

課題番号 : 28指2402
研究課題名 : アラーミンを介した自己免疫疾患の新規診断法および治療法の開発
主任研究者名 : 鈴木春巳
分担研究者名 : なし

キーワード : 自己免疫疾患、関節リウマチ、アラーミン

研究成果 : 我々はアミノ酸を tRNA に結合させる酵素であるアミノアリル tRNA 合成酵素 (シンテターゼ) 群が、新規のアラーミンとして自然免疫系を活性化することを偶然見出した。いくつかのシンテターゼはマクロファージに作用させると活性化し、炎症性サイトカインである IL-6 を産生すること、またこの自然免疫活性化はトール様受容体を介していることを明らかにした。アラーミンは炎症による細胞損傷によって細胞外に放出され更なる炎症を誘導することから、炎症応答の正のフィードバックループを形成して炎症の遷延化に関わっている可能性が考えられる。そこで、代表的な自己免疫性の慢性炎症疾患である関節リウマチに着目して、慢性炎症におけるシンテターゼ群の関与に関して検討を進めた。関節リウマチのマウスモデルであるコラーゲン誘導関節炎マウスを用いて、炎症とシンテターゼとの関連を検討したところ、関節炎症状の悪化と共に血清中に一部のシンテターゼが漏出してくることが示された。全てのシンテターゼ群を検討していないが、測定したなかでは漏出していないものも存在しており、特異性があることが示唆された。さらに、ヒトの関節リウマチ患者においても同様のシンテターゼの漏出が見られるかを臨床サンプルを用いて検討した。今のところまだ症例数は少ないが、同様に血清中に数種のシンテターゼの存在が確認された。すなわち、少なくともある種のシンテターゼは関節リウマチの新規の診断マーカーとして利用出来る可能性が明らかとなった。現在、全てのシンテターゼについて測定を進めており、どのシンテターゼが病態とよく相関するかを検討中である。

Subject No. : 28-2402

Title : Development of novel diagnostic method against autoimmune diseases by utilizing newly-found alarmin.

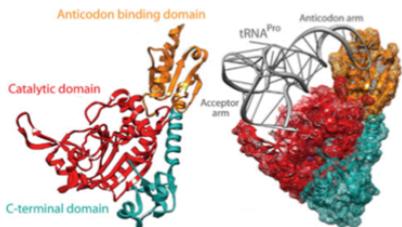
Researchers : Harumi Suzuki, Ph.D.

Key word : alarmin, autoimmune disease, chronic inflammation

Abstract : We found that aminoacyl-tRNA synthetases, which are the enzymes to ligate amino acid to the corresponding tRNA could function as alarmin to stimulate innate immune responses such as production of proinflammatory cytokines. Some of these synthetases were found to stimulate macrophages and dendritic cells to produce IL-6 in vitro. This stimulation was dependent on Toll like receptors, because MyD88 deficiency abrogated the cytokine responses. Alarmins are released from demolished cells and could induce additional inflammation of adjacent cells, therefore prolong and worsen inflammation by forming positive feedback loop. We hypothesized that these novel alarmins could be associated to the pathology of autoimmune diseases and also be involved in pathogenesis of the disease. To investigate association between synthetases and chronic inflammatory autoimmune diseases, we first focused on collagen-induced arthritis mouse model. Associated to severity of arthritis symptoms, some of the synthetases are detected by ELISA in their sera. There exist specificity, because some of the synthetases were not detected. Moreover, some synthetases were also detected in sera from human rheumatoid arthritis patients. These results indicated that certain synthetases are potential diagnostic marker for the diagnosis of rheumatoid arthritis. Currently, we are investigating all of the synthetases in the patients sera, to figure out which one would be strongly associated with severity of arthritis symptom.

アラミンを介した自己免疫疾患の新規診断法および治療法の開発

アミノアシルtRNA合成酵素(シンターゼ)

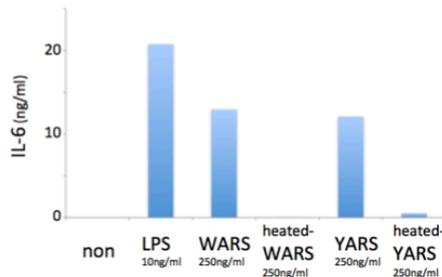
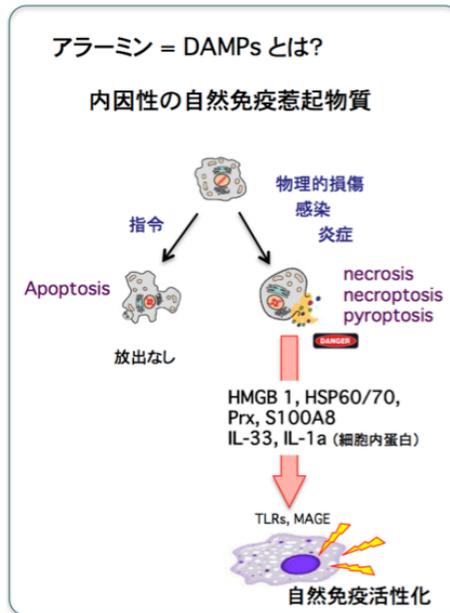


各tRNAにアミノ酸を特異的に結合させる酵素。全生物種、全細胞に存在。20種類、細胞質中に存在。ミトコンドリア型もある。

tRNA合成活性以外の生理活性

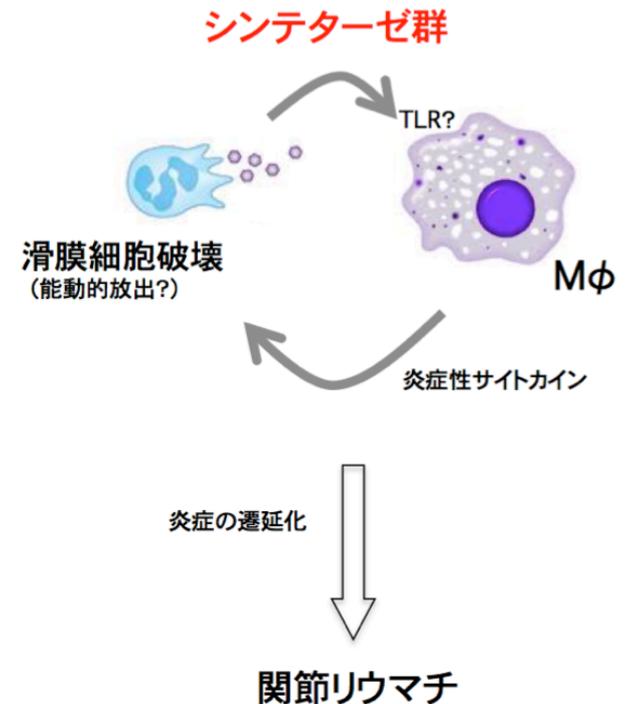
細胞外に放出されて(能動、受動的に)機能する場合もある

- Tyr-RS, Trp-RS = サイトカイン活性
- Tyr-RS, His-RS, Asn-RS, Ser-RS = ケモカイン活性
- Lys-RS = TNF刺激により能動的に細胞外に放出
- Lys-RS = MφにTNF産生誘導、炎症誘導、TLR2/4依存
- Gln-RS = アポトーシス阻害
- Met-RS = rRNA合成促進
- Glu-Pro-RS = 転写抑制因子複合体の成分



シンターゼは自然免疫を活性化する

関節リウマチの病態形成におけるアラミンの関与(作業仮説)



新規アラミンであるシンターゼ群が関節リウマチの病態に関与するか?

アラミンを介した自己免疫疾患の新規診断法および治療法の開発

達成状況

1. 自然免疫におけるシンテターゼ群の機能

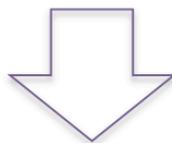
- ・数種のシンテターゼはマクロファージを活性化して炎症性サイトカインを産生する。
- ・熱処理で失活し、多くのシンテターゼが自然免疫賦活活性を持つ。

2. シグナル伝達の分子機構

- ・NFkB依存的に、IL-6、TNF α 等の炎症性サイトカインを産生する。
- ・マクロファージの活性化は、MyD88に依存する → TLRが認識に関与している。

3. 自己免疫疾患との関連

- ・コラーゲン誘導性関節炎マウスモデルにおいて、関節炎症状に呼応してLysシンテターゼ等が血清中に漏出する。
- ・関節リウマチ患者血清中に数種シンテターゼ蛋白が検出された。



関節リウマチの
新規治療標的？

シンテターゼ群は関節リウマチの新たな診断マーカーとなりうる!

研究発表及び特許取得報告について

課題番号： 28指2402

研究課題名： アラーミンを介した自己免疫疾患の新規診断法および治療法の開発

主任研究者名： 鈴木春巳

論文発表

論文タイトル	著者	掲載誌	掲載号	年
Human thymoproteasome variations influence CD8 T cell selection	Nitta T, Kochi Y, Muro R, Tomofuji Y, Okamura T, Murata S, Suzuki H, Sumida T, Yamamoto K, Takayanagi H	Science Immunol.	in press	2017
T cell activation RhoGTPase-activating protein (TAGAP) plays an important role in TH17 cell differentiation	Tamehiro N, Nishida K, Yanobu-Takanashi R, Goto M, Okamura T, Suzuki H	Immunol. Cell Biol.	doi:10.1038	2017
A Histone Methyltransferase ESET Is Critical for T Cell Development	Takikita S, Muro R, Takai T, Otsubo T, Kawamura YI, Dohi T, Oda H, Kitajima M, Oshima K, Hattori M, Endo TA, Toyoda T, Weis J, Shinkai Y, Suzuki H	J. Immunol	197	2016

学会発表

タイトル	発表者	学会名	場所	年月
Syk-mediated TCR signaling is required for $\gamma\delta$ T cell development and acquisition of proinflammatory potential	Muro R, Nitta T, Takayanagi H, Suzuki, H	International Kyoto T Cell Conference 2017	京都	2017年3月
The distinct roles of proximal TCR kinase regulate gdT cell development	Muro R, Nitta T, Takayanagi H, Suzuki, H	第45回日本免疫学会学術集会	那覇	2016年12月
NAD(P)H:quinone oxidoreductase (Nqo1) regulates irritant contact dermatitis through homeostasis of epidermal gd T cells	M Kitajima, A Kimura, H Suzuki	第45回日本免疫学会学術集会	那覇	2016年12月
Syk依存的TCRシグナルによるIL-17産生型 $\gamma\delta$ T細胞の分化制御	室 龍之介、新田 剛、鈴木春巳、高柳 広	日本リウマチ学会ベーシックリサーチカンファレンス	東京	2016年10月
The critical roles of RhoH for development of IL-17-producing $\gamma\delta$ T cell	Muro R, Nitta T, Tamehiro N, Oda H, Takayanagi H, Suzuki, H	Gamma/Delta T Cell Conference	London, UK	2016年6月
Differential requirement of ZAP/Syk kinases for the early development of gdT cells in the thymus	Muro R, Nitta T, Tamehiro N, Oda H, Kitajima M, Takayanagi H, Suzuki, H	ThymUS2016	Hawaii	2016年6月
Irritant contact dermatitis is regulated by antioxidative enzyme NAD(P)H:quinone oxidoreductase (Nqo1)	M Kitajima, A Kimura, H Suzuki	AAI Meeting	Seattle, USA	2016年5月
NAD(P)H:キノン酸化還元酵素1 (Nqo1)による炎症性および抑制性Th17細胞の分化バランス制御機構	木村彰宏、吉村昭彦、鈴木春巳	第26回KTCC	京都	2016年5月
TCRシグナルによるIL-17産生型gdT細胞の分化制御	室 龍之介、新田 剛、為広紀正、高柳 広、鈴木 春巳	第26回KTCC	京都	2016年5月

研究発表及び特許取得報告について

--	--	--	--	--

その他発表(雑誌、テレビ、ラジオ等)

タイトル	発表者	発表先	場所	年月日
該当なし				

特許取得状況について ※出願申請中のものは()記載のこと。

発明名称	登録番号	特許権者(申請者) (共願は全記載)	登録日(申請日)	出願国
該当なし				

※該当がない項目の欄には「該当なし」と記載のこと。

※主任研究者が班全員分の内容を記載のこ