

令和 2 年 6 月 15 日現在

機関番号：32206

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2019

課題番号：16K20071

研究課題名(和文)1型インターフェロンの関節リウマチにおける役割と治療標的分子としての可能性

研究課題名(英文)The role of type 1 interferon on rheumatoid arthritis and the possibility of being a therapeutic target

研究代表者

中山 政憲 (NAKAYAMA, MASANORI)

国際医療福祉大学・医学部・講師

研究者番号：70528249

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：1型インターフェロン(IFN)は関節リウマチ(RA)患者由来の滑膜、関節軟骨、血液で高発現していた。またRA患者から採取した軟骨及び滑膜細胞にIFN または を投与したところIL-6発現の増加が見られた。さらに同じ細胞を用いてToll like receptor (TLR)の下流分子で、IFNの上流にあたるIRF-3をSiRNAの手法を用いてノックダウンしたところ、IL-6の発現が増加した。一方同じくTLRの下流でIFNの上流にあたるIRF-7のノックダウンでは変化はなかった。以上から、IFNはIL-6を介して介してRAの病態を悪化させ、かつそれはIRF-3を介して調節されていると考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

これまで諸家により1型IFNとRAの関係について示唆する報告が散見されていたが、今後の新しい治療法に寄与する具体的な報告はなかった。本研究において1型IFNとIL-6の関連性が明らかとなり、IFNがIL-6の上流に影響を与えていると考えられた。すでにRAに対する治療薬としてIL-6の抗体製剤が市販されて久しいが、その上流にあたる1型IFNはIL-6を介して病態に影響を与えている可能性があり、これをさらに解明することにより新しい治療標的となる可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：Type 1 interferon (IFN) was highly expressed in synovia, articular cartilage, and blood from patients with rheumatoid arthritis (RA). In the cell experiments, administration of IFN- alpha or beta increased the expression of IL-6. Knock down of IRF-3, which is a downstream molecule of Toll like receptor (TLR) and upstream of IFN, increased the expression of IL-6, but it did not increase the expression of TNF. In contrast, knockdown of IRF-7, which is also downstream of TLR and upstream of IFN, did not affect them. Collectively, it was speculated that induction of IL-6 by IFN might be regulated by IRF3 and IFN might aggravate disease activity of rheumatoid arthritis via inducing interleukin-6.

研究分野：医歯薬学

キーワード：関節リウマチ 1型インターフェロン インターロイキン6 IRF-3

1. 研究開始当初の背景

関節リウマチ(以下 RA)に対する薬物治療の進歩は目覚ましい一方で、生物学的製剤が世に出始めた当初に大いに期待された、いわゆる drug free 寛解が得られる患者は現在でもごく少数にとどまっている。RA の治癒を阻害する因子はもちろんいまだに不明であるが、われわれはその候補の一つとして、1型インターフェロン(IFN)に注目した。

自己免疫疾患と1型 IFN との関係であるが、これまで全身性エリテマトーデス(SLE)の発症・増悪との関係について諸家により多数報告がなされ、すでに SLE に対しては1型 IFN を標的分子とする生物学的製剤(sifalimumab, rontalizumab)の臨床試験が行われていた。

一方、RA やシェーグレン症候群、強皮症など他の自己免疫性炎症性疾患との関連もこれまでに示唆されており、RA の一部の患者においては1型 IFN シグナルが病勢に関与しているという報告があるものの、確固たるデータはいまだ報告されていない。以上のような知見から、RA 治癒の一助となるような創薬を目指すべく、1型 IFN と炎症性サイトカインやそのシグナル伝達経路の関連について検索し、関節リウマチの病態における役割について検討することを目的とした。

2. 研究の目的

本研究の目的は1型 IFN と炎症性サイトカイン、あるいはそのシグナル伝達経路の関連の検討であり、その結果これまで明らかにされていない1型 IFN の RA に対する作用を明らかにすることである。具体的には以下の項目について明らかにする。

- (1) 1型 IFN の炎症性サイトカイン誘導ならびにその維持のメカニズム。
- (2) RA 疾患モデルまたは RA 患者における標本(血液、軟骨、滑膜など)における1型 IFN およびその上流・下流分子の発現の変化。とくにカギとなる分子の解明。
- (3) 受容体アンタゴニストや siRNA を用いた1型 IFN の抑制により RA 疾患モデルにおける病勢の抑制ができるかどうか。

3. 研究の方法

(1) cell line ならびに患者検体を用いた生化学的検討による1)1型 IFN ならびにその上・下流シグナル分子の発現の定量、2)Toll 様受容体アゴニスト添加に対する1型 IFN ならびに関連分子発現の変化の検討。

(2) 疾患モデルにおける1型 IFN ならびに関連分子の抑制に伴う炎症性サイトカインならびにその上流シグナルの変化の検討。

以上による1型 IFN および関連分子の RA の病態形成・維持に関する役割の解明と治療標的分子としての可能性を探索する。

4. 研究成果

(1) 関節手術時に関節液と血液を RA または変形性関節症(OA)の患者から採取し(各 n = 10)、IFN- α と IFN- β の濃度を測定した。術前の RA に対する投薬内容ならびに血液検査所見(C反応性タンパク質(CRP)、赤血球沈降速度(ESR)、リウマチ因子(RF)、ヘモグロビン、血小板)と、関節液または血液中の IFN 量との相関を調べた。その結果、RA 患者のサンプルからは IFN- α と IFN- β の両方の発現が認められたが、OA 患者のサンプルからは検出されなかった(図1)。IFN- α の方が よりも濃度が高い傾向にあった。

重回帰分析により、RF は関節液および血液中の IFN 濃度と相関がみられたが、他のマーカーは有意な関連はなかった(表1, p<0.05)。また RA の投薬内容と IFN の発現には相関はみられなかった。

図 1

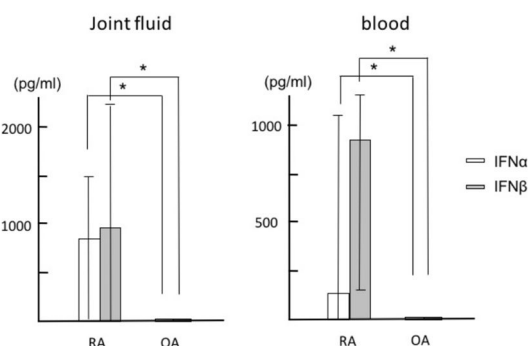


表 1

	IFN α blood	IFN α joint	IFN β blood	IFN β joint
CRP	0.9557	0.8561	0.6946	0.8469
ESR	0.3652	0.8836	0.2931	0.8989
Hb	0.7421	0.3491	0.7444	0.3426
RF	0.0213*	0.00485*	0.7906	0.00453*
WBC	0.0269*	0.211	0.0541	0.1823

(2) RA 患者 (n = 4) から手術時に関節軟骨ならびに滑膜を採取し、それらをもとに軟骨細胞および滑膜細胞を継代培養したものを使用した。IFN- α または IFN- β を添加したのち、TNF- α と IL-6 の発現量を real time PCR で測定したところ、TNF- α より IL-6 の発現がより増加していた (図 2)。また、IRF-3 または IRF-7 を標的とする siRNA を用いてこれらの細胞にノックダウンを行い、IFN- α または β を添加すると、IRF-3 をノックダウンした群で対照群ならびに IRF-7 のノックダウン群と比べ IL-6 の発現が有意に増加していた (図 3)。これらの結果から、1 型 IFN は IL-6 を誘導し RA の病態に関与し、さらにこの誘導の調節は IRF-7 ではなく IRF-3 を介して行われていると考えられた。

図 2

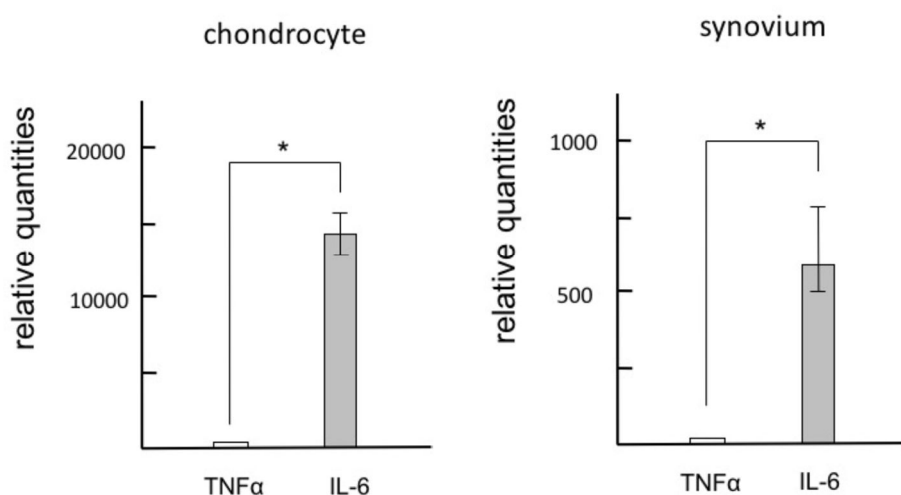
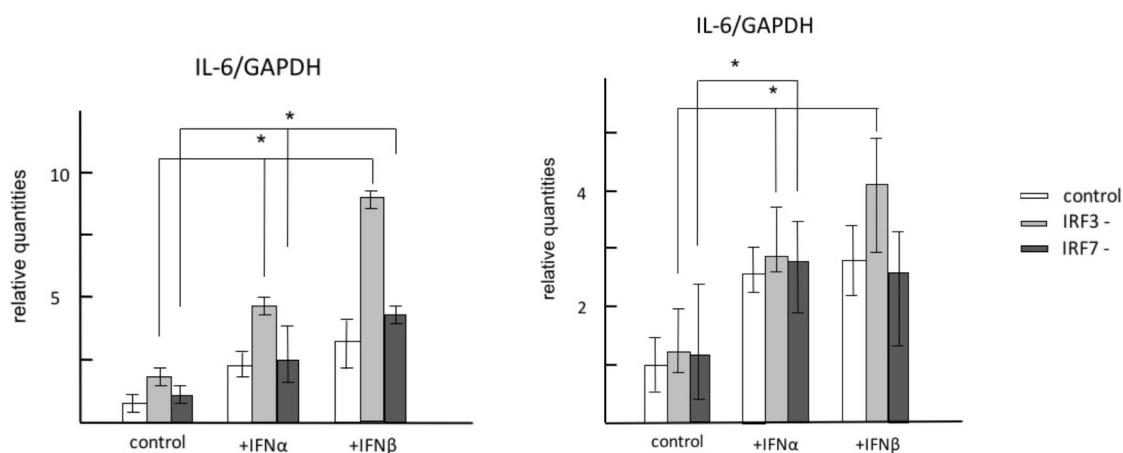


図 3 左：軟骨細胞、右：滑膜細胞



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 2件）

1. 発表者名 Masanori Nakayama, Yu Sakuma, Koichiro Yano, Yasuo Niki, Katsunori Ikari
2. 発表標題 Type 1 interferon regulates the disease activity of rheumatoid arthritis by inducing interleukin-6
3. 学会等名 19th Asia Pacific League of Associations for Rheumatology Congress (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Masanori Nakayama, Yu Sakuma, Koichiro Yano, Yasuo Niki, Katsunori Ikari
2. 発表標題 Type I interferon is highly expressed in synovial fluid and joint cartilage of rheumatoid arthritis and regulates the disease activity of rheumatoid arthritis by inducing interleukin-6
3. 学会等名 Orthopaedic Research Society 2018 Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2018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