

令和 4 年 6 月 21 日現在

機関番号：12602

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2021

課題番号：18K15919

研究課題名(和文)好塩基球の肺胞マクロファージ活性化による肺線維化の新しい機序について

研究課題名(英文) A New Mechanism of Pulmonary Fibrosis by Alveolar Macrophage Activation of Basophils

研究代表者

立石 知也 (Tateishi, Tomoya)

東京医科歯科大学・東京医科歯科大学病院・講師

研究者番号：40645636

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：肺や全身の炎症に伴ったサイトカインストームに肺が障害される成人急速呼吸窮迫症候群(ARDS)は急激な炎症性の病態を示す予後不良の病態であるが、病態生理ははっきりと改名されていない。今回我々は好塩基球とARDSの病態の関連を検討した。IL4は以前からARDSに関連するサイトカインであることが知られている。今回の我々の検討ではIL4欠損マウスと同様に好塩基球除去によりARDSの病態の悪化、遅延が観察された。FACSやSingle-cell解析によるネットワーク解析により好塩基球の産生するIL4がマクロファージや好中球に関与していることが推測された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

好塩基球は白血球中の1%に過ぎない微量の細胞であるが、IL-4などのサイトカインを調整する重要な細胞である。この細胞が今回肺における炎症に影響を及ぼしていることが推定された。今後の研究によりこの細胞の活性化や、この細胞の出しているサイトカインを補充することが肺の炎症改善につながることを期待される。

研究成果の概要(英文)：Acute Rapid Respiratory Distress Syndrome (ARDS) is a poor prognosis disease characterized by a rapid inflammatory response to cytokine storms associated with pulmonary and systemic inflammation. However, the pathophysiology has not been clearly defined. In this study, we investigated the relationship between basophils and the pathogenesis of ARDS. IL4 has been known to be a cytokine associated with ARDS. In our study, we found that removal of basophils aggravated or delayed the pathogenesis of ARDS as well as in IL4-deficient mice. Network analysis by FACS and single-cell analysis suggested that IL4 produced by basophils is involved in macrophages and neutrophils.

研究分野：呼吸器内科学

キーワード：ARDS 好塩基球 マクロファージ 好中球

## 様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

間質性肺炎は肺線維化による呼吸不全の急激な進行(急性増悪)による死亡を来す予後不良疾患である。また、肺や全身の炎症に伴ったサイトカインストームに肺が障害される成人急速呼吸窮迫症候群(ARDS)も急性増悪と同様の肺の急激な炎症性の病態を示す。これらの急性増悪やARDSの炎症メカニズムとしてはマクロファージを中心とした肺内の免疫細胞、サイトカインの関与が示唆されているが、解明は不十分であり、治療法の開発が喫緊の課題である。

好塩基球は免疫にかかわる血球系細胞の一つであり、急性増悪時の肺病理所見に観察されるほかCOVID-19の肺炎でも観察されている。申請者のこれまでの研究で、動物モデルにおいて好塩基球は肺胞マクロファージの増殖を抑制する作用を持ち、マクロファージ活性化によって引き起こされる炎症細胞集積を抑制することが判明した。この炎症の調節が急性増悪やARDSの病態に重要な役割を担っていると考えているが、そのメカニズムはまだ明らかではない。

### 2. 研究の目的

本研究では、好塩基球が及ぼすマクロファージの活性の変化を、動物モデルにおいて明らかにしたいと考えた。

本研究の主目的は、好塩基球除去により活性化した肺胞マクロファージがどのように炎症および肺線維化に関与するかを検討することにある。今回の研究ではモノクローナル抗体(Ba103抗体)による好塩基球除去および、diphtheria toxin (DT)を用いると好塩基球を選択的に除去可能なマウス(Mcpt8<sup>DTR</sup>)を用い、好塩基球の除去を行い、これによりARDS動物モデルであるリポポリサッカライド(LPS)吸入モデルの解析を行った。

### 3. 研究の方法

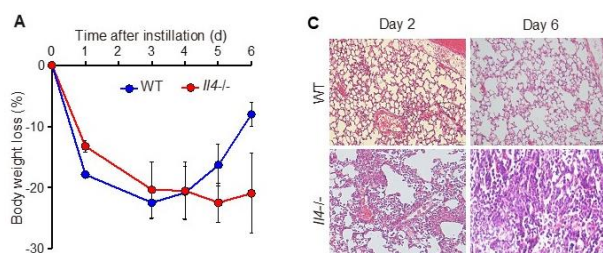
C57BL/6マウスにLPSを吸入させてARDSマウスモデルを作成し、これにBa103もしくはDT投与により好塩基球を欠損せしめた。

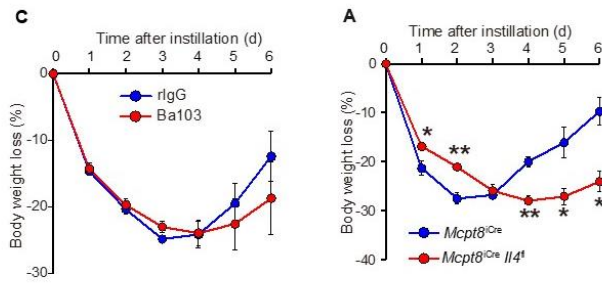
マウスの体重、病理組織によりARDSの病勢を判断した。

FACSを用いて好塩基球の除去により影響を受けた細胞を解析した。またSingle cell解析により好塩基球とほかの細胞のネットワーク分析も行った。

### 4. 研究成果

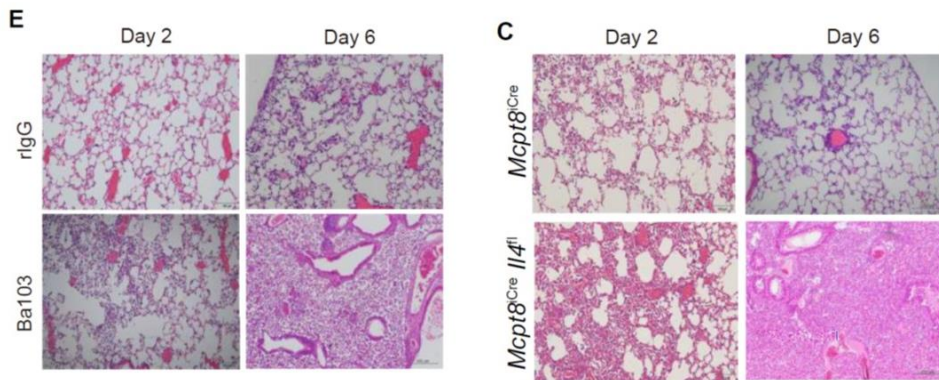
ARDSマウスモデルではIL-4の関与が指摘されているが、既報と同様IL4欠損マウスでは野生型よりARDSの体重回復が遅く、病理組織上も重症のARDSを呈した。



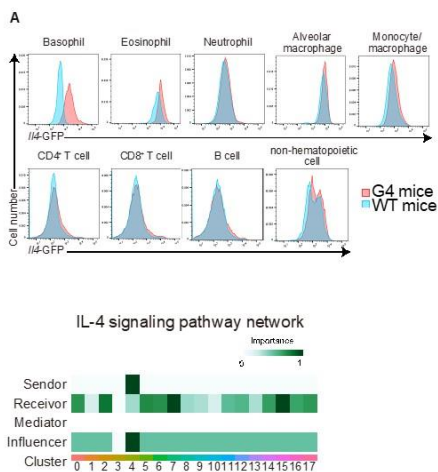


好塩基球の除去を Ba103, DT により行ったところ IL4 欠損マウスと同様の体重回復の遅延が観察された。

同様に病理組織像の悪化も観察された。



FACS の解析ではこのモデルにおいて最も IL4 を産生しているのは好塩基球であるため、好塩基球の産生する IL4 が病態形成に関与していると考えている。またネットワーク解析では好塩基球がマクロファージおよび好中球に関与していることが推定される。今後この関連について詳細をさらに検討したい。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Tomoya Tateishi
2. 発表標題 Basophil depletion leads to promotion of the lung fibrosis in bleomycin-mouse model
3. 学会等名 American Thoracic Society 2019, Dallas (国際学会)
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------