

平成 30 年 5 月 25 日現在

機関番号：32666
研究種目：基盤研究(C) (一般)
研究期間：2015～2017
課題番号：15K08786
研究課題名(和文)好中球性アレルギー喘息病態におけるNrf2の役割

研究課題名(英文)Role of Nrf2 in Neutrophilic Allergic Asthma

研究代表者

李 英姬 (LI, YINGJI)

日本医科大学・医学部・准教授

研究者番号：60350039

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：Nrf2欠損マウスを用いてオボアルブミン(OVA)アレルギー性気道炎症病態におけるマウス系統差について検討し、アレルギー性気道炎症病態を制御する宿主側の分子機構を明らかにすることを目的とする。BALB/cマウスとC57BL/6マウスのワイルドとNrf2欠損マウスを用い、OVAアレルギー性気道炎症モデルを作製した。血清、気管支肺胞洗浄液、肺組織を用い、サイトカインなど必要な項目について比較検討を行った。アレルギー性気道炎症病態におけるNrf2作用にはマウス系統差がみられ、Th2優位のBALB/cマウスにおいて、Nrf2は好中球性アレルギー気道炎症反応を制御する主要因子である可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：In the present study, we investigated the role of Nrf2 on an experimental model of Ovalbumin (OVA) - sensitized and challenged allergic airway inflammation in both of BALB/c and C57BL/6 mice.

Nrf2^{+/+} and Nrf2^{-/-} mice were used in both of BALB/c and C57BL/6 mice. Allergic airway inflammation was generated in the mice by intraperitoneal sensitization with OVA/alum, and the mice were challenged with OVA intranasally. The several parameters such as inflammatory cytokines, IgE, and anti-oxidation index were examined in the bronchoalveolar lavage (BAL) fluid, serum, and lung tissues.

In conclusion, the role of Nrf2 in the generation of allergic airway inflammation differs markedly between mouse strains. Our results suggest that Nrf2 may play a key role in the development of allergic airway inflammation related to neutrophils in Th2 type BALB/c mice.

研究分野：環境医学

キーワード：酸化ストレス アレルギー 好中球 気道炎症 喘息

1. 研究開始当初の背景

好中球性アレルギー喘息はステロイドへの抵抗性を示し重症化しやすいことが問題となっており、その病態における分子機構の解明による新たな予防法と治療法の確立は急務である。

好中球はアレルギー疾患病態においてプロテアーゼや ROS を産生することと、気道への好酸球の遊走を促進することで喘息病態の悪化に関与し、ステロイド抵抗性を示すことが知られている。

2. 研究の目的

本研究では、抗酸化酵素の発現を制御する *Nrf2* 欠損マウスを用いてアレルギー喘息病態におけるマウス系統差検討を行い、好中球性アレルギー喘息病態を制御する宿主側の主要因子の分子機構を明らかにすることを目的とする。

3. 研究の方法

BALB/c マウス (Th2 優位) の *Nrf2*^{+/+}, *Nrf2*^{-/-} マウス ; C57BL/6(Th1 優位) の *Nrf2*^{+/+}, *Nrf2*^{-/-} マウスを用い、OVA アレルギー喘息モデルを作製し、アレルギー喘息病態の比較検討を行う。

OVA アレルギー喘息モデルの作製 :

- ・実験開始日(day0), day6, day7 に OVA/alum を腹腔内投与(ip)して感作を行い、day21 に OVA を経気道(it)投与して誘発を行う。
- ・コントロール群では OVA 代わりに正常生理塩水(NS)を投与する。

実験群 :

実験 : BALB/c、C57BL/6 マウスを用い、OVA アレルギー喘息モデルを作製し、その病態の系統差について比較検討を行う。

- ・BALB/c コントロール群(Bc/NS)
- ・BALB/c OVA 喘息モデル群(Bc/OVA)
- ・C57BL/6 コントロール群(B6/NS)
- ・C57BL/6 OVA 喘息モデル群(B6/OVA)

実験 : 実験の結果に基づき、BALB/c マウスの *Nrf2*^{+/+}, *Nrf2*^{-/-} ; C57BL/6 マウス

の *Nrf2*^{+/+}, *Nrf2*^{-/-} マウスを用い、実験と同様にコントロール群と OVA 群を設定し、アレルギー喘息病態の比較検討を行う。

4. 研究成果

アレルギー気道炎症病態における *Nrf2* 作用にはマウス系統差がみられ、Th2 優位の BALB/c マウスにおいて、*Nrf2* は好中球性アレルギー気道炎症反応を制御する主要因子である可能性が示唆された。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 2 件)

Li Y, Shimizu T, Shinkai Y, Hirata Y, Inagaki H, Takeda K, Azuma A, Yamamoto M, Kawada T. *Nrf2* Regulates the Risk of a Diesel Exhaust Inhalation-Induced Immune Response during Bleomycin Lung Injury and Fibrosis in Mice. *Int J Mol Sci*. 18(3). pii: E649, doi: 10.3390/ijms18030649, 2017.

Li Y, Kanaji N, Wang XQ, Sato T, Nakanishi M, Kim M, Michalski J, Nelson AJ, Farid M, Basma H, Patil A, Toews ML, Liu X, Rennard SI. Prostaglandin E2 switches from a stimulator to an inhibitor of cell migration after epithelial-to-mesenchymal transition. *Prostaglandins Other Lipid Mediat*. 116-117, 1-9, doi: 10.1016/j.prostaglandins.2014.10.003, 2015.

[学会発表](計 7 件)

Li Y, Kobayashi M, Shimizu T, Hirata Y, Inagaki H, Azuma A, Takizawa H, Kawada T. EFFECTS OF DIESEL EXHAUST PARTICLE IN HUMAN BRONCHIAL

EPITHELIAL CELL MIGRATION AND THE INTRACELLULAR SIGNALING PATHWAY. 22nd Congress of Asian Pacific Society of Respirology (APSR). Nov, 2017.

李英姫, 清水孝子, 新海雄介, 平田幸代, 稲垣弘文, 武田健, 吾妻安良太, 山本雅之, 川田智之. Nrf2 欠損マウスにおけるディーゼル排ガス吸入曝露のブレオマイシン肺障害病態への影響. 日本衛生学会学術総会(第87回) 2017年3月

Li Y, Shimizu T, Kobayashi M, Hirata Y, Inagaki H, Azuma A, Takizawa H, Kawada T. Diesel exhaust particle induce epithelial-to-mesenchymal transition in human bronchial epithelial cell. 21st Congress of Asian Pacific Society of Respirology (APSR), Nov, 2016.

Li Y, Shimizu T, Hirata Y, Inagaki H, Takizawa H, Azuma A, Yamamoto M, Kawada T. Role of Nrf2 in the allergic airway inflammation differ between BALB/c and C57BL/6 mice. World Allergy Congress (WAC), Oct, 2015.

李英姫, 清水孝子, 滝澤始, 吾妻安良太, 山本雅之, 川田智之. OVA アレルギー性気道炎症病態のマウス系統差におけるNrf2の役割. 日本衛生学会学術総会(第85回) 2015年3月

李英姫. Nrf2 欠損マウスにおけるディーゼル排ガス曝露の気道・肺への影響. 第2回 東京理科大学・日本医科大学合同シンポジウム, 2015年12月

李英姫 .PM2.5 英文書籍発刊(共同編集)と共同研究進捗. 第2回 東京理科大学・日本医科大学合同シンポジウム
2015年12月

〔図書〕(計 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

出願年月日:

国内外の別:

取得状況(計 件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

取得年月日:

国内外の別:

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.nms.ac.jp/nms/dhph/index.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

李 英姫 (LI, Ying-Ji)

日本医科大学・医学部・准教授

研究者番号: 60350039

(2)研究分担者

川田 智之 (KAWADA, Tomoyuki)
日本医科大学・大学院医学研究科・教授
研究者番号：00224791

吾妻 安良太 (AZUMA, Arata)
日本医科大学・医学部・教授
研究者番号：10184194

稲垣 弘文 (INAGAKI, Hirofumi)
日本医科大学・医学部・講師
研究者番号:50213111

平田 幸代 (HIRATA, YUKIYO)
日本医科大学・医学部・助教
研究者番号：40322515

(3)連携研究者

()

研究者番号：

(4)研究協力者

清水 孝子 (SHIMIZU, Takako)