

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 9 日現在

機関番号：17301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25461478

研究課題名(和文) プロテアソーム活性低下に起因する自己炎症病態の解明

研究課題名(英文) Inflammatory cytokines and chemokines in an autoinflammatory disorder, Nakajo-Nishimura syndrome.

研究代表者

有馬 和彦 (ARIMA, Kazuhiko)

長崎大学・医歯薬学総合研究科(医学系)・講師

研究者番号：30423635

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：中條 西村症候群は、本邦にしか報告のない原因不明の遺伝性炎症性疾患である。我々はプロテアソームサブユニットの特異的変異とその活性低下を見いだした。本症候群は世界で初めてのヒトにおけるプロテアソーム機能不全症である。本研究課題では、プロテアソーム活性低下に起因する炎症関連分子増加機構分析を行った。慢性炎症の持続に重要と思われる候補分子を得た。研究発表と世界的データベースを用いた自己炎症症候群の存在を広く情報発信した。初めての機能不全症から解明される新規自己炎症病態を理解することは、他の炎症性疾患の病態理解を深め、炎症制御戦略の新展開に繋がると期待された。

研究成果の概要(英文)：The ubiquitin-proteasome pathway is responsible for selective degradation of short-lived, misfolded and toxic proteins. It plays an important rule in transcriptional regulation. Nakajo-Nishimura syndrome (NNS) (MIM 256040) is an autosomal recessive autoinflammatory disorder characterized by periodic fever, partial lipodystrophy, contracture of joints, skin rash and calcification of basal ganglia. Homozygous mutation in the PSMB8 gene and decreased chymotrypsin-like activity indicated that dysfunction of the proteasome can result in the autoinflammatory condition. Genes were identified in cultured cells under the condition of proteasome inhibition. These findings suggest that decrease of proteasome activity is associated with an increased expression of inflammatory cytokines. The ubiquitin-proteasome pathway would play an important rule against inflammation. This may provide a new insight into the pathogenesis of other persistent inflammatory diseases.

研究分野：炎症学

キーワード：慢性炎症 炎症性疾患

1. 研究開始当初の背景

中條 西村症候群は、本邦にしか報告のない原因不明の遺伝性炎症性疾患である。我々はプロテアソームサブユニットの特異的変異とその活性低下を見いだした。本症候群は世界で初めてのヒトにおけるプロテアソーム機能不全症である。

2. 研究の目的

本研究課題では、プロテアソーム活性低下に起因する炎症関連分子増加機構分析を通じて他の炎症性疾患病態への関与を検証することを最終目的に検討を行った。

3. 研究の方法

網羅的細胞内シグナル伝達物質の転写量比較 健常細胞を複数の異なる濃度のプロテアソーム阻害剤 (MG-132, Lactacystin, Epoxomicin, MG-115, MG-262) 存在下に培養を行った。各薬剤の異なる濃度でプロテアソーム活性を測定し、培養可能な細胞死を起こさない薬剤濃度を得た。中條 西村症候群患者由来細胞と健常細胞を 10% 子牛血清存在下で培養し、血清刺激を起点として培養液交換後の時間経過で遺伝子転写産物試料を採取した。遺伝子転写産物は SYBR Green を利用した定量的リアルタイム PCR で行い、複数の内性対照遺伝子転写産物から算出される BestKeeper 指数で補正を行い解析した。

関連前向きコホート研究との連結を測り、横断的検討と縦断的解析に耐えうる長期観察開始時点での研究同意と生体試料の取得と観察項目情報の取得を行った。過不足なく説明された研究への協力を研究倫理審査委員会の承認を経た書面にて確認した。遺伝子検索生体試料と同時に取得された血清と血漿とはそれぞれ適正に保存された。既にその特異的かつ著明な濃度上昇を来す IP-10 に加えて関連するサイトカイン・ケモカインの血清中濃度測定を 152 名に関して行った。本研究課題の測定対象は血清資料を連結不能な環境で検討を行った。

4. 研究成果

82 種類の網羅的遺伝子転写量の比較を行い、19 種類の遺伝子転写産物の有意な増加と 2 種類の遺伝子転写産物の有意な低下が認められた。プロテアソームの活性低下が様々な影響を与えていることが示唆された。

対象群で観察された IP-10 血清中濃度に代表されるごとくに分布はばらつきが高く、最小 302.6 pg/ml、最大 10972.2 pg/ml 第 1 四分位点は 1328.0 pg/ml、第三四分位点は 27 52.5 pg/ml であった。

研究発表と世界的データベースを用いた自己炎症症候群の存在を広く情報発信した。初めての機能不全症から解明される新規自己炎症病態を理解することは、他の炎症性疾患の病態理解を深めるとともに、新しい治療的分子の同定と病勢判定検査の開発に貢

献し、炎症制御戦略の新展開に繋がると期待された。

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 23 件)

1. 折口 智樹, 有馬 和彦, 川上 純、免疫症候群(第 2 版)- その他の免疫疾患を含めて- 【全身性自己免疫疾患 RS3PE 症候群、日本臨床別冊免疫症候群、査読無し 2015、1 巻 672-675
2. 折口 智樹, 有馬 和彦, 川尻 真也, 古賀 智裕, 玉井 慎美, 中村 英樹, 川上 純, 塚田 敏昭, 宮下 賜一郎, 藤川 敬太, 溝上 明成, 岩永 希, 古山 雅子, 中島 宗敏, 河部 庸次郎, 荒牧 俊幸, 植木 幸孝, 福田 孝昭, 江口 勝美、RS3PE 症候群、九州リウマチ、査読有り 2015、35 巻 1-6
3. 井田 弘明、膠原病および関連疾患のトピックスと臨床検査 自己炎症症候群の診断と臨床検査について、臨床病理、査読有り 2015、63 巻 598-604
4. 井田 弘明、免疫炎症検査と新しい疾患概念 自己炎症症候群の病態と検査、臨床病理、査読有り 2015、63 巻 1207-1212
5. 井田 弘明、自己炎症症候群の診断と治療、日本内科学会雑誌、査読有り 2015、104 巻 1964-1973
6. 井田 弘明、【膠原病】実地医家の日常診療のレベルアップのポイントを身につける 膠原病に病像の似た自己炎症症候群の鑑別診断の進めかた、Medical Practice、査読無し 2015、32 巻 1137-1142
7. 井田 弘明、【リウマチ性疾患の病因・病態に関する up-to-date】自己炎症症候群 インフラマソームの機序と機能について、リウマチ科、査読有り 2015、53 巻 274-280
8. Nishimura T, Arima K, Okabe T, Mizukami S, Tomita Y, Kanagae M, Goto H, Horiguchi I, Abe Y, Aoyagi K. Usefulness of chair stand time as a surrogate of gait speed in diagnosing sarcopenia. Geriatr Gerontol Int. 査読有り 2016. doi: 10.1111/ggi.12766.
9. Shimizu Y, Kadota K, Nakazato M, Noguchi Y, Koyamatsu J, Yamanashi H,

- Nagayoshi M, Nagata S, Arima K, Maeda T. Hemoglobin as a possible biochemical index of hypertension-induced vascular damage. *J Physiol Anthropol*. 査読有り 2016;35(1):4. doi: 10.1186/s40101-016-0085-7.
10. Ichinose K, Arima K, Umeda M, Fukui S, Nishino A, Nakashima Y, Suzuki T, Horai Y, Koga T, Kawashiri SY, Iwamoto N, Fujikawa K, Aramaki T, Tamai M, Nakamura H, Sato S, Origuchi T, Kawakami A. Predictors of clinical outcomes in patients with neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Cytokine*. 査読有り 2016;79:31-7. doi: 10.1016/j.cyto.2015.12.010.
 11. Akahoshi E, Arima K, Miura K, Nishimura T, Abe Y, Yamamoto N, Oishi K, Masuzaki H, Aoyagi K. Association of maternal pre-pregnancy weight, weight gain during pregnancy, and smoking with small-for-gestational-age infants in Japan. *Early Hum Dev*. 査読有り 2016;92:33-6. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2015.10.022.
 12. Ichinose K, Ushigusa T, Nishino A, Nakashima Y, Suzuki T, Horai Y, Koga T, Kawashiri SY, Iwamoto N, Tamai M, Arima K, Nakamura H, Obata Y, Yamamoto K, Origuchi T, Nishino T, Kawakami A, Tsokos GC. Lupus Nephritis IgG Induction of Calcium/Calmodulin-Dependent Protein Kinase IV Expression in Podocytes and Alteration of Their Function. *Arthritis Rheumatol*. 査読有り 2016;68(4):944-52. doi: 10.1002/art.39499.
 13. Shimizu Y, Nakazato M, Sato S, Koyamatsu J, Yamanashi H, Nagayoshi M, Kadota K, Hayashida N, Yamasaki H, Kusano Y, Takamura N, Aoyagi K, Maeda T. Association between hemoglobin A1c and carotid atherosclerosis in rural community-dwelling elderly Japanese men. *J Physiol Anthropol*. 査読有り 2015; 34: 16. doi: 10.1186/s40101-015-0054-6.
 14. 6: Nishimura T, Arima K, Abe Y, Kanagae M, Mizukami S, Okabe T, Tomita Y, Goto H, Horiguchi I, Aoyagi K. Relationship Between Urinary Cross-Linked N-Telopeptide of Type-I Collagen and Heel Stiffness Index Measured by Quantitative Ultrasound in Middle-Aged and Elderly Men. *Medicine (Baltimore)*. 査読有り 2015;94(44):e1797. doi: 10.1097/MD.0000000000001797.
 15. Tomita Y, Arima K, Kanagae M, Okabe T, Mizukami S, Nishimura T, Abe Y, Goto H, Horiguchi I, Aoyagi K. Association of Physical Performance and Pain With Fear of Falling Among Community-Dwelling Japanese Women Aged 65 Years and Older. *Medicine (Baltimore)*. 査読有り 2015;94(35):e1449. doi: 10.1097/MD.0000000000001449.
 16. Suzuki T, Iwamoto N, Yamasaki S, Nishino A, Nakashima Y, Horai Y, Kawashiri SY, Ichinose K, Arima K, Tamai M, Nakamura H, Origuchi T, Miyamoto C, Osaki M, Ohyama K, Kuroda N, Kawakami A. Upregulation of Thrombospondin 1 Expression in Synovial Tissues and Plasma of Rheumatoid Arthritis: Role of Transforming Growth Factor-1 toward Fibroblast-like Synovial Cells. *J Rheumatol*. 査読有り 2015;42(6):943-7. doi: 10.3899/jrheum.141292.
 17. Ichinose K, Arima K, Ushigusa T, Nishino A, Nakashima Y, Suzuki T, Horai Y, Nakajima H, Kawashiri SY, Iwamoto N, Tamai M, Nakamura H, Origuchi T, Motomura M, Kawakami A. Distinguishing the cerebrospinal fluid cytokine profile in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus from other autoimmune 査読有り neurological diseases. *Clin Immunol*. 2015;157(2):114-20. doi: 10.1016/j.clim.2015.01.010.
 18. Nakamura H, Takahashi Y, Yamamoto-Fukuda T, Horai Y, Nakashima Y, Arima K, Nakamura T, Koji T, Kawakami A. Direct infection of primary salivary gland epithelial cells by human T lymphotropic virus type I in patients with Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheumatol*. 査読有り 2015;67(4):1096-106. doi: 10.1002/art.39009.
 19. Shimizu Y, Nakazato M, Sekita T, Kadota K, Miura Y, Arima K, Yamasaki

- H, Goto H, Takamura N, Aoyagi K, Maeda T. Height and drinking status in relation to risk of anemia in rural adult healthy Japanese men: the Nagasaki Islands study. *Aging Male*. 査読有り 2015;18(2):100-5. doi: 10.3109/13685538.2014.942841.
20. Shimizu Y, Sato S, Koyamatsu J, Yamanashi H, Nagayoshi M, Kadota K, Tamai M, Arima K, Yamasaki H, Kusano Y, Takamura N, Maeda T. Associations between renal impairment and anemia in older, rural Japanese men: the Nagasaki Island study. *J Physiol Anthropol*. 査読有り 2014;33:7. doi: 10.1186/1880-6805-33-7.
21. Yamamoto N, Abe Y, Arima K, Nishimura T, Akahoshi E, Oishi K, Aoyagi K. Mental health problems and influencing factors in Japanese women 4 months after delivery. *J Physiol Anthropol*. 査読有り 2014 29;33:32. doi: 10.1186/1880-6805-33-32.
22. Tamai M, Kita J, Nakashima Y, Suzuki T, Horai Y, Okada A, Koga T, Kawashiri SY, Iwamoto N, Ichinose K, Arima K, Yamasaki S, Nakamura H, Origuchi T, Uetani M, Fukushima A, Aoyagi K, Eguchi K, Kawakami A. Combination of MRI-detected bone marrow oedema with 2010 rheumatoid arthritis classification criteria improves the diagnostic probability of early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 査読有り 2014 ;73(12):2219-20. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-205074.
23. Shimizu Y, Sato S, Koyamatsu J, Yamanashi H, Nagayoshi M, Kadota K, Tamai M, Arima K, Yamasaki H, Kusano Y, Takamura N, Maeda T. Associations between renal impairment and anemia in older, rural Japanese men: the Nagasaki Island study. *J Physiol Anthropol*. 査読有り 2014;33:7. doi: 10.1186/1880-6805-33-7.
24. Iwanaga N, Arima K, Terada K, Ueki Y, Horai Y, Suzuki T, Nakashima Y, Kawashiri SY, Ichinose K, Tamai M, Nakamura H, Aoyagi K, Kawakami A, Origuchi T. Risk factors of adverse events during treatment in elderly patients with rheumatoid arthritis: an observational study. *Int J Rheum Dis*. 査読有り 2014 10. doi: 10.1111/1756-185X.12348.
25. Mizukami S, Abe Y, Tsujimoto R, Arima K, Kanagae M, Chiba G, Aoyagi K. Accuracy of spinal curvature assessed by a computer-assisted device and anthropometric indicators in discriminating vertebral fractures among individuals with back pain. *Osteoporos Int*. 査読有り 2014;25(6):1727-34. doi: 10.1007/s00198-014-2680-y.
26. Shimizu Y, Nakazato M, Sekita T, Kadota K, Arima K, Yamasaki H, Takamura N, Aoyagi K, Maeda T. Association between the hemoglobin levels and hypertension in relation to the BMI status in a rural Japanese population: the Nagasaki Islands Study. *Intern Med*. 査読有り 2014;53(5):435-40.
27. Kawashiri SY, Arima K, Suzuki T, Nakashima Y, Horai Y, Okada A, Tamai M, Nakamura H, Kawakami A. Presence of ultrasound subclinical synovitis and increment of serum vascular endothelial growth factor in a patient with rheumatoid arthritis achieved in sustained clinical remission by treatment with adalimumab and methotrexate. *Mod Rheumatol*. 査読有り 2014;24(4):681-4. doi: 10.3109/14397595.2013.874736.
28. Shimizu Y, Sato S, Koyamatsu J, Yamanashi H, Tamai M, Kadota K, Arima K, Yamasaki H, Takamura N, Aoyagi K, Maeda T. Subclinical carotid atherosclerosis and hyperuricemia in relation to renal impairment in a rural Japanese population: the Nagasaki Islands study. *Atherosclerosis*. 査読有り 2014;233(2):525-9. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.01.033.
29. Kawashiri SY, Suzuki T, Nakashima Y, Horai Y, Okada A, Iwamoto N, Ichinose K, Tamai M, Arima K, Nakamura H, Origuchi T, Uetani M, Aoyagi K, Eguchi K, Kawakami A. Ultrasonographic examination of rheumatoid arthritis patients who are free of physical synovitis: power Doppler subclinical synovitis is associated with bone erosion. *Rheumatology (Oxford)*. 査読有り 2014;53(3):562-9. doi:

- 10.1093/rheumatology/ket405.
30. Mizukami S, Arima K, Abe Y, Kanagae M, Kusano Y, Niino N, Aoyagi K. Falls are associated with stroke, arthritis and multiple medications among community-dwelling elderly persons in Japan. *Tohoku J Exp Med*. 査読有り 2013;231(4):299-303.
 31. Kawashiri SY, Suzuki T, Nakashima Y, Horai Y, Okada A, Iwamoto N, Ichinose K, Tamai M, Arima K, Nakamura H, Origuchi T, Uetani M, Aoyagi K, Kawakami A. Confirmation of effectiveness of tocilizumab by ultrasonography and magnetic resonance imaging in biologic agent-naïve early-stage rheumatoid arthritis patients. *Mod Rheumatol*. 査読有り 2015;25(6):948-53. doi: 10.3109/14397595.2013.844394.
 32. Shimizu Y, Nakazato M, Sekita T, Kadota K, Arima K, Yamasaki H, Goto H, Shirahama S, Takamura N, Aoyagi K, Maeda T. Relationship between adult height and body weight and risk of carotid atherosclerosis assessed in terms of carotid intima-media thickness: the Nagasaki Islands study. *J Physiol Anthropol*. 査読有り 2013 1;32:19. doi: 10.1186/1880-6805-32-19.
 33. Shimizu Y, Nakazato M, Sekita T, Kadota K, Arima K, Yamasaki H, Goto H, Takamura N, Aoyagi K, Maeda T. Free thyroxine (FT4) and anemia in relation to drinking status of Japanese men: the Nagasaki islands study. *Endocr J*. 査読有り 2013;60(9):1029-34.
 34. Ichinose K, Origuchi T, Tashiro N, Kawashiri SY, Iwamoto N, Fujikawa K, Aramaki T, Arima K, Tamai M, Yamasaki S, Nakamura H, Moriuchi H, Kawakami A. An elderly patient with chronic active Epstein-Barr virus infection with mixed cryoglobulinemia and review of the literature. *Mod Rheumatol*. 査読有り 2013 ;23(5):1022-8. doi: 10.1007/s10165-012-0731-9.
 35. Kita J, Tamai M, Arima K, Kawashiri SY, Horai Y, Iwamoto N, Okada A, Koga T, Nakashima Y, Suzuki T, Yamasaki S, Nakamura H, Origuchi T, Ida H, Aoyagi K, Uetani M, Eguchi K, Kawakami A. Significant improvement in MRI-proven bone edema is associated with protection from structural damage in very early RA patients managed using the tight control approach. *Mod Rheumatol*. 査読有り 2013;23(2):254-9. doi: 10.1007/s10165-012-0646-5.
- 〔学会発表〕(計 6件)
1. 井田 弘明, 自己炎症症候群の診断と治療、(第 112 回(2015 年) 日本内科学会講演会(招待講演)、2015 年 04 月 10 日~2015 年 04 月 13 日、みやこめっせ(京都府・京都市)
 2. K. Arima, T. Nishimura, Y. Abe, K. Aoyagi, LONGITUDINAL ASSOCIATIONS BETWEEN PAINFUL KNEE OSTEOARTHRITIS AND DIFFICULTIES IN PHYSICAL FUNCTIONING AMONG COMMUNITY-DWELLING WOMEN, EULAR2015, 2015 年 06 月 13 日-2015 年 06 月 15 日, Rome (Italy)
 3. M. Tamai, Y. Nakashima, T. Suzuki, J. Kita, A. Okada, S.- Y. Kawashiri, N. Iwamoto, K. Ichinose, K. Arima, H. Nakamura, T. Origuchi, M. Uetani, K. Aoyagi, K. Eguchi, A. Kawakami, STRINGENT THERAPIES IMPROVE BOTH RADIOGRAPHIC AND CLINICAL OUTCOME IN EARLY- STAGE RA PATIENTS FROM JAPANESE POPULATION: LONGITUDINAL STUDY FROM NAGASAKI EARLY ARTHRITIS COHORT, European League against rheumatism 2013, 2013 年 06 月 12 日~2013 年 06 月 15 日, Madrid (Spain)
 4. S.- Y. Kawashiri, T. Suzuki, Y. Nakashima, Y. Horai, A. Okada, N. Iwamoto, K. Ichinose, M. Tamai, K. Arima, H. Nakamura, T. Origuchi, M. Uetani, K. Aoyagi, K. Eguchi, A. Kawakami, AUTOMATED BREAST VOLUME SCANNER (ABVS), A NEW AUTOMATED ULTRASONIC DEVICE, IS USEFUL TO EXAMINE JOINT INJURY IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS, European League against rheumatism 2013, 2013 年 06 月 12 日~2013 年 06 月 15 日, Madrid (Spain)
 5. S.- Y. Kawashiri, T. Suzuki, Y. Nakashima, Y. Horai, A. Okada, N. Iwamoto, K. Ichinose, K. Arima, M. Tamai, H. Nakamura, T. Origuchi, M.

Uetani, K. Aoyagi, K. Eguchi, A. Kawakami, THE SEVERITY OF SYNOVIAL INFLAMMATION ASSESSED BY MUSCULOSKELETAL ULTRASONOGRAPHY CORRELATES WITH THAT OF OSTEITIS ASSESSED BY MAGNETIC RESONANCE IMAGING IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS, European League against rheumatism 2013, 2013年06月12日~2013年06月15日, Madrid (Spain)

6. S.- Y. Kawashiri, T. Suzuki, Y. Nakashima, Y. Horai, A. Okada, N. Iwamoto, K. Ichinose, K. Arima, M. Tamai, H. Nakamura, T. Origuchi, M. Uetani, K. Aoyagi, K. Eguchi, A. Kawakami, THE SEVERITY OF SYNOVIAL INFLAMMATION ASSESSED BY MUSCULOSKELETAL ULTRASONOGRAPHY CORRELATES WITH THAT OF OSTEITIS ASSESSED BY MAGNETIC RESONANCE IMAGING IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS - Guided Poster Tours, European League against rheumatism 2013, 2013年06月12日~2013年06月15日, Madrid (Spain)

〔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

1. 全身性自己炎症症候群の国際情報サイトに研究内容。 <http://fmf.igh.cnrs.fr/ISSAID/infevers/>
2. 米国生物工学情報センターが運営するメンデル遺伝形式ヒト疾患群電子図書館(NCBI-OMIN) <http://omim.org/entry/256040>

6. 研究組織

(1)研究代表者

有馬 和彦 (ARIMA Kazuhiko)

長崎大学・医歯薬学総合研究科(医学系)・講師

研究者番号：30423635

(2)研究分担者

井田 弘明 (IDA Hiroaki)

久留米大学・医学部・教授

研究者番号：60363496