

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 5 月 29 日現在

機関番号：17501

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2012～2013

課題番号：24791861

研究課題名(和文)新規NF- $\kappa$ B制御不全モデル「Tax1bp1欠損マウス」を用いた眼自然免疫系解析

研究課題名(英文)Ocular innate immune response in TAX1BP1 deficient mice

研究代表者

中野 聡子 (Satoko, Nakano)

大分大学・医学部・医員

研究者番号：20593809

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円、(間接経費) 930,000円

研究成果の概要(和文)：自然免疫系においてA20 (TNFAIP3)とTax1-binding protein 1 (TAX1BP1)は共役して転写因子NF- $\kappa$ Bを制御し、炎症を負に制御する。A20の一塩基多型は多くの自己免疫疾患と関係することが知られているが、眼炎症との関係は不明である。我々はエンドトキシン誘発ぶどう膜炎モデルを用いた検討を行い、A20とTAX1BP1が眼炎症の制御に関与している可能性を示した。

研究成果の概要(英文)：A20 (TNFAIP3) and Tax1-binding protein 1 (TAX1BP1) are known as the negative regulator of the nuclear factor (NF- $\kappa$ B) pathway. The polymorphism of the A20 gene is genetically linked to numerous autoimmune diseases. There were no reports of the expression A20 and TAX1BP1 in the ocular inflammation. In this study, we firstly reported the A20 expresses during endotoxin-induced uveitis and TAX1BP1-knock out mice have severe ocular inflammation than wild mice. A20 and TAX1BP1 might be controlled to uveitis like other inflammatory diseases.

研究分野：眼科学

科研費の分科・細目：眼免疫学

キーワード：TAX1BP1 A20 NF- $\kappa$ B エンドトキシン誘発ぶどう膜炎

### 1. 研究開始当初の背景

Toll-like receptor を介する自然免疫賦活化シグナルの伝達経路において、Toll-like receptor が病原体を検知すると、TRAF6 TAK1 IKK の順にシグナル伝達し、転写因子である NF- $\kappa$ B を活性化、免疫応答を誘導する。この反応が過剰活性化すると自己免疫疾患などの炎症病変を生じるとされる。A20 (TNFAIP3) と Tax1bp1 は共役して転写因子 NF- $\kappa$ B を制御し、炎症を負にコントロールする(図 1)。

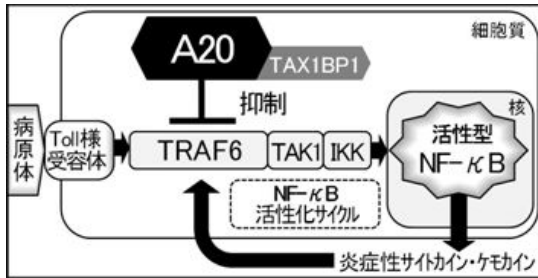


図 1 A20 と Tax1bp1 は NF- $\kappa$ B の過剰活性化を抑制

我々の以前の研究で TAX1BP1 欠損マウスは NF- $\kappa$ B 過剰活性化による全身炎症亢進を認めた。また、TAX1BP1 欠損マウスにエンドトキシン誘発ぶどう膜炎を誘発すると、NF- $\kappa$ B 発現が増加、前房水中の炎症性サイトカイン・ケモカインが高発現し、眼炎症が遷延化することが分かった(中野ら, 分子生物学会 2010, 眼炎症学会 2011)。

また、A20 の一塩基多型は全身性エリテマトーデスや関節リウマチなどの多くの自己免疫疾患と関係することが知られている。これらの自己免疫疾患は眼炎症を伴うことが多い。しかし、今まで眼炎症と A20 や TAX1BP1 との関係は詳しく検討されてこなかった。

### 2. 研究の目的

眼自然免疫系(Toll 様受容体経路)における A20 および Tax1bp1 の役割を明らかにする。将来的に、A20 および Tax1bp1 をターゲットとした炎症疾患の予後予測・分子標的治療に繋がると期待される。

### 3. 研究の方法

新規 NF- $\kappa$ B 制御不全モデルである TAX1BP1 欠損マウスにエンドトキシン誘発ぶどう膜炎を惹起し、眼科検査所見および遺伝子・mRNA・蛋白質発現の変化を野生型と比較、Tax1bp1 と眼内炎症との関係について検討を行った。

C3H/HeN マウスにエンドトキシン誘発ぶどう膜炎を惹起し、眼炎症における A20 発現について、眼科検査所見および遺伝子・mRNA・蛋白質発現の変化について評価を行

った。

### 4. 研究成果

TAX1BP1 欠損マウスでは、眼炎症が重篤化・遷延化することが分かり、Tax1bp1 が眼炎症の制御に関与している可能性が示唆された。

A20 の眼内発現量はエンドトキシン誘発ぶどう膜炎の病勢にあわせて増減しており、眼炎症の制御に関与していると考えられた(図 2・3)。

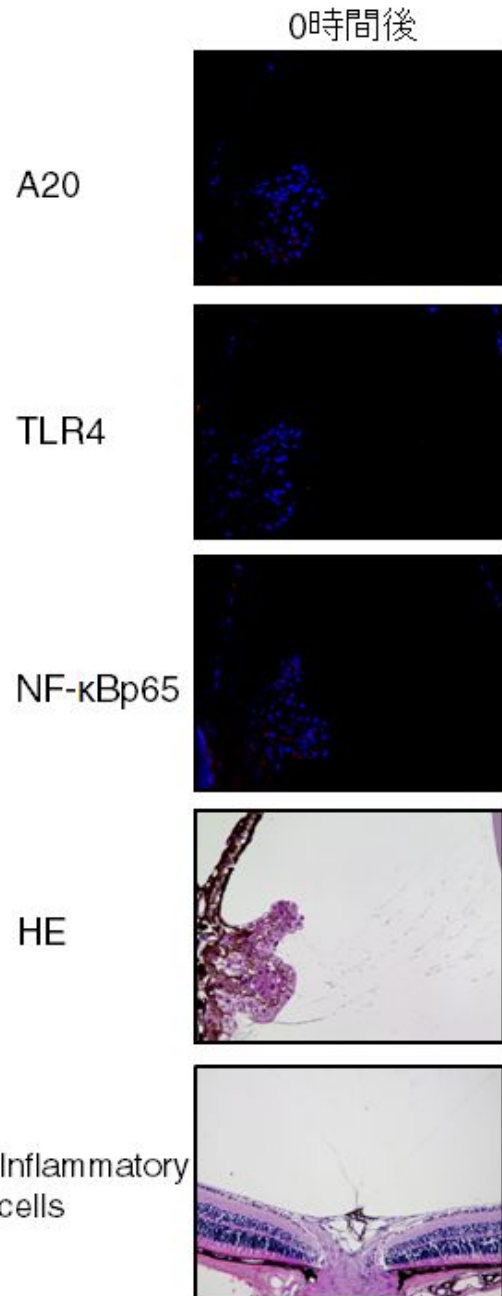


図 2 A20・Toll-like receptor・NF- $\kappa$ Bp65 の虹彩毛様体における発現および硝子体中炎症細胞の変化(エンドトキシン誘発ぶどう膜炎惹起前)

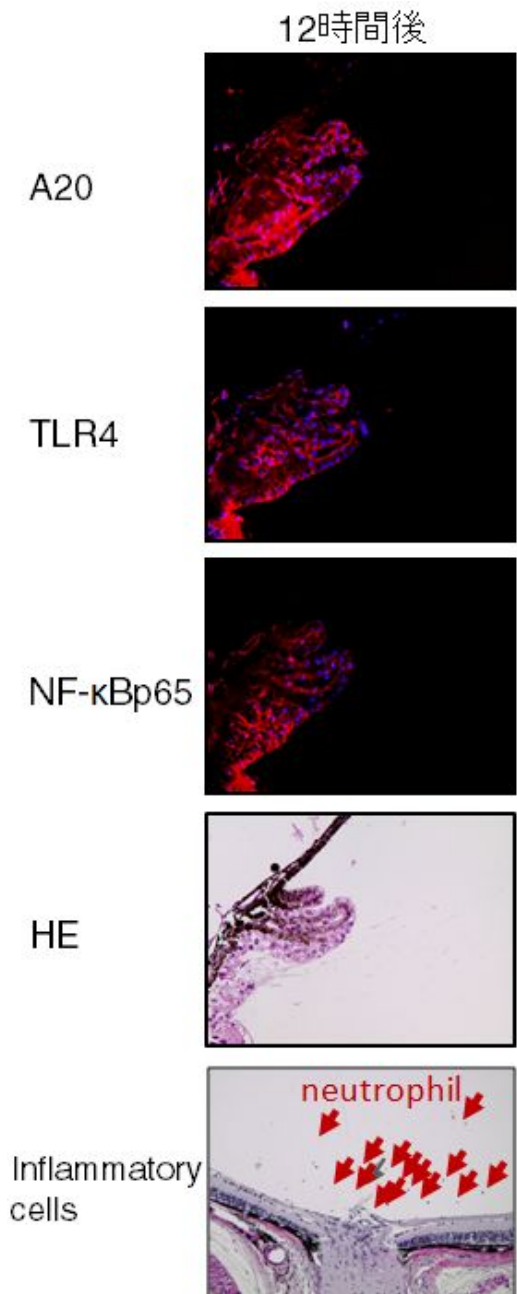


図3 A20・Toll-like receptor・NF-κBp65の虹彩毛様体における発現および硝子体中炎症細胞の変化(エンドトキシン誘発ぶどう膜炎惹起12時間後)

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 1件)

Satoko Nakano, Emi Ikebe, Yoshiyuki Tsukamoto, Yan Wang, Takashi Matsumoto, Takahiro Mitsui, Takaaki Yahiro, Kunimitsu Inoue, Hiroaki Kawazato, Aiko Yasuda, Kanako Ito, Shigeo Yokoyama, Naohiko Takahashi, Mitsuo Hori, Tatsuo Shimada, Masatsugu

Moriyama, Toshiaki Kubota, Katsushige Ono, Wataru Fujibuchi, Kuan-Teh Jeang, Hidekatsu Iha, Akira Nishizono: Commensal Microbiota Contributes to Chronic Endocarditis in TAX1BP1 Deficient Mice, PLOS ONE, DOI: 10.1371/journal.pone.0073205, 2013

〔学会発表〕(計 1件)

Satoko Nakano, Kenichi Kimoto, Katsuhiko Yokoyama, Kunihiko Kiyosaki, Toshiaki Kubota: Expression of A20/TNFAIP3 during endotoxin-induced uveitis in C3H/HeN mice. World Ophthalmology Congress 2014 (April 2-6, 2014)

〔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  
中野聡子(NAKANO SATOKO)  
大分大学・眼科・医員  
研究者番号: 20593809

(2)研究分担者  
( )

研究者番号:

(3)連携研究者  
( )

研究者番号：