

平成 30 年 6 月 29 日現在

機関番号：82690

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K09202

研究課題名(和文) レプチンによるヒト肺線維芽細胞の活性化機序

研究課題名(英文) Leptin induces activation of human lung fibroblasts

研究代表者

田下 浩之 (Tashimo, Hiroyuki)

独立行政法人国立病院機構東京病院(臨床研究部)・臨床研究部・アレルギー科医長

研究者番号：00407933

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：肥満で増加する液性因子の中でもレプチンは、喘息で作用する様々な炎症細胞を活性化することが報告されている。本研究は、レプチンが喘息の難治化病態に關与する肺線維芽細胞に及ぼす影響を解明することを目的とした。レプチンは、肺線維芽細胞からのサイトカイン産生を増強し、肺線維芽細胞の増殖を促進した。また、肺線維芽細胞はレプチンレセプターを細胞表面に発現していた。以上の結果から、肥満が喘息を増悪する機序の一つに、レプチンによる肺線維芽細胞の活性化が存在する可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：One of the adipokines, leptin, is reported to activate inflammatory cell-types especially in Th2 type inflammation such as asthma. In severe asthma, fibroblasts play pivotal roles in formation of airway remodeling. Therefore, in the present study, we elucidated the effect of leptin on functions of human lung fibroblast. We found leptin dose-dependently upregulated inflammatory cytokine production by human lung fibroblasts. In addition, leptin promoted proliferation of human lung fibroblasts. We also found that human lung fibroblasts expressed leptin receptor on their surface. From the present study, activation of lung fibroblasts by leptin may be one of the mechanisms by which obesity aggravates asthma.

研究分野：アレルギー、呼吸器

キーワード：レプチン 線維芽細胞 アレルギー 喘息

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

(1) 近年、気管支喘息を含むアレルギー疾患は増加傾向を認め、その病態解明が課題となっている。気管支喘息患者の一部には、吸入ステロイドではコントロールが得られない難治性喘息患者が存在し、問題となっている。喘息の疫学研究を通じて、難治性喘息に関連する因子が解析され、肥満が喘息の重要な増悪因子として指摘されている。

(2) 肥満は呼吸生理面への影響のみならず、様々な液性因子(アディポカイン)を介してアレルギー疾患に影響することが近年明らかになってきた。申請者は、アディポカインであるレプチンがアレルギー疾患において重要な役割を演じるヒト好塩基球を強力に活性化することを報告した(J Immunol 186:5254,2011)。

(3) 喘息の難治化の要因として気道リモデリングが以前より指摘されている。気道リモデリングは気道粘膜の線維化、平滑筋肥厚、粘膜下腺過形成などによる不可逆的な気道壁の肥厚であり、その形成には肺線維芽細胞が重要な役割を担っている。申請者は過去に IGF-1 や TGF- β がマウスの喘息モデルにおいて気道リモデリングに関与することを報告していた(Cell Immunol. 235:85-91.2005)。これまで、レプチンが肺線維芽細胞に及ぼす作用を明らかにした報告は見当たらない。

2. 研究の目的

レプチンが肺線維芽細胞に及ぼす影響およびその機序を明らかにすることを目的とした。

3. 研究の方法

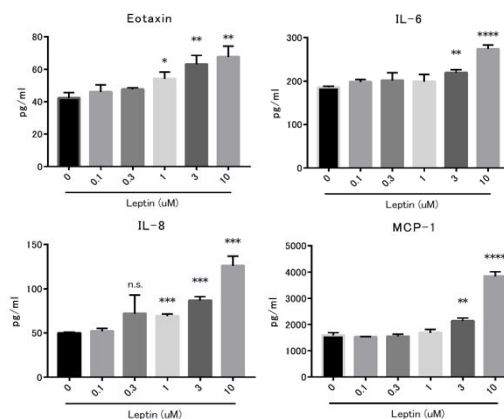
(1) 正常ヒト肺線維芽細胞(NHLF)に、レプチンおよび炎症性サイトカインを作用させ、NHLF のサイトカイン産生を realtime PCR および cytometric bead array (CBA)により解析した。

(2) NHLF にレプチンを作用させ、NHLF の増殖能を BrdU ELISA kit を用いて解析した。(3) NHLF によるレプチンレセプター、ObR の発現

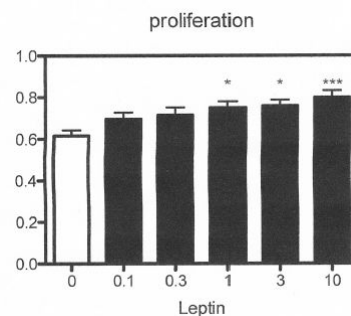
を、realtime PCR および flowcytometry により解析した。

4. 研究成果

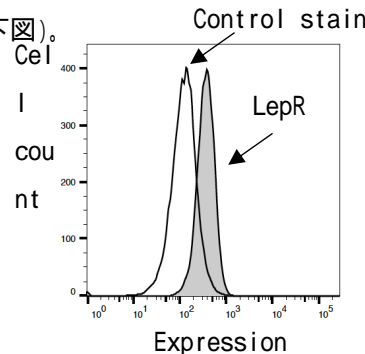
(1) NHLF をレプチン存在下で 48 時間培養し、培養上清中のサイトカイン値を CBA 法を用いて測定したところ、レプチンは濃度依存的に NHLF からのサイトカイン(Eotaxin, IL-6, IL-8, MCP-1)産生を増強した(下図)。



(2) NHLF をレプチン存在下で培養し、BrdU の取り込みを ELISA で測定したところ、レプチンは濃度依存的に NHLF の増殖能を増強した(下図)。



(3) NHLF は既知のレプチンレセプター(Ob-R)を mRNA およびタンパクレベルで発現していた(下図)。



以上の結果より、肥満が喘息の増悪因子となる一つのメカニズムとして、肥満下で増加するレプチンが、肺線維芽細胞を活性化し、肺線維芽細胞からのサイトカイン産生を増強、肺線維芽細胞の増殖を促進することが存在す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 3 件)

(1) Suzukawa Maho, Matsumoto Hisako, Ohshima Nobuharu, Tashimo Hiroyuki, Asari Isao, Tajiri Tomoko, Niimi Akio, Nagase Hiroyuki, Matsui Hirotooshi, Kobayashi Nobuyuki, Shoji Shunsuke, Ohta Ken. Baseline serum CXCL10 and IL-12 levels may predict severe asthmatics' responsiveness to Omalizumab. Respiratory Medicine. 2018 Jan;134:95-102. doi:10.1016/j.rmed.2017.12.002. 査読有.

(2) 【気管支喘息 喘息に関する情報をアップデートし明日からの診療に役立てる】トピックス 気管支サージン（BT）療法. Medical Practice. 33 巻 12 号 Page1947-1949 (2016.12).

(3) 【病態生理と症例から学ぶ輸液ガイド】(第 4 章)症例から学ぶ輸液療法とその管理の実際 呼吸不全患者の輸液療法. Medical Practice. 32 巻臨増 Page270-274 (2015.04).

[学会発表] (計 1 件)

(1) 教育セミナー-15 Alair 気管支サージンシステムの使用経験. 第 64 回日本アレルギー学会学術大会(2015.5.27)

(2) 非薬物療法; 気管支サージンの可能性. 第 56 回日本呼吸器学会学術講演会 (2016.4.1)

(3) 当院における気管支サージンの治療経験. 第 65 回日本アレルギー学会学術大会(2016.6.18)

(4) 気管支喘息に対する気管支サージンの安全性についての検討. 第 39 回日本呼吸器内視鏡学会学術集会 (2016.6.23)

(5) 気管支サージン後の変化第 39 回日本呼吸器内視鏡学会学術集会 (2016.6.23)

(6) 知の未来 Future Directions with rising son and daughter 未来を見据えた難治性喘息克服への挑戦 非薬物療法 気管支サージンの可能性. 第 56 回日本呼吸器学会学術講演会 (2016.4.9)

(7) 重症気管支喘息に対するサージンの現状と今後の展開「手技の実際と最大効果・最小のリスクとするための配慮」. 第 160 回日本呼吸器内視鏡学会関東支部会 (2017.3.18)

(8) 気管支サージンの実際と課題. 第 14 回岐阜呼吸器内視鏡研究会 (2017.3.25)

(9) 喘息患者に対する気管支サージン後 1 年間の安全性および有効性の検討 第 40 回日本呼吸器内視鏡学会学術集会 (2017 年)

[図書] (計 1 件)

石井芳樹、田下浩之、他. 日本医事新報社. 術後管理 気管支サージンパーフェクトガイド 2018 年.

[産業財産権]

出願状況(計 0 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 0 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 なし

6. 研究組織
(1)研究代表者
田下 浩之 (Hiroyuki Tashimo)
国立病院機構 東京病院 アレルギー科医長

研究者番号:00407933

(2)研究分担者 なし
()

研究者番号:

(3)連携研究者 なし
()

研究者番号:

(4)研究協力者 なし
()