

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 27 日現在

機関番号：37104

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25461202

研究課題名(和文)新規サイトカインIL-38の炎症性肺疾患における役割の解明と新規治療薬

研究課題名(英文)Roles of new cytokine IL-38 in inflammatory diseases

研究代表者

星野 友昭 (Hoshino, Tomoaki)

久留米大学・医学部・教授

研究者番号：00261066

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：申請者らは、C57BL/6バックグラウンドIL-38遺伝子欠損(KO)マウスを作製した。IL-38KOマウスでは野生型(WT)マウスより、IL-1beta、IL-6産生増加し、リウマチ(RA)マウスモデルの関節の炎症が悪化する。加えて、一部のリウマチ患者の血清中にIL-38が高値であった。IL-38はRAマウスモデルでは抗炎症性サイトカインの機能を持つことを証明した(Biochemistry and Biophysics Reports 2015)。

研究成果の概要(英文)：We generated anti-human IL-38 monoclonal antibodies in order to perform immunohistochemical staining and an enzyme-linked immunosorbent assay. While human recombinant IL-38 protein was not cleaved by recombinant caspase-1, chymase, and PR3 in vitro, IL-38 cDNA-overexpression produced a soluble form of IL-38 protein. Furthermore, immunohistochemical analysis showed that synovial tissues obtained from RA patients strongly expressed IL-38 protein. To investigate the biological role of IL-38, C57BL/6 IL-38 gene deficient (-/-) mice were used in an autoantibody-induced rheumatoid arthritis (RA) mouse model. In IL-38 (-/-) mouse, we observed a worse disease severity that was accompanied by higher IL-1beta and IL-6 gene expression in the joints as compared to control mice. Therefore, IL-38 acts as an inhibitor of the pathogenesis of autoantibody-induced arthritis in mice and may have a role in the development or progression of human RA (Biochemistry and Biophysics Reports 2015).

研究分野：呼吸器内科

キーワード：炎症 サイトカイン

1. 研究開始当初の背景

炎症促進性(pro-inflammatory)サイトカインは様々な炎症性疾患の原因と考えられている。とりわけ IL-1 ファミリーは炎症促進性サイトカインの代表的なサイトカインである。これら IL-1 ファミリーは遺伝子学的に構造が似ており IL-1, IL-18, IL-33, IL-37 は caspase-1 により活性化される特徴を持つことが判明していた。最も新しいサイトカイン IL-38(IL-1F10)が Dinarello によって報告された。IL-38 は IL-1 ファミリーに属し、IL-17 を抑制する (Proc Natl Acad Sci U S A. 2012 Feb 21;109(8):3001-5)。しかし、IL-38 の機能は不明な点が多く、IL-38 が caspase-1 により活性化されるかは不明だった。

2. 研究の目的

IL-38 の機能解析、炎症性肺疾患における IL-38 の役割と IL-38 の阻害薬の研究を行った。

3. 研究の方法

IL-38 の機能解析を抗ヒト IL-38 モノクロナール抗体の樹立、高感度ヒト IL-38 の ELISA 法の樹立し IL-38 のシグナル解析を行った。同時に 炎症性肺疾患 (喘息死、COPD, 間質性肺炎) における IL-38 の役割の解析を免疫染色法、ELISA 法や real time PCR 法で解析した。

4. 研究成果

1. リコンビナントヒト、マウス IL-38 の大量作製
2. ウサギ抗ヒト、マウス IL-38 ポリクロナール抗体作製
3. 抗ヒト、マウス IL-38 モノクロナール抗体作製
4. 抗ヒト、マウス IL-38 モノクロナール抗体用いたヒト IL-38 のサンドイッチ

ELISA を樹立した。

申請者らは、C57BL/6 バックグラウンド IL-38 遺伝子欠損(KO)マウスを作製した。IL-38KO マウスでは野生型(WT)マウスより、IL-1beta, IL-6 産生増加し、リウマチ(RA)マウスモデルの関節の炎症が悪化する。加えて、一部のリウマチ患者の血清中に IL-38 が高値であった。IL-38 は RA マウスモデルでは抗炎症性サイトカインの機能を持つことを証明した (Biochemistry and Biophysics Reports 2015)。

呼吸器領域の研究成果は未発表で、現在論文投稿準備中のため記載していない。

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16件)

1. Tsuchisaka A, Numata S, Teye K, Natsuaki Y, Kawakami T, Takeda Y, Wang W, Ishikawa K, Goto M, Koga H, Sogame R, Ishii N, Takamori S, Hoshino T, Brandt O, Pas HH, Fujiwara S, Hashimoto T. Epiplakin is a paraneoplastic pemphigus autoantigen and related to bronchiolitis obliterans in japanese patients. *J Invest Dermatol* 2016;136:399-408. 査読あり
2. Tomioka R, Kawayama T, Suetomo M, Kinoshita T, Tokunaga Y, Imaoka H, Matsunaga K, Okamoto M, Hoshino T. "Frequent exacerbator" is a phenotype of poor prognosis in japanese patients with chronic obstructive pulmonary disease. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease* 2016;11:207-216. 査読あり
3. Tokito T, Azuma K, Kawahara A, Ishii H, Yamada K, Matsuo N, Kinoshita T,

- Mizukami N, Ono H, Kage M, Hoshino T. Predictive relevance of pd-11 expression combined with cd8+ til density in stage iii non-small cell lung cancer patients receiving concurrent chemoradiotherapy. *Eur J Cancer* 2016;55:7-14. 査読あり
4. Natori H, Kawayama T, Suetomo M, Kinoshita T, Matsuoka M, Matsunaga K, Okamoto M, Hoshino T. Evaluation of the modified medical research council dyspnea scale for predicting hospitalization and exacerbation in japanese patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Intern Med* 2016;55:15-24. 査読あり
5. Kawayama T, Kinoshita T, Matsunaga K, Kobayashi A, Hayamizu T, Johnson M, Hoshino T. Responsiveness of blood and sputum inflammatory cells in japanese copd patients, non-copd smoking controls, and non-copd nonsmoking controls. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease* 2016;11:295-303. 査読あり
6. Tanaka M, Ishii H, Azuma K, Saisho C, Matsuo N, Imamura Y, Tokito T, Kinoshita T, Yamada K, Takedatsu H, Mitsuyama K, Hoshino T. Ulcerative colitis in a patient with non-small-cell lung cancer receiving bevacizumab. *Investigational new drugs* 2015;33:1133-1135. 査読あり
7. Takenaka S-i, Kaieda S, Kawayama T, Matsuoka M, Kaku Y, Kinoshita T, Sakazaki Y, Okamoto M, Tominaga M, Kanasaki K, Chiba A, Miyake S, Ida H, Hoshino T. Il-38: A new factor in rheumatoid arthritis. *Biochemistry and Biophysics Reports* 2015;4:386-391. 査読あり
8. Tajiri M, Okamoto M, Fujimoto K, Johkoh T, Ono J, Tominaga M, Azuma K, Kawayama T, Ohta S, Izuhara K, Hoshino T. Serum level of periostin can predict long-term outcome of idiopathic pulmonary fibrosis. *Respiratory investigation* 2015;53:73-81. 査読あり
9. Ota K, Azuma K, Kawahara A, Hattori S, Iwama E, Tanizaki J, Harada T, Matsumoto K, Takayama K, Takamori S, Kage M, Hoshino T, Nakanishi Y, Okamoto I. Induction of pd-11 expression by the eml4-alk oncoprotein and downstream signaling pathways in non-small cell lung cancer. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research* 2015;21:4014-4021. 査読あり
10. Kinoshita T, Kawayama T, Imamura Y, Sakazaki Y, Hirai R, Ishii H, Suetomo M, Matsunaga K, Azuma K, Fujimoto K, Hoshino T. Paired maximum inspiratory and expiratory plain chest radiographs for assessment of airflow limitation in chronic obstructive pulmonary disease. *European journal of radiology* 2015;84:726-731. 査読あり
11. Kawahara A, Fukumitsu C, Taira T, Abe H, Takase Y, Murata K, Yamaguchi T, Azuma K, Ishii H, Takamori S, Akiba J, Hoshino T, Kage M. Epidermal growth factor receptor mutation status in cell-free DNA supernatant of bronchial washings and brushings. *Cancer cytopathology* 2015;123:620-628. 査読あり
12. Kaieda S, Zaizen Y, Nomura Y, Okabe K, Honda S, Kage M, Ida H, Hoshino T, Fukuda T. An autopsy case of refractory vasculo-behcet's disease. *Modern rheumatology / the Japan Rheumatism Association* 2015;25:307-311.

査読あり

13. Kaieda S, Yoshida N, Yamashita F, Okamoto M, Ida H, Hoshino T, Fukuda T. Successful treatment of macrophage activation syndrome in a patient with dermatomyositis by combination with immunosuppressive therapy and plasmapheresis. *Modern rheumatology / the Japan Rheumatism Association* 2015;25:962-966. 査読あり

14. Ishii H, Azuma K, Sakai K, Kawahara A, Yamada K, Tokito T, Okamoto I, Nishio K, Hoshino T. Digital pcr analysis of plasma cell-free DNA for non-invasive detection of drug resistance mechanisms in egfr mutant nscl: Correlation with paired tumor samples. *Oncotarget* 2015;6:30850-30858. 査読あり

15. Ishii H, Azuma K, Kawahara A, Yamada K, Imamura Y, Tokito T, Kinoshita T, Kage M, Hoshino T. Significance of programmed cell death-ligand 1 expression and its association with survival in patients with small cell lung cancer. *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer* 2015;10:426-430. 査読あり

16. Abe H, Kawahara A, Azuma K, Taira T, Takase Y, Fukumitsu C, Murata K, Yamaguchi T, Akiba J, Ishii H, Okamoto I, Hoshino T, Takamori S, Kage M. Heterogeneity of anaplastic lymphoma kinase gene rearrangement in non-small-cell lung carcinomas: A comparative study between small biopsy and excision samples. *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer* 2015;10:800-805. 査読あり

〔学会発表〕(計1件)

星野友昭 新規 IL-1 ファミリーサイトカイン IL-38 の膠原病疾患における発現および機能解析 日本リウマチ学会総会・学術集会 2016.4.21-23 パシフィコ横浜

〔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 星野友昭

(HOSHINO, Tomoaki)

久留米大学・医学部・教授

研究者番号:00261066

(2)研究分担者

()

研究者番号：

(3)連携研究者

()

研究者番号：