

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2007～2008

課題番号：19591189

研究課題名（和文） スフィンゴシン 1-リン酸受容体制御による関節リウマチ治療

研究課題名（英文） The treatment of rheumatoid arthritis by the regulation of sphingosine 1-phosphate receptor.

研究代表者

佐野 統(SANO HAJIME)

兵庫医科大学・医学部・教授

研究者番号：00196304

研究成果の概要：

sphingosine 1-phosphate (S1P)はS1P受容体を介して血管新生、炎症、発癌などに深く関与する生理活性物質として注目されている。関節リウマチの関節滑膜細胞にはS1P受容体が存在する。FTY720, 2-amino-2-[2-(4-octylphenyl)ethyl]propane-1,3-diol hydrochlorideはS1P受容体(S1P1)の阻害作用を持つ、新規の免疫抑制薬である。この薬剤はS1P1を介してリンパ球を胸腺や二次リンパ組織にホーミングする作用もあり、末梢血のリンパ球を減少させる。本研究では、FTY720が関節炎のモデルであるSKGマウスの関節炎の発症を抑制し、そのメカニズムとして、リンパ球のホーミングだけでなく、S1Pを介する、血管新生、増殖、炎症なども抑制することを証明した。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	2,200,000	660,000	2,860,000
2008年度	1,200,000	360,000	1,560,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,400,000	1,020,000	4,420,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分野・細目：膠原病・アレルギー・感染症内科学

キーワード：関節リウマチ、スフィンゴシン 1 リン酸、S1P1 受容体、FTY720、SKG マウス、関節炎、T 細胞

1. 研究開始当初の背景

細胞膜リン脂質の代謝物であるスフィンゴシン 1 リン酸 (S1P) は受容体 (S1P1-5) を介して、血管新生、細胞増殖、炎症などに作用する。S1P1 は関節リウマチの滑膜で高発現

し、そのシグナル伝達が病態に関与している。そこで、FTY720 は S1P1 のアゴニストであるが、S1P1 依存性の胸腺および二次リンパ系組織からの T 細胞の移出を阻害し、循環 T 細胞の著しい減少を誘導する、その結果、免疫組

織への T 細胞の浸潤が減少し、免疫抑制作用を發揮する。SKG マウスはヒト関節リウマチに酷似した自己免疫性関節炎を自然発症するモデルマウスである。

今回、FTY720 により、S1P/S1P1 シグナルをブロックし、関節炎の治療が可能か否かを検討した。

2. 研究の目的

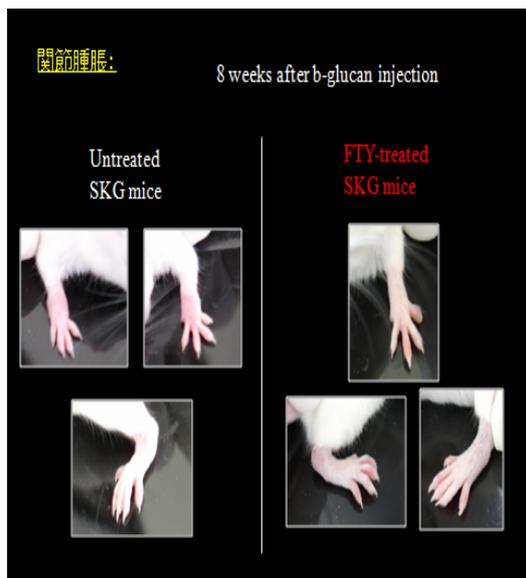
FTY720 は多発性硬化症の治療に対して、すでに米国では臨床応用されているが、本研究では関節リウマチの治療への有用性を証明したい。

3. 研究の方法

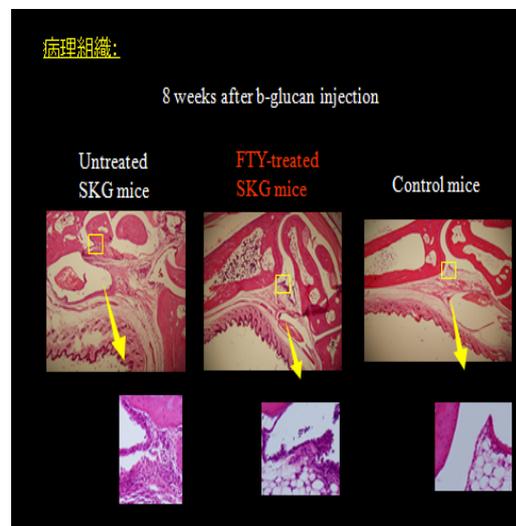
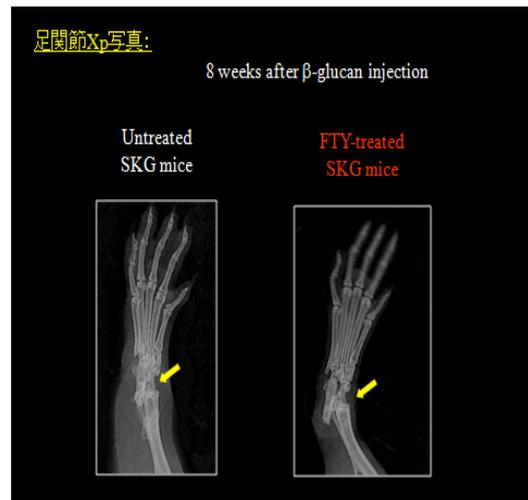
SKG マウスに β -D グルカン を投与して、自然免疫を抗原非特異的に活性化するとともに、FTY720 を 1mg/kg で連日経口投与し、抗リウマチ効果を経時的に関節の腫脹（スコア）を測定することにより、また病理学的に検討することにより調べた。第 4, 8 週目には末梢血の白血球数、リンパ球数、胸腺、脾臓の細胞数、FACS による細胞亜集団の解析、X 線解析などを行った。さらに、関節組織の様々な変化を分子生物学的、免疫染色にて検討した。

4. 研究成果

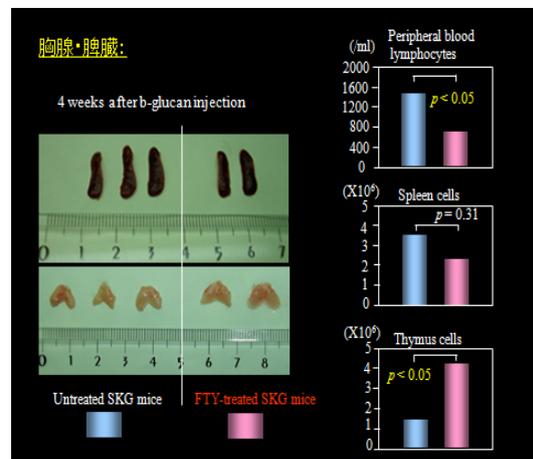
(1) FTY720 は SKG マウスの関節腫脹を有意に抑制した。

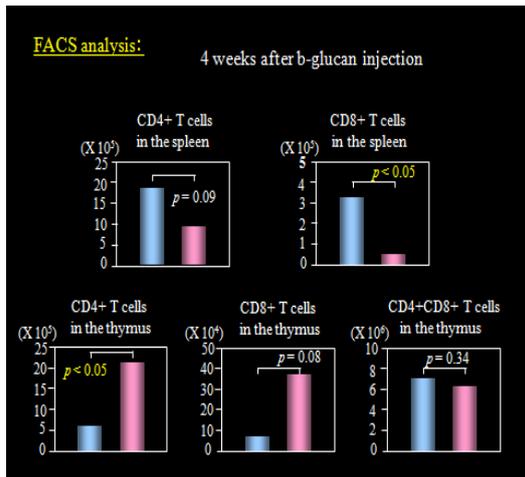


(2) 関節炎による骨破壊をエックス線や組織学的に抑制した。病理学的変化も抑制した。



(3) FTY720 の投与により、末梢血のリンパ球と脾臓の細胞数が減少し、胸腺の細胞数が増加した。脾臓における CD4+T 細胞と CD8+T 細胞数が減少し、胸腺におけるそれらは増加した。





(4) これらのことから、FTY720はT細胞が胸腺に隔離され循環T細胞が減少したことより、関節局所における炎症が抑制された。

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7件)

①北野将康, 関口昌弘, 常見 幸, 橋本尚明, 岩崎 剛, 佐野 統 (2008) 自己免疫疾患におけるスフィンゴシン1-リン酸(S1P)/S1Pレセプターシグナルの役割-関節リウマチとシェーグレン症候群を中心に-. *Minophagen Medical Review*, 査読無, 53, 135-145.

②北野将康 (2008) スフィンゴシン1-リン酸(S1P)/S1P受容体シグナルの関節リウマチ病態における役割. *兵庫医科大学医学会雑誌*, 査読有, 33, 49-54.

③Kawahito, Y., Sano, H., Yoshikawa, T (他8名, 3番目) (2008) Mycoplasma fermentans glycolipid-antigen as a pathogen of rheumatoid arthritis. *Biochem Biophys Res Commun*, 査読有, 369, 561-566.

④ Sekiguchi, M., Iwasaki, T., Kitano, M. and Sano, H. (他5名, 9番目) (2008) Role of sphingosine 1-phosphate in the pathogenesis of Sjogren's syndrome. *J. Immunol.*, 査読有, 180(3), 1921-1928.

⑤北野将康, 関口昌弘, 佐野 統 (2008) スフィンゴシンキナーゼ(sphingosinekinase)と自己免疫疾患. *リウマチ科*, 査読無 40, 665-671.

⑥Matsuyama, M., Kawahito, Y. and Sano, H. (他5名, 5番目) (2007) Overexpression of cysteinylLT1 receptor in prostate cancer

and CysLT1R antagonist inhibits prostate cancer cell growth through apoptosis. *Oncol. Rep.*, 査読有, 18, 99-104.

⑦ Nakayama, S., Sano, H. and Hashimoto, N. (他13名, 13番目) (2007) Efficacy and safety of mizoribine for the treatment of Sjogren's syndrome: a multiple open-label clinical trial. 査読有, *Mod. Rheumatol.*, 17, 464-469.

〔学会発表〕(計16件)

① 関口昌弘, 岩崎 剛, 松井 聖, 佐野 統 (他5名, 9番目) (2008) シェーグレン症候群におけるTh17と制御性T細胞の役割-S1P1シグナルの関与について. 第38回日本免疫学会総会・学術集会, 12.1, 京都.

② 北野将康, 関口昌弘, 常見 幸, 佐野 統 (他6名, 10番目) (2008) 関節リウマチ滑膜細胞でのRANKL発現におけるSphingosine 1-phosphate/S1P1シグナルの役割. 第38回日本免疫学会総会・学術集会, 12.2, 京都.

③ Sekiguchi, M., Iwasaki, T., Kitano, M. and Sano, H. (他3名, 7番目) (2008) Th17 and Foxp3 regulatory T cells (Tregs) in primary Sjogren's Syndrome (SS): role of Sphingosine 1-phosphate (S1P). The 72th Annual Scientific Meeting of the American College of Rheumatology, 10.24-29, San Francisco, U.S.A.

④ 常見 幸, 関口昌弘, 北野将康, 佐野 統 (2008) 関節リウマチモデルマウスにおけるFTY720による関節炎抑制効果. 第29回日本炎症・再生医学会, 7.10, 東京.

⑤ 関口昌弘, 常見 幸, 北野将康, 佐野 統 (2008) シェーグレン症候群の病態形成におけるS1PとFTY720の関与. 第29回日本炎症・再生医学会, 7.9, 東京.

⑥ Kitano, M., Takeshita, H., Tsunemi, S. and Sano, H. (他7名, 11番目) (2008) The role of sphingosine 1-Phosphate/S1P1 signaling in the osteoclastogenesis via RANKL expression of rheumatoid synoviocytes. Annual European Congress of Rheumatology (EULAR2008), 6.13, Paris, France.

⑦ Tsunemi, S., Iwasaki, T., Kitano, M., Sekiguchi, M., Kitano, S., Imado, T. and Sano, H. (2008) Treatment of a murine arthritis model, SKG

mouse, by FTY720 a new immunosuppressant. Annual European Congress of Rheumatology (EULAR2008), 6. 13, Paris, France.

⑧佐野 統(2008)リウマチ治療の最新の問題ー生物学的製剤・COX システムと消化管傷害を中心にー。(特別講演) 第53回日本リウマチ学会・学術集会(JCR2008), 4. 21, 札幌.

⑨ 関口昌弘, 岩崎 剛, 常見 幸, 佐野 統(2008) FTY720 投与により関節リウマチモデルマウスにおける関節炎抑制効果. 第52回日本リウマチ学会総会・学術集会(JCR2008), 4. 21, 札幌.

⑩北野将康, 関口昌弘, 常見 幸, 神田ちえり, 西岡亜紀, 東 直人, 黒岩孝則, 橋本尚明, 松井 聖, 岩崎 剛, 佐野 統(2008) 炎症性サイトカインはリウマチ滑膜細胞でのスフィンゴシン 1 磷酸/スフィンゴシン 1 磷酸レセプター1 シグナルを増強する. 第52回日本リウマチ学会総会・学術集会(JCR2008), 4. 21, 札幌

⑪常見 幸, 今戸健人, 岩崎 剛, 佐野 統(2008) HGF アンタゴニスト NK4 投与による関節リウマチモデルマウスにおける関節炎抑制効果. 第52回日本リウマチ学会総会・学術集会, 4. 22, 札幌.

⑫北野将康, 関口昌弘, 佐野 統(他3名, 6 番目)
(2008) Sphingosine1-Phosphate/S1P₁ レセプターシグナルの関節リウマチ病態における役割. 第11回京都免疫ワークショップ学術集会, 3. 22, 京都.

⑬ Iwasaki, T., Tsunemi, S., Kitano, S. and Sano, H. (2007) Effects of the novel immunosuppressant FTY720 in a murine rheumatoid arthritis model. The 71st annual meeting of the American College of Rheumatology, 11. 6, Boston, U. S. A.

⑭関口昌弘, 岩崎 剛, 橋本尚明, 佐野 統(2007) シェーグレン症候群における S1P と FTY720 の影響. 第16回日本シェーグレン症候群研究会. 9. 22. 京都.

⑮ 関口昌弘, 北野将康, 佐野 統(2007) S1P/S1P1 シグナルはシェーグレン症候群(SS)の病態形成に関与する. 第28回日本炎症・再生医学会. 8. 2, 東京.

⑯ 関口昌弘, 岩崎 剛, 佐野 統(他7名, 10 番目)(2007) スフィンゴシン 1-リン酸(S1P)

と FTY720 のシェーグレン症候群(SS)の病態形成に及ぼす影響. 第51回日本リウマチ学会総会・学術集会, 4. 27, 横浜.

〔図書〕(計 1 件)

佐野 統 (2008) 関節リウマチの病態および治療に関する研究ースフィンゴシン 1-リン酸(S1P)およびその受容体(S1P₁)の自己免疫疾患の病態とその制御による治療ー. 大阪難病研究財団平成16年度ー平成18年度研究報告集,(財団法人大阪難病研究財団 編), 大阪, 428-434.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

佐野 統 (SANO HAJIME)
兵庫医科大学・医学部・教授

(2) 研究分担者

(3) 連携研究者