

令和 5 年 5 月 19 日現在

機関番号：12601

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2022

課題番号：19K17627

研究課題名(和文) エピジェネティクスから見たダニ喘息の治療戦略

研究課題名(英文) Epigenetic strategy for the treatment of house dust mite-induced asthma

研究代表者

細木 敬祐 (Hosoki, Keisuke)

東京大学・医学部附属病院・客員研究員

研究者番号：10805162

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)：気管支喘息の新たな治療ターゲットを見出すため、ヒストン脱アセチル化酵素(HDAC)が関与する気道炎症の分子機構を明らかにしようとした。ダニによるマウスモデルにおいては、HDAC阻害剤の先行投与群において好中球性気道炎症の軽減が認められた。また、ヒト気道上皮細胞をダニ抗原で刺激した実験系では、HDAC阻害剤がIL-6等の炎症性サイトカインを濃度依存性に抑制する結果が得られた。一方で、HDAC阻害剤投与群では、同時にMonocyte chemotactic protein-1-induced protein-1(MCPIP1)の発現が減少していた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

気管支喘息の発症には、エピジェネティクス(DNAの塩基配列変化を伴わない遺伝子発現の多様性)の関与が指摘されている。エピジェネティクスの理解により、気道リモデリングによる炎症の難治化を制御する手段としても期待がもたれてきた。

本研究では、ヒストン修飾により、気道上皮細胞の産生するサイトカインが変化することで好中球性の気道炎症が改善し、またMCPIP1が細胞内のsignaling pathwayに関与する可能性も示された。難治性の気道炎症への治療ターゲットとしての潜在性が示唆されたが、今後さらなる分子機構の解明が必要である。

研究成果の概要(英文)：To find a new therapeutic target for bronchial asthma, we tried to clarify the molecular mechanisms of airway inflammation involving histone deacetylases (HDACs).

In a mouse model of house dust mite-induced airway inflammation, a reduction in neutrophilic airway inflammation was observed in the group pretreated with an HDAC inhibitor. In addition, in an experimental system in which human airway epithelial cells were stimulated with mite antigens, the HDAC inhibitor suppressed inflammatory cytokines such as IL-6 in a dose-dependent manner.

Furthermore, the expression of monocyte chemotactic protein-1-induced protein-1 (MCPIP1) decreased in the HDAC inhibitor-administered groups.

研究分野：気道炎症

キーワード：気管支喘息 気道炎症 ヒストン脱アセチル化

様式 C-19、F-19-1、Z-19（共通）

1. 研究開始当初の背景

エピジェネティクスの研究は、難治性の気管支喘息を治療する手段として期待がもたれている。癌細胞の転移や組織の線維化を促進するエピジェネティクス制御機構の一つとしてヒストン脱アセチル化酵素（HDAC）が知られているため、本研究は気道上皮における HDAC の役割に着目した。喘息の主要アレルゲンであるダニによる気道炎症病態の中で、制御を受ける炎症性・抗炎症性の分子を探索した。

2. 研究の目的

気管支喘息の発症の危険因子には遺伝的素因と環境因子の両者が存在する。後天的な要因が個体へ影響を及ぼすメカニズムにはエピジェネティクス（DNA の塩基配列変化を伴わない遺伝子発現の多様性）の関与が指摘されている。繰り返す炎症によって形成される気道リモデリングは、非可逆的な気道狭窄を生じ、気道過敏性が亢進する治療抵抗性の病態である。エピジェネティクスの研究は、疾患のステロイド抵抗性を克服し、リモデリングを制御する手段としても期待がもたれている。

本研究は、新たな喘息の治療ターゲットを見出すため、気道上皮の自然免疫応答に影響を与える HDAC を同定し、制御を受ける炎症性・抗炎症性の分子を探索することを目的とした。

3. 研究の方法

A) 動物モデル

HDAC 阻害剤をマウスに投与する前に、有害事象が生じないような薬剤と適切な濃度を過去の文献から調査し、予備実験で確認を行う。マウスには、ダニ抗原を経気道投与するモデル*1 を採用する。毎回のアレルゲンの曝露前に HDAC 阻害剤を投与した群で、気道炎症が軽減されるかを検証する。具体的には、気管支肺胞洗浄液を採取し、総細胞数・細胞分画・各種サイトカインを分析する。摘出された肺からは発現する遺伝子の解析を実施する。

B) ヒト培養細胞における気道炎症モデル

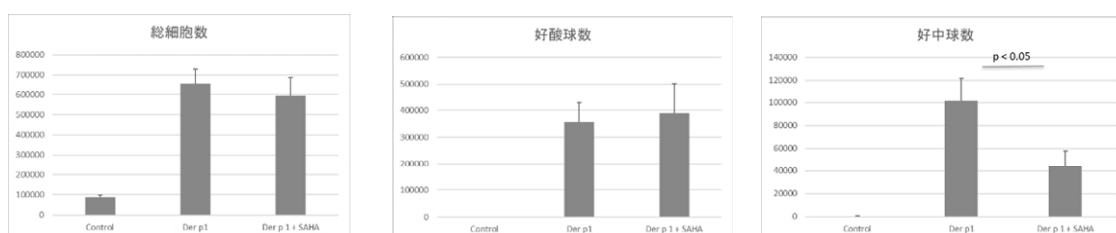
A)の実験で効果が得られた HDAC 阻害剤を用いる。気道の細胞株であるヒト気道上皮細胞（BEAS-2B）を培養し、ダニの排泄物由来のアレルゲンである Der p 1 を含んだ抽出液を各濃度に希釈・調整し、細胞刺激を行う。アインザイム非選択的な HDAC 阻害剤を 1 時間前に前投与し、24 時間後に各種サイトカイン及び MCP1 の発現量を qPCR で比較する。

4. 研究成果

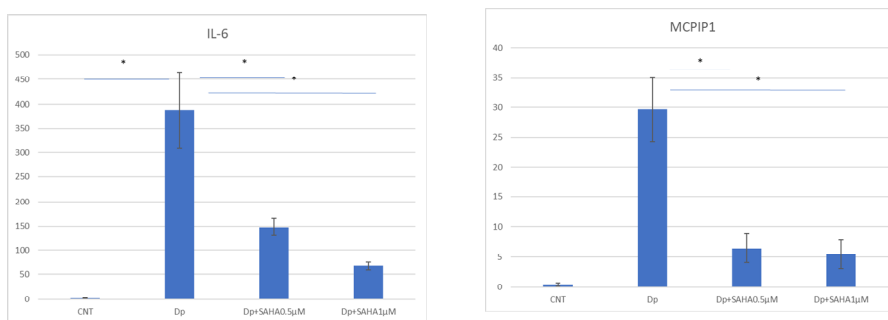
A) ダニによる喘息マウスモデルでは、HDAC 阻害剤の先行投与群において気管支肺胞洗浄液中の好中球数の減少が示された。好酸球数は有意な変化が認められなかった。組織学的な解析においても好中球性気道炎症の改善が確認された。

B) ヒト気道上皮細胞をダニ抗原で刺激した実験系では、HDAC 阻害剤が IL-6 等の炎症性サイトカインを濃度依存性に抑制する結果が得られた。一方で、HDAC 阻害剤の投与群では、同時に Monocyte chemotactic protein-1-induced protein-1（MCP1）の発現量が減少していた。

【気管支肺胞洗浄液中の細胞数】



【Der p 1 刺激により BEAS-2B 細胞が発現するサイトカイン】



上記の結果より、HDAC 阻害剤には好中球性気道炎症を抑制する効果があることが示された。過去の文献からは、MCP1 の発現量増加に起因する抗炎症機序を想定していたが、本実験からは逆の結果が得られた。

エピジェネティックな機序により、難治性の気管支喘息をはじめとする炎症性疾患を治療する機序を探索するため、RNA sequence により候補となる遺伝子を同定していく予定である。

*1 Ishii T et al., Clin Exp Allergy. 2019 Dec;49(12):1624-1632.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 4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 Tanosaki T, Mikami Y, Shindou H, Suzuki T, Hashidate-Yoshida T, Hosoki K, Kagawa S, Miyata J, Kabata H, Masaki K, Hamamoto R, Kage H, Miyashita N, Makita K, Matsuzaki H, Suzuki Y, Mitani A, Nagase T, Shimizu T, Fukunaga K.	4. 巻 45
2. 論文標題 Lysophosphatidylcholine Acyltransferase 1 Deficiency Promotes Pulmonary Emphysema via Apoptosis of Alveolar Epithelial Cells	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Inflammation	6. 最初と最後の頁 1765-1779
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10753-022-01659-4	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 Hosoki Keisuke, Mikami Yu, Urushiyama Hirokazu, Souma Kunihiko, Kawamura Gaku, Uchida Kanji, Nagase Takahide, Jo Taisuke	4. 巻 7
2. 論文標題 Predictors of postoperative acute exacerbation of interstitial lung disease: a case-control study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 BMJ Open Respiratory Research	6. 最初と最後の頁 e000634 ~ e000634
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/bmjresp-2020-000634	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 Urushiyama Hirokazu et al.	4. 巻 23
2. 論文標題 Naftopidil reduced the proliferation of lung fibroblasts and bleomycin induced lung fibrosis in mice	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Cellular and Molecular Medicine	6. 最初と最後の頁 3563 ~ 3571
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jcmm.14255	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 Fukuda Kensuke, Matsuzaki Hirotaka, Mikami Yu, Makita Kosuke, Miyakawa Kazuko, Miyashita Naoya, Hosoki Keisuke, Ishii Takashi, Noguchi Satoshi, Urushiyama Hirokazu, Horie Masafumi, Mitani Akihisa, Yamauchi Yasuhiro, Shimura Eri, Nakae Susumu, Saito Akira, Nagase Takahide, Hiraishi Yoshihisa	4. 巻 76
2. 論文標題 A mouse model of asthma chronic obstructive pulmonary disease overlap induced by intratracheal papain	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Allergy	6. 最初と最後の頁 390 ~ 394
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/all.14528	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 -

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 細木敬祐
2. 発表標題 間質性肺炎とCOPD：良好な予後のための周術期管理を探る
3. 学会等名 日本麻酔科学会 第68回学術集会シンポジウム
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Keisuke Hosoki, Yu Mikami, Taisuke Jo, Kunihiro Soma, Hirokazu Urushiyama, Takahide Nagase
2. 発表標題 Risk factors for postoperative acute exacerbation of interstitial lung diseases: a matched case-control study
3. 学会等名 ERS International Congress, Madrid 2019 (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
---------	---------