

平成 29 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)		Type1 免疫反応は、肺癌、感染性肺炎において、抗腫瘍免疫や細菌・ウイルス感染に対する生体防御機構に重要であることがよく知られている一方で、気管支喘息に対しては病態を重篤化することによって申請者によって明らかにされてきた。 本共同研究では、前年度に構築した重篤化喘息モデルマウスを用いて、Type1 免疫が引き起こす喘息重症化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、ウイルス感染状況下における神経ペプチドと免疫細胞のクロストークを介した気管支喘息重篤化機構を解明し、新規阻害剤による治療法の有用性を証明することを目的とした。
研究内容・成果 (1000 字程度)		本研究では、気管支喘息とウイルス感染の合併症を想定して、ウイルス成分として知られる double stranded RNA の人工試薬 'poly I:C' を気管支喘息モデルマウスの肺内に投与し、重症気管支喘息モデルマウスを作製した。この重症喘息モデルでは、呼吸機能低下を示す気道過敏性(AHR)の著しい亢進と、好中球性気道炎症が認められ、ヒトの重症気管支喘息において観察される病態と類似していることが確認された。また、肺内のサイトカインレベルを解析したところ、Type1 免疫に関連したサイトカインが上昇することが明らかとなった。 さらに、肺組織内のリンパ球について解析したところ、polyI:C を投与した重症喘息マウスでは、神経ペプチド neurokinin A の受容体である NK2R を発現する樹状細胞(DC)やマクロファージ(Mφ)が顕著に増加していることが分かった。CD4⁺ T 細胞や CD8⁺ T 細胞等の他の免疫細胞の NK2R 発現変化は軽微だった。 本研究では、この重症喘息マウスにおける DC および Mφ の NK2R 発現増大に着目し、NK2R シグナリングが新規治療ターゲットにな

	り得るかどうかについて、NK2R 阻害剤を用いて検討した。その結果、Poly I:C とともに NK2R 阻害剤を投与すると、重篤な AHR 亢進だけでなく好中球性気道炎症も軽減することが明らかになった。このことから、ウィルス成分による喘息重症化には、神経ペプチドレセプターNK2R の発現増大が関係することが証明された。 また、前述したように Poly I:C 投与時に、Type1 免疫反応に関連した様々なサイトカインが肺内で産生されたことから、DC や Mφ の NK2R 発現や喘息重症化がどのサイトカインに依存するか各中和抗体を投与して検討した。 以上の結果から、Poly I:C によって誘導された肺内の Type1 サイトカインが、DC や Mφ の NK2R 発現を増大させ、AHR 亢進などの気管支喘息の病態増悪を引き起こす経路が存在する可能性が推察された。 今後、ウィルス成分 dsRNA によって誘導された NK2R 発現の重要性をさらに証明していくうえで、NK2R のリガンドである neurokinin A の産生細胞や産生量の経時変化についても解析し、ウィルス感染時の DC および Mφ における neurokinin A/NK2R シグナル経路活性化が気管支喘息重篤化のターゲットになり得ることを明らかにしていく予定である。
成果	【学会報告】 なし
	【論文発表】 なし
	【新聞報道】 なし