

Title	膠原病病態における自然免疫系の役割解明
Sub Title	Role of the innate immunity in the pathophysiology of autoimmune diseases
Author	金子, 祐子(Kaneko, Yuko)
Publisher	慶應義塾大学
Publication year	2022
Jtitle	学事振興資金研究成果実績報告書 (2021.)
JaLC DOI	
Abstract	膠原病は自己免疫を病態とする主に獲得免疫の異常と考えられてきたが、自己抗体または自己反応性リンパ球が証明されていない広義の膠原病は、近年自然免疫の自律的活性化に伴う自己炎症症候群に類似した病態が明らかとなってきた。本研究では、自己炎症病態を主とする膠原病で、自然免疫が明らかな誘因なく異常活性化するメカニズムを解明することを目的とした。自己炎症機序が関与するとされる成人発症ステイル病患者を対象に、活動期、治療下および無治療非活動期、再燃期の末梢血での網羅的プロテオミクス解析を行った。成人発症ステイル病患者は健常人と比較して、さまざまなタンパク発現が有意に上昇または低下していたが、中でもインターロイキン(IL)-18、IL-6、Proteinase3が有意に高発現し、Pulmonary Surfactant-associated Protein(PSP) DやIntegrin alpha 11が有意に低発現していた。活動期成人発症ステイル病患者はIL-18、インターフェロン(IFN)γとC-X-Cモチーフケモカインリガンド(CXCL)11が著明に高発現し、IFNγがマクロファージ刺激を通じてIL-18、CXCL-11を誘導していることが推測された。一方で、PSP-DやIntegrin alfaの低発現は、細胞傷害性リンパ球の機能不全をもたらし、マクロファージ異常活性化を助長し制御不能としている可能性が考えられた。次年度では、これらタンパクの異常発現と詳細な臨床情報を解析することで、さらに病態解明に迫る。また同時に進めてきたMasscytometryの細胞表面および細胞内ラベル系が確立したため、収集してきた単核細胞の詳細な検討を進める。 Connective tissue diseases are diseases which derive from pathogenic reaction of the immune system. Abnormal acquired immunity including the presence of autoantibodies and autoreactive lymphocytes has been established in the pathogenesis of autoimmune diseases, but abnormality of the innate immunity has been recently paid attention. This study aims to clarify the role of the innate immunity in the pathogenesis of autoimmune diseases. We enrolled patients with adult-onset Still's disease and conducted comprehensive proteomics analysis. In patients with adult-onset Still's disease, interleukin (IL)-18, IL-6, and Proteinase3 were significantly overexpressed compared to healthy controls, whereas pulmonary surfactant-associated protein (PSP)-D and integrin alpha were significantly decreased expressive. In patients with active adult-onset Still's disease, interferon (IFN)-γ and C-X-C motif chemokine ligand (CXCL)-11 were highly overexpressed, suggesting IFN-γ stimulates macrophage and introduced IL-18 and CXCL-11 production. Moreover, decreased PSP-D and integrin may lead to dysfunction of cytotoxic lymphocytes and provoke macrophage overactivation. In the next year, we will analyze the relationship between protein expression and disease activity including fatal macrophage activation syndrome. Moreover, we have been established masscytometry assay labeling on proteins expressed cell surface and within cells, and analyzed collected mononucleolar cells from patients with adult-onset Still's disease.
Notes	
Genre	Research Paper
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=2021000003-20210003

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the Keio Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

研究代表者	所属	医学部臨床教室	職名	教授	補助額	500（特B）千円
	氏名	金子 祐子	氏名（英語）	Yuko Kaneko		
研究課題（日本語）						
膠原病病態における自然免疫系の役割解明						
研究課題（英訳）						
Role of the innate immunity in the pathophysiology of autoimmune diseases						
1. 研究成果実績の概要						
膠原病は自己免疫を病態とする主に獲得免疫の異常と考えられてきたが、自己抗体または自己反応性リンパ球が証明されていない広義の膠原病は、近年自然免疫の自律的活性化に伴う自己炎症症候群に類似した病態が明らかとなってきた。本研究では、自己炎症病態を主とする膠原病で、自然免疫が明らかな誘因なく異常活性化するメカニズムを解明することを目的とした。自己炎症機序が関与するとされる成人発症スティル病患者を対象に、活動期、治療下および無治療非活動期、再燃期の末梢血での網羅的プロテオミクス解析を行った。成人発症スティル病患者は健康人と比較して、さまざまなタンパク発現が有意に上昇または低下していたが、中でもインターロイキン(IL)-18、IL-6、Proteinase3 が有意に高発現し、Pulmonary Surfactant-associated Protein(PSP) D や Integrin alpha 11 が有意に低発現していた。活動期成人発症スティル病患者は IL-18、インターフェロン(IFN) γ と C-X-C モチーフケモカインリガンド(CXCL)11 が著明に高発現し、IFN γ がマクロファージ刺激を通じて IL-18、CXCL-11 を誘導していることが推測された。一方で、PSP-D や Integrin alpha の低発現は、細胞傷害性リンパ球の機能不全をもたらし、マクロファージ異常活性化を助長し制御不能としている可能性が考えられた。次年度では、これらタンパクの異常発現と詳細な臨床情報を解析することで、さらに病態解明に迫る。また同時に進めてきた Masscytometry の細胞表面および細胞内ラベル系が確立したため、収集してきた単核細胞の詳細な検討を進める。						
2. 研究成果実績の概要（英訳）						
Connective tissue diseases are diseases which derive from pathogenic reaction of the immune system. Abnormal acquired immunity including the presence of autoantibodies and autoreactive lymphocytes has been established in the pathogenesis of autoimmune diseases, but abnormality of the innate immunity has been recently paid attention. This study aims to clarify the role of the innate immunity in the pathogenesis of autoimmune diseases. We enrolled patients with adult-onset Still's disease and conducted comprehensive proteomics analysis. In patients with adult-onset Still's disease, interleukin (IL)-18, IL-6, and Proteinase3 were significantly overexpressed compared to healthy controls, whereas pulmonary surfactant-associated protein (PSP)-D and integrin alpha were significantly decreased expressive. In patients with active adult-onset Still's disease, interferon (IFN)-γ and C-X-C motif chemokine ligand (CXCL)-11 were highly overexpressed, suggesting IFN-γ stimulates macrophage and introduced IL-18 and CXCL-11 production. Moreover, decreased PSP-D and integrin may lead to dysfunction of cytotoxic lymphocytes and provoke macrophage overactivation. In the next year, we will analyze the relationship between protein expression and disease activity including fatal macrophage activation syndrome. Moreover, we have been established masscytometry assay labeling on proteins expressed cell surface and within cells, and analyzed collected mononuclear cells from patients with adult-onset Still's disease.						
3. 本研究課題に関する発表						
発表者氏名 (著者・講演者)	発表課題名 (著書名・演題)	発表学術誌名 (著書発行所・講演学会)	学術誌発行年月 (著書発行年月・講演年月)			