

令和 3 年 6 月 7 日現在

機関番号：34519

研究種目：挑戦的研究（萌芽）

研究期間：2018～2020

課題番号：18K19462

研究課題名（和文）MARCHの機能異常によるアレルギー発症の探索

研究課題名（英文）Exploration of diseases caused by MARCH dysregulation

研究代表者

石戸 聡（ishido, satoshi）

兵庫医科大学・医学部・教授

研究者番号：10273781

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 4,900,000円

研究成果の概要（和文）：現在、MARCHはMHC class IIを制御するE3ユビキチンリガーゼであることは明らかであるがその制御異常によってどのような疾患に繋がっているかは未だ明らかになっていない。したがって、MARCH遺伝子に様々な異常を誘導した遺伝子改変マウス、さらには、MHC class II遺伝子の異常を遺伝子改変によって誘導した遺伝子改変マウスを用いて、MARCHの異常あるいはMHC class IIの異常による疾患発症の探索を行った。その結果、様々な免疫異常が出現することが明らかになった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

現在、多くの免疫学的異常による病気がありますが、未だ原因不明の病気が数多くあり、その原因探索が行われています。その中で、我々は免疫を調節する根幹の分子MARCHを見出しました。しかしながら、現在、MARCHの異常がどのような病気の原因になっているのか分かっていません。そこで、MARCH遺伝子を改変したマウスを用いて、疾患の探索を行いました。この結果から、免疫学的異常による疾患発症の原因にMHC class IIのユビキチン化異常があることを念頭に検査、治療を考えることができると考えます。

研究成果の概要（英文）：At present, although MHC class II, which is a critical molecule for regulation of acquired immunity, has been known to be regulated by MARCH E3 ubiquitin ligase, it has remained unrevealed which medical concerned diseases are caused by dysregulation of MARCH and MHC class II. Therefore, we have explored the diseases caused by dysregulation of MARCH or MHC class II through genetical manipulation in mice. With a series of genetically modified mice, we have identified several immune diseases which are indeed caused by dysregulation of MHC class II ubiquitination.

研究分野：感染免疫学

キーワード：ユビキチン化 主要組織適合遺伝子複合体

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

我々は、2007年にMHC class IIをユビキチン化によって機能を制御しているE3ユビキチンリガーゼ、MARCHを見出し、その生理学的機能を追求している。MARCHはMHC class IIを発現し獲得免疫の根幹である抗原提示細胞に特異的に発現していることから、その免疫学的な関与が予想されている。しかしながら、その異常と病理との関連が未だに明らかになっていない。

2. 研究の目的

我々は、MARCHの遺伝子改変マウスとMHC class IIの遺伝子改変マウスを用いて、様々な免疫学的異常を探索した。

3. 研究の方法

MARCHの遺伝子改変マウスに免疫学的刺激を行い、あるいは、免疫細胞を移植することによって、免疫学的異常の詳細を検討した。さらに、MHC class II遺伝子における遺伝子改変マウスも用いて同様の検討を行った。

4. 研究成果

MARCHの異常によって、免疫学的異常が出現することが明らかになった。MARCH E3ユビキチンリガーゼはMHC class IIとCD86の両者をユビキチン化することから、MARCHの異常による病態がMHC class IIの異常によるものかを、MHC class II遺伝子改変マウスにて検討を行ったところ、CD86の異常の関与を否定するに至った。現在、これらの詳細な機構を明らかにしているところである。

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 5件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Cho Kyung-Jin, Ishido Satoshi, Eisenlohr Laurence C., Roche Paul A.	4. 巻 204
2. 論文標題 Activation of Dendritic Cells Alters the Mechanism of MHC Class II Antigen Presentation to CD4 T Cells	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The Journal of Immunology	6. 最初と最後の頁 1621 ~ 1629
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4049/jimmunol.1901234	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 Majdoubi Abdelilah, Lee Jun Seong, Balood Mohammad, Sabourin Antoine, DeMontigny Auriane, Kishta Osama A., Moulefera Mohamed Abdelwafi, Galbas Tristan, Yun Tae Jin, Talbot Sebastien, Ishido Satoshi, Cheong Cheolho, Thibodeau Jacques	4. 巻 203
2. 論文標題 Downregulation of MHC Class II by Ubiquitination Is Required for the Migration of CD206+ Dendritic Cells to Skin-Draining Lymph Nodes	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 The Journal of Immunology	6. 最初と最後の頁 2887 ~ 2898
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4049/jimmunol.1900593	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 Babon Jeffrey J., Stockwell Dina, DiRago Ladina, Zhang Jian-Guo, Laktyushin Artem, Villadangos Jose, Ching Alan, Ishido Satoshi, Hilton Douglas J., Alexander Warren S., Nicola Nicos A.	4. 巻 476
2. 論文標題 Membrane-associated RING-CH (MARCH) proteins down-regulate cell surface expression of the interleukin-6 receptor alpha chain (IL6R)	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biochemical Journal	6. 最初と最後の頁 2869 ~ 2882
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1042/BCJ20190577	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 Ishido Satoshi, Kajikawa Mizuho	4. 巻 71
2. 論文標題 MHC class II fine tuning by ubiquitination: lesson from MARCHs	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Immunogenetics	6. 最初と最後の頁 197 ~ 201
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00251-018-1094-y	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 -

1. 著者名 Bhagwandin Candida, Ashbeck Erin L., Whalen Michael, Bandola-Simon Joanna, Roche Paul A., Szajman Adam, Truong Sarah Mai, Wertheim Betsy C., Klimentidis Yann C., Ishido Satoshi, Renquist Benjamin J., Lybarger Lonnie	4. 巻 13
2. 論文標題 The E3 ubiquitin ligase MARCH1 regulates glucose-tolerance and lipid storage in a sex-specific manner	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0204898
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0204898	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 Wilson Kayla R., Liu Haiyin, Healey Geraldine, Vuong Vivian, Ishido Satoshi, Herold Marco J., Villadangos Jose A., Mintern Justine D.	4. 巻 13
2. 論文標題 MARCH1-mediated ubiquitination of MHC II impacts the MHC I antigen presentation pathway	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0200540
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0200540	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0件

〔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
研究分担者	小椋 英樹 (ogura hideki) (20573174)	兵庫医科大学・医学部・講師 (34519)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------