

令和 3 年 6 月 24 日現在

機関番号：21601

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2020

課題番号：17K09981

研究課題名(和文) 自己炎症バイオマーカーによるリウマチ性疾患の新たな分類と治療法の確立

研究課題名(英文) Autoinflammatory biomarker for the new classification of rheumatic disease and identification of therapeutic target

研究代表者

右田 清志 (Migita, Kiyoshi)

福島県立医科大学・医学部・教授

研究者番号：60264214

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)：血清CIRP濃度はAOSDの炎症病態や疾患活動性を反映しており、これらの結果からCIRPはAOSDのバイオマーカーとして有用であると考えられた。またCIRPはインフラソームのプライミングを介しインフラソームを活性化し、IL-1を誘導することよりCIRPはAOSDの病態形成に関与し、NLRP3インフラソームを介した自然免疫の活性化に寄与している可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ストレス分子であるCIRPがインフラソームの活性化分子であることを世界で初めて証明した。さらに血中のCIRPが自己炎症性疾患であるAOSDで特異的に増加しており、疾患活動性と相関することを明らかにし、AOSDのバイオマーカーであると同時に、AOSDの治療標的になり得ることを明らかにした。

研究成果の概要(英文)：Cold inducible RNA-binding protein (CIRP) belongs to a family of cold-shock proteins that respond to cellular stress and has been identified as danger-associated molecular patterns (DAMPs) that trigger the inflammatory response. The aim of this study is to investigate the clinical significance of serum CIRP levels in Adult Still's disease (AOSD). Serum samples were obtained from 42 patients with active AOSD. Serum levels of CIRP were determined using enzyme-linked immunosorbent assay. Serum CIRP levels were significantly higher in patients with AOSD compared with patients with RA. There was a significant positive correlation between serum CIRP levels and AOSD disease activity score (Pouchet's score). Monosodium urate (MSU) stimulation induced IL-1 secretion from CIRP-primed neutrophils in a dose-dependent manner. These results suggest that CIRP may play a significant role in the pathophysiology of AOSD and could be a potential biomarker for monitoring the disease activity of AOSD.

研究分野：臨床免疫学

キーワード：自己炎症 IL-1 インフラソーム 成人発症スチル病

## 1. 研究開始当初の背景

自己炎症の病態の中心であるインフラマソームの活性化にはトリガリングと活性化の 2 つのステップが重要であり、このトリガリングに DAMPs などの生体内のストレス分子が関与している。Cold-inducible RNA-binding protein (CIRP)は Cold shock proteins として知られ、寒冷刺激や低体温、低酸素など種々のストレス因子で発現が亢進する。近年では CIRP が DAMP として作用し、NLRP3 インフラマソームを介した炎症性病態を増幅するなど自然免疫との関与が報告されている。

## 2. 研究の目的

成人発症スチル病(AOSD)は全身性炎症性疾患で、DAMPs による自然免疫系の活性化が、ASD の自己炎症が病態に関与すると考えられている。自己炎症バイオマーカーによるリウマチ性疾患の分析・診断法の確立のため、代表的な自己炎症疾患である成人発症スチル病(AOSD)に焦点を当て自己炎症バイオマーカーを探索するために、AOSD 患者の治療前の血清を用いて CIRP が自己炎症性疾患のバイオマーカーになり得るか、さらに AOSD の炎症病態に関与するか検討した。

## 3. 研究の方法

成人発症スチル病 (AOSD)患者 42 名、関節リウマチ (RA) 患者 50 名、健常人 15 名を対象に血清中の CIRP を ELISA 法で測定した。また、磁気細胞分離法で AOSD 患者の CD14 陽性単球を分離し Western-blotting で細胞質の CIRP の発現を確認した。また CIRP にインフラマソームを活性化させる作用があるか明らかにするため、好中球を用い、NLRP3 インフラマソームの活性化を検討した。

## 4. 研究成果

健常人・関節リウマチ患者と比較して AOSD 患者で血清中の CIRP は有意に高かった (AOSD: median: 9.6 ng/mL, IQR [5.7–14.4] versus RA: 3.2 ng/mL, IQR [1.9–3.8];  $p < 0.001$ )。CIRP は Ferritin と有意な正の相関を示し ( $r=0.47$ ,  $p=0.002$ )、疾患活動性 (Pouchot 's score) ( $r=0.45$ ,  $p=0.0025$ ) とも有意な正の相関を示した。責任サイトカインである IL-18 ( $r=0.33$ ,  $p=0.03$ ) とも有意な正の相関を認めた。CD14 陽性単球で、細胞質分画の CIRP の発現は亢進していた。好中球を CIRP でプライミングし、尿酸結晶で刺激するとカスパーゼ 1 が活性化され、活性型 IL-1 が産生されることにより、NLRP3 インフラマソームの活性化が生じていることが示された。

血清中の CIRP は AOSD で特異的に上昇しており、自己炎症性疾患の層別化に有用な自己炎症バイオマーカーであることを明らかにした。CIRP は AOSD の炎症病態や疾患活動性を反映しており、これらの結果から CIRP は AOSD のバイオマーカーとして有用であると考えられた。CIRP はインフラマソームのプライミングを介しインフラマソームを活性化し、IL-1 を誘導することが示された。以上の結果より CIRP は自己炎症性疾患の病態形成に関

与し、NLRP3 インフラマソームを介した自然免疫の活性化に寄与している可能性が示唆された。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Fujita Y, Matsuoka N, Temmoku J, Furuya MY, Asano T, Sato S, Kobayashi H, Watanabe H, Suzuki E, Urano T, Kozuru H, Yatsuhashi H, Koga T, Kawakami A, Migita K.	4. 巻 21(1)
2. 論文標題 Hydroxychloroquine inhibits IL-1 production from amyloid-stimulated human neutrophils.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Arthritis Res Ther.	6. 最初と最後の頁 250-250
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13075-019-2040-6	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 -
1. 著者名 Temmoku J, Fujita Y, Matsuoka N, Urano T, Furuya MY, Asano T, Sato S, Matsumoto H, Watanabe H, Kozuru H, Yatsuhashi H, Kawakami A, Migita K.	4. 巻 30
2. 論文標題 Uric acid-mediated inflammasome activation in IL-6 primed innate immune cells is regulated by baricitinib.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Mod Rheumatol.	6. 最初と最後の頁 1-6
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/14397595.2020.1740410	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 -
1. 著者名 Yashiro M, Furukawa H, Asano T, Sato S, Kobayashi H, Watanabe H, Suzuki E, Nakamura T, Koga T, Shimizu T, Umeda M, Nonaka F, Ueki Y, Eguchi K, Kawakami A, Migita K.	4. 巻 97(49)
2. 論文標題 Serum amyloid A1 (SAA1) gene polymorphisms in Japanese patients with adult-onset Still's disease.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Medicine (Baltimore)	6. 最初と最後の頁 e13394
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/MD.00000000000013394	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 -
1. 著者名 Koga T, Migita K, Sato T, Sato S, Umeda M, Nonaka F, Fukui S, Kawashiri SY, Iwamoto N, Ichinose K, Tamai M, Nakamura H, Origuchi T, Ueki Y, Masumoto J, Agematsu K, Yachie A, Yoshiura KI, Eguchi K, Kawakami A.	4. 巻 57(4)
2. 論文標題 MicroRNA-204-3p inhibits lipopolysaccharide-induced cytokines in familial Mediterranean fever via the phosphoinositide 3-kinase pathway.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Rheumatology (Oxford)	6. 最初と最後の頁 718-26
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/rheumatology/kex451	査読の有無 無
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 Koga T, Kawashiri SY, Migita K, Sato S, Umeda M, Fukui S, Nishino A, Nonaka F, Iwamoto N, Ichinose K, Tamai M, Nakamura H, Origuchi T, Ueki Y, Masumoto J, Agematsu K, Yachie A, Eguchi K, Kawakami A.	4. 巻 [Epub ahead of print]
2. 論文標題 Comparison of serum inflammatory cytokine concentrations in familial Mediterranean fever and rheumatoid arthritis patients.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Scand J Rheumatol	6. 最初と最後の頁 ahead of print
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/03009742.2017.1363281	査読の有無 無
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 -

〔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	浦野 健 (Urano Takeshi) (70293701)	島根大学・学術研究院医学・看護学系・教授  (15201)	
研究分担者	川上 純 (Kawakami Atushi) (90325639)	長崎大学・医歯薬学総合研究科(医学系)・教授  (17301)	

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
---------	---------