

臨床免疫学研究室

(膠原病リウマチアレルギー内科学)

健康医科学イノベーション棟6階

TEL: 029-853-2397

連絡先 坪井洋人 Hiroto-Tsuboi@md.tsukuba.ac.jp

- ・当研究室では、**関節リウマチ**、**全身性エリテマトーデス**、**シェーグレン症候群**、**IgG4関連疾患**、などの自己免疫疾患の病因・病態の解明と新規治療戦略の開発を目指した研究を行っています。
- ・当研究室は臨床医学域に属し、**患者さんの貴重な血液や病変組織**を用いた様々な解析を行うことができます。また患者さんの検体で得られた知見を**モデル動物**で検証し、**新規疾患関連分子**や**治療標的**の同定に繋げることができます。さらにモデル動物での知見が本当にヒト疾患に当てはまるかどうかを再検証することも可能です。
- ・以上のように、我々の研究は**ベッドサイド**(患者さん、臨床)と**ベンチ**(モデル動物、基礎研究)の**双方向性のトランスレーショナルリサーチ**です。



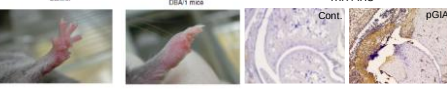
教室員の構成 (2025年4月現在)

教授:1名 名誉教授:1名 准教授:2名 講師:3名
病院講師:4名/病院助教:1名 登録医:2名 医員:13名
大学院生 博士:5名/修士:5名 卒研生:2名 秘書:2名

関節リウマチ

関節リウマチ (rheumatoid arthritis; RA) は、多関節炎を主症状とし、進行性に骨の破壊が進行する疾患です。サイトカインやT細胞を標的とした生物学的製剤に加えて、近年細胞内のシグナル伝達分子を標的とした低分子化合物が治療に用いられるようになり、劇的な効果をもたらしています。しかしながら、これらの薬剤が無効である群も存在し、より根本の病因解明とそれに基づく治療戦略の確立が求められています。

【モデルマウスを用いた新規疾患関連分子ITIH4とT細胞サブセットの同定】

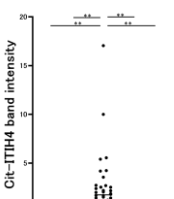


GPI誘導関節炎における関節腫脹

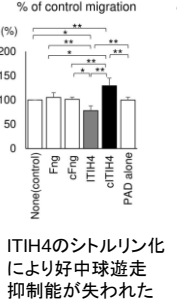
GPI誘導関節炎の関節内でITIH4の増加を確認

(Tanaka Y et al. Clin Exp Immunol, 2014)
(Kurata I et al. Ann Rheum Dis, 2019)
(Osada A et al. Clin Exp Immunol, 2021)
(Iwai T et al. Clin Exp Immunol, 2024)

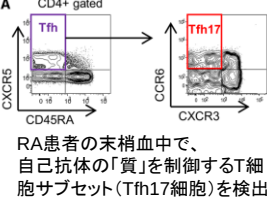
【モデルマウスでの知見をヒトのRAで検証】



RA特異的な新規バイオマーカーシトルリン化ITIH4の同定



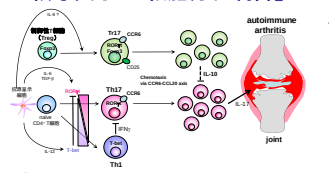
ITIH4のシトルリン化により好中球遊走抑制能が失われた



RA患者の末梢血中で、自己抗体の「質」を制御するT細胞サブセット(Th17細胞)を検出

(Kawaguchi H et al. Arthritis Res Ther, 2018)
(Kawaguchi H et al. Mod Rheumatol, 2019)
(Kurata I et al. Ann Rheum Dis, 2019)
(Matsumoto I et al. Mod Rheumatol, 2020)
(Osada A et al. Clin Exp Immunol, 2021)
(Ohyama A et al. Int J Mol Sci, 2021)

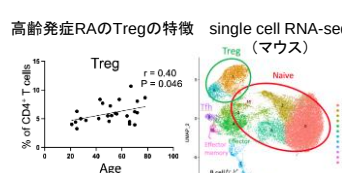
【RAの病態形成における転写因子とT細胞分化制御】



転写因子T-bet、RORγtは、CD4+T細胞の分化および機能を制御し、関節炎の発症に関与

(Kondo Y et al. Arthritis Rheum, 2017)
(Yokosawa M et al. Clin Exp Immunol, 2017)
(Kaneko S et al. Mod Rheumatol, 2018)
(Furuyama K et al. Clin Exp Immunol, 2021)
(Shimizu M et al. Sci Rep, 2021)

【高齢発症RAと高齢モデルマウスにおけるT細胞関連分子の網羅的解析】



高齢発症RAのTregの特徴 single cell RNA-seq (マウス)

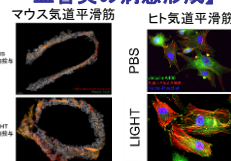
(Nishiyama A et al. Clin Immunol, 2024)

気管支喘息・アレルギー疾患

アレルギー疾患の罹患率は世界的に増加傾向にあり、日本におけるアレルギー疾患罹患患者は二人に一人とも言われています。アレルギーを根本的に直すことを目標に、難治性喘息、好酸球性血管炎の病態解明と治療標的の分子の探求、またアレルギー免疫療法モデルを用いた研究を行っています。

(Miki H et al. J Allergy Clin Immunol, 2023)
(Miki H et al. J Allergy Clin Immunol, 2021)

【難治性喘息および血管炎の病態形成】

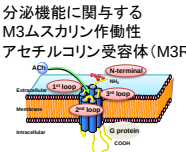


炎症性サイトカインTNFSF14 (LIGHT)は、気道平滑筋の増生、収縮力亢進を介して難治性喘息の病態形成に寄与する。

シェーグレン症候群・IgG4関連疾患

シェーグレン症候群 (Sjögren's syndrome; SS) とIgG4関連疾患 (IgG4-related disease; IgG4-RD) は、ともに唾液腺炎、涙腺炎を呈しますが、自己抗体のプロファイル、ステロイドへの治療反応性は異なり、似て非なる疾患と考えられています。これら2疾患を対比しながら解析することにより、疾患特異的な病因病態の解明および新規治療標的の開発が期待されます。

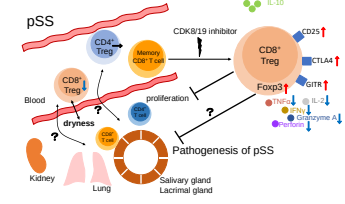
【SS病態におけるM3Rへの自己免疫応答】



SS患者の末梢血中で抗M3R抗体、M3R反応性Th1、Th17細胞を検出

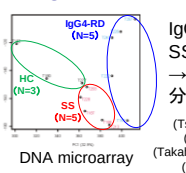
(Naito Y et al. Ann Rheum Dis, 2006)
(Tsuboi H et al. Clin Exp Immunol, 2010)
(Abe S et al. JCI Insight, 2020)

【CD8陽性制御性T細胞の分化誘導によるSSの病態制御】



SSにおけるCD8陽性Tregの減少とCDK8/19 inhibitorを用いたMemory CD8陽性細胞からCD8陽性Tregへのconvertによる治療戦略

【IgG4-RDとSSの遺伝子発現比較】

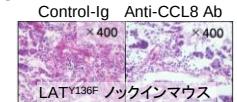


DNA microarray

IgG4-RDの遺伝子発現は、SS、HCと異なる
→IgG4-RDで発現増加した分子としてCCL18を同定

(Tsuboi H et al. Arthritis Res Ther, 2012)
(Tsuboi H et al. Arthritis Rheum, 2014)
(Takahashi H et al. Clin Exp Immunol, 2017)
(Tsuboi H et al. Mod Rheumatol, 2019)
(Tsuboi H et al. Mod Rheumatol, 2020)

【IgG4-RD疾患類似マウス】

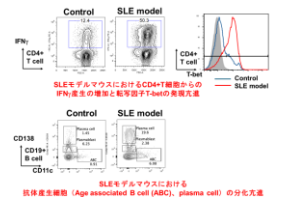


抗CCL8 (CCL18のマウスホモログ) 中和抗体は、LATマウスの唾液腺炎を改善
(Honda F et al. Arthritis Res Ther, 2021)

全身性エリテマトーデス

全身性エリテマトーデス (systemic lupus erythematosus; SLE) は、全身の諸臓器に自己免疫性炎症を来す膠原病の代表的疾患です。近年生物学的製剤や、新規免疫抑制薬が用いられるようになりましたが、治療抵抗例や再燃例も存在し、アンメットニーズが残されています。

【マウスを用いた獲得免疫異常の解析】



抗IL-6抗体を用いたIL-6/CD4+T細胞からの抗体産生の増加と転写因子T-betの発現低下

抗IL-6抗体を用いたIL-6/CD4+T細胞からの抗体産生の増加と転写因子T-betの発現低下

【エクソソームにおけるB細胞分化の解析】

細胞間コミュニケーションの1つであるエクソソームがどのようにSLE病態に関わるかも解析を進めています。

(左図: 電子顕微鏡でSLE血漿中のエクソソームを確認)

教室員の主な受賞歴(2023-2024年)

- ・第7回 日本臨床免疫学会研究奨励賞 (浅島)
- ・第15回 日本シェーグレン症候群学会賞 (坪井)
- ・2023年度 日本リウマチ学会奨励賞 (浅島)
- ・2023年度 日本アレルギー学会サテライト優秀論文賞 (三木)
- ・2023年度 日本リウマチ学会RAの精密医療の推進に資する研究推進プログラム研究助成 (大山)
- ・第11回 JCRベーシックリサーチカンファレンス ポスター賞 (西山)

上記以外にも進行中のプロジェクトが多数あります。
興味のある方、さらに詳しく知りたい方はご連絡ください。