

令和7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 免疫学	35歳 以下○	40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、空間トランスクリプトーム解析を用いた機能解析を実施した。将来的には、IL-6 アンプレ制御因子との照合解析やゲートウェイ反射との關連性も視野に、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、空間トランスクリプトーム解析を用いて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關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 アンプレ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、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) などを介して滑膜炎や骨・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7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、空間トランスクリプター		

	<p>ム解析を用いたスクリーニングを実施した。村上教授の研究グループが構築した IL-6 アンプ誘導・制御因子リストと、我々の保有する空間トランスクリプトーム解析との照合によって、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 アンプと病原性 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、本研究では現段階で IL-6 アンプやゲートウェイ反射などの炎症誘導機構を直接解析したものではない。しかし今後、これらの経路が SF サブセットの分化や維持にどのように関与するのかを検討することは、RA を含む慢性炎症性疾患の病態をより包括的に理解する上で、非常に重要であると考えられる。これらの成果は、病原性線維芽細胞を標的とする新たな分子介入法の確立に向けた基盤となり、RA をはじめとする炎症性疾患に対する革新的治療法の開発へ発展することが期待される。</p>
成果	<p>【学会報告】</p> <p>Bone-specific cancer resistance and vulnerability, Gordon Research Conference 2026.1.25 Texas (演者：招待講演)</p> <p>Bone-specific cancer resistance and vulnerability, ASBMR 2025.9.7 Seattle (演者：招待講演)</p> <p>【論文発表】</p> <p>著者、論文名、掲載誌名、号・年・ページ等、IF 入力のこと</p> <p>Yin W, Okamoto K, Terashima A, Pluemsakunthai W, Ono T, Ito-Kureha T, Akira S, Hashizume Y, Baron R, Ueha S, Matsushima K, Matzuk M, Mishina Y, Takayanagi H. Activin A secretion by muscle-repairing macrophages induces heterotopic ossification in mice. <i>J Clin Invest.</i> 136(5):e193797 (2026) IF 13.6</p> <p>【新聞報道】</p> <p>該当なし</p> <p>【学位取得者】</p> <p>該当なし</p>