

成長産業育成のための研究開発支援事業 研究結果概要

□研究プロジェクトの概要

研究プロジェクト名	小児ネフローゼ症候群個別化医療の基盤となる末梢血 B 細胞産生自己抗体の網羅的解析
代表機関	株式会社イーベック
共同研究チーム構成機関	兵庫県立こども病院 神戸大学大学院医学研究科
研究分野	健康医療

□研究結果の概要

【①研究プロジェクトの概要、特色】

一次性ネフローゼ症候群は高蛋白尿と低蛋白血症を呈する指定難病であり、自己抗体の関与が示唆されているが、治癒に導く治療法は確立されていない。小児は 80%以上が一次性ネフローゼ症候群であり、二次性が多い成人よりも病態が単一に近いため小児患者を解析対象に設定した。しかし、初期には診断、治療が優先され、小児の解析用血液量が確保しにくい。そこで、寛解期に解析可能な EVEC 独自のメモリーB 細胞由来自己抗体網羅的解析（プロテインアレイ解析）を行うこととした。

【②研究の成果】

プロジェクト全体で対照群を含む計 30 検体の収集を目標としていた。昨年度までに、疾患群 10 検体を収集したが、2 検体は治療の影響により B 細胞を回収することができなかった。残り 8 検体については B 細胞由来の抗体を収集し、十分な S/N 比と再現性が確保できる実験系を確立した。今年度は疾患群 15 検体程度、対象群 3~5 検体の収集を予定していたが、収集開始後に健常小児の検体収集が想定より難しいことが判明した。そこで小児炎症性腸疾患患者 4 検体を対照群に設定しなおし、疾患群 8 検体と合わせて、計 12 検体を自己抗体解析に用いた。疾患群では、免疫抑制剤治療が行われたためか、対照群と比較し自己抗体検出シグナルが低い傾向が見られた。一方で個体ごとに特徴的な自己抗体を持つこと、メモリーB 細胞産生自己抗体が血清中の抗体とは異なる抗体プロファイルを持つことが明らかとなった。対象群である炎症性腸疾患はより多くの自己抗体を持っていたが、同様のプロファイルを示した。本プロジェクトの中で、疾患群に共通する自己抗体を同定することはできなかったが、神戸大学にて特徴的な抗体と臨床データを照合し、考察している。その結果を踏まえて検体数を増やした解析、あるいは、検出された自己抗体の作製と疾患への関与の検証に進む。

【③本格的な研究への展開】

本プロジェクトでは疾患に関与すると示唆されている既報の抗体とは異なる自己抗体が検出された。症候群は様々な自己抗体が病態に関与している可能性がある。兵庫県立こども病院、および、神戸大学医学部小児科の全国規模の患者ネットワークと高度な研究レベル、イーベックの独自技術を活用し、自己抗体を患者背景、病態、治療と合わせて解析し、発症につながる複数の機構を網羅的に解明する。

【④今後の事業化に向けた展開】

イーベック法により、血清中に存在する抗体とは異なるメモリーB 細胞産生抗体の検出が可能であることが証明された。一方、対照群とした炎症性腸疾患患者 4 検体中 2 検体で 2 つのタンパク抗原が共通して検出され、疾患によっては共通抗原が検出可能であり、メモリーB 細胞由来自己抗体網羅解析の有効性を示すことができた。これらを製薬企業に提示していくことにより、他の自己免疫疾患へ事業を展開する。

【⑤地域的波及効果】（技術基盤強化等の効果、地域社会・経済発展への寄与）

本事業を拡張し病態に関与する自己抗体が同定できれば予防、効率的な治療につなげることが可能になる。また、他の疾患にも自己抗体プロファイル解析を応用することで、新たなバイオマーカーや治療法開発に大きく貢献する。