

「炎症の慢性化機構の解明と制御に向けた基盤技術の創出」
平成 23 年度採択研究代表者

H25 年度
実績報告

安友 康二

徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部
教授

稀少遺伝性炎症疾患の原因遺伝子同定に基づく炎症制御法の開発

§ 1. 研究実施体制

(1)「安友」グループ

- 1 研究代表者: 安友康二 (徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部、教授)
- 2 研究項目
 - ・JASL の炎症誘導機構の解析
 - ・家族性寒冷蕁麻疹の原因遺伝子同定研究
 - ・家族性肺線維症の原因遺伝子同定研究
 - ・その他の家族性炎症性疾患のゲノム解析研究

(2)「西岡」グループ

- 1 主たる共同研究者: 西岡安彦 (徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部、教授)
- 2 研究項目
 - ・孤発で発症する家族性肺線維症のゲノム解析研究
 - ・肺線維症の病態解析

§ 2. 研究実施の概要

炎症病態は様々なヒト疾患の病態発症に関与していることが知られている。例えば、自己免疫疾患、アレルギー、悪性腫瘍、慢性感染症などの疾患群における炎症病態の寄与率は高く、その炎症病態の分子機構を明らかにする事は、それぞれの疾患に特異的な治療法を開発することに直結すると期待できる。炎症病態は、環境要因に加えて遺伝的要因がその発症や進展に関与すると考えられるが、未だヒト炎症病態に関わる遺伝的要因の全容は明らかではない。以上の背景から、本研究では、ヒト遺伝性炎症性疾患の原因遺伝子を見だしその機能解析を行うことで、ヒト炎症病態が形成され慢性化する分子メカニズムを解明することを目指している。

自己炎症性疾患は自己免疫応答や感染を伴わないにもかかわらず炎症病態が発症する疾患群として定義される。我々は、日本人の2つの近親婚家系に発症する部分脂肪萎縮を伴う自己炎症性疾患(JASL)の遺伝解析により、JASLは免疫プロテアソームの構成分子である $\beta 5i$ の変異が原因であることを見いだした。 $\beta 5i$ が適切に発現調節されることが炎症応答の制御に重要であると考えられることから、 $\beta 5i$ の発現調節機構を解析し、平成24年度にはFarnesoid-X-Receptor (FXR)が $\beta 5i$ の転写を調節する事を見いだした。平成25年度には、FXR欠損マウスの肝臓・小腸では $\beta 5i$ の発現が低下していることを明らかにし、FXR欠損および $\beta 5i$ 欠損マウスでは、いずれもConA誘導性肝炎の感受性が高くなっており、FXRに依存した $\beta 5i$ の発現は肝臓の炎症応答に対して抑制的に働いていると考えられた。

$\beta 5i$ に変異があることにより、免疫プロテアソームの分子集合が障害されることを過去に報告した。平成25年度には、 $\beta 5i$ の変異は免疫プロテアソームだけではなく、intermediateプロテアソームの分子集合も阻害し、そのことにより細胞内のプロテアソーム総量が減少することを明らかにした。今後の解析が必要であるが、 $\beta 5i$ の変異による免疫プロテアソームとintermediateプロテアソームの両者の減少が炎症応答の誘導に関与していると示唆される。

家族性寒冷蕁麻疹の原因遺伝子としてFCAS4を発見した。変異FCAS4を過剰発現するトランスジェニックマウスではヒトと同様の寒冷刺激に依存した炎症とともに、慢性的に持続する皮膚を含む全身の炎症応答が観察された。その炎症応答には好中球の活性化が寄与していることも明らかにした。

家族性肺線維症の原因遺伝子としてIPF1の変異を平成24年度の研究で発見した。IPF1の変異によりIPF1の分泌が障害されていることを見いだした。野生型あるいは変異IPF1をA549細胞に過剰発現させ、細胞抽出液をNative PAGEで泳動した後にウエスタンブロット解析すると、変異IPF1は細胞内でaggregateを作っていることが観察され、それが細胞外へ分泌できない原因であると考えられた。

以上の研究を引き続き行い、ヒト炎症性疾患を引き起こしかつ慢性化させる経路を明らかにする事により、現在解析している家族性疾患だけではなくより頻度の高い多因子性炎症性疾患の原因解明やその治療法開発に結びつくと期待できる。

§ 3. 成果発表等

(3-1) 原著論文発表

論文詳細情報(国内)

1.青野純典, 岸昌美, 岡崎弘泰, 竹崎彰夫, 西岡安彦, “ブレオマイシン誘発肺線維症モデルにおける PDGF レセプター α , β 阻害抗体の抗線維化効果”, 分子呼吸器病, vol.17, No.1, pp.136-139, 2013.

論文詳細情報(国際)

1.Mitsubishi A, Goto H, Kuramoto T, Tabata S, Yukishige S, Abe S, Hanibuchi M, Kakiuchi S, Saijo A, Aono Y, Uehara H, Yano S, Ledford JG, Sone S, Nishioka Y, “Surfactant Protein A Suppresses Lung Cancer Progression by Regulating the Polarization of Tumor-associated Macrophages”, *Am J Pathol*, vol. 182, No. 5, pp.1843-1853, 2013. (DOI: 10.1016/j.ajpath.2013.01.030.)

2.Okamoto T, Miyazaki Y, Ogura T, Chida K, Kohno N, Kohno S, Taniguchi H, Akagawa S, Mochizuki Y, Yamauchi K, Takahashi H, Johkoh T, Homma S, Kishi K, Ikushima S, Konno S, Mishima M, Ohta K, Nishioka Y, Yoshimura N, Munakata M, Watanabe K, Miyashita Y, Inase N, “A Nationwide Epidemiological Survey of Chronic Hypersensitivity Pneumonitis in Japan”, *Respir Investig*. Vol. 51, No. 3, pp.191-199, 2013. (DOI: 10.1016/j.resinv.2013.03.004.)

3.Kinoshita K, Aono Y, Azuma M, Kishi J, Takezaki A, Kishi M, Makino H, Okazaki H, Uehara H, Izumi K, Sone S, Nishioka Y, “Antifibrotic Effects of Focal Adhesion Kinase Inhibitor in Bleomycin-induced Pulmonary Fibrosis in Mice”, *Am J Respir Cell Mol Biol*, vol. 49, No. 4, pp.536-543, 2013. (DOI: 10.1165/rcmb.2012-0277OC.)

4.Honjo A, Ogawa H, Azuma M, Tezuka T, Sone S, Biragyn A, Nishioka Y, “Targeted Reduction of CCR4+ Cells is Sufficient to Suppress Allergic Inflammation”, *Respir Investig*, vol. 51, No. 4, pp.241-249, 2013. (DOI: 10.1016/j.resinv.2013.04.007.)