

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 10 月 26 日現在

機関番号：17501
 研究種目：基盤研究(C) (一般)
 研究期間：2013～2015
 課題番号：25460461
 研究課題名(和文) TAX1BP1複合体：自然免疫遺伝子群の一塩基多型と炎症性疾患との新規リンケージ

 研究課題名(英文) Distinct pathogenic properties in A20-F127C SNPs between European and Japanese populations

 研究代表者
 伊波 英克 (IHA, Hidekatsu)

 大分大学・医学部・准教授

 研究者番号：50242631

 交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：慢性炎症が進行する膠原病およびその類縁疾患、心血管疾患などの患者582例と既往歴を有さない健常対照群120例について、TAX1BP1エクソン18およびTNFAIP3/A20エクソン3領域の塩基配列を解読し、アミノ酸置換を伴う一塩基多型(SNPs)の出現頻度を比較した。欧米とは異なり、TNFAIP3/A20のエクソン3領域におけるF127CのSNPs頻度は有意に患者群で高く、特に全身性エリテマトーデスにおいて約5倍の発生頻度が観察された。一方欧米では高頻度となるシェーグレン症候群およびリュウマチ性関節炎患者群においてF127Cは一例も観察されなかった。以上を論文として近日中に投稿予定。

研究成果の概要(英文)：An extensive look into TNFAIP3/A20 exon 3 domain of 582 patient's suffering from inflammatory diseases such as systemic lupus erythematosus (SLE), rheumatoid arthritis (RA), Sjogren syndrome (SjS) and others revealed the presence of an F127C mutation which has identified in the same disease populations abroad. While significant association to SLE, this F127C SNP was not found in RA or SjS patients in Oita. The odds ratio (OR) of F127C SNP in patients versus healthy subjects was 2.08 in Oita and OR was 1.37 in European population. In the case of SLE patients the OR was 6.25 and it was 4.77 fold higher than those in Europa (OR: 1.31). These findings suggest F127C occurrence could play an important role in inflammatory disease onset, specifically in SLE, in the Japanese population.

研究分野：免疫学

キーワード：TAX1BP1 TNFAIP3/A20 inflammatory diseases SNPs SLE

であった(図3)。TAX1BP1の同領域については今回我々が初めて包括的な塩基配列解析を行うものであり、観察されたアミノ酸置換がUBZの生化学的活性にどのような影響を及ぼしうるか今後検討を加える。

TNFAIP3/A20 エクソン3のSNPs

欧米の報告結果とは異なり、TNFAIP3/A20のエクソン3領域におけるF127Cの発生頻度は有意に患者群で高く、特に全身性エリテマトーデス(SLE)において約5倍もの発生頻度の差が観察された。一方欧米では高頻度に観察されたシェーグレン症候群(SjS)およびリュウマチ性関節炎(RA)患者群においてF127Cは一例も観察されなかった。

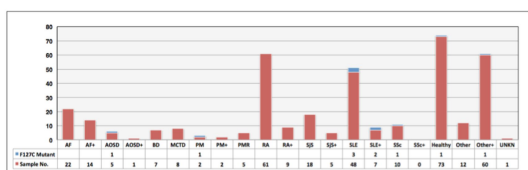


図4. TNFAIP3/A20-エクソン3領域のアミノ酸置換を伴うSNPs出現頻度

まとめ

TAX1BP1とTNFAIP3/A20が司る脱ユビキチン反応の機能不全は、非常に多岐にわたる炎症関連疾患の原因となる。これまでにSLE・RA・SjSとの関連が指摘されてきたが、アテローム動脈硬化症などの循環器系疾患や(Broder et al., Clin Immunol 2013)、病原菌の排除不全など(Tumbarello et al., 2015)、様々な病態の原因となり得ることが報告されている。

今回の我々の調査で明らかとなったTAX1BP1とTNFAIP3/A20の一塩基多型(前者ではE705K・N698P:新規SNP、後者はF127C既報有り)の生理学的意義を明らかにするために、三つの多型を有する発現プラスミドを構築し、炎症に直結するNF- κ B活性化の制御能について詳細な解析を加える予定である。

また、本邦におけるF127Cの発生頻度が患者群で有意に高い傾向があることが今回の調査で明らかになった。F127Cが炎症疾患の予後予測マーカーとなり得るかについても、他施設調査を実施し明らかにしていきたい。以上の結果についてまとめた論文を近日中に投稿予定である。

参考文献

Verstrepen L, Verhelst K, Carpentier I,

Beyaert R. TAX1BP1, a ubiquitin-binding adaptor protein in innate immunity and beyond. Trends Biochem Sci. 2011 Jul;36(7):347-54. doi: 10.1016/j.tibs.2011.03.004.

Lee EG, Boone DL, Chai S, Libby SL, Chien M, Lodolce JP, Ma A. Failure to regulate TNF-induced NF-kappaB and cell death responses in A20-deficient mice. Science. 2000 Sep 29;289(5488):2350-4. doi: 10.1126/science.1161111.

Iha H, Peloponese JM, Verstrepen L, Zapart G, Ikeda F, Smith CD, Starost MF, Yedavalli V, Heyninck K, Dikic I, Beyaert R, Jeang KT. Inflammatory cardiac valvulitis in TAX1BP1-deficient mice through selective NF-kappaB activation. EMBO J. 2008 Feb 20;27(4):629-41. doi: 10.1038/emboj.2008.5.

Nakano S, Ikebe E, Tsukamoto Y, Wang Y, Matsumoto T, Mitsui T, Yahiro T, Inoue K, Kawazato H, Yasuda A, Ito K, Yokoyama S, Takahashi N, Hori M, Shimada T, Moriyama M, Kubota T, Ono K, Fujibuchi W, Jeang KT, Iha H, Nishizono A. Commensal microbiota contributes to chronic endocarditis in TAX1BP1 deficient mice. PLoS One. 2013 Sep 27;8(9):e73205. doi: 10.1371/journal.pone.0073205.

Ruiz MT, Balachi JF, Fernandes RA, Galbiatti AL, Maniglia JV, Pavarino-Bertelli EC, Goloni-Bertollo EM. Analysis of the TAX1BP1 gene in head and neck cancer patients. Braz J Otorhinolaryngol. 2010 Mar-Apr;76(2):193-8.

Musone SL, Taylor KE, Nititham J, Chu C, Poon A, Liao W, Lam ET, Ma A, Kwok PY, Criswell LA. Sequencing of TNFAIP3 and association of variants with multiple autoimmune diseases. Genes Immun. 2011 Apr;12(3):176-82. doi: 10.1038/gene.2010.64.

Musone SL, Taylor KE, Lu TT, Nititham J, Ferreira RC, Ortmann W, Shifrin N, Petri MA, Kamboh MI, Manzi S, Seldin MF, Gregersen PK, Behrens TW, Ma A, Kwok PY, Criswell LA. Multiple polymorphisms in the TNFAIP3 region are independently associated with systemic lupus erythematosus. Nat Genet. 2008 Sep;40(9):1062-4. doi: 10.1038/ng.202.

Broder A, Chan JJ, Putterman C. Dendritic cells: an important link between antiphospholipid antibodies, endothelial dysfunction, and atherosclerosis in

autoimmune and non-autoimmune diseases. Clin Immunol. 2013 Mar;146(3):197-206. doi: 10.1016/j.clim.2012.12.002. Tumbarello DA, Manna PT, Allen M, Bycroft M, Arden SD, Kendrick-Jones J, Buss F. The Autophagy Receptor TAX1BP1 and the Molecular Motor Myosin VI Are Required for Clearance of Salmonella Typhimurium by Autophagy. PLoS Pathog. 2015 Oct 9;11(10):e1005174. doi: 10.1371/journal.ppat.1005174.

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計 3件)

Kai, T., Tsukamoto, Y., Hijiya, N., Tokunaga, A., Nakada, C., Uchida, T., Daa, T., Iha, H., Takahashi, M., Nomura, T., Sato, F., Mimata, H., Ikawa, M., Seto, M., Matsuura, K., Moriyama, M.

Kidney-specific knockout of Sav1 in the mouse promotes hyperproliferation of renal tubular epithelium through suppression of the Hippo pathway.

Journal of Pathology 査読有, 2016 May;239(1):97-108. doi: 10.1002

Ichikawa, T, Nakahata, S, Fujii, M, Iha, H., Morishita, K. (2015).

Loss of NDRG2 enhanced activation of the NF- κ B pathway by PTEN and NIK phosphorylation for ATL and other cancer development.

Scientific Reports. 査読有, 5:12841. doi: 10.1038.

Tang, H.M. V., Gao, W.W., Chan, C.P., Cheng, Y., Deng, J.J., Yuen, K.S., Iha, H., and Jin, D.Y. (2015).

SIRT1 suppresses human T-cell leukemia virus type 1 transcription.

Journal of Virology 査読有, 89: 8623-8631. doi: 10.1128.

〔学会発表〕(計 2件)

Fife Nichole, Ikebe Emi, Matsumoto Takashi, Ishii Koji, Ogata Masao, Imai Hiromitsu, Takahashi Naohiko, Kubota Toshiaki, Kawano Masanori, Eshima Nobuoki, Ueyama Shigehiro, Ishida Yoichi, Nishizono Akira, Iha Hidekatsu

Comparison of pathogenic properties in A20-F127C SNPs for inflammatory diseases between European and Japanese populations.

第2回日本HTLV-1学会学術集会、2015年8月20日、東京大学医科学研究所、東京都、港区。

Iha Hidekatsu, Fife Nichole, Ikebe Emi, Matsumoto Takashi, Ishii Koji, Ogata Masao,

Imai Hiromitsu, Takahashi Naohiko, Kubota Toshiaki, Kawano Masanori, Eshima Nobuoki, Ueyama Shigehiro, Ishida Yoichi, Nishizono Akira

Distinct pathogenic properties in A20-F127C SNPs between European and Japanese populations

第44回日本免疫学会学術集会、2015年11月18日、札幌コンベンションセンター、北海道、札幌市。

〔図書〕(計 0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

出願年月日:

国内外の別:

取得状況(計 0件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

取得年月日:

国内外の別:

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1)研究代表者

伊波 英克 (IHA, Hidekatsu)

大分大学・医学部微生物学講座・准教授

研究者番号: 50242631

(2)研究分担者

()

研究者番号:

(3)連携研究者

()

研究者番号: