

令和 元年 9 月 24 日現在

機関番号：15301

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2017～2018

課題番号：17H06883

研究課題名（和文）自然免疫、炎症、骨代謝の新たな制御機構の解明

研究課題名（英文）Investigation of the molecular mechanism of inflammation and bone metabolism.

研究代表者

松本 佳則（Matsumoto, Yoshinori）

岡山大学・医歯薬学総合研究科・助教

研究者番号：80803155

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,100,000円

研究成果の概要（和文）：サイトカイン・ケモカインの異常産生は、炎症性腸疾患や関節リウマチをはじめとする自己免疫性炎症疾患の病因となっている。我々は、新たに同定した蛋白Aを阻害することによりサイトカイン産生や破骨細胞分化が亢進することを見出した。本研究では蛋白A阻害により発生する炎症がTLRシグナル活性化を介する分子生物学的メカニズムを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究によりサイトカイン産生における蛋白Aの役割が明らかとなり、自然免疫、サイトカイン産生、炎症を制御するメカニズムの一端を明らかにすることが出来た。その成果は自己免疫性炎症疾患の病態解明へと繋がることと期待される。本研究により、蛋白Aが自己免疫性疾患の治療ターゲットになり得ることを示した。

研究成果の概要（英文）：We uncover that protein A controls cytokine production. Protein A serves as a major checkpoint regulator of cytokine production and inflammation. Our present data demonstrate that protein A regulate cytokine production through regulation of the TLR signaling pathway, leading to the therapeutic target for autoinflammatory diseases.

研究分野：リウマチ・膠原病学

キーワード：サイトカイン産生 マクロファージ 炎症

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

炎症性腸疾患、関節リウマチをはじめとする自己免疫性炎症性疾患は、腸内常在菌や自己または外来抗原に対する異常な免疫応答により活性化された炎症細胞から、サイトカインやケモカインが異常産生されることで生じる。近年、TNF- α や IL-6 など炎症性サイトカインの阻害薬が炎症性疾患の主な治療法の1つとなっているが、その効果は十分でなく、またサイトカイン異常産生の機序も明らかになっていない。これらの機序を解明することは、治療ターゲットとなる新たな因子の発見に繋がり、疾病と遺伝的・環境的素因の関係を明らかにする上でも重要である。

2. 研究の目的

サイトカイン・ケモカインの異常産生は、炎症性腸疾患や関節リウマチをはじめとする自己免疫性炎症疾患の病因となっている。本研究の目的として、我々が新たに同定した蛋白A阻害による生体内、細胞内の変化を明らかにする。

更に蛋白Aの阻害が破骨細胞分化促進や自然免疫の異常応答を誘発し、サイトカイン異常産生や炎症を呈する分子生物学的なメカニズムについても検討する。

最後に蛋白Aノックアウトマウスから抽出した細胞を用いて、サイトカイン産生亢進の有無や破骨細胞分化促進の有無についてノックアウト細胞でも確認する。

3. 研究の方法

本研究はマウス骨髄から抽出したマクロファージを用いて検討を行う。破骨細胞必須サイトカイン RANKL や TLR のリガンドであるバクテリア由来の抗原(Lipopolysaccharide; LPS(TLR4)や Heat Killed Porphyromonas gingivalis; HKPG(TLR2)) で刺激して、破骨細胞分化やサイトカインの mRNA 発現量、下流シグナルを検討する。

4. 研究成果

本研究の成果として、下記を明らかにした。

- (1)蛋白Aと炎症のメカニズム:蛋白Aノックアウトマウスではサイトカインの異常産生による炎症を呈した。
- (2) In vitro でのサイトカイン産生メカニズムの解明:蛋白Aノックアウトマウスで見られる炎症性サイトカインの異常産生は Toll-like 受容体経路の活性化によることが明らかとなった。
- (3)蛋白Aの破骨細胞活性化作用及びサイトカイン産生作用についての検討:野生型マウス骨髄より分離したマクロファージを RANKL 単独または RANKL と蛋白A阻害薬を含んだ培地で培養したところ、蛋白A阻害薬で刺激した群では非刺激群と比較して破骨細胞分化能や骨吸収能が著明に増加した。これらの培養条件で得られた細胞内の TNF- α mRNA の発現量も上昇が見られた。
- (4)蛋白Aがサイトカイン産生を制御する機序として TLR シグナルに着目した。ノックアウト細胞では転写因子 NF- κ B の核内移行が促進し、TLR のリガンド (HKPG : TLR2, LPS : TLR4, ssRNA : TLR7) 刺激でコントロール細胞に比して IL-6 発現が増加した。以上の結果から、蛋白Aは TLR シグナルを制御することでサイトカイン産生をコントロールすることが明らかになった。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計0件)

[産業財産権]

出願状況(計0件)

取得状況(計0件)

〔その他〕

ホームページ等

該当無し

6. 研究組織

(1)研究分担者

該当無し

(2)研究協力者

研究協力者氏名：Fang He

ローマ字氏名：ファン ヘー

所属研究機関名：岡山大学大学院医歯薬学総合研究科

部局名：腎・免疫・内分泌代謝内科学

職名：大学院生

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。