

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 6 日現在

機関番号：16301

研究種目：基盤研究(B) (海外学術調査)

研究期間：2014～2016

課題番号：26305024

研究課題名(和文)トルコと日本の自己炎症疾患症例の血清中インフラマソーム活性化因子の比較調査研究

研究課題名(英文)A comparative study of intrinsic factor activating inflammasome between Turkey and Japan

研究代表者

増本 純也 (Masumoto, Junya)

愛媛大学・プロテオサイエンスセンター・教授

研究者番号：20334914

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 12,500,000円

研究成果の概要(和文)：自己炎症疾患は、周期性の発熱発作を特徴とする難治性炎症疾患である。自己炎症疾患のひとつである家族性地中海熱では、同一の遺伝子変異を持っているにもかかわらず、トルコと日本での発症形式に違いが見られるため、遺伝因子に加えて、環境因子も重要と考えられる。そこで、本研究では、トルコと日本の環境因子に着目して、試験管内インフラマソーム再構成アッセイシステムで、周期性炎症発作の原因となる環境因子を解析し、複数の環境因子の候補物質を同定した。これらの成果は、国際学術雑誌に発表するとともに、2016年度プロテインアイランド松山国際シンポジウムでBogazici大学の担当教授とともに発表を行った。

研究成果の概要(英文)：Autoinflammatory disease is refractory inflammatory diseases characterized by recurrence of periodic fever. In an autoinflammatory disease, familial Mediterranean fever, environmental factors are considered to be important as well as genetic factors, because there are some differences among Turkish and Japanese cases despite having the same genetic mutation. Therefore, in this study, we focused on environmental factors in Turkey and Japan, and analyzed environmental factors that cause periodic fever in a cell-free inflammasome reconstitution system. We have identified several candidates of environmental factors. These results were discussed with Professor of Bogazici University at Protein Island Matsuyama International Symposium in 2016.

研究分野：病理学

キーワード：インフラマソーム トルコ 家族性地中海熱 環境因子



DOI: 10.1186/s41232-017-0040-y.

③ Shelake RM, Ito Y, Masumoto J, Morita EH, Hayashi H.

A novel mechanism of "metal gel-shift" by histidine-rich Ni<sup>2+</sup>-binding Hpn protein from *Helicobacter pylori* strain SS1.

PLoS One、査読有

12 卷、2017, pp. e0172182

DOI: 10.1371/journal.pone.0172182.

④ Takeuchi Y, Shigemura T, Kobayashi N, Kaneko N, Iwasaki T, Minami K, Kobayashi K, Masumoto J, Agematsu K.

Early diagnosis of early-onset sarcoidosis: a case report with functional analysis and review of the literature.

Clin Rheumatol、査読有

36 卷、2017, pp. 1189-1196

DOI: 10.1007/s10067-017-3544-6.

⑤ Iwasaki T, Kaneko N, Ito Y, Takeda H, Sawasaki T, Heike T, Migita K, Agematsu K, Kawakami A, Morikawa S, Mokuda S, Kurata M, Masumoto J.

Nod2-Nodosome in a cell-free system: Implications in pathogenesis and drug discovery for Blau syndrome and early-onset sarcoidosis.

Scientific World Journal、査読有

2016, pp. 20162597376.

DOI: 10.1155/2016/2597376.

⑥ Shigemura T, Kaneko N, Kobayashi N, Kobayashi K, Takeuchi Y, Nakano N, Masumoto J, Agematsu K.

Novel heterozygous C243Y A20/TNFAIP3 gene mutation is responsible for chronic inflammation in autosomal-dominant Behçet's disease.

RMD Open、査読有

2 卷、2016, pp. e000223

DOI: 10.1136/rmdopen-2015-000223.

⑦ Koga T, Migita K, Sato S, Umeda M, Nonaka F, Kawashiri SY, Iwamoto N, Ichinose K, Tamai M, Nakamura H, Origuchi T, Ueki Y, Masumoto J, Agematsu K, Yachie A, Yoshiura K, Eguchi K, Kawakami A.

Multiple Serum Cytokine Profiling to Identify Combinational Diagnostic Biomarkers in Attacks of Familial Mediterranean Fever.

Medicine (Baltimore)、査読有

95 卷、2016, pp. e344953

DOI: 10.1097/MD.0000000000003449.

⑧ Yamazaki T, Shigemura T, Kobayashi N,

Honda K, Yazaki M, Masumoto J, Migita K, Agematsu K.

IL-18 serum concentration is markedly elevated in typical familial Mediterranean fever with M694I mutation and can distinguish it from atypical type.

J Mod Rheumatol、査読有

26 卷、2016, pp. 315-317

DOI: 10.3109/14397595.2014.988861.

⑨ Mokuda S, Miyazaki T, Ubara Y, Kanno M, Sugiyama E, Takasugi K, Masumoto J.  
CD1a<sup>+</sup> survivin<sup>+</sup> dendritic cell infiltration in dermal lesions of systemic sclerosis.

Arthritis Res Ther、査読有

17 卷、2016, pp. 275-275

DOI: 10.1186/s13075-015-0785-0.

⑩ Kaneko N, Ito Y, Iwasaki T, Takeda H, Sawasaki T, Migita K, Agematsu K, Kawakami A, Morikawa S, Mokuda S, Kurata M, Masumoto J.

Reconstituted AIM2 inflammasome in cell-free system.

J Immunol Methods、査読有

426 卷、2015, pp. 76-81

DOI: 10.1016/j.jim.2015.08.004.

⑪ Mokuda S, Miyazaki T, Ito Y, Yamasaki S, Inoue H, Guo Y, Kong WS, Kanno M, Takasugi K, Sugiyama E, Masumoto J.

The proto-oncogene survivin splice variant 2B is induced by PDGF and leads to cell proliferation in rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocytes.

Sci Rep、査読有

22 卷、2015, pp. 9795

DOI: 10.1038/srep09795.

⑫ Yasunami M, Nakamura H, Agematsu K, Nakamura A, Yazaki M, Kishida D, Yachie A, Toma T, Masumoto J, Ida H, Koga T, Kawakami A, Eguchi K, Furukawa H, Nakamura T, Nakamura M, Migita K.

Identification of Disease-Promoting HLA Class I and Protective Class II Modifiers in Japanese Patients with Familial Mediterranean Fever.

PLoS One、査読有

10 卷、2015, pp. e0125938

DOI: 10.1371/journal.pone.0125938.

⑬ Nakata H, Miyazaki T, Iwasaki T, Nakamura A, Kidani T, Sakayama K, Masumoto J, Miura H.

Development of tumor-specific caffeine-potentiated chemotherapy using a novel drug delivery system with Span 80 nano-

vesicles.

Oncol Rep、査読有

33 卷、2015, pp. 1593-1598

DOI: 10.3892/or.2015.3761.

⑭ Migita K, Izumi Y, Fujikawa K, Agematsu K, Masumoto J, Jiuchi Y, Kozuru H, Nonaka F, Shimizu T, Nakamura T, Iwanaga N, Furukawa H, Yasunami M, Kawakami A, Eguchi K.

Dysregulated mature IL-1 $\beta$  production in familial Mediterranean fever.

Rheumatology (Oxford)、査読有

54 卷、2015, pp. 660-665

DOI: 10.1093/rheumatology/keu359.

⑮ Mokuda S, Miyazaki T, Saeki Y, Masumoto J, Kanno M, Takasugi K.

Epstein-Barr virus-related MTX-LPD in rheumatoid arthritis patients exhibits a viral pattern of the CD64 and CD35 expression on neutrophils: three case reports.

Mod Rheumatol、査読有

25 卷、2015, pp. 166-168

DOI: 10.3109/14397595.2013.875641.

⑯ Migita K, Izumi Y, Jiuchi Y, Kozuru H, Kawahara C, Nakamura M, Nakamura T, Agematsu K, Masumoto J, Yasunami M, Kawakami A, Eguchi K.

Serum amyloid A induces NLRP-3-mediated IL-1 $\beta$  secretion in neutrophils.

PLoS One、査読有

9 卷、2015, pp. e96703

DOI: 10.1371/journal.pone.0096703.

⑰ Ito Y, Kaneko N, Iwasaki T, Morikawa S, Kaneko K, Masumoto J.

IL-1 as a target in inflammation.

Endocr Metab Immune Disord Drug Targets、査読有

15 卷、2015, pp. 206-211

DOI: 10.2174/1871530315666150316123657.

⑱ Mokuda S, Kanno M, Takasugi K, Okumura C, Ito Y, Masumoto J

Tocilizumab improved clinical symptoms of a patient with systemic tophaceous gout who had symmetric polyarthritis and fever: An alternative treatment by blockade of interleukin-6 signaling.

SAGE Open Medical Case Reports、査読有

2 卷、2014, pp. 13519774

DOI: 10.1177/2050313X13519774.

⑲ Migita K, Agematsu K, Yazaki M, Nonaka F, Nakamura A, Toma T, Kishida D, Uehara R, Nakamura Y, Jiuchi Y, Masumoto J, Furukawa H, Ida H, Terai C, Nakashima

Y, Kawakami A, Nakamura T, Eguchi K, Yasunami M, Yachie A.

Familial Mediterranean fever: genotype-phenotype correlations in Japanese patients.

Medicine (Baltimore)、査読有

93 卷、2014, pp. 158-164

DOI: 10.1097/MD.0000000000000029.

⑳ Sugiyama R, Agematsu K, Migita K, Nakayama J, Mokuda S, Ogura F, Haraikawa K, Okumura C, Suehiro S, Morikawa S, Ito Y, Masumoto J.

Defect of suppression of inflammasome-independent interleukin-8 secretion from SW982 synovial sarcoma cells by familial Mediterranean fever-derived pyrin mutations.

Mol Biol Rep、査読有

41 卷、2014, pp. 545-553

DOI: 10.1007/s11033-013-2890-y.

[学会発表] (計 9 件)

① Masumoto J, "Inflammatory signaling in familial Behcet's Disease" PATHOLOGY OF BEHCET'S DISEASE, IFRc international symposium, 2017/03/24, Osaka University (Osaka), Japan,

② 増本純也、無細胞自然免疫複合体再構成系による自己炎症疾患の病態解明と創薬への応用、愛媛大学プロテオサイエンスセンター第4回学術シンポジウム、2017年2月11日、愛媛大学医学部40周年記念講堂(愛媛県東温市)、国内

③ 増本純也、試験管内無細胞インフラマソーム再構成システムの検査・創薬への応用、第63回日本臨床検査医学会学術集会、2016年9月3日、神戸国際会議場(兵庫県神戸市)、国内

④ 増本純也、金子直恵、伊藤有紀、岩崎智之、倉田美恵、試験管内無細胞インフラマソーム再構成システムによる自己炎症疾患の病態解明と創薬への応用、第37回日本炎症・再生医学会、2016年6月16日、京都市勧業館「みやこめっせ」(京都市京都府)、国内

⑤ Masumoto J, Kaneko N, Iwasaki T, Kurata M, Takeda H, Sawasaki T, Ito Y. Reconstituted NLRP3 inflammasome in cell-free system. Toll Meeting 2015, 2015/9/30, Marbella, Spain

⑥ Iwasaki T, Kaneko N, Ito Y, Takeda H, Sawasaki T, Kurata M, Masumoto J. Reconstituted Nod2 nodosome in cell-free system. Toll Meeting 2015, 2015/9/30, Marbella, Spain

⑦ Kaneko N, Ito Y, Iwasaki T, Kurata M, Takeda H, Sawasaki T Masumoto J.  
Reconstituted AIM2 inflammasome in cell-free system. Toll Meeting 2015, 2015/9/30, Marbella, Spain

⑧ 増本純也、試験管内インフラマソーム再構成による制御分子探索の試み、第26回日本生体防御学会学術総会 シンポジウム II 「自然免疫研究の新展開」2015年7月10日-12日台東区生涯学習センター ミレニアムホール(東京都台東区)、国内

〔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

増本 純也 (Masumoto, Junya)  
愛媛大学・プロテオサイエンスセンター・教授  
研究者番号：20334914

### (2) 研究分担者

Coban Cevayir (Coban Cevayir)  
大阪大学・免疫学フロンティア研究センター・特任准教授  
研究者番号：00397712

石井 健 (Ishii, Ken)  
医薬基盤・健康・栄養研究所・創薬基盤研究部・プロジェクトリーダー  
研究者番号：00448086

伊藤 有紀 (Ito, Yuki)  
愛媛大学・プロテオサイエンスセンター・助教  
研究者番号：10608334

澤崎 達也 (Sawasaki, Tatsuya)  
愛媛大学・プロテオサイエンスセンター・教授  
研究者番号：50314969

上松 一永 (Agematsu, Kazunaga)  
信州大学・学術研究院医学系・准教授  
研究者番号：60262721

右田 清志 (Migita, Kiyoshi)  
長崎医療センター・臨床研究センター・病因解析研究部長  
研究者番号：60264214

大澤 春彦 (Osawa, Haruhiko)  
愛媛大学・大学院医学系研究科・教授  
研究者番号：90294800

### (3) 連携研究者

( )

研究者番号：

### (4) 研究協力者

Nesrin Özören (Ozoren, Nesrin)  
Professor・Bogazici University・Istanbul・Turkey

金子 直恵 (Kaneko, Naoe)  
愛媛大学・大学院医学系研究科・技術員