

課題番号 : 29指1036

研究課題名 : 新規マーカー分子を利用した関節リウマチ治療における薬剤効果予測法の開発

主任研究者名 : 鈴木春巳

分担研究者名 : 金子礼志

キーワード : 自己免疫疾患、炎症、アラミン

研究成果 : センター病院膠原病内科を受診した関節リウマチ患者 31 名から血清を採取し、これら血清中における新規関節リウマチマーカー分子群である PrX 遺伝子群の 14 遺伝子産物量について ELISA を用いた濃度を測定した。その中で、PrXA, PrXC, PrXF, PrXL の 4 種の蛋白質が疾患症状と強く相関することが明らかとなった。その他にも、PrXG, PrXQ, PrXV は症状と弱く相関していた。いっぽう、PrXD, PrXR, PrXW の血清中量は健常人との間に有意差は認められなかった。PrX 遺伝子群は構造的に 1 型と 2 型に分類されるが、これら疾患との相関は構造上の分類とは無関係であった。これまでの結果により、PrXA, PrXC, PrXF, PrXL の 4 種に関しては、関節リウマチの新規の血清マーカーとして使用できる可能性が高いことが示唆された。現在、得られた結果の総合的な解析を進めている。連続して通院する患者症例数がまだ少なく、薬剤効果の予測はまだ難しいが、4 種の PrX 値が炎症とよい相関を示すことが示されたため、今後の症例数増加に従って結果が得られる見通しは明るいと考えている。

Subject No. : 29-1036

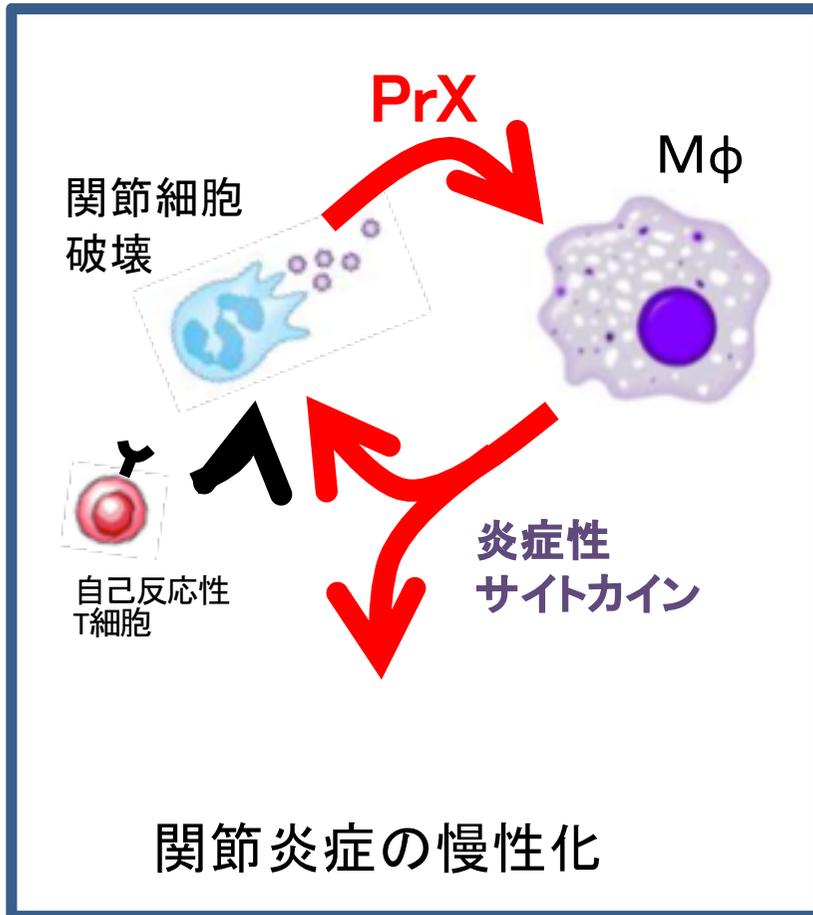
Title : Prediction of therapeutic effect of anti-RA drugs by novel serum markers

Researchers : Harumi Suzuki, Hiroshi Kaneko

Key word : Autoimmune disease, inflammation, alarmin

Abstract : We obtained 31 serum from RA patients in the NCGM, and analyzed the concentration of 14 PrX members by ELISA method. Among them, PrXA, PrxC, PrXF, and PrXL were well-corelated with RA symptom and inflammation marker, CRP. Additionally, PrXG, PrXQ, and PrXV showed weak corelation. On the other hand, concentration of serum PrXD, PrXR, and PrXW was not significantly different between RA patients and healthy volunteers. Therefore, we demonstrated that PrXA, PrxC, PrXF, and PrXL could be novel serum markers for Rheumatoid Arthritis. Precise analysis of these data is still ongoing.

## 炎症ループ仮説



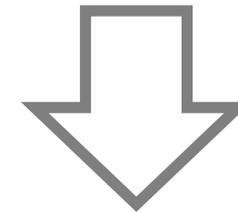
PrXはMφを活性化して炎症性サイトカインを放出させる

炎症応答によりPrXは細胞外へと放出される

関節炎モデルマウスで、PrXは血清中に漏出する

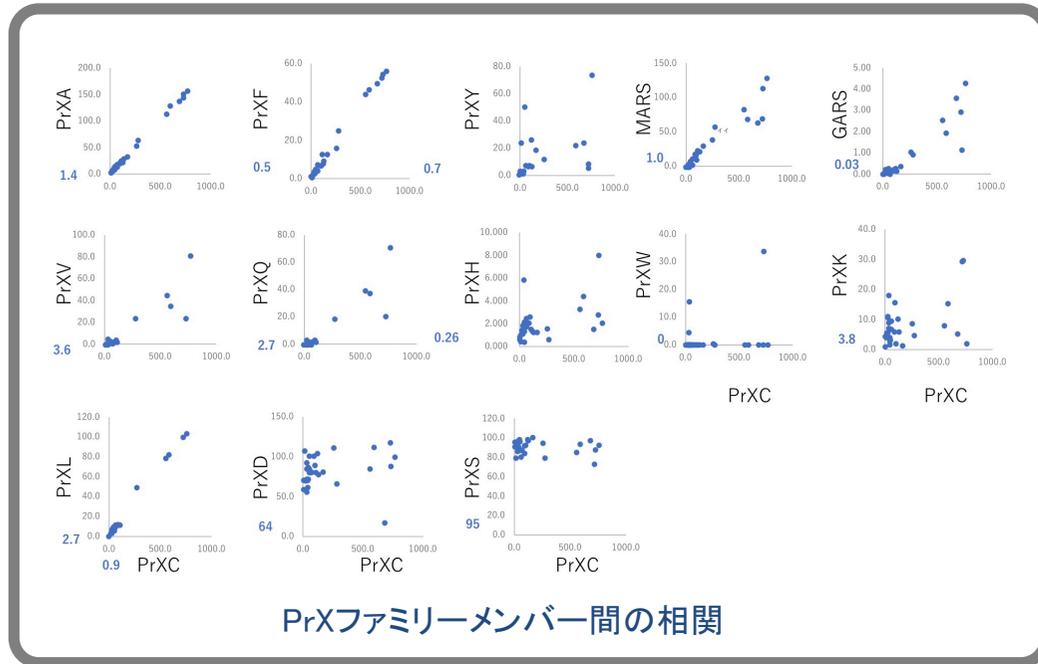
関節リウマチ患者の血清中にPrXが漏出している

**PrXは関節リウマチの病態形成に重要？**



- 16種あるPrXグループメンバーのどれが病態と関連しているか？
- 炎症マーカーとの相関、およびPrXメンバー間での相関は？
- 血清中PrX値により、薬剤効果の予測は可能か？(追跡実験)

# 29指1036 :新規マーカー分子を利用した関節リウマチ治療における薬剤効果予測法の開発

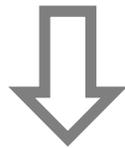


## PrXメンバー間の相関関係

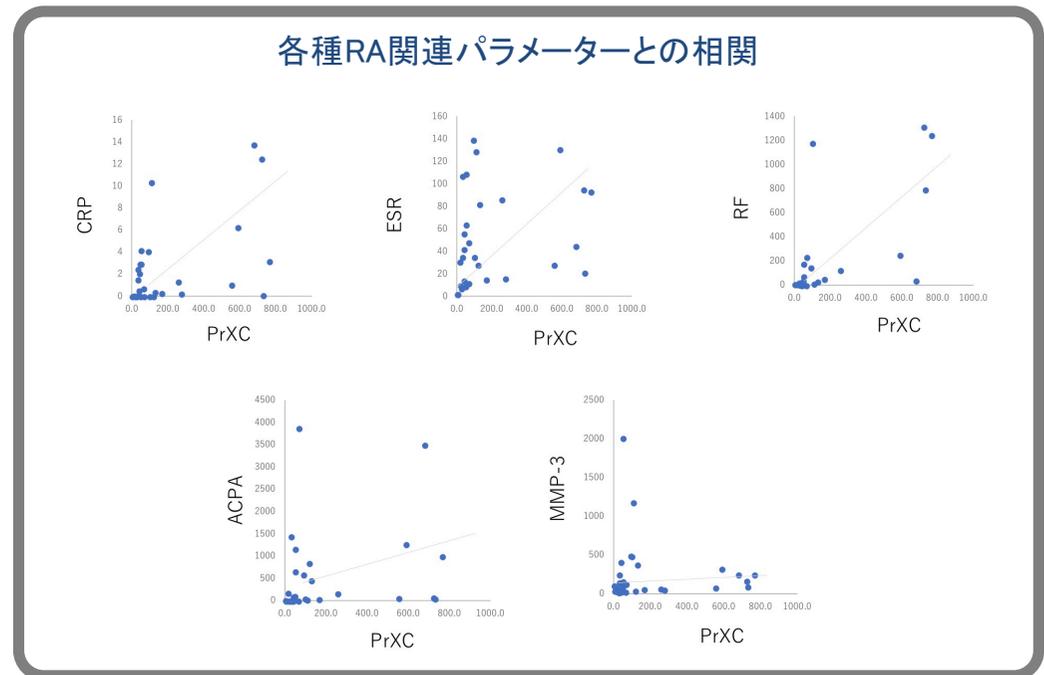
- A, C, F, Lは互いに相関性が高い(グループ1)
- G, V, Qも互いに相関性が高い(グループ2)
- H, K, Yは他のいずれとも相関なし。
- D, R, Wは健常人との有意差なし。

○ PrXCはRAの血清マーカーとして使用できる？

PrXC値とCRP、RF値は弱い相関を示す



○ PrXCの漏出は炎症、疾患症状と関連している？



課題番号 : 29指1036

研究課題名 : 関節リウマチ発症における新規アラミンの関与

主任研究者名 : 鈴木春巳

分担研究者名 : 鈴木春巳

キーワード :

研究成果 : 我々は、抗関節リウマチ薬であるブシラミンに結合する蛋白として細胞内蛋白質である PrX を同定し、さらに PrX がマクロファージを活性化することを発見した。すなわち、PrX はアラミンとして働くことが明らかとなった。アラミンとしてよく知られている HMGB1 と比較して、PrX の IL-6 産生誘導能力は非常に強力であった。そこで、コラーゲン誘導マウス関節炎モデルを用いて関節リウマチ発症における PrX の関与を検討した。通常状態ではマウス血清中には PrX は検出されないが、コラーゲン投与後、関節炎の発症に伴い血清中の PrX 値は上昇した。さらに、ブシラミン投与により関節炎症状が緩和されると、血中の PrX 値も検出されなくなった。以上の結果より、PrX が関節リウマチにおける炎症の慢性化に関与している可能性が高いことが示された。

課題番号 : 29指1036  
研究課題名 : 患者血清中の新規アラミン量の測定  
主任研究者名 : 鈴木春巳  
分担研究者名 : 金子礼志

キーワード : 自己免疫疾患、炎症、アラミン

研究成果 : 我々は、健常人 (13 例) および関節リウマチ患者 (17~28 例) における新規アラミン PrX 群の血中濃度の測定を行った。PrXC は健常人では  $0.9 \pm 0.5$  ng/ml だったのに対し、関節リウマチ患者群で  $204 \pm 258$  ng/ml であった。PrXA は健常人  $1.4 \pm 1.3$  ng/ml、RA 患者  $44.1 \pm 52$  ng/ml、PrXF では健常人  $0.5 \pm 0.5$  ng/ml、RA 患者  $16.1 \pm 19$  ng/ml、PrXL は健常人  $12.7 \pm 9.3$  ng/ml、RA 患者  $28.9 \pm 36$  ng/ml であった。個人差によるばらつきは大きいものの、PrXC は関節リウマチのよい血清マーカーとなりうることを示された。次に、PrXC 値と、関節リウマチの診断時によく使われる CRP 値、血沈値、リウマチ因子値、ACPA 値および MMP3 値との相関について検討した。CRP 値と PrXC 値の間には弱い相関がみられ、PrCX が関節リウマチの炎症状態と相関している可能性が示された。

## 研究発表及び特許取得報告について

課題番号： 29指1036

研究課題名：新規マーカー分子を利用した関節リウマチ治療における薬剤効果予測法の開発

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
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.	95: 729-735	2017
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.	2, eaan5165	2017
gdTCR recruits the Syk-PI3K axis to drive proinflammatory differentiation program.	Muro R, Nitta T, Nakano K, Okamura T, Takayanagi H, Suzuki H.	J. Clin. Invest.	128: 415-426	2018
Rasal3-mediated T cell survival is essential for inflammatory responses.	Muro R, Nitta T, Kitajima M, Okada T, Suzuki H.	Biochem. Biophys. Res. Comm.	496:25-30	2018
AD(P)H:quinone dehydrogenase 1 (Nqo1) regulates irritant contact hypersensitivity against croton oil through maintenance of dendritic epidermal T cells.	Kitajima M, Kimura A, Suzuki H.	J. Immunol.	200: 1555-1559	2018
NQO1 inhibits the TLR-dependent production of selective cytokines by promoting IκB- $\alpha$ degradation.	Kimura A, Kitajima M, Nishida K, Serada S, Fujimoto M, Naka T, Kuriyama YF, Sakamoto S, Ito T, Handa H, Tanaka T, Yoshimura A, Suzuki H.	J. Exp. Med.	in press	2018

研究発表及び特許取得報告について

学会発表

タイトル	発表者	学会名	場所	年月
Human thymoproteasome variations influence CD8 T cell repertoire.	Nitta T, Muro R, Suzuki H, Takayanagi H.	The 46th Annual meeting of the Japanese society for Immunology	Sendai, Japan.	2017. 12
The novel ubiuitine ligase complexes, NQO1-PDLIM2 inhibits TLR-dependent production of selective cytokines by degraTind Ikbz. The 46th Annual meeting of the Japanese society for Immunology (2017. 12) Sendai, Japan.	Kimura A, Kitajama M, Suzuki H.	The 46th Annual meeting of the Japanese society for Immunology	Sendai, Japan.	2017. 12
Control of proinflammatory gdT cell development by lineage-specific TCR signaling pathway.	Muro R, Nitta T, Takayanagi H, Suzuki H.	The 46th Annual meeting of the Japanese society for Immunology	Sendai, Japan.	2017. 12
Syk-mediated TCR signaling is required for gdT cell development and acquisition of proinflammatory potential.	Muro R, Nitta T, Takayanagi H and Suzuki H.	The 7th Interenational Workshop of Kyoto T Cell Conference	Kyoto, Japan.	2017. 3
Role of TSLPR on CD4 T cells in exacerbation of skin inflammation	北島雅之、Ziegler SF, 鈴木春巳	第45回日本免疫学会学術集会	仙台	2017. 12
gdTCR recruits the Syk-PI3K axis to drive proinflammatory differentiation program.	Nitta T, Muro R, Suzuki H, Takayanagi H.	ThymOZ	Helon island, Australia.	2018. 3

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と。