

令和 3 年 6 月 25 日現在

機関番号：22701

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2019～2020

課題番号：19K23847

研究課題名（和文）全身性エリテマトーデスのB細胞機能異常におけるTRIM21の機能解析

研究課題名（英文）The role of TRIM21 in B cell Abnormalities with Systemic Lupus Erythematosus

研究代表者

國下 洋輔（KUNISHITA, Yosuke）

横浜市立大学・医学研究科・客員研究員

研究者番号：30849972

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,200,000円

研究成果の概要（和文）：抗TRIM21抗体陽性SLE患者では、健常者や抗TRIM21抗体陰性SLE患者と比較して、血清中のインターフェロン- γ 、IgG1、IgAの濃度が有意に高く、抗TRIM21抗体陽性SLE患者の特徴として、 γ 型インターフェロンの産生亢進やB細胞機能の活性化がより高度であることが示唆された。抗TRIM21抗体陽性SLE患者由来PBMCにおけるTRIM21の蛋白発現量は抗TRIM21抗体陰性SLE患者と比較し、有意に低下しており、抗TRIM21抗体とTRIM21発現レベル低下の関連が示唆され、このことがTRIM21機能低下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

炎症性サイトカインや免疫グロブリンの血清レベル、TRIM21の発現は、治療介入によって変化する可能性があり、先行研究の知見を正確に検証するために、本研究は、SLEの治療前の血清と細胞を用いて行っており、非常に有意義なものとなった。本研究によって、抗TRIM21抗体はSLEにおけるI型インターフェロンの過剰産生とB細胞の過剰活性化に関連しており、その原因として、TRIM21の機能障害が存在する可能性が示唆された。抗TRIM21抗体は、SLEの病態において、 γ 型インターフェロンの過剰産生やB細胞の活性化により依存しているSLE患者の治療標的や新規バイオマーカーとなる可能性が示唆された。

研究成果の概要（英文）：TRIM21 is a member of the tripartite motif family proteins and is one of the autoantigens which react with anti-SS-A antibody (Ab) present in sera of patients with systemic lupus erythematosus (SLE) and Sjogren's syndrome. Previous studies have shown that TRIM21 dysfunction promotes aberrant B-cell differentiation and Ab production in SLE, and anti-TRIM21 Ab may be related to the TRIM21 dysfunction in human SLE pathogenesis. In this study, we examined the relationship between anti-TRIM21 Ab and clinical and immunological characteristics in SLE patients. The serum levels of interferon (IFN)- γ were significantly higher in patients with anti-TRIM21 Ab as compared with those without. The levels of IgG1 and IgA were significantly higher in SLE patients with anti-TRIM21 Ab as compared with those without. The PBMCs of patients with anti-TRIM21 Ab showed a significantly higher expression of TRIM21 protein as compared with those without.

研究分野：免疫学

キーワード：TRIM21 全身性エリテマトーデス 抗TRIM21抗体 B細胞 抗体産生 γ 型インターフェロン

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

全身性エリテマトーデス(SLE)は、様々な自己抗体が産生され、諸臓器に炎症を来す全身性自己免疫疾患であり、個々の症例で多彩な病型を示すことから、ターゲットを絞った分子標的治療薬の開発が滞っている。SLEの重要な病態として、B細胞の過剰な活性化による抗体産生があり、近年、B細胞をターゲットとした分子標的治療薬が開発されているが、その効果は限定的で、最適化医療が求められている。TRIM21はSLEで認められる自己抗体の対応抗原であり、研究代表者が行った先行研究により、TRIM21欠失SLEモデルマウスでは、IRF5の発現増加によりB細胞の過剰な活性化が起こることが明らかとなった。さらに抗TRIM21抗体を持つSLEでは、B細胞の過剰な活性化が起こり、TRIM21の機能不全が生じている可能性が示唆された。

2. 研究の目的

本研究は、TRIM21の発現と抗TRIM21抗体との関連、抗TRIM21抗体をもつSLE患者の臨床的特徴を明らかにすることで、SLEの新規治療標的としてのTRIM21の可能性とB細胞機能異常のバイオマーカーとしての抗TRIM21抗体の有用性を検討することを目的とした。

3. 研究の方法

本研究では、SLE患者における抗TRIM21抗体とTRIM21機能、B細胞の関連を検討するために、未治療のSLE患者の血清および末梢血単核球(PBMC)を用いて、サイトカインおよび免疫グロブリン産生やTRIM21の蛋白発現量を評価した。

4. 研究成果

抗TRIM21抗体陽性SLE患者では、健常者や抗TRIM21抗体陰性SLE患者と比較して、血清中のインターフェロン- α 、IgG1、IgAの濃度が有意に高く、抗TRIM21抗体陽性SLE患者の特徴として、I型インターフェロンの産生亢進やB細胞機能の活性化がより高度であることが示唆された(図1、図2)。

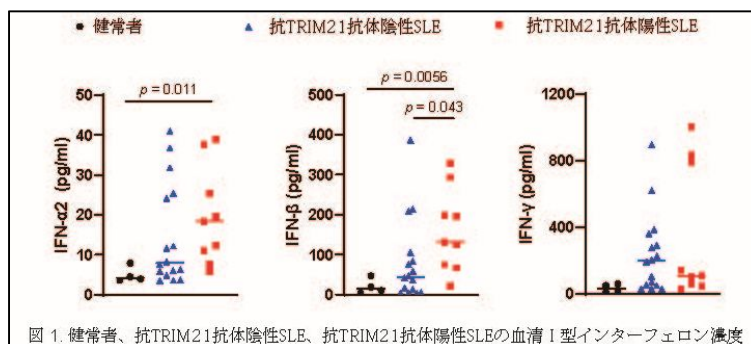


図1. 健常者、抗TRIM21抗体陰性SLE、抗TRIM21抗体陽性SLEの血清I型インターフェロン濃度

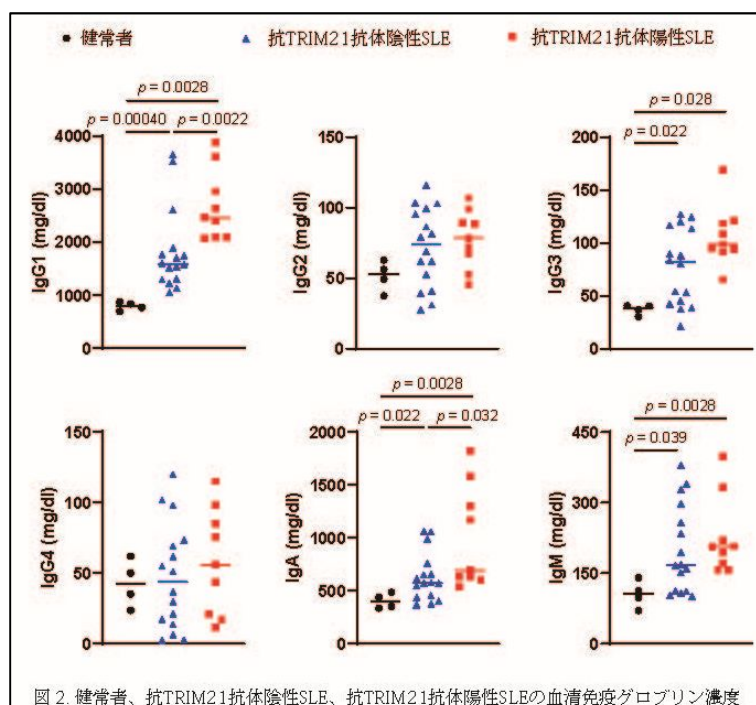
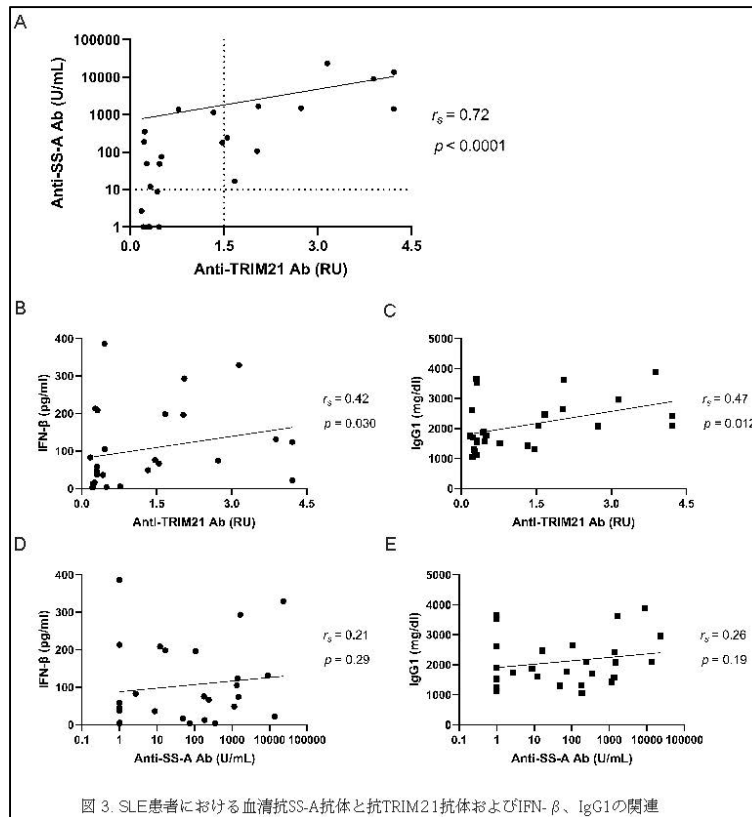
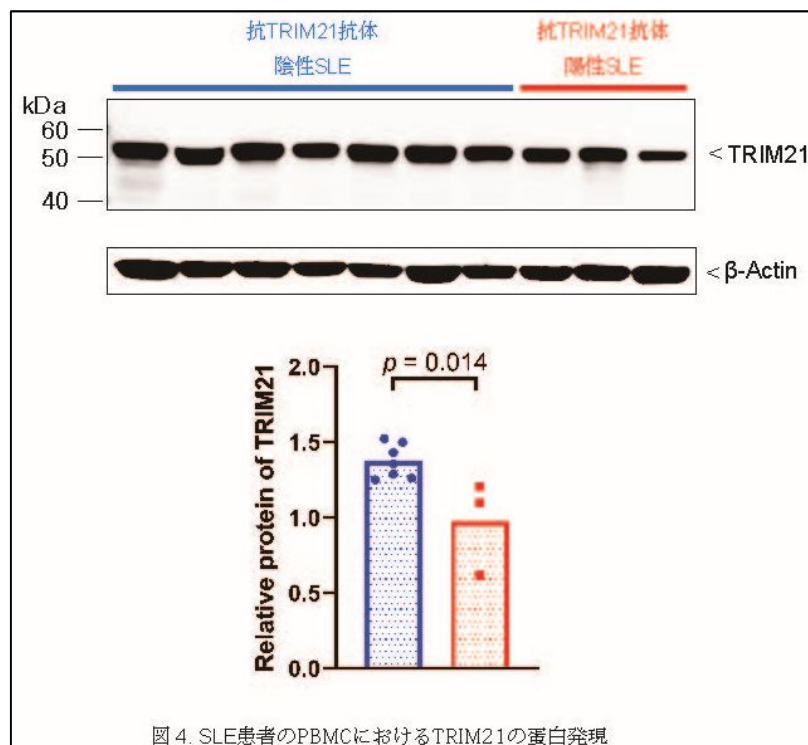


図2. 健常者、抗TRIM21抗体陰性SLE、抗TRIM21抗体陽性SLEの血清免疫グロブリン濃度

また、TRIM21 が抗 SS-A 抗体の対応抗原であることから、抗 TRIM21 抗体陰性 SLE 患者と比較し、抗 TRIM21 抗体陽性 SLE 患者において、抗 TRIM21 抗体以外に抗 SS-A 抗体も有意に陽性率が高く、抗 TRIM21 抗体価と抗 SS-A 抗体価は有意に正の相関を示した。ただし、本研究において見出された、抗 TRIM21 抗体価とインターフェロン や IgG1 産生亢進の相関性は、抗 SS-A 抗体価とは有意に相関せず、抗 SS-A 抗体ではなく、抗 TRIM21 抗体を評価することの重要性が示された (図 3)。



また、抗 TRIM21 抗体陽性 SLE 患者由来 PBMC における TRIM21 の蛋白発現量は抗 TRIM21 抗体陰性 SLE 患者と比較し、有意に低下しており、抗 TRIM21 抗体と TRIM21 発現レベル低下の関連が示唆され、このことが TRIM21 機能低下に寄与している可能性が示唆された (図 4)。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Kunishita Yosuke, Yoshimi Ryusuke, Kamiyama Reikou, Kishimoto Daiga, Yoshida Koji, Hashimoto Eijin, Komiya Takaaki, Sakurai Natsuki, Sugiyama Yumiko, Kirino Yohei, Ozato Keiko, Nakajima Hideaki	4. 巻 11
2. 論文標題 TRIM21 Dysfunction Enhances Aberrant B-Cell Differentiation in Autoimmune Pathogenesis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Frontiers in Immunology	6. 最初と最後の頁 1, 19
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3389/fimmu.2020.00098	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2件（うち招待講演 0件/うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Yosuke Kunishita, Ryusuke Yoshimi, Reikou Kamiyama, Daiga Kishimoto, Koji Yoshida, Eijin Hashimoto, Yumiko Sugiyama, Takaaki Komiya, Yohei Kirino, Hideaki Nakajima
2. 発表標題 Dysfunction of Trim21 promotes aberrant plasmablasts differentiation in B cells of systemic lupus erythematosus due to the reduction of TRIM21-mediated ubiquitylation of IRF5 protein.
3. 学会等名 the American College of Rheumatology 's 2019 annual meeting（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 國下洋輔、吉見竜介、鈴木直樹、飯塚友紀、三橋正季、小宮孝章、櫻井菜月、杉山裕美子、桐野洋平、長岡章平、中島秀明
2. 発表標題 全身性エリテマトーデスにおいて抗TRIM21抗体はTRIM21機能不全及びB細胞機能異常と関連する
3. 学会等名 第48回 日本臨床免疫学会総会
4. 発表年 2020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
---------------------------	-----------------------	----

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