

平成 28 年 6 月 6 日現在

機関番号：82611

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2014～2015

課題番号：26860679

研究課題名(和文) インフラマソームに着目した封入体筋炎の病態解明と治療法開発

研究課題名(英文) Inflammasomes in the pathogenesis of inclusion body myositis

研究代表者

漆葉 章典 (Uruha, Akinori)

国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター・トランスレーショナル・メディカルセンターゲノム診療開発部・研究員

研究者番号：70635078

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は封入体筋炎の病態形成におけるインフラマソームの特異的関与を明らかにすることを目的とする。封入体筋炎患者の生検凍結筋を用いて、インフラマソーム関連タンパク質(ASC、NLRP3)の発現を免疫組織化学で解析したところ、筋線維(筋細胞)上での過剰発現が観察された。一方、他の一部の筋疾患(皮膚筋炎、多発筋炎、筋ジストロフィ)においても類似の結果があり封入体筋炎に対する特異性を結論付けるには至っていない。

研究成果の概要(英文)：This study aimed to elucidate if inflammasomes were specifically involved with the pathogenesis of inclusion body myositis. Inflammasome-associated proteins (ASC and NLRP3) frozen biopsied muscle samples were immunohistochemically analyzed. In inclusion body myositis, overexpression of the proteins were observed. Meanwhile, also in other muscle diseases including dermatomyositis, polymyositis, and muscular dystrophies, similar findings were occasionally seen. These results suggest that inflammasomes might be associated with the pathogenesis of inclusion body myositis but the overexpression would not be specific.

研究分野：筋疾患学(筋炎)

キーワード：封入体筋炎 インフラマソーム

1. 研究開始当初の背景

封入体筋炎 (IBM) は最も頻度の高い高齢発症の筋疾患だが、治療法は確立されておらず、病態もいまだ解明されていない。IBM 患者骨格筋病理では CD8 陽性 T 細胞浸潤などの炎症所見に加え、神経変性疾患のアルツハイマー病で見られるようなアミロイド やタウ/リン酸化タウなどといった異常タンパク質が筋線維内に蓄積する変性所見が観られることが特徴である。しかし両者の関連は不明である。

マウス脳ミクログリアにおいて、アミロイド がインフラマソームの活性化を介して炎症性サイトカイン (インターフェロン 1) を分泌させることが報告されている (Nat Immunol 2008)。本研究申請者はこの報告から着想を得て、IBM 患者の筋線維 (筋細胞) 内においてアミロイド がインフラマソームの活性化を介してインターフェロン 1 などのサイトカインを産生させ炎症細胞浸潤を引き起こすという仮説を立てた。

2. 研究の目的

IBM の病態形成におけるインフラマソームの特異的な関与を明らかにする。

3. 研究の方法

IBM 患者凍結骨格筋中のインフラマソーム構成タンパク質 (ASC、NLRP3) の発現を免疫組織化学的に解析した。インフラマソーム発現の特異性を評価するために、他の炎症性筋疾患 (皮膚筋炎、多発筋炎) 筋ジストロフィー (デュシャンヌ型筋ジストロフィー、ジスフェルリノパチー) 先天性ミオパチー (ネマリンミオパチー) と比較した。また IBM の誘因の一つとして C 型肝炎ウイルス (HCV) 感染症があるが、HCV 既感染の有無とインフラマ

ソーム発現の相関を観るため、HCV 陽性例・陰性例に分けて解析した。

またインフラマソームによって産生が誘導されるインターフェロン 1 を中心とした血中サイトカイン動態を知るために、各種サイトカイン血漿濃度を解析した。

4. 研究の成果

インフラマソーム構成タンパク質 (ASC、NLRP3) の免疫組織化学的解析では、IBM 患者骨格筋細胞上での発現が観察された。一方、ネマリンミオパチーを除く、他疾患の凍結筋組織でもそれらの発現が観られ、IBM に特異的な現象と結論づけるには至らなかった。また HCV 感染の有無とインフラマソーム発現に明らかな相関は見られなかった。血漿サイトカインの解析でも、インフラマソーム関連サイトカインは他の炎症性筋疾患でも上昇し、有意差は認められなかった。

サイトカイン解析の過程で、IP-10 (CXCL10) とよばれるサイトカインが炎症性筋疾患と非炎症性筋疾患との鑑別に有用であることを見出した (感度 91%、特異度 90%)。

< 引用文献 >

Halle A, Hornung V, Petzold GC, et al. The NALP3 inflammasome is involved in the innate immune response to amyloid-beta. Nat Immunol 2008; 9(8):857-65.

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕 (計2件)

Uruha A, Noguchi S, Hayashi YK, Tsuburaya RS, Yonekawa T, Nonaka I, Nishino

I. Hepatitis C virus infection in inclusion body myositis: A case-control study.

Neurology 2016; 査読有、86(3):211-7

DOI: [10.1212/WNL.0000000000002291](https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002291)

Uruha A, Noguchi S, Sato W, Nishimura H, Mitsunashi S, Yamamura T, Nishino I.

Plasma IP-10 level distinguishes

inflammatory myopathy. Neurology 2015; 査

読有、85(3):293-4

DOI: [10.1212/WNL.0000000000001767](https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000001767)

〔学会発表〕(計6件)

Uruha A, Noguchi S, Sato W, Nishimura H, Mitsunashi S, Yamamura T, Nishino I:

Plasma IP-10 level distinguishes

inflammatory myopathy. 20th International

Congress of the World Muscle Society,

Brighton, UK (Brighton Dome), 10.2, 2015

(9.30-10.4)

漆葉章典: Plasma IP-10 level

distinguishes inflammatory myopathy. 第7

回筋炎ワークショップ,新宿(京王プラザホテル),

9.12, 2015

漆葉章典, 野口悟, 佐藤和貴郎, 西村洋

昭, 三橋里美, 山村隆, 西野一三: 血漿IP-10

で炎症性筋疾患と非炎症性筋疾患を鑑別でき

る. 第一回日本筋学会学術集会, 小平(国立精神・

神経医療研究センター), 8.8, 2015

Uruha A, Noguchi S, Mitsunashi S, Sato W, Yamamura T, Nishimura H, Nishino I:

Plasma IP-10 level distinguishes

inflammatory myopathy. 第56回日本神経学

会学術大会,新潟(朱鷺メッセ・新潟コンベンションセンター), 5.22,2015(5.20-5.23)

Uruha A, Noguchi S, Hayashi YK, Nonaka I, Nishino I. High prevalence of hepatitis

C virus infection in a Japanese inclusion body myositis cohort. 2014 American

College of Rheumatology (ACR)/Association of Rheumatology Health Professionals

(ARHP) Annual Meeting, Boston, US (Boston Convention and Exhibition Center),

11.14-11.19, 2014

漆葉章典,野口悟,林由起子,埜中征哉,

西野一三:C型肝炎ウイルス感染は封入体筋炎

で高頻度である. 第19回日本神経感染症学会

総会学術集会・第26回日本神経免疫学会学術

集会合同学術集会,金沢市(金沢歌劇座),

9.4-9.6, 2014

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計1件)

名称:炎症性筋疾患鑑別マーカー及びそれを用いた炎症性筋疾患と非炎症性筋疾患の鑑別

方法

発明者:西野一三,漆葉章典,山村隆

権利者:同上

種類:特許

番号:特願2015-031517

出願年月日:2015年2月20日

国内外の別:国内

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 なし

6．研究組織

(1)研究代表者

漆葉章典 (URUHA, Akinori)

国立精神・神経医療研究センター メディカル・ゲノムセンター ゲノム診療開発部・流動研究員

研究者番号：70563078

(2)研究分担者

()

研究者番号：

(3)連携研究者

()

研究者番号：