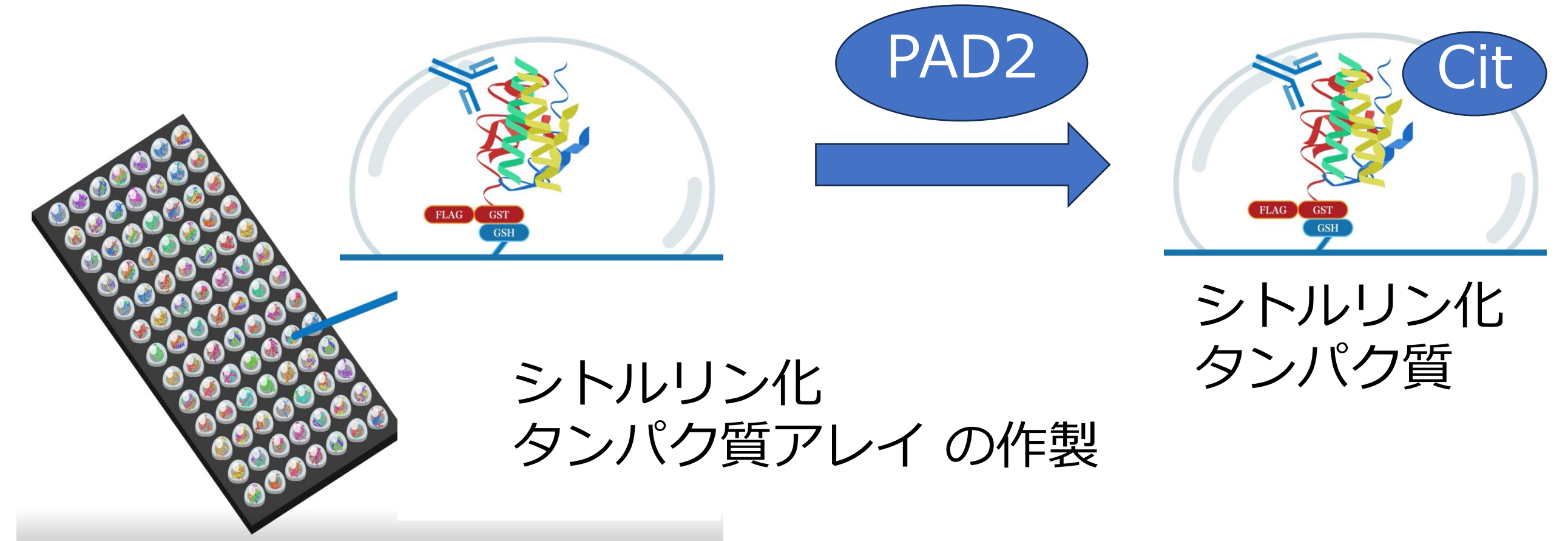
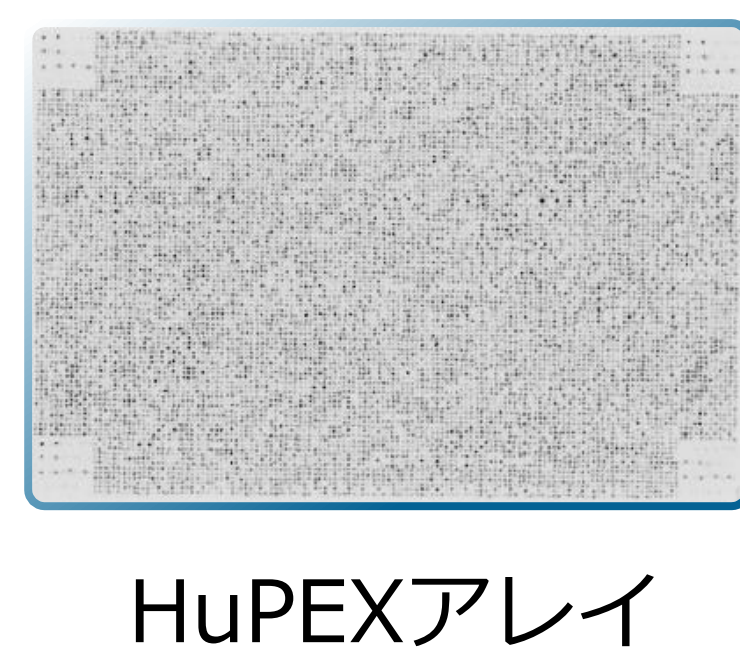


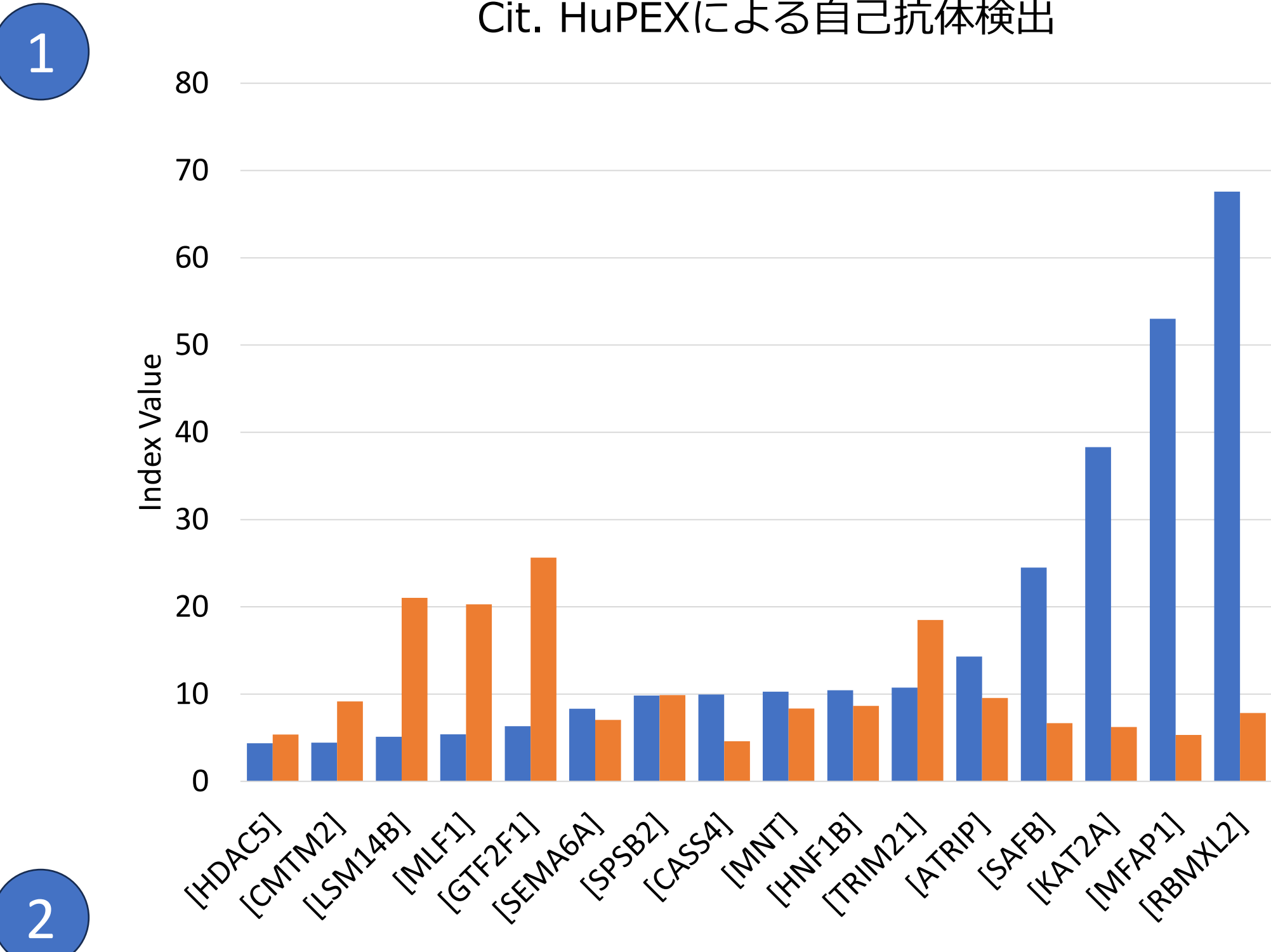
背景

自己免疫疾患は意図せず自己に対しての抗体が産生され、自己を攻撃してしまう疾患であり、その原因については十分に解明されていない。一方で特定の自己免疫疾患と自己抗体の関係性は解明されつつある。例えば、関節リウマチ(RA)診断に用いられるマーカーにはリウマトイド因子および抗環状シトルリン化ペプチド抗体(抗CCP抗体)があるが、どちらにも陰性の患者が一定数存在している。またRA患者は関節にある滑膜中のタンパク質がシトルリン化(Cit.)され、それが自己免疫疾患を引き起こすとも考えられている。

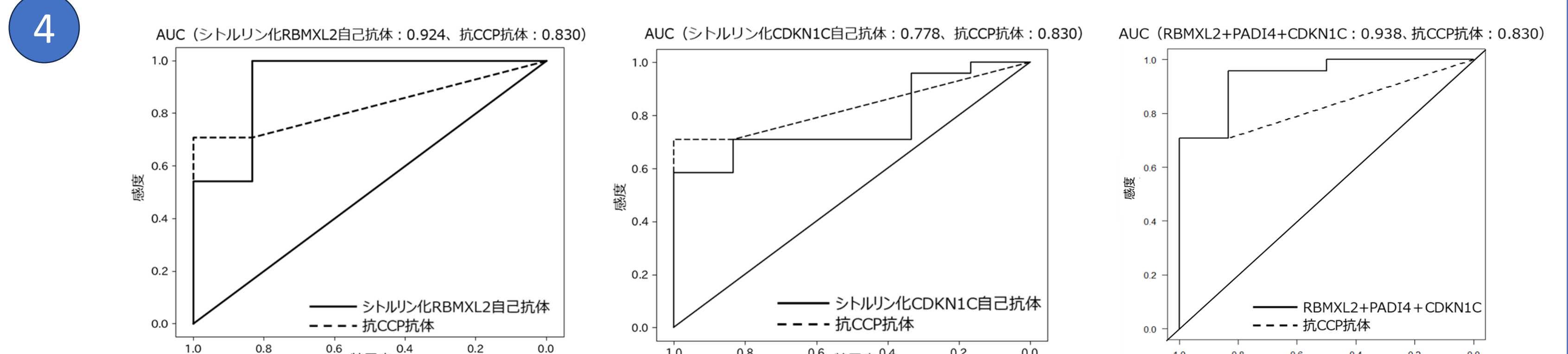
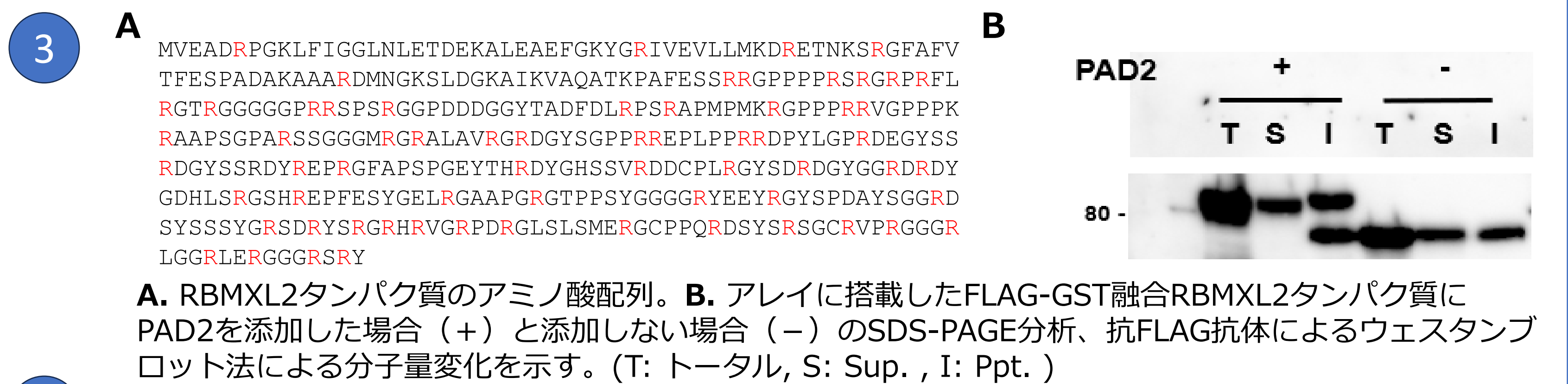
我々は約13,500種類のヒトタンパク質が搭載された非乾燥アレイの作製技術を保有している。このHuPEX網羅型タンパク質アレイに対しシトルリン化酵素PAD2を反応させ、網羅型シトルリン化タンパク質アレイ(Cit. HuPEX)の製造を行った。このCit. HuPEXとRA患者血清を反応させ、網羅性の高い新たなRA自己抗体マーカーの探索を試みた。



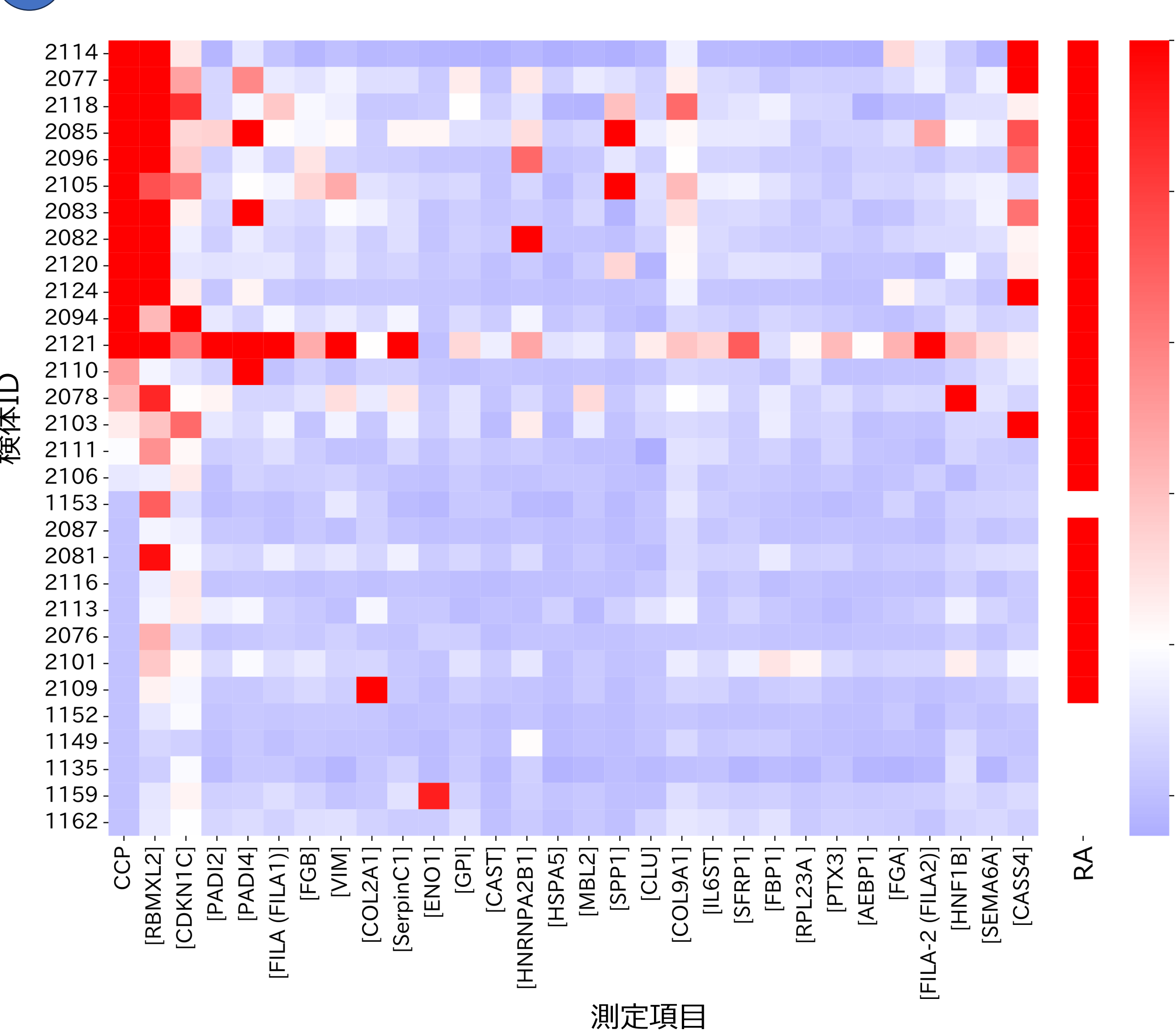
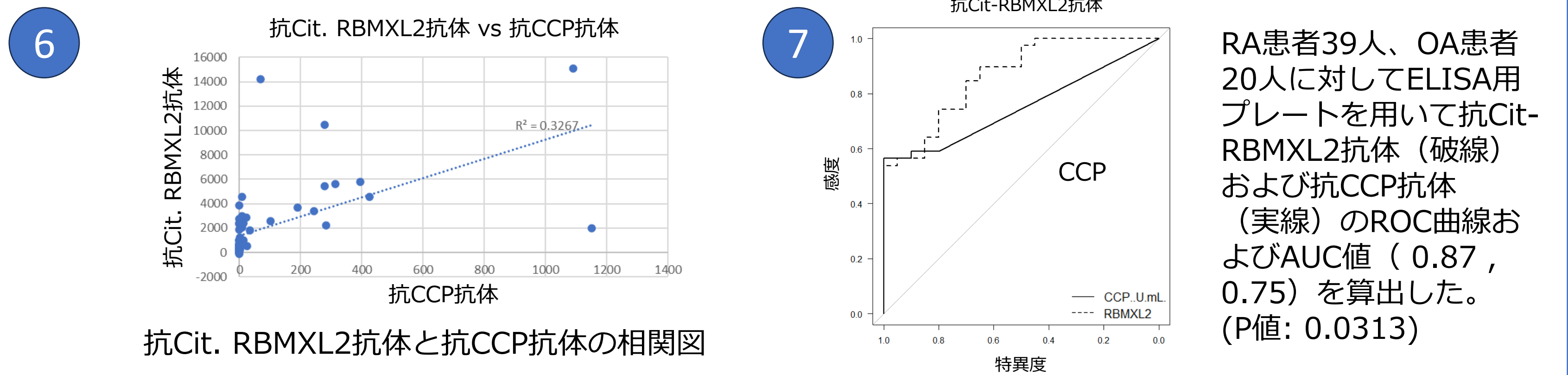
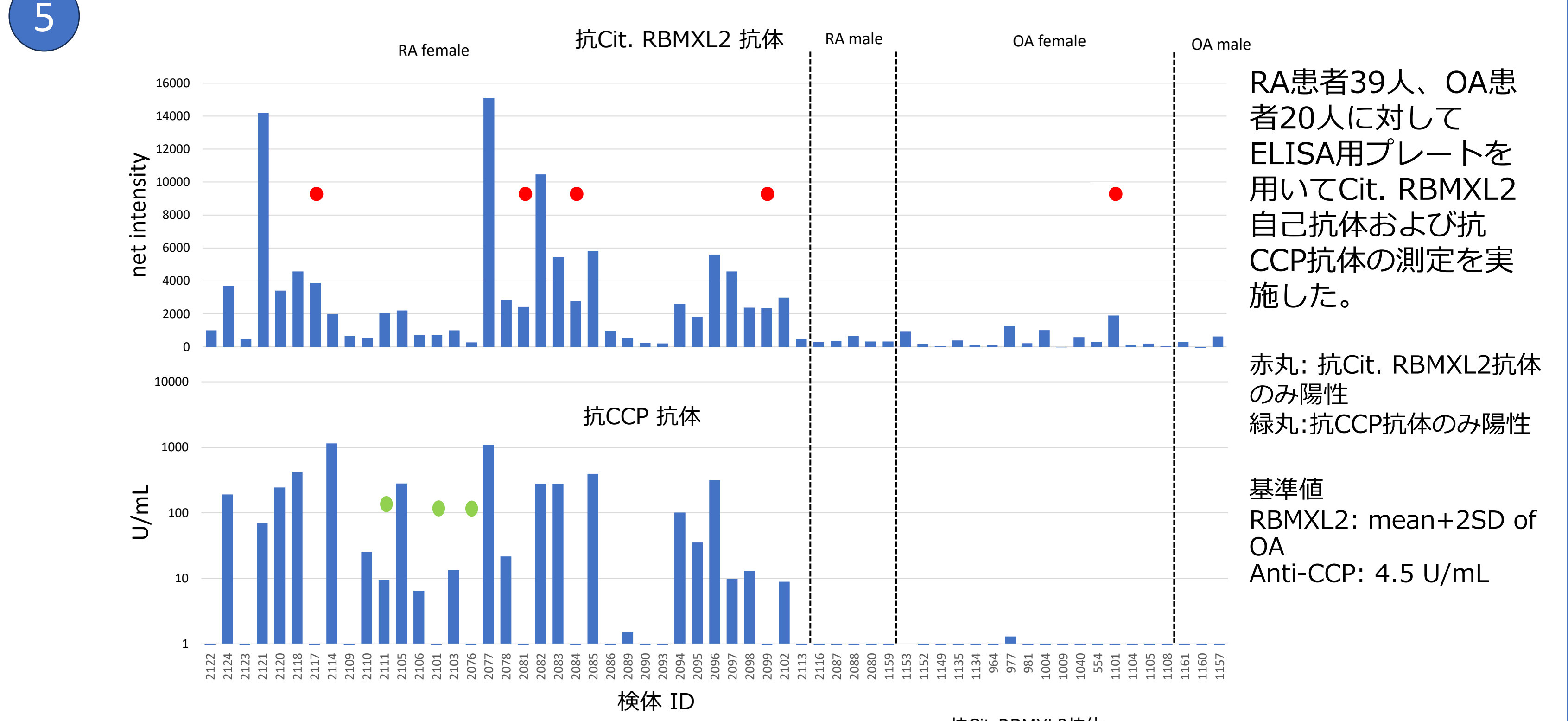
結果



Cit. HuPEXを用いて個別RA患者血清(1検体)および4人のRA患者ミクスチャー血清(4 mix)中の自己抗体を探索した。両検体において共通して検出される抗原タンパク質の上位16を示す。オレンジ: 1検体、青: 4mix



5 RA患者24人、OA患者6人に対する各Cit. タンパク質に対する自己抗体とその組み合わせのROC曲線を実線で示す。一方、同患者に対する抗CCP抗体の量のROC曲線を点線で示す。



Cit. HuPEXによって検出された抗原タンパク質を42種選択し、Cit. HuPEXと同様のシトルリン化カスタムアレイ(Cit. カスタムアレイ)を作製した。RA患者24名、OA(変形性関節炎)患者6名の血清を用いて自己抗体解析を行った。

結論

Cit. HuPEXを用いた一次スクリーニングにおいて、40種類以上のCit. タンパク質がRA血清に認識された。これらのタンパク質を搭載したカスタムアレイによる二次スクリーニングにて、RA血清に対して選択性の高い数種類の抗原タンパク質を検出した。その中には、これまでRA自己抗体の抗原としての報告のないCit. RBMXL2などのシトルリン化タンパク質も含まれていた。RA (39検体)、OA (20検体)を用いた精度試験で、このCit. RBMXL2に対する自己抗体のROC、AUC値が抗CCP抗体測定系での値よりも統計的に有意に高いことを確認した。

今回作製したCit. HuPEXはRAの新たな自己抗体の探索に有用であり、これを利用した幅広い自己抗体検出系が構築可能であることが示唆された。

引用文献

- 1) Yamada S, Nagafuchi Y, Wang M, et al., *Ann Rheum Dis.*, 2023 Jun;82(6):809-819. doi: 10.1136/ard-2022-223645.
- 2) Tsuchiya H, Ota M, Fujio K. *Inflamm Regen.*, 2021 Mar 1;41(1):7. doi: 10.1186/s41232-021-00157-8.
- 3) Ernest Suresh *Cleve Clin J Med.*, 2019; 86(3): 198-210. doi: 10.3949/ccjm.86a.18076
- 4) Daniel Aletaha, Tuhina Neogi, Alan J Silman, et al., *Ann Rheum Dis.*, 2010 Sep;69(9):1580-8. doi: 10.1136/ard.2010.138461.

謝辞

本研究において主導的な役割を果たした山口京二氏の体調が、早期に回復されることをチーム一同、心より祈っております。