

令和 3 年 5 月 31 日現在

機関番号：12501

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2020

課題番号：19K17881

研究課題名（和文）I型インターフェロンによる全身性エリテマトーデスの病態形成機構の解明

研究課題名（英文）The role of type 1 IFN in the pathogenesis of SLE

研究代表者

岩本 太郎（Iwamoto, Taro）

千葉大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：80835083

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：本研究は全身性エリテマトーデス（SLE）の発症・病態形成における I 型インターフェロン（IFN）経路の役割を解析し、IFN経路を標的としたSLEの新規治療法開発の基盤を構築することを目的とした。SLEの病型や炎症性サイトカインプロファイルは人種差があることが知られており、人種毎、特に日本人SLE患者における検証が必要と考えた。我々のデータでは、日本人SLE患者においてもIFN活性は亢進しており、SLEの臨病勢指標や臓器障害プロファイルとの関連を認めた。マウスモデルを用いた検証でも、IFN経路の活性化と腎炎を認め、IFN経路分子がSLEの新規治療ターゲットになりうると思われた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

全身性エリテマトーデス(SLE)は、自己抗体産生と免疫複合体形成による全身の臓器障害を特徴とする難治性自己免疫疾患であり、妊娠可能年齢の女性に好発する。他の膠原病に対しては新規治療薬の開発が進む中で、SLE治療は依然としてステロイド及び免疫抑制薬による非特異的免疫抑制がその中心であり、ループス腎炎を始めとする難治性病態に対する特異的治療法は開発されていない。近年、I型インターフェロン(IFN)が他の膠原病に比べSLEに有意に上昇しており、各種臓器障害との関連も示唆されている。本研究により、IFN経路を標的としたSLEの新規治療法開発の基盤を構築することが期待される。

研究成果の概要（英文）：This project was aimed to investigate the role of type I IFN (IFN) in the pathogenesis of SLE and find potential therapeutic targets in the IFN pathways. From our previous study, the expression level of IFN in SLE patients was largely different among different ancestral backgrounds. Thus, we sought to examine the IFN level in Japanese SLE patients. Serum IFN was elevated in Japanese SLE patients. A new mouse model of lupus also showed high IFN pathway activation, especially in the nephritis kidney. Together, it is plausible that IFN pathway molecule would be a novel therapeutic target in Japanese SLE patients.

研究分野：膠原病

キーワード：全身性エリテマトーデス I型インターフェロン

1. 研究開始当初の背景

全身性エリテマトーデス(SLE)は自己抗体産生と免疫複合体形成による、全身の臓器障害を特徴とする予後不良の自己免疫疾患である。関節リウマチ治療がパラダイムシフトする中で、SLE治療は依然としてステロイド及び免疫抑制薬による非特異的免疫抑制がその中心であり、ループス腎炎(LN)を始めとする難治性病態に対する特異的治療法は開発されていない。

SLEの発症及び病態形成にはI型インターフェロン(IFN)が深く関与していることが示唆されている。IFNは自己抗体産生B細胞の活性化、トレランスの破綻に関与することでSLEの病態形成に寄与していると考えられている(Crow MK. *Transl Res* 2015)。SLE患者では血清IFN活性が他の膠原病患者或いは健常者に比し上昇していること、SLE患者同胞では健常者に比し血清IFN活性が上昇していること、SLE患者のGWASにおいてIFN産生を制御するIRF7やIRF5の多型、さらに関連するSTAT分子などIFN経路関連遺伝子の多型がSLE発症の危険因子であることが示されており、IFN経路はSLE発症の遺伝的危険因子と考えられている(Niewold TB. *Genes Immun* 2007, Weckerle CE. *Arthritis & Rheumatol* 2011)。本研究者はこれまでに、SLE患者のIFN産生能と臨床病型や重症度が人種的背景、すなわち遺伝学的背景によって異なることを示した(Iwamoto T. *Lupus Sci Med* 2018)。また、SLE患者において、血清IFN高値群では重症腎炎であるIII/IV型ループス腎炎(LN)の発症率が有意に高く、血清IFN活性はIII/IV型LNの活動性と相関することを初めて報告した。さらに血清IFN活性が高いSLE患者のIII/IV型LNの腎局所においてIFN誘導遺伝子が強く発現していること、IFNが腎ポドサイトを活性化・障害することを明らかにした(ACR 2018)。SLEは人種的背景の違いによる影響が非常に大きい疾患であるため、SLEを研究する際には、より均一な人種的背景をもつ患者集団毎に研究を行うことが極めて重要である。しかし、日本人SLE、特にLNの発症及び病態形成におけるIFN経路の役割及びその作用機構は未だ不明である。

2. 研究の目的

本研究では日本人SLE、特に、ループス腎炎(LN)の発症及び病態形成におけるI型インターフェロン(IFN)経路の役割及び作用機構をSLE患者及びループスモデルマウスを用いて解析し、IFN経路を標的としたSLEの新規治療法開発の基盤を構築することを目的とする。

3. 研究の方法

(1) 日本人SLE患者におけるIFNの発現解析

- ①日本人SLE患者の血清IFN活性をWISH bioassayを用いて測定し、他の膠原病疾患患者及び健常者の活性と比較する。
- ②上記①で得られた日本人SLE患者の血清IFN活性を他人種のSLE患者の活性と比較する。

(2) 日本人SLE患者におけるIFN発現とその臨床病型の解析

- ①血清IFN活性と罹患臓器などの臨床的指標との相関などを検証する。

(3) IFNのSLEにおける疾患活動性バイオマーカーとしてのIFN経路分子の有用性の検証

- ①日本人SLEの患者において、治療前後の血清IFN活性をSLEDAIなどの疾患活動性評価指標などと比較し、バイオマーカーとしての有用性を検討する。

(4) ループスモデルマウス(イミキモド(IMQ)誘発性ループスモデル)におけるIFN発現解析

- ①新しいループスモデルマウスであるIMQ誘発性ループスモデルにおいて、腎を始めとした罹患臓器局所におけるIFNの発現を検証する。

(5) IMQ誘発性ループスモデルマウスにおけるIFNの役割の解析

- ①ループス及びループス腎炎の病態形成に関わるIFN経路分子を種々の細胞からノックアウトし、その役割を検証する。

4. 研究成果

(1) 日本人 SLE 患者では、健常者や他の膠原病疾患患者に比べ血清 IFN 活性が高い

当院通院中の日本人 SLE 患者及び膠原病患者、健常者ボランティアの血清 IFN 活性を横断的に測定した。IFN の測定は、ELISA に比べ約高感度に血清 IFN 活性を測定できる WISH IFN bioassay (Genes Immun 2007;8:492) を用いた。その結果、SLE 患者では健常者及び他の膠原病疾患と比べ、血清 IFN 活性が明らかに高いことがわかった。また本研究者が保有している他人種の SLE 患者の血清 IFN 活性と比べても同等もしくはそれ以上の血清 IFN 活性があることがわかり、日本人 SLE 患者においても SLE の病態形成に IFN が重要な役割を果たしていることが示唆された。

(2) 血清 IFN 活性は SLE の重症度や臓器障害プロファイルと相関がある

横断的に未治療 SLE 患者の血清 IFN 活性と臨床病型を比較、検討した。その結果、血清 IFN 活性が高い群ほど、SLE 分類基準 (SLE classification criteria; ACR 1997) 上の項目数や、その他の臨床検査データ、SLE の疾患活動性指標 (SLEDAI-2K) などと相関する傾向を認めた。症例数が少ないため、さらなる症例の蓄積が待たれる。

(3) SLE の疾患活動性の低下に伴い、血清 IFN 活性も低下する傾向がある

SLE 患者の治療前と治療後の血清サンプルを用い、血清 IFN 活性を測定したところ、疾患活動性 (SLEDAI-2K) の低下に伴い血清 IFN 活性も低下する傾向を認めた。血清 IFN 活性が SLE の再燃予測や疾患活動性マーカーとして有用であるかは未だ議論されているところであり Landolt-Marticorena C. Ann Rheum Dis 2009, Rose T. Rheumatology 2017)、人種毎、特に我々日本人 SLE 患者での検証が引き続き必要である。

(4) IMQ 誘導性ループスモデルマウスでは腎局所においても IFN 経路の活性化を認める

IMQ を経皮的に塗布することで、SLE 様病態 (抗核抗体陽性、dsDNA 抗体上昇、蛋白尿出現、腎機能悪化など) が惹起される新たなループスモデルマウスが Yokogawa らにより提唱された (Yokogawa M. Arthritis Rheumatol 2014)。本研究においてもこの IMQ 誘発性ループスモデルマウスを用いて、SLE 並びに LN の発症・病態形成における IFN の役割を検証した。その結果、IMQ 誘発性ループスモデルマウスの腎臓の蛍光免疫染色では免疫複合体の沈着を認め (図 1)、腎局所においても IFN 経路の活性化を認めた。LN の病態形成において IFN が重要な役割を果たしている可能性が示唆された (図 2)。

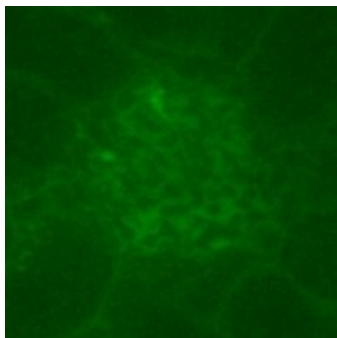


図1 腎臓 (蛍光免疫染色: IgG)

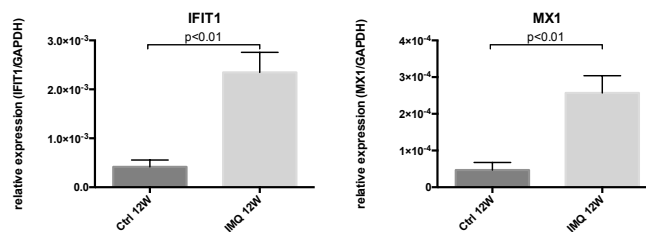


図2 腎臓における IFN 経路関連遺伝子の発現

(5) IMQ 誘発性ループスモデルマウスにおける IFN 経路の役割について検証中である

現在、IFN 経路に関わる分子の細胞特異的ノックアウトマウスを作成し、SLE/LN の発症・病態生理に関わる役割を検証中である (図 3)。本モデルマウスにおいて、腎局所に浸潤する免疫担当細胞及び腎を構成する上皮系細胞のトランスクリプトーム及びエピゲノムの変化を scRNA-seq や ChIP-seq、ATAC-seq などを用いて解析する。同定された候補遺伝子のノックアウトマウスを CRISPR/Cas9 システムにより作製し、その機能を解析する。SLE 患者の腎生検検体に関しても、本研究者が至適化している mRNA in situ hybridization 法を用いて評価する。さらに蛍光免疫染色法を用いて浸潤細胞のプロファイルを詳細に解析し、マウスとヒトのデータを比較することで、IMQ 誘発性ループスモデルマウスで得られた知見がヒト LN に適合可能か否かを検証する。

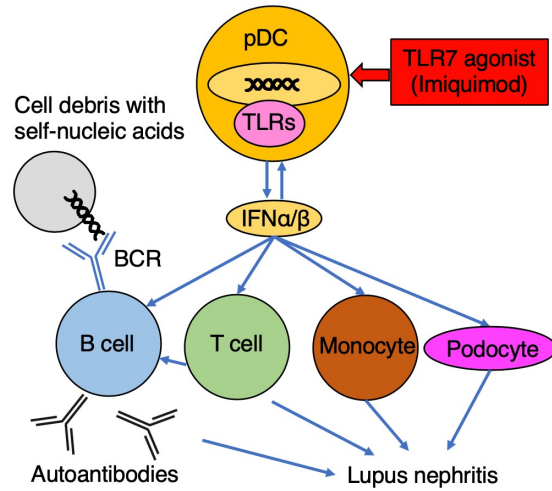


図3 LNの病態形成におけるIFNの役割

今後も SLE/LN の病態形成における IFN 経路の役割、その作用機構について解析を進めて行く予定である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Suehiro Ken-Ichi, Suto Akira, Suga Kensuke, Furuya Hiroki, Iwata Arifumi, Iwamoto Taro, Tanaka Shigeru, Kageyama Takahiro, Suzuki Kotaro, Hirose Koichi, Lefebvre V?ronique, Nakajima Hiroshi	4. 巻 -
2. 論文標題 Sox12 enhances Fbw7-mediated ubiquitination and degradation of GATA3 in Th2 cells	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cellular & Molecular Immunology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41423-020-0384-0	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Furuta Shunsuke, Iwamoto Taro, Nakajima Hiroshi	4. 巻 68
2. 論文標題 Update on eosinophilic granulomatosis with polyangiitis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Allergology International	6. 最初と最後の頁 430 ~ 436
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.alit.2019.06.004	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 Iwamoto T, Dorschner JM, Jensen MA, Selvaraj S, Vsetecka D, Amin S, Makol A, Ernste FC, Osborn T, Moder K, Chowdhary VR, Mezzano V, Izmirly P, Belmont M, Clancy RM, Buyon JP, Wu M, Loomis CA, Nakajima H, Niewold TB.
2. 発表標題 Serum High Type I Interferon is Associated with Active Proliferative Lupus Nephritis in Lupus Patients Accompanied with High Interferon Signature Gene Expression and Plasmacytoid Dendritic Cell Infiltration in Lupus Nephritis Kidney and Leads to Podocyte Damage.
3. 学会等名 第63回日本リウマチ学会総会・学術集会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------