

平成 28 年度 共同研究報告書

研究区分		一般共同研究
研究課題		細菌・ウイルス感染が誘導する呼吸器疾患重症化機構の解明とその 制御法開発
新規・継続の別		新規 ・ 継続
研究代表者	所属	東京女子医科大学 大学院医学研究科 微生物学免疫学分野
	職名・氏名	助教・芦野滋
研究分担者 (適宜行を追加し て下さい)	所属	東京女子医科大学 呼吸器内科
	職名・氏名	教授・玉置 淳
	所属	
	職名・氏名	
受け入れ教員	職名・氏名	准教授・北村秀光
研究目的 (300 字程度)		呼吸器疾患には、肺癌、感染性肺炎、気管支喘息などの様々な疾患がある。肺癌や肺炎において、Type 1 免疫は、抗腫瘍免疫や細菌排除・抗ウイルス応答に重要である一方、気管支喘息に対しては病態を悪化する免疫反応であることが知られているが、その詳細な作用機序の解明や治療法開発は達成されていない。 そこで本共同研究では、重篤化喘息モデルマウスを構築し、生体防御機構に必須である Type1 免疫が引き起こす喘息の病態増悪メカニズムを解明するとともにその制御法開発に向けた新規知見の集積を行う。特に、細菌・ウイルス感染状況下における Type1 免疫反応が、神経ペプチドの受容体を介して喘息を重症化させるかどうか、そのシグナル経路の遮断が重篤化回避に有効かどうかを明らかにすることを目的とする。
研究内容・成果 (1000 字程度)		本研究では、まずはじめにウイルス感染症を想定して、ウイルス成分として知られる double stranded RNA の人工試薬 'poly I:C' をマウスの肺内に投与し、肺への浸潤細胞、および肺内のサイトカインを解析した。その結果、polyI:C を投与したマウスの肺では、好中球性気道炎症と共に、Type1 免疫の 1 つであるウイルス応答に関係するサイトカイン産生も確認された。これらはヒトの気道ウイルス感染においても観察される現象であるため、この polyI:C 投与マウスを、肺のウイルス感染を模倣できるモデルとして設定した。 次に、気管支喘息とウイルス感染の合併症を想定して、アレルギー感作・吸入で惹起した喘息マウスの肺内に、polyI:C を投与した。その結果、polyI:C 単独投与マウスおよび通常の喘息マウスと比較して、肺への好中球浸潤、サイトカイン産生がともに増大し気道炎症が増悪することが明らかになった。さらに、呼吸機能を示す一指標

	として知られる気道過敏性(AHR)を測定すると、喘息+polyI:C のマウスが最も AHR が亢進しており、症状が急激に悪化することが確認された。 そこで、これらの気道炎症および AHR の悪化メカニズムを解明するため、肺組織内のリンパ球について解析したところ、喘息+polyI:C の喘息悪化マウスでは、樹状細胞(DC)やマクロファージ(Mφ)の細胞表面上の、神経ペプチド neurokinin A の受容体である NK2R の発現が顕著に増大していることがわかった。ここでCD4⁺ T 細胞やCD8⁺ T 細胞など他の免疫担当細胞では、その発現変化は軽微だった。 ウィルス感染状態では、Type1 免疫の 1 つである抗ウィルス応答に関わるサイトカイン IFN-α, β、およびそのシグナル下流分子 STAT1 の活性化も関与すると考えられるため、DC や Mφの NK2R 発現におけるその役割を検討した。喘息悪化マウスで認められる、肺組織の DC や Mφの NK2R 発現増大およびそれら細胞内の STAT1 のリン酸化は、抗 IFNAR1 抗体投与によって減弱すること、また STAT1KO マウスでは、polyI:C による好中球浸潤が軽減することが確認された。 以上より、ウィルス成分によって誘導された肺内の IFN-α/β が、DC や Mφの STAT1 リン酸化を介して、NK2R 発現を増大させ、好中球性気道炎症および AHR 亢進などの病態増悪を引き起こす経路が存在すると推察された。 さらに、本研究では、喘息悪化マウスにおける顕著な AHR 亢進ならびに好中球浸潤増大は、NK2R 阻害剤投与で有意に軽減できることも確認しており、IFN-α, β/STAT1/NK2R がウィルス感染時の喘息増悪を軽減するための新規ターゲットになることが期待された。 共同研究中には、研究代表者が行ってきた重症呼吸器疾患の研究について IGM セミナー(2016/5/27)にて発表するとともに、来場者や臨床研究を行っている医師と有意義な意見交換ができた。今後、実際にヒトで NK2R 阻害治療が有効であるかどうかの検討も必要と考えられ、ヒト臨床検体を使用した研究を行うことで、重篤化呼吸器疾患の克服に繋がることが期待される。
成果	【学会報告】 ・ Ashino S, Orimo K, Takeyama K, Tamaoki J, and Yagi J. Crucial timing of a viral component exposure to exacerbate allergen-induced asthma. European Respiratory Society International Conference 2016. Oral presentation, Session 358, OA1982, 2016/9/2-2016/9/7. (ExCeL London. London, UK) ・ 芦野滋. Th17 細胞の plastic conversion によって誘導される難治性気管支喘息の病態解明と制御法開発 (第 56 回日本呼吸器学会学術講演会 - シンポジウム「未来を見据えた難治性喘息克服への挑戦」 2016 年 4

	月 8 日 - 10 日, 国立京都国際会館(京都市))
	【論文発表】
	【新聞報道】