

令和 5 年 6 月 19 日現在

機関番号：37104

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2019～2022

課題番号：19K08636

研究課題名（和文）新規サイトカインIL-38の機能解明の基礎研究と新規治療薬の開発

研究課題名（英文）Basic research to elucidate the function of the novel cytokine IL-38 and development of new therapeutic agents

研究代表者

富永 正樹（Tominaga, Masaki）

久留米大学・医学部・教授

研究者番号：70597773

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,400,000円

研究成果の概要（和文）：ブレオマイシン（BLM）による急性肺障害モデルを作成し、コントロール群とIL-38KOマウス群とで比較を行ったが、IL-38KO群では通常より肺障害の程度が強くなると予想していた。BLM 20 µgを気管内投与し、Day21でのBAL液の細胞数と分画測定、および血清のIL-38、TNF、TGF、IL-4、IL13、IL-18、IL-1b、IL-17の測定を行った。これらについては、WTとIL38KO群とで有意差を認めなかった。ただし、組織ではIL-38KO群で炎症細胞浸潤の程度がやや軽い状況であった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

IL38は活動性の高い間質性肺疾患で高発現していることをすでに発表した。そこで間質性肺疾患の線維化に対しIL38がどのように関与しているか調べるための実験であり、IL-38KO群では通常より肺障害の程度が強くなると予想していた。しかし、予想に反して炎症性サイトカインにWTとIL38KO群とで有意差を認めず、組織ではIL-38KO群で炎症細胞浸潤の程度がやや軽かった。IL38は、線維化が進んでしまうと発現は低下していたが、間質性肺疾患の活動性の炎症の時期においても、その時期によって発現に差があるのではないかと推測している。

研究成果の概要（英文）：A model of acute lung injury caused by bleomycin (BLM) was created and compared between the control and IL-38KO mouse groups, with the expectation that the degree of lung injury would be stronger than usual in the IL-38KO group. BLM 20 µg was administered intratracheally, and cell count and fractionation measurements of BAL fluid on Day 21 and serum IL-38, TNF, TGF, IL-4, IL13, IL-18, IL-1b, IL-17, IL-38, IL-13, IL-18, IL-1b, and IL-17 were measured. No significant differences were observed between the WT and IL38KO groups. However, the degree of inflammatory cell infiltration in the IL-38KO group was slightly less than that in the WT group.

研究分野：呼吸器科

キーワード：IL38

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

最も新しいサイトカイン IL-38 は Dinarello によって初めて報告され(Proc Natl Acad Sci USA. 2012 ;109:3001-3005)、炎症性サイトカインである IL-1 ファミリーに属し、IL-36R に競合拮抗することにより IL-17 や IL-22 の産生を抑制することが報告されている (Proc Natl Acad Sci USA. 109(8):3001-5.2012)。我々は、関節リウマチ患者から採取した滑膜に IL-38 が高発現していることに着目し、独自に作成した IL-38 KO マウスを利用して関節炎モデル(K/BXN 血清移入関節炎モデル)を作成して検討を行ったが、IL-38KO マウスでは関節炎が重症化する傾向にあった (Takenaka S, Tominaga M(9 番目), Biochemistry and Biophysics Reports, 4, 386-391, 2015)。次に、ヒトの体内で IL-38 がどこに多く存在しているか確認するために、各組織での IL-38 の mRNA を測定したところ、肺に最も多く存在していることが分かった (図 1)。さらに、ヒトの肺組織で免疫染色を行ったところ、正常肺胞組織には発現を認めず、肺胞腔内の存在するマクロファージと気道上皮に発現を認めていた。以上より、正常の肺組織ではほとんど発現することはないが、肺に何らかの炎症が起きた場合や腫瘍などが出現した場合に発現するのではないかと推測した。IL-38 の発現の機序を解明することで、炎症性肺疾患、とくに間質性肺疾患や膠原病性間質性肺病変、薬剤性肺障害や肺悪性腫瘍等の診断や予後予測、さらには治療法にも応用できるのではないかと考えている。

2. 研究の目的

肺線維症は、慢性炎症により肺胞上皮の障害がおこりその修復に異常が生じ、その結果過剰なコラーゲン沈着がおこり線維化が進行する疾患であるが、その病因は明らかではない。本研究では、マウスモデルを用いて薬剤性肺障害における新規炎症性サイトカイン IL-38 の機能を解明することで、間質性肺疾患の病勢の把握や予後を推測するマーカーとして活用できることを目的とし、さらには治療法の確立していない間質性肺疾患における「新規の希少疾病用医薬品 (Orphan Drug) の開発」や予防薬として活用できないかの基盤的研究を行う。

3. 研究の方法

今回我々はブレオマイシン (BLM) による急性肺障害モデルを作成し、コントロール群と IL-38KO マウス群とで比較を行ったが、IL-38KO 群では通常より肺障害の程度が強くなると予想していた。当初、以前と同じブレオマイシンの腹腔内投与で肺障害モデルを作成しようと試みたが、肺障害モデルの作成がうまくできず、BLM の気管内投与による肺障害モデル作成に変更した。最終的に

は、BLM 20 μ g を気管内投与し、Day21 での BAL 液の細胞数と分画測定、および血清の IL-38, T NF , TGF , IL-4, IL13,IL-18,IL-1b, IL-17 の測定を行った。

4 . 研究成果

BLM 20 μ g を気管内投与した結果であるが、BAL 液中の細胞数と分画測定、および血清の IL-38, T NF , TGF , IL-4, IL13,IL-18,IL-1b, IL-17 において、WT と IL38KO 群とで有意差を認めなかった。ただし、肺の組織では IL-38KO 群で炎症細胞浸潤の程度がやや軽い印象であった。次にリコンビナント IL38 を用いて BLM による肺障害の抑制実験を行った。同様に BAL 液の解析と、サイトカインの測定を行う予定であり、現在進行中である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Yano C, Tominaga M, Naito Y, Tokunaga Y, Kinoshita T, Sasaki J, Okamoto M, Yaita K, Obara H, Kakuma T, Hoshino T, Kawayama T	4. 巻 28
2. 論文標題 Airway hyperresponsiveness and inflammation in Japanese patients with human immunodeficiency virus 1 infection	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Infection and Chemotherapy	6. 最初と最後の頁 426-433
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jiac.2021.12.001	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Harada Y, Tominaga M, Itoh E, Kaieda S, Koga T, Fujimoto K, Chikasue T, Obara H, Kakuma T, Ida H, Kawayama T, Hoshino T.	4. 巻 11
2. 論文標題 Clinical Characteristics of Anti-TIF-1 Antibody-Positive Dermatomyositis Associated with Malignancy.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Medicine	6. 最初と最後の頁 1925
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/jcm11071925	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Zaizen Y, Tominaga M, Nagata S, Hoshino T.	4. 巻 14
2. 論文標題 Cerebrotendinous xanthomatosis with radiological abnormalities of the chest.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 British Medical Journal	6. 最初と最後の頁 e243715
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1136/bcr-2021-243715	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Nouno T, Okamoto M, Ohnishi K, Kaieda S, Tominaga M, Zaizen Y, Ichiki M, Momosaki S, Nakamura M, Fujimoto K, Fukuoka J, Shimizu S, Komohara Y, Hoshino T	4. 巻 11
2. 論文標題 2.Elevation of pulmonary CD163+ and CD204+ macrophages is associated with the clinical course of idiopathic pulmonary fibrosis patients	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Thoracic Disease	6. 最初と最後の頁 4005-4017
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.21037/jtd.2019.09.03	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計0件

〔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
---------	---------