

令和 2 年 5 月 20 日現在

機関番号：32666

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K09989

研究課題名(和文) 強皮症の線維化・血管リモデリングを誘導する新規末梢血単球サブセットの同定

研究課題名(英文) Identification of circulating monocyte subset contributing to pathogenesis of systemic sclerosis

研究代表者

桑名 正隆 (Kuwana, Masataka)

日本医科大学・大学院医学研究科・大学院教授

研究者番号：50245479

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：強皮症(SSc)は現状で残された難病の一つで、非可逆的な線維化・血管病変を特徴とする。これまで、すべての病変を一元的に誘導するメカニズムとしてユニークなフェノタイプをもつ末梢血単球が同定されている。そこで、本研究では次世代シーケンサーを用いた網羅的RNAシーケンス法を用いて、SSc単球で発現亢進している遺伝子群として多数のI型インターフェロン誘導遺伝子を同定した。線維化を促進するユニークなフェノタイプを有するSSc単球はI型インターフェロンにより誘導される可能性が示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

I型インターフェロンが強皮症(SSc)の病態の上流に位置することが明らかにされたことは、I型インターフェロンが早期診断に役立つ臨床検査として活用できるだけでなく、現状で根治的治療法のない難治性病態に対してI型インターフェロンを標的とした新たな治療の開発にもつながる。

研究成果の概要(英文)：Systemic sclerosis (SSc) is one of the intractable diseases and is characterized by irreversible fibrosis and vascular lesions. Peripheral blood monocytes with a unique phenotype have been identified as a central mechanism that induces all SSc lesions. In this study, we identified a series of type I interferon-inducible genes as genes upregulated in SSc monocytes using a comprehensive RNA sequencing with a next-generation sequencer. This indicates that SSc monocytes with a unique phenotype that promotes fibrosis may be induced by type I interferon.

研究分野：リウマチ膠原病

キーワード：強皮症 単球 I型インターフェロン

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 6件/うち国際共著 6件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Kuwana M, Blair C, Takahashi T, Langley J, Coghlan JG	4. 巻 79
2. 論文標題 Initial combination therapy of ambrisentan and tadalafil in connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension (CTD-PAH) in the modified intention-to-treat population of the AMBITION study: a post hoc analysis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Ann Rheum Dis	6. 最初と最後の頁 626-634
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/annrheumdis-2019-216274	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する
1. 著者名 Volkman ER, Tashkin DP, Kuwana M, Li N, Roth M, Charles J, Hant FN, Bogatkevich GS, Akter T, Kim G, Goldin J, Khanna D, Clements PJ, Furst DE, Elashoff RM, Silver RM, Assassi S	4. 巻 71
2. 論文標題 Progression of interstitial lung disease in systemic sclerosis: the importance of pneumoproteins Krebs von den Lungen 6 and CCL18	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Arthritis Rheumatol	6. 最初と最後の頁 2059-2067
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/art.41020	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 該当する
1. 著者名 Elhai M, Hoffmann-Vold AM, Pezet S, Cauvet A, Leblond A, Avouac J, Kuwana M, Molberg O &, and Allanore Y	4. 巻 78
2. 論文標題 Performance of candidate serum biomarkers for systemic sclerosis-interstitial lung disease	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Arthritis Rheumatol	6. 最初と最後の頁 979-987
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/art.40815	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 該当する
1. 著者名 Yasuoka H, Tam YY, Okazaki Y, Tamura Y, Matsuo K, Feghali-Bostwick C, Takeuchi T, and Kuwana M	4. 巻 4
2. 論文標題 Fra-1 transgenic mouse as a model for systemic sclerosis: a potential role of M2 polarization	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Scleroderma Relat Disord	6. 最初と最後の頁 137-148
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) org/10.1177/239719831983814	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 該当する

1. 著者名 Ota Y, Kuwana M	4. 巻 7
2. 論文標題 Endothelial cells and endothelial progenitor cells in pathogenesis of systemic sclerosis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Eur J Rheumatol	6. 最初と最後の頁 In press
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5152/eurjrheum.2019.19158	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 該当する

1. 著者名 Kuwana M, Ogura T, Makino S, Homma S, Kondoh Y, Saito A, Ugai H, Gahlemann M, Takehara K, Azuma A	4. 巻 30
2. 論文標題 Nintedanib in patients with systemic sclerosis associated interstitial lung disease: A Japanese population analysis of the SENSICIS trial	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Mod Rheumatol	6. 最初と最後の頁 In press
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) org/10.1080/14397595.2020.1751402	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

[学会発表] 計5件 (うち招待講演 4件 / うち国際学会 2件)

1. 発表者名 Kuwana M
2. 発表標題 Are we on the verge of cracking the nut in systemic sclerosis?
3. 学会等名 21th Asia Pacific League of Associations for Rheumatology Congress (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kuwana M, Blair C, Langley J, Takahashi T, Coghlan G
2. 発表標題 Utility of risk stratification in predicting outcomes of initial monotherapy versus combination therapy in pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease: a post-hoc analysis of the AMBITION study
3. 学会等名 Annual European Congress of Rheumatology. EULAR2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 桑名 正隆
2. 発表標題 続・強皮症診療のよくある10の間違い
3. 学会等名 第63回日本リウマチ学会総会・学術集会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 桑名 正隆
2. 発表標題 強皮症の病態関連遺伝子
3. 学会等名 第40回日本炎症・再生医学会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 桑名 正隆
2. 発表標題 膠原病患者の心血管疾患を管理する
3. 学会等名 第67回日本心臓病学会学術集会（招待講演）
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