

自己炎症性疾患の周期性に 着目した検査・治療法の開発

神戸大学大学院 保健学研究科 病態解析学領域
(兼任) 医学部 保健学科 検査技術科学専攻
准教授 駒井 浩一郎

2023年10月19日

自己炎症性疾患とは？

- ・ 1999年Kastnerらにより提唱された「自然免疫系の異常」による持続性炎症疾患
- ・ 関節リウマチなど自己免疫疾患（獲得免疫系の異常）と異なり自己抗体や抗原特異的T細胞は非検出
- ・ 代表的な自己炎症症候群
狭義：家族性地中海熱、クリオピリン関連周期熱症候群などの希少疾病（各国内患者数：数百人）
広義：痛風、ベーチェット病、生活習慣病などの高頻度疾病（痛風国内患者数：125万人）

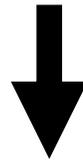


病態増悪と軽快を繰り返す疾患が多いが原因不明



従来技術とその問題点

自己炎症性疾患の周期的増悪機序は不明
かつ仮説モデルも存在しない

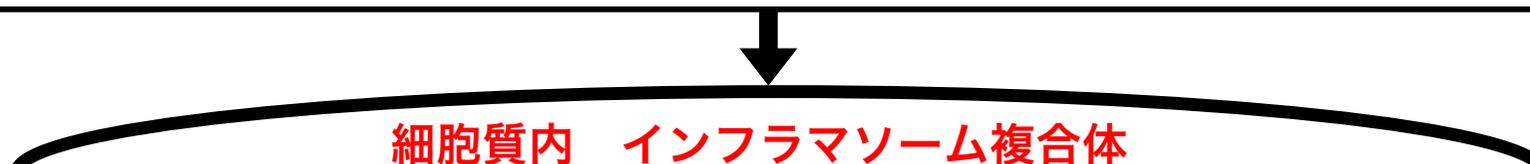


予防不能
治療は患者の訴えに依存

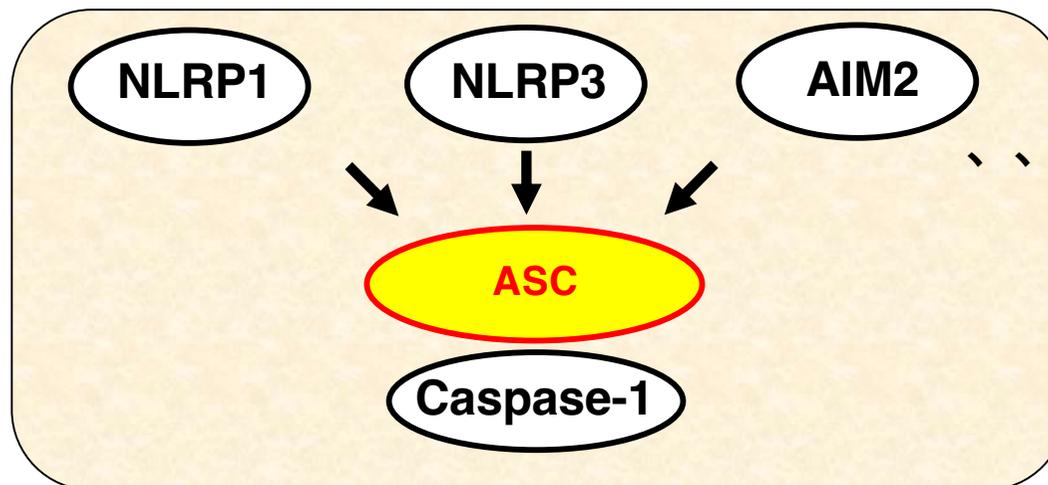


自己炎症性疾患は インフラマソーム複合体の過剰応答に起因する

体外由来危険因子：侵入病原体 尿酸結晶 アスベスト 栄養過多による飽和脂肪酸やコレステロールなど
体内由来危険因子：ベータアミロイド 組織損傷による漏出核酸やATP など



細胞質内 インフラマソーム複合体



IL-1 β , IL-18産生

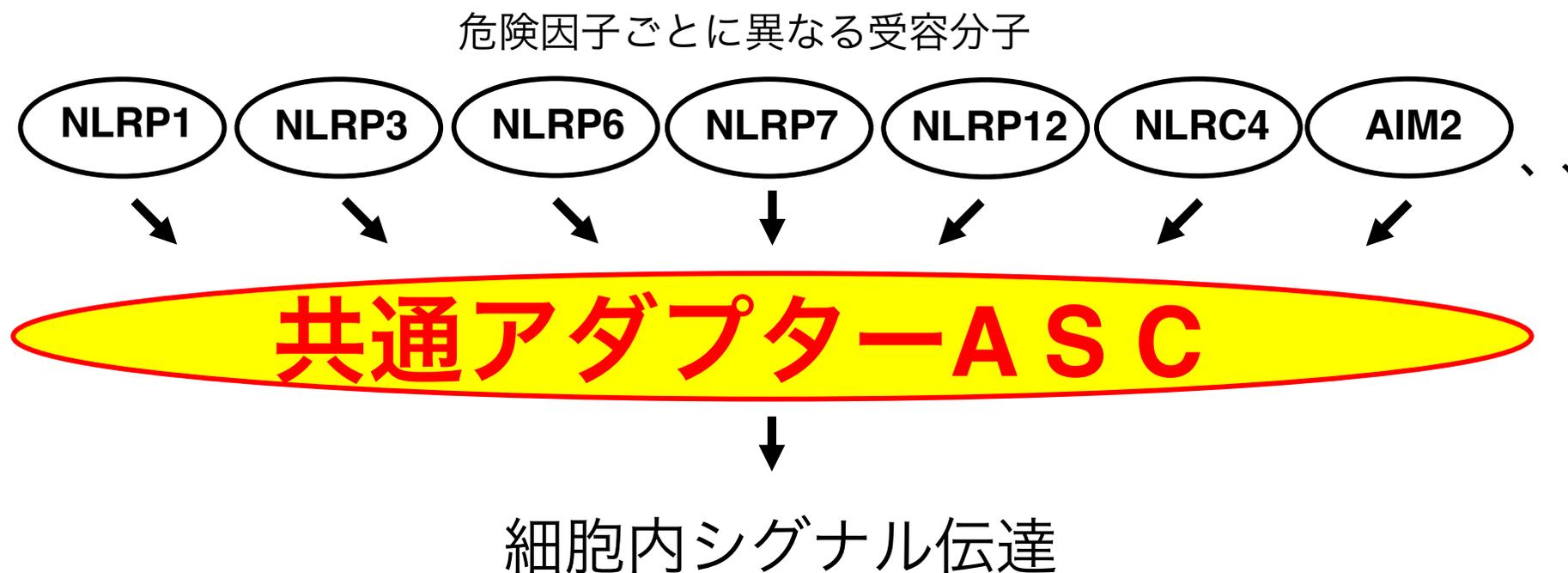
正常応答

自然免疫

過剰応答 自己炎症性疾患

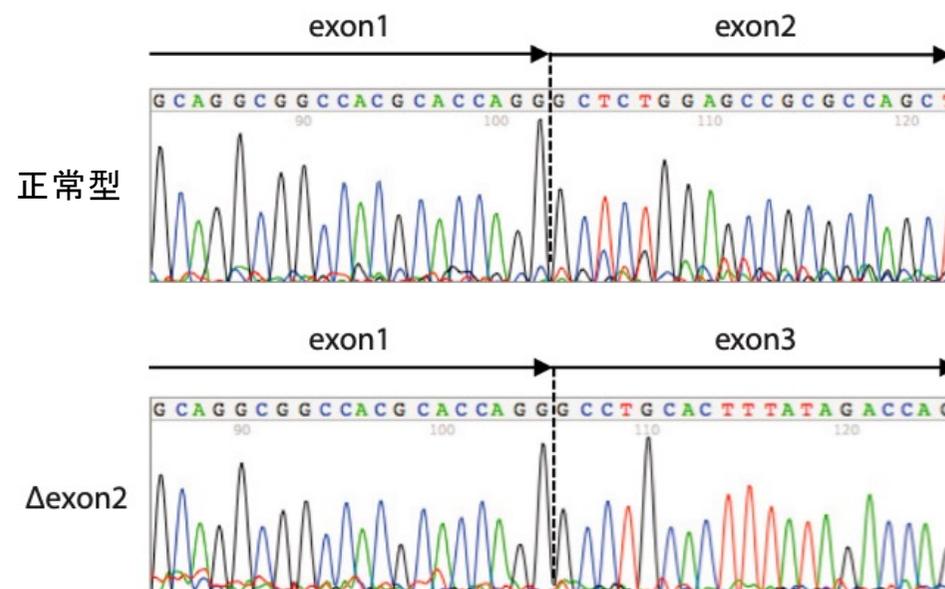
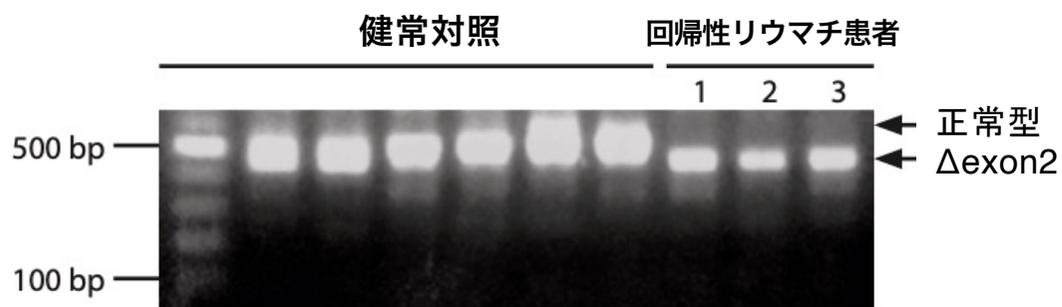
感染症の増悪、痛風、中皮腫、生活習慣病
アルツハイマー病 など

ASCは各インフラマソームの共通アダプター



ASCの機能異常は様々な自己炎症性疾患に共通な病態形成メカニズム?

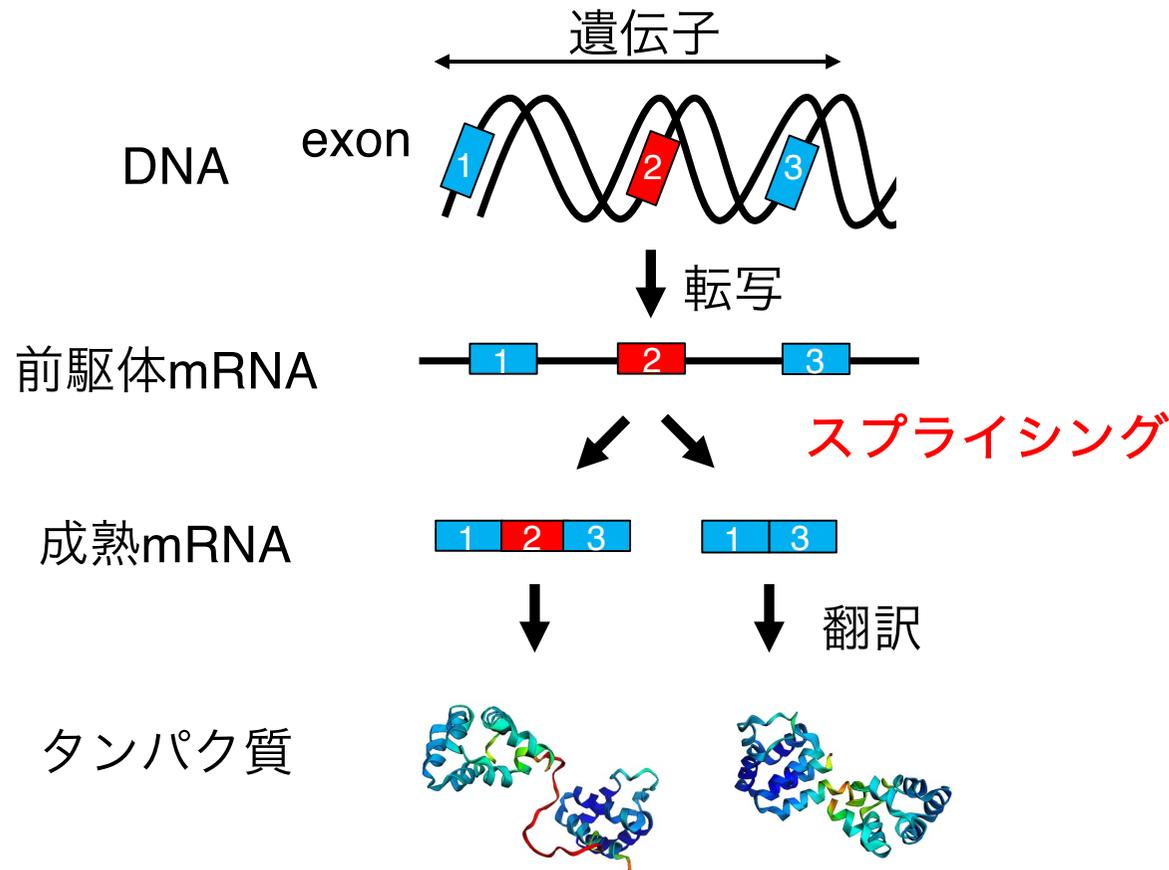
ASC構造変異体 (スプライスバリエント Δ exon2) の発見



末梢血由来 ASCのRT-PCR産物を塩基配列分析：
exon2欠損型ASC (Δ exon2) を検出

スプライシング

：1つの遺伝子から複数の転写産物を産生する機構



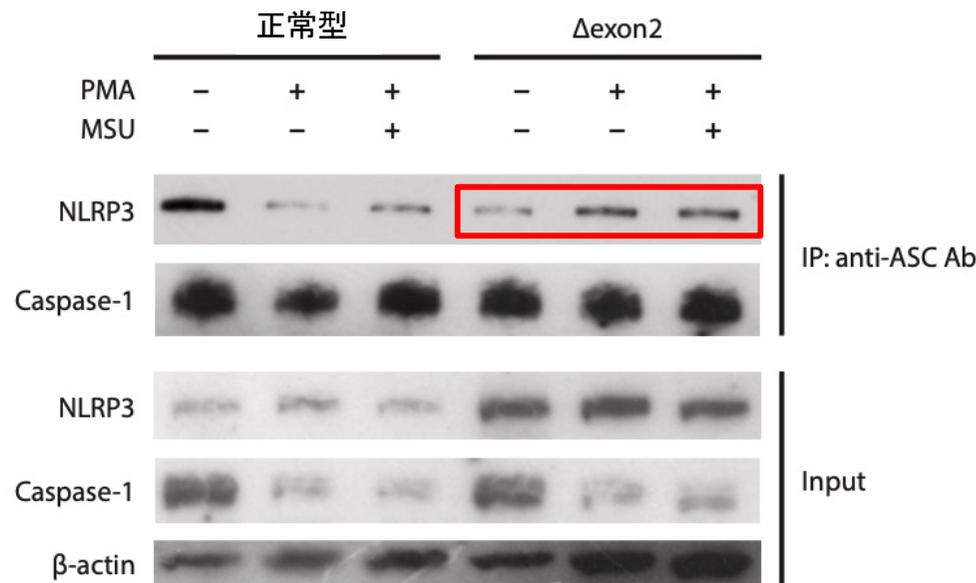
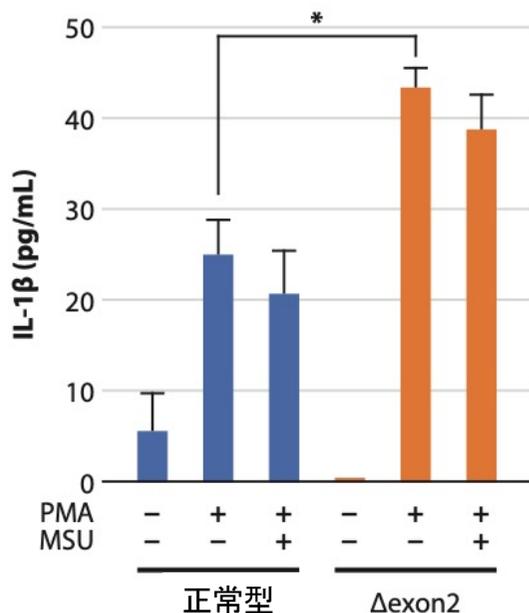
ヒト遺伝子の90%以上はスプライシングにより複数産物を産生しており、
スプライシング異常は遺伝性疾患の主要原因

ASCバリエーション (Δ exon2) は インフラマソーム機能を亢進する

正常型 Δ exon2 Mock

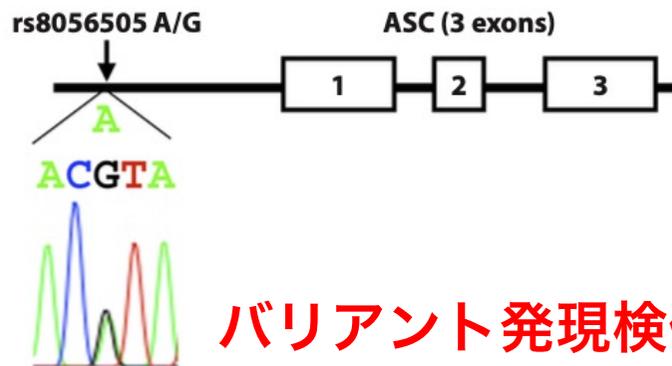


正常/バリエーションASCの作成

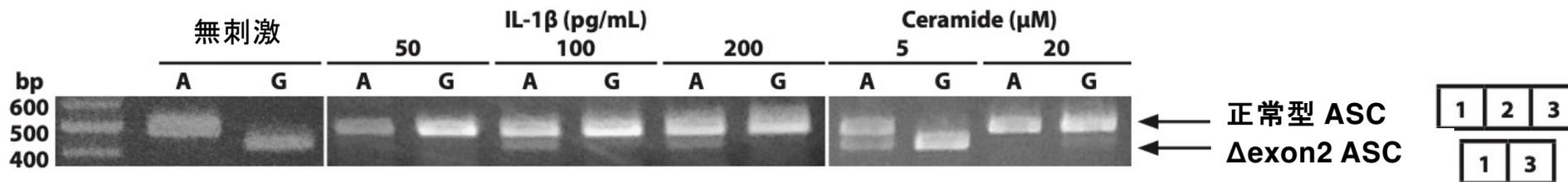


正常/バリエーションASCによるインフラマソーム活性測定：**バリエーションはIL-1 β 産生を増大**
ASCとNLRP3またはCaspase-1との相互作用解析：**バリエーションはNLRP3との結合性が増大**

ASCバリエント発現機構の解明1



バリエント発現検体ではrs8056505A→G変異

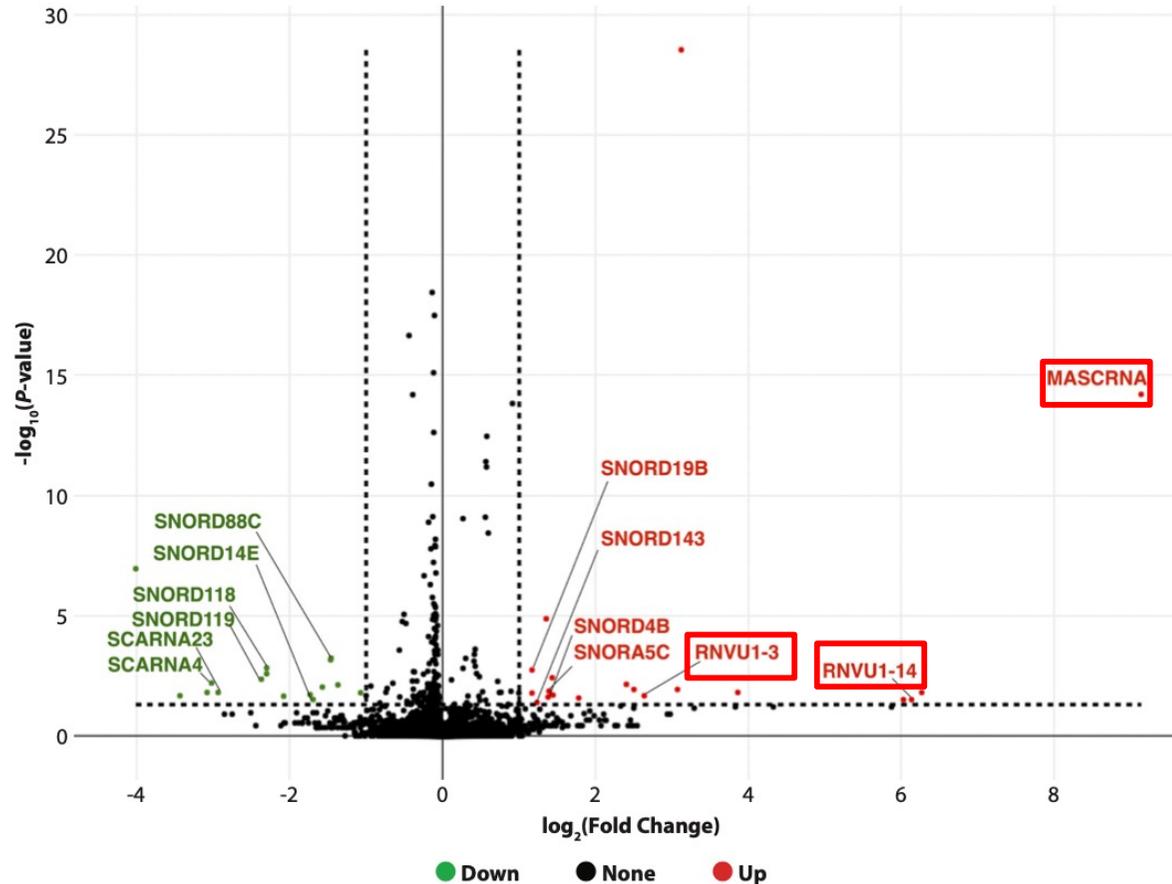


Gアレルではバリエントが増大かつIL-1で抑制

Expression of ASC splice variant found in Japanese patients with palindromic rheumatism is regulated by rs8056505 single nucleotide polymorphism and interleukin-1 beta

Masaya Hattori, Atsuko Yabuuchi, Hayate Tanaka, Taketo Kawara, Hongyan Wang, Koji Inoue, Shunichi Shiozawa, and **Koichiro Komai**
Asian Pacific Journal of Allergy and Immunology, doi: 10.12932/AP-010322-1339, PMID: 35964242, 2022

ASCバリエーション発現機構の解明2



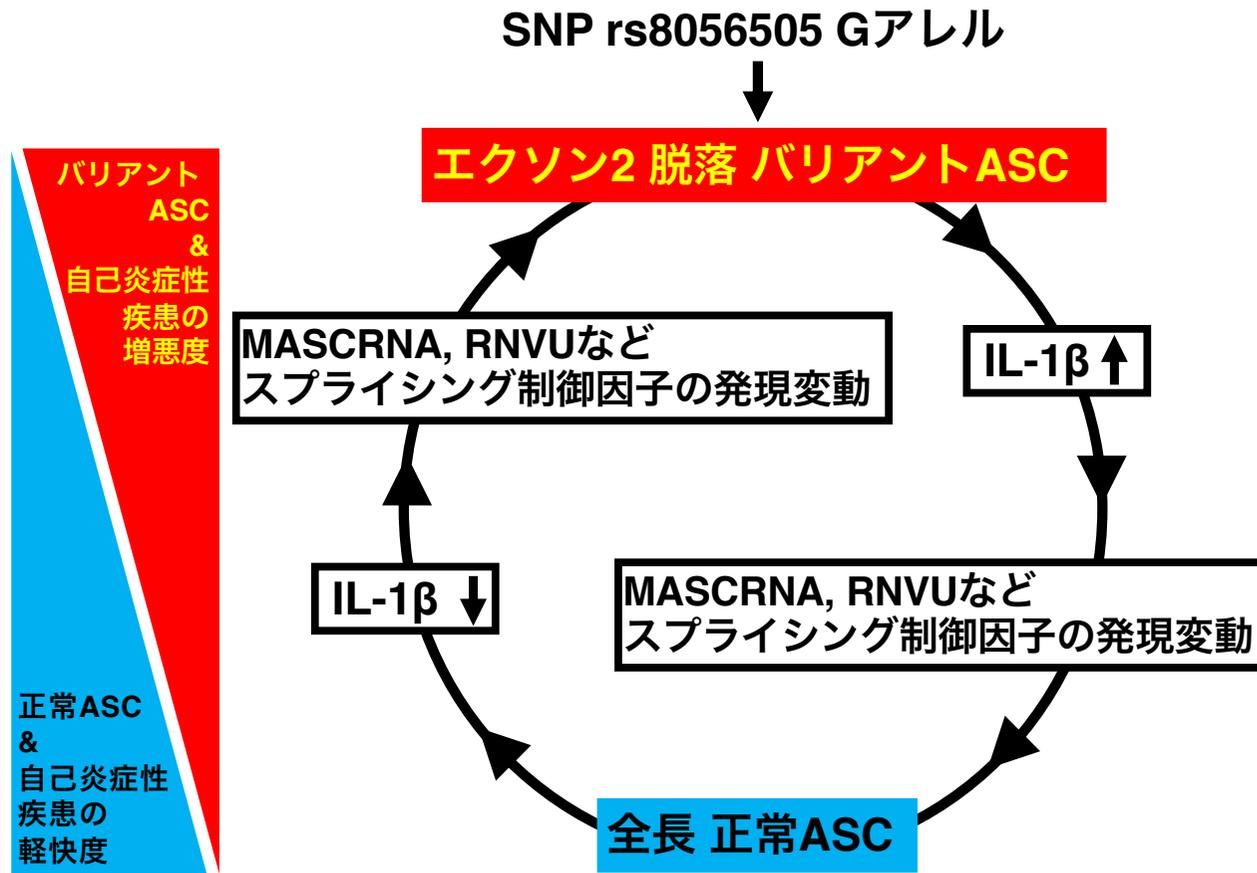
IL-1 β によってMASCRNAなど典型的スプライシング調節因子が発現変動

Expression of ASC splice variant found in Japanese patients with palindromic rheumatism is regulated by rs8056505 single nucleotide polymorphism and interleukin-1 beta

Masaya Hattori, Atsuko Yabuuchi, Hayate Tanaka, Taketo Kawara, Hongyan Wang, Koji Inoue, Shunichi Shiozawa, and **Koichiro Komai**

Asian Pacific Journal of Allergy and Immunology, doi: 10.12932/AP-010322-1339, PMID: 35964242, 2022

インフラマソーム周期活性化モデル



Expression of ASC splice variant found in Japanese patients with palindromic rheumatism is regulated by rs8056505 single nucleotide polymorphism and interleukin-1 beta

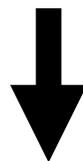
Masaya Hattori, Atsuko Yabuuchi, Hayate Tanaka, Taketo Kawara, Hongyan Wang, Koji Inoue, Shunichi Shiozawa, and **Koichiro Komai**
Asian Pacific Journal of Allergy and Immunology, doi: 10.12932/AP-010322-1339, PMID: 35964242, 2022

新技術の特徴・従来技術との比較

自己炎症性疾患の共通周期的増悪機序モデル



広範な自己炎症性疾患に共通した増悪期・軽快期の予測方法の確立



これまでは不可能だった、

- ・ 広範な自己炎症性疾患に共通な臨床検査法、新規治療薬の開発
 - ・ 既存薬の適時適量な利用
- が可能になる。



想定される用途

- ・ **広範な自己炎症性疾患に適用できる新規臨床検査法の開発**

本技術を臨床検査に用いることで、自己炎症性疾患の予防が可能になる。

- ・ **広範な自己炎症性疾患に適用できる新規治療薬の開発**

ASCスプライシング干渉機構を作用点とした新たな自己炎症性疾患治療薬の開発が可能になる。

- ・ **既存薬による自己炎症性疾患の治療成績の向上**

本技術を投与前診断に用いることで、コルヒチンやIL-1 β 阻害薬など既存の自己炎症性疾患治療薬の適切な投与タイミングと量を決定でき、治療成績の向上が期待できる。

実用化に向けた課題

- 今後、インフラマソーム活性の周期的変動について実験データを取得し、検査診断に応用していく場合の条件設定を行っていく。
- 実用化に向けて、*in vitro*の精度を*in vivo*まで向上できるように技術を確立する必要もあり。

企業への期待

- ・ スプライシング因子を対象とした創薬や診断分野への展開を目的とした共同研究
- ・ 自己炎症性疾患に共通して適用できる検査技術の開発を目的とした共同研究
- ・ 自己炎症性疾患に共通して適用できる治療薬の開発を目的とした共同研究

本技術に関する知的財産権

- 発明の名称 : 自己炎症性疾患における炎症増悪期、及び、軽快期を予測する方法
- 出願番号 : 特願2023-121894
- 出願人 : 神戸大学
- 発明者 : 駒井 浩一郎

産学連携の経歴

1992-1998年

住友化学工業（株）生物環境科学研究所 研究員

2003-2011年

大学発ベンチャー「膠原病研究所」主任研究員
(代表：塩沢俊一教授)

2023年

神戸大学GAPファンドプログラム「うりぼーFund」に採択

お問い合わせ先

神戸大学

産官学連携本部 産学連携・知財部門

TEL 078-803-5945

FAX 078-803-5389

e-mail oacis-sodan@office.kobe-u.ac.jp