

令和元年6月3日現在

機関番号：14501

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2018

課題番号：15K10473

研究課題名(和文) DcR3をコアとしたシグナルクロストークを介した関節リウマチ新治療の検討

研究課題名(英文) A study of the innovative treatment for rheumatoid arthritis by regulating signal crosstalk via DcR3

研究代表者

三浦 靖史 (Miura, Yasushi)

神戸大学・保健学研究科・准教授

研究者番号：60346244

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：我々は、DcR3がRA-FLSにおいてRA疾患特異的にIL-12Bの発現を細胞表面のTL1Aを受容体として誘導することを明らかにしてMolecular Medicine Reportsに、また、DcR3がRA-FLSにおいてCEP70の発現を細胞表面のTL1Aを受容体として抑制することを明らかにしてModern Rheumatologyに掲載し、さらに、TL1AがRA-FLSにおいて多様な遺伝子の発現を制御していることを明らかにしてBiomedical Reportsに掲載した。よって、滑膜細胞においてDcR3-TL1AシグナルはRAのアポトーシス治療標的となり得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

TNFデコイ受容体であるDcR3により関節リウマチ(RA)滑膜線維芽細胞(FLS)において発現が制御される遺伝子のうち、IL-12B(p40)とCEP70がDcR3-TL1Aシグナル系におけるRA治療標的分子であること、ならびに、DcR3のリガンドであるTL1AによりRA-FLSにおいて発現が制御される一連の遺伝子を解明したことは、RAの新しい治療標的分子を明らかにした点で高い意義を有する。

研究成果の概要(英文)：We newly found and reported that the expression of IL-12B(p40) was up-regulated by DcR3 specifically in rheumatoid fibroblast-like synovial fibroblasts (RA-FLS) in Molecular Medicine Reports. We also reported that Decoy receptor 3 down-regulates centrosomal protein 70kDa specifically in rheumatoid synovial fibroblasts in Modern Rheumatology. Further, we reported the expression profiling of genes in RA-FLS regulated by tumor necrosis factor-like ligand 1A in Biomedical Reports. Consequently, DcR3-TL1A signaling on RA synovial fibroblasts is shown as a possible new treatment target of RA.

研究分野：リウマチ学

キーワード：関節リウマチ リウマチ滑膜線維芽細胞

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

1. 研究開始当初の背景

関節リウマチ (Rheumatoid arthritis ;以下 RA) は、膠原病のうち最も患者数の多い疾患であり、国内だけで約 70 万人もの患者が存在する。RA の病変の主体は慢性滑膜炎に基づく多発関節炎であり、発症 2 年以内の早期から関節破壊が進行し、重篤な肢体障害を来す。そのため、患者の ADL や QOL は著しく低下し、社会的、経済的影響は甚大である。近年、炎症性サイトカインである TNF や IL-6、リンパ細胞を特異的に抑制する生物学的製剤に加え、JAK を阻害する低分子量分子標的薬も登場し、RA の薬物療法は飛躍的に強力になった。しかし、サイトカインや免疫細胞の抑制は、関節炎を抑制すると同時に、本来、生体防御に必要な免疫も抑制してしまうため、重篤な感染症や、悪性腫瘍の誘導が報告されている。そこで、免疫系を抑制せず、滑膜細胞に特異的にアポトーシスを誘導して関節炎のみを抑制する新しい RA 治療法の開発が期待されているが、関節炎を特異的に抑制するためには、RA 滑膜細胞の異常増殖メカニズムの更なる解明が不可欠である。

2. 研究の目的

本研究は、リウマチ滑膜細胞における TL1A と特異的受容体 DR3、LIGHT と特異的受容体 HVEM・BTLA との 2 つの TNF/TNFR シグナル伝達経路に共通して作用する、デコイレセプター DcR3 をコアとしたシグナルクロストークのメカニズムを解明する。これにより、既存の分子標的治療と異なった、DcR3 とその関連分子を標的とした滑膜細胞へのアポトーシス誘導を介した新しい関節リウマチ治療法に関する基礎的検討を行う。

3. 研究の方法

複数の培養 RA 滑膜線維芽細胞株を、TL1A、LIGHT、DR3 など DcR3 シグナルに関わる TNF/TNFR リコンビナント蛋白で刺激し、対照群と比較してマイクロアレイ法で発現変動が認められる遺伝子群を同定する。Real-Time PCR 及び蛋白レベルでの変動を確認した後、炎症誘導下での発現の変動について検討し、同定した DcR3 シグナル経路制御に関わる候補分子について siRNA を細胞内に導入して抑制し、DcR3 シグナル経路におけるアポトーシス誘導に最も適切な標的分子を決定する。

4. 研究成果

我々は、DcR3 が RA-FLS において RA 疾患特異的に IL-12B の発現を細胞表面の TL1A を受容体として誘導することを明らかにして Molecular Medicine Reports に論文発表した。また、DcR3 が RA-FLS において CEP70 の発現を細胞表面の TL1A を受容体として抑制することを明らかにして Modern Rheumatology に論文発表した。さらに、TL1A が RA-FLS において多様な遺伝子の発現を制御していることを明らかにして Biomedical Reports に論文発表した。これらの結果から、滑膜細胞において DcR3-TL1A シグナルは RA のアポトーシス誘導による治療標的のターゲットとしてなり得ることを明らかにした。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計 3 件)

Fukuda K, Miura Y, Maeda T, Hayashi S, Kurosaka M

Interleukin-12B is upregulated by decoy receptor 3 in rheumatoid synovial fibroblasts
Mol Med Rep 13(3):3647-3652, 2016 DOI: 10.3892/mmr.2016.4985

Fukuda K, Miura Y, Maeda T, Hayashi S, Kuroda R

Decoy receptor 3 down-regulates centrosomal protein 70 kDa specifically in rheumatoid synovial fibroblasts
Mod Rheumatol. 2018 Mar;28(2):287-292

Fukuda K, Miura Y, Maeda T, Hayashi S, Kuroda R

Expression profiling of genes in rheumatoid fibroblast-like synoviocytes regulated by tumor necrosis factor-like ligand 1A using cDNA microarray analysis
Biomedical Reports Published online on: May 22, 2019
<https://doi.org/10.3892/br.2019.1216>

[学会発表](計 16 件)

DcR3 は関節リウマチ滑膜線維芽細胞におけるトリプトファン水酸化酵素 TPH1 の発現を制御する

前田俊恒、三浦靖史、福田康治、林申也、黒坂昌弘

第 124 回中部日本整形外科災害外科学会 2015 年 4 月 10-11 日

TL1A によるリウマチ滑膜線維芽細胞における遺伝子発現誘導の検討

前田俊恒、三浦靖史、福田康治、林申也、黒坂昌弘

第 59 回日本リウマチ学会総会・学術集会 2015 年 4 月 23-25 日

Analysis for the expression of TNF-like ligand 1A (TL1A) in rheumatoid synovial fibroblasts

Maeda T, Miura Y, Fukuda K, Hayashi S, Kurosaka M

The 17th Asia Pacific League of Associations for Rheumatology Congress (APLAR 2015) 2015年9月6-9日

TL1Aによるリウマチ滑膜線維芽細胞における遺伝子発現誘導の検討

前田俊恒、三浦靖史、福田康治、林申也、黒坂昌弘

第30回日本整形外科学会基礎学術集会 2015年10月22-23日

Expression of TNF-like ligand 1A (TL1A) in rheumatoid synovial fibroblasts

Maeda T, Miura Y, Fukuda K, Hayashi S, Kurosaka M

The 62th Annual Meeting of the Orthopaedic Research Society 2016年3月5日-8日

TL1Aによるリウマチ滑膜線維芽細胞における遺伝子発現誘導の検討

前田俊恒、三浦靖史、福田康治、林申也、黒坂昌弘

第60回日本リウマチ学会総会・学術集会 2016年4月21-24日

関節リウマチ滑膜細胞において、decoy receptor 3はcentrosomal protein 70kDaの発現を抑制する

福田康治、三浦靖史、前田俊恒、林申也、黒坂昌弘

第60回日本リウマチ学会総会・学術集会 2016年4月21-24日

Analysis for the gene expression profiles in rheumatoid synovial fibroblasts regulated by LIGHT

Maeda T, Miura Y, Fukuda K, Hayashi S, Kuroda R, Kurosaka M

The 18th Asia Pacific League of Associations for Rheumatology Congress (APLAR 2016) 2016年9月26-29日

Expression of LIGHT in Rheumatoid Synovial Fibroblasts

Maeda T, Miura Y, Fukuda K, Hayashi S, Kuroda R

The 64th Annual Meeting of the Orthopaedic Research Society 2017年3月19日-22日

Decoy receptor 3は関節リウマチ滑膜細胞におけるCentrosomal protein 70kDaの発現を抑制する

福田康治、三浦靖史、前田俊恒、林申也、黒田良祐

第129回中部日本整形外科災害外科学会 2017/10/6-7

Decoy Receptor 3 down-regulates Centrosomal Protein 70kDa in Specifically Rheumatoid Synovial Fibroblasts

Fukuda K, Miura Y, Maeda T, Hayashi S, Kuroda R

第19回アジア太平洋リウマチ会議(Asia Pacific League of Associations for Rheumatology Congress APLAR2017) 2017/10/16-20

Decoy Receptor 3 up-regulates Cadherin 2 in Rheumatoid Synovial Fibroblasts

Fukuda K, Miura Y, Maeda T, Hayashi S, Kuroda R

第81回米国リウマチ学会(American College of Rheumatology: ACR 2017) 2017/11/3-8

関節リウマチ滑膜細胞におけるCadherin 2の発現はDecoy receptor 3により誘導される

福田康治、三浦靖史、前田俊恒、林申也、黒田良祐

第62回日本リウマチ学会総会・学術集会 2018/4/26-28

N-cadherin is up-regulated by Decoy Receptor 3 in Rheumatoid Synovial Fibroblasts

Fukuda K, Miura Y, Maeda T, Hayashi S, Kuroda R

第20回アジア太平洋リウマチ会議(Asia Pacific League of Associations for Rheumatology Congress APLAR2018) 2018/9/6-9

関節リウマチ滑膜細胞におけるDecoy receptor 3によるCadherin 2発現誘導の検討

福田康治、三浦靖史、林申也、前田俊恒、黒田良祐

第33回日本整形外科学会基礎学術集会 2018/10/11-12

The gene expressions of various key molecules are influenced by Fas Ligand in rheumatoid synovial fibroblasts

Fukuda K, Miura Y, Maeda T, Hayashi S, Kuroda R

米国整形外科基礎学会(Orthopedic Research Society ORS2019) 2019/2/2-5

開催都市・国：オースチン、USA

〔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：

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：
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等：主担当研究者ホームページ
<http://www2.kobe-u.ac.jp/~ymiura/hp/home.html>

6. 研究組織

(1) 研究分担者

研究分担者氏名：三浦 靖史

ローマ字氏名：MIURA, Yasushi

所属研究機関名：神戸大学

部局名：大学院保健学研究科

職名：准教授

研究者番号（8桁）：6 0 3 4 6 2 4 4

(2) 研究協力者

研究協力者氏名：福田康治、前田俊恒

ローマ字氏名：FUKUDA, Koji, MAEDA, Toshihisa

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。