

難治疾患共同研究拠点共同研究終了報告書

平成25年 3月 1日

東京医科歯科大学難治疾患研究所長 殿

申請者(代表者)

所属機関 東京大学医科学研究所

職 名 准教授

氏 名 中江 進

下記により、共同研究の終了報告を致します。

記

研究題目	(和)エピジェネティックアプローチによる関節炎発症機構の解析 (英)The epigenetic analysis in murine autoimmune arthritis.		
研究領域番号 (研究領域から選択)	1	研究対象番号 (研究対象から選択)	E
研究領域	1. 難治疾患の病因・病態解明に関する基礎・応用研究 2. 難治疾患の診断・治療・予防法の開発に関する基礎・応用研究 3. 難治疾患研究に有用な解析技術・モデル生物の開発に関する基礎・応用研究		
研究対象	A. 悪性腫瘍の共同研究 B. 脳・神経系難治疾患の共同研究 C. 心・血管系難治疾患の共同研究 D. 運動器系難治疾患の共同研究 E. 免疫・感染系難治疾患の共同研究 F. 代謝系難治疾患の共同研究 G. その他の難治疾患の共同研究		
研究期間	平成 23 年 4 月 1 日 ~ 平成 24 年 3 月 31 日		
研究組織			
氏名	所属機関・部局等	職名	役割分担
中江 進 須藤 カツ子	東京大学医科学研究所・フロンティア研究拠点 東京医科大学動物センター	准教授 講師	研究代表 分担
佐藤 憲子	東京医科歯科大学	准教授	分担
難治疾患研究所共同研究対応教員	(共同研究をした教員名を記載) 佐藤 憲子		

研究成果

IL-1 受容体アンタゴニスト (*Il1ra*) の遺伝子欠損マウスでは、T 細胞から産生される炎症誘導性サイトカインである IL-17A の過剰な産生に起因したリウマチ様慢性関節炎を自然発症する。この関節炎は、BALB/c 系では8週齢までに約 80%の個体で発症するのに対し、C57BL/6 系ではほとんど発症しない。関節炎の易罹患性の系統差・個体差の要因は、現時点では免疫学的・病理学的解析だけでは明確に出来ず、疾患感受性遺伝子の多型及びエピゲノム状態の多様性についての分子生物学的な解析にて明らかにされうる可能性が見込まれている。そこで、本研究では、関節炎発症の鍵となる *Il17a* 遺伝子に注目し、それら遺伝子のエピゲノム状態が T 細胞分化の過程でどのように変化し、BALB/c と C57BL/6 系統間で期待されるその制御プロセスの差異が関節炎の発症に及ぼす影響を検討した。具体的には BALB/c 背景の野生型マウスと IL-1Ra 欠損マウス、および C57BL/6J 背景の野生型マウスと IL-1Ra 欠損マウスの 4 種 (11-12 週齢)の脾臓より CD4 陽性 T 細胞を精製し、I) Medium のみ、II) IL-23、III) anti-CD3 /CD28 mAbs、IV) anti-CD3 /CD28 mAbs + IL-23 の存在下で 72 時間培養した。計 16 条件の細胞サンプルからゲノム DNA を調整し、バイサルファイト変換を行った後、*Il17a* 遺伝子のプロモータ領域近傍 (転写開始点から-143 から+186) を増幅した。この中には 8 つの CpG が存在する。また、この領域を含む前後約 1kb に渡って C57BL/6J と BALB/cByJ の系統間で DNA の配列には違いがない。Bisulfite sequencing は各条件とも少なくとも 20 クローン以上行った。その結果、IL-17A 産生量の程度に関わらず、どの条件でもこの領域は高度に DNA メチル化されていることがわかった。今後は細胞のサブセットによる違いやヒストン修飾状態などの他のエピゲノム状態についての解析が必要と思われる。

利用した難治疾患研究リソース
(○で囲む)

- ①) 疾患バイオリソース
- 2) 疾患モデル動物
- 3) 疾患オミックス

使用した設備・資料・試料等

ゲノム解析室シーケンス解析を主に利用した。
数百検体の DNA シーケンスを行った。

本研究成果に関連する論文発表状況

(本共同研究拠点経費による研究であることが謝辞に明示されている論文には*印を付けて下さい)

なし