを用いたスクリーニングを実施し、RA モデルであるコラーゲン誘導性関節炎（CIA）マウスに関節内注射を行った後、TRAP 染色および Safranin O 染色を用いて破骨細胞形成・骨破壊・軟骨損傷の程度を定量的に評価した。その結果、いくつかの shRNA 導入により関節破壊が有意に抑制されることが確認され、特に RANKL、MMP3、MMP13 の発現が顕著に低下する候補因子を同定した。また、ETS1 陽性 SF（組織破壊型）および Notch3 陽性 SF（炎症型）の細胞数比にも変化が見られ、当該因子が病原性 SF のサブセット分化に寄与する可能性が示唆された。なお、村上教授の研究グループが構築した IL-6 アンブ誘導・制御因子リストと、我々の保有するシングルセル SF 解析データとの照合によって、炎症性環境において共通して発現が上昇する遺伝子群を抽出し、さらなる責任分子の絞り込みにつなげることは、今後の研究展開として重要な構想の一つである。これにより、IL-6 アンブと病原性 SF の分化制御機構との接点が明らかになる可能性がある。また、現時点では IL-6 アンブやゲートウェイ反射といった炎症誘導機構を本研究において直接的に解析したわけではないが、今後、これらの経路が SF サブセットの分化や維持機構に関与するかを検討することは、RA をはじめとする慢性炎症性疾患の病態を包括的に理解する上で、極めて有意義であると考えられる。以上の成果は、病原性線維芽細胞を標的とした新たな分子介入戦略の構築に向けた基盤を提供し、RA を含む炎症性疾患に対する革新的な治療法開発へと展開されることが期待される。
成果	【学会発表】 2025 年 2 月 13 日（木） IGM セミナー 【骨免疫学とストローマ免疫学の最前線 ～関節炎、中枢性免疫寛容、そしてストローマがん制御～】 【論文発表】 該当なし 【新聞報道】 該当なし 【学位取得者】 該当なし