

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 29 年 6 月 8 日現在

機関番号：17201

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2015～2016

課題番号：15H06496

研究課題名(和文)ペリオスチンのシグナル伝達機構の解明

研究課題名(英文)Elucidation of the signaling mechanism of periostin

研究代表者

南里 康弘(宮内康弘)(NANRI, YASUHIRO)

佐賀大学・医学部・特別研究員

研究者番号：00382218

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,300,000円

研究成果の概要(和文)：細胞の接着や遊走を制御するマトリセルラータンパク質であるペリオスチンはアレルギー性炎症の発症に必須な役割を果たしていることが知られているが、ペリオスチンを介したシグナル伝達機構に関しては不明な点が多い。そこで、本申請課題ではペリオスチンによる炎症シグナル誘導の分子機序を解明することを目的とした。その結果、NF- $\kappa$ Bの活性化において特定のペリオスチンアイソフォームが高い活性を持つ予備的な結果を得た。また、ペリオスチンの細胞表面受容体の候補の一つを同定した。さらに、ペリオスチンシグナル経路の下流で発現誘導される因子を同定した。

研究成果の概要(英文)：Although it is known that periostin, a matricellular protein, plays a critical role in allergic inflammation, the detailed mechanism of signaling mechanism of periostin is unclear. In this study, we aimed to elucidate the signaling mechanism of periostin in the inflammatory signaling. We obtained preliminary evidence that specific isoform of periostin has the ability of NF- $\kappa$ B activation. We identified a candidate of the periostin receptor on the cell surface. Moreover, we also found the inducible factor downstream of the periostin signaling pathway.

研究分野：アレルギー

キーワード：ペリオスチン アレルギー シグナル伝達 炎症

## 1. 研究開始当初の背景

Th2 型サイトカインである IL-4 や IL-13 の誘導産物であるペリオスチンは、細胞表面受容体を介しシグナルを伝達して細胞機能を調節するマトリセルラータンパク質の一つである。我々の研究室では、ペリオスチンがアレルギー性炎症の慢性化に必須なタンパク質であることを示し、マトリセルラータンパク質によるアレルギー性炎症の惹起機序を初めて示した。しかし、ペリオスチンを介したシグナル伝達機構はほとんど解明されていない。

## 2. 研究の目的

本申請課題では、アレルギー性炎症において、産生されたペリオスチンがその標的細胞にシグナルを伝達する過程の解明を目指す。

## 3. 研究の方法

(1) NF-kB 経路活性化におけるペリオスチンアイソフォームでの機能的相違の解析  
8 種類のペリオスチンアイソフォームを NF-kB 経路のレポーター遺伝子を発現する細胞に発現させ、レポーター活性を指標にアイソフォーム間の NF-kB 経路活性化の能力を検討し、ペリオスチンアイソフォームでの機能的相違を検討した。

(2) ペリオスチンの細胞表面受容体や結合分子の同定  
上記 NF-kB レポーター細胞で受容体の候補を siRNA によって発現抑制し、レポーター活性を指標に受容体候補を検索した。

(3) ペリオスチンによって誘導される細胞内シグナル伝達経路の同定  
ペリオスチンを発現抑制した細胞において、発現が減少している因子を同定するために抗体アレイ、マイクロアレイを行なった。

## 4. 研究成果

(1) NF-kB 経路活性化におけるペリオスチンアイソフォームでの機能的相違の解析  
NF-kB の活性化において特定のペリオスチンアイソフォームが高い活性を持つ予備的な結果を得た。今後、炎症メディエーターとしての各アイソフォームの機能による差異を明らかにすることができ、また、様々なペリオスチンが上昇する疾患患者の鑑別能力を増すことにより、診療におけるペリオスチン測定のための有用性を確立できると期待される。

(2) ペリオスチンの細胞表面受容体や結合分子の同定

上記レポーター細胞を用いた解析から、ペリオスチンの細胞表面受容体の候補の一つを発現抑制すると、NF-kB レポーター活性が減弱した。この候補について解析を進めている。

解析が進むことで得られるペリオスチン受容体の結合を標的とした阻害剤は、炎症メディエーターの作用を特異的に遮断する分子標的薬であり、アレルギー疾患において非常に新規性の高い独創的な治療戦略基盤となる。

(3) ペリオスチンによって誘導される細胞内シグナル伝達経路の同定

抗体アレイと qPCR 解析から、ペリオスチンが細胞表面受容体に結合し、そのシグナル経路の下流で発現誘導される因子を同定した。今後は、この因子とペリオスチンについての解析をモデルマウスやヒト正常肺線維芽細胞を用いて解析を進める。今後、この新たな因子の解析を進めることで、ペリオスチンを標的とするアレルギー性炎症治療の基盤となることが期待される。

## 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 5 件)

1. Kosaku Komiya, Shoichiro Ohta, Kazuhiko Arima, Masahiro Ogawa, Shoichi Suzuki, Yasutaka Mitamura, Satoshi Nunomura, Yasuhiro Nanri, Tomohito Yoshihara, Atsushi Kawaguchi, Jun-ichi Kadota, Bruce K. Rubin, Kenji Izuhara. Clarithromycin attenuates IL-13-induced periostin production in human lung fibroblasts. *Resp. Res.* (2017), in press. (査読あり)

2. 出原賢治, 太田昭一郎, 布村 聡, 小川雅弘, 南里康弘  
喘息研究・医療における新たな潮流—トランスレーショナルリサーチからプレジジョン・メディシンに向けて  
**実験医学** (2016), Vol.34 No.18, 2984-2989 (査読なし)

3. Suzuki S, Ogawa M, Ohta S, Nunomura S, Nanri Y, Shiraishi H, Mitamura Y, Yoshihara T, Lee JJ, Izuhara K. Induction of Airway Allergic Inflammation by Hypothiocyanite via Epithelial Cells. *J Biol Chem.* (2016), 291, 27219-27227.

(査読あり)

4. Suzuki S, Ogawa M, Ohta S, Arima K, Nunomura S, Nanri Y, Mitamura Y, Yoshihara T, Nakamura Y, Yamauchi K, Chibana K, Ishii Y, Lee JJ, Aratani Y, Kakuta S, Kubo S, Iwakura Y, Yoshida H, Izuhara K. The potential for repositioning antithyroid agents as antiasthma drugs. **J Allergy Clin Immunol.** (2016) 138, 1458-1461. (査読あり)

5. Yasuhiro Miyauchi-Nanri, Satoru Mukai, Kosuke Kuroda, and Yukio Fujiki. CUL4A-DDB1-Rbx1 E3 ligase controls the quality of the PTS2 receptor Pex7p. **Biochem J.** (2014), 463, 65-74. (査読あり)

〔学会発表〕(計 3 件)

1. 三田村康貴、吉原智仁、南里康弘、小川雅弘、布村聡、太田昭一郎、古江増隆、出原賢治  
IL-13 によるペリオスチン転写調節機能の解析  
第 65 回日本アレルギー学会学術大会, 2016, 6, 17-19

2. Izuhara K, Suzuki S, Ogawa M, Ohta S, Nanri Y  
The potential for repositioning anti-thyroid agents as anti-asthma drugs  
31st Symposium of the Collegium Internationale Allergologicum, 2016, 4, 3-8

3. Mitamura Y, Nanri Y, Ogawa M, Ohta S, Furue M, Izuhara K  
Analysis of transcriptional regulation for periostin  
31st Symposium of the Collegium Internationale Allergologicum, 2016, 4, 3-8

〔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  
<http://www.biomol.med.saga-u.ac.jp/medbiochem/index.php>

6 . 研究組織

(1)研究代表者  
南里 康弘 (NANRI Yasuhiro)  
佐賀大学・医学部・研究員  
研究者番号 : 00382218

(2)研究分担者  
( )

研究者番号 :

(3)連携研究者  
( )

研究者番号 :

(4)研究協力者 ( )