

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 5 年 6 月 14 日現在

機関番号：34428

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20K07301

研究課題名(和文) エピムノーム機構に着目したステロイド抵抗性喘息の発症機序の解明

研究課題名(英文) Analyses of induction mechanisms underlying steroid-resistant asthma by focusing on "Epimmunome"

研究代表者

奈邊 健 (Nabe, Takeshi)

摂南大学・薬学部・教授

研究者番号：40228078

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)：喘息患者の5-10%はステロイド抵抗性であるが、その誘導機序は不明である。本研究の目的は、ステロイド抵抗性喘息の病態形成に、免疫細胞と上皮細胞の相互作用(エピムノーム機構)による2型自然リンパ球(ILC2)の病原性変化が関与することを示すことである。ステロイド抵抗性喘息マウスの肺にはIL-5高産生性のpathogenic ILC2が出現し、本細胞では上皮由来サイトカインTSLP受容体、その下流シグナル分子STAT5a、アポトーシス阻害因子cIAPsなどの発現が増強した。また、ILC2を上皮由来サイトカインでin vitro刺激することによりステロイド抵抗性を誘導できる系を確立した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

上皮細胞と2型自然リンパ球(ILC2)との相互作用により、pathogenic ILC2が出現すること、またそのフェノタイプを明らかにしたのは本研究が初めてである。さらに、本細胞において、アポトーシス阻害遺伝子cIAPsの発現が増強したことも初めての知見であり、それらの発現機序の解明によりステロイド抵抗性誘導の本質に迫ることができる。本研究の成果により、ステロイド抵抗性喘息の新規治療薬創製における標的分子の候補が明らかとなった。また、ステロイド抵抗性は喘息以外の慢性炎症性疾患にも認められることから、本研究成果は他の慢性疾患制御への波及効果もある。

研究成果の概要(英文)：A certain population (5-10%) of asthma patients are known to be resistant to steroid therapy. Mechanisms underlying the induction of steroid resistance have been unclear. Purpose of this study was to elucidate changes in ILC2 to "pathogenic ILC2" by epi-immunome mechanisms (interaction mechanisms between immune cells and epithelial cells) in the induction of steroid-resistant asthma. It was found that IL-5-hyper-producing "pathogenic ILC2" appeared in the lung of a steroid-resistant asthma model. The pathogenic ILC2 highly expressed receptors of an epithelium-derived cytokine TSLP, its down-stream intracellular signaling molecule STAT5a and anti-apoptotic factor cIAPs. Additionally, an in vitro system of epithelium-derived cytokine-induced steroid resistance in ILC2 was established.

研究分野：免疫薬理学

キーワード：ステロイド抵抗性 喘息 ILC2 上皮細胞 TSLP JAK STAT アポトーシス

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

喘息の治療には吸入ステロイド薬が多用されているが、5～10%の喘息患者はステロイド薬が効かず、重症喘息に陥る。ステロイド薬が効かない喘息患者の多くは、もともと効かないのではなく、重症化することによって効かなくなるように変化するものと考えられる。

研究代表者は、感作マウスに抗原を気管内投与することによる喘息反応（好酸球浸潤、気道リモデリングなど）はステロイド薬によって強く抑制されるが、抗原量を増加させることにより、その反応はステロイド抵抗性となることを発見した。さらに、本ステロイド抵抗性モデルにおいては、喘息を惹起する主要な免疫細胞である2型ヘルパーT細胞（Th2細胞）および2型自然リンパ球（ILC2）が肺に著しく増加するとともに、気道上皮由来のサイトカイン（IL-33、thymic stromal lymphopoietin (TSLP)など）も肺に顕著に増加することを明らかにしてきた。

以上より、ステロイド抵抗性の誘導には、免疫細胞と上皮細胞の相互作用、すなわち「エピイムノーム機構」が関与する可能性が考えられていた。

2. 研究の目的

ステロイド抵抗性の誘導には、免疫細胞と上皮細胞の相互作用、すなわち「エピイムノーム機構」によって、免疫細胞（Th2やILC2）が病原性に変化する機序が関与すると考えられる。本研究では、この機序を明らかにするため、以下の4つの目的を立てた。

(1) ステロイド抵抗性喘息モデルにおいて主要に関与するのはTh2細胞か？ILC2か？

ステロイド抵抗性喘息モデルにおいて、IL-5が関与することを明らかにし、このIL-5の主要な産生細胞がTh2細胞であるか、ILC2であるかを明らかにすることを目的とした。

(2) ステロイド抵抗性喘息モデル由来ILC2の病原性変化（pathogenic ILC2への変化）

ステロイド抵抗性喘息モデルの肺に増加するILC2において、上皮由来サイトカイン刺激による反応が亢進し、病原性（pathogenic ILC2）に変化しているかどうか、ならびにアポトーシスが起り難い性質に変化するかどうかを明らかにすることを目的とした。

(3) 上皮由来サイトカイン刺激によってILC2にステロイド抵抗性を誘導するin vitro系の確立

肺由来のILC2を上皮由来サイトカイン（IL-33、TSLPなど）によってin vitro刺激した場合にステロイド抵抗性を示すかどうか、さらにその条件等を確立することを目的とした。

3. 研究の方法

(1) ステロイド抵抗性喘息モデル

BALB/cマウスに抗原として用いた卵白アルブミン（OVA）をAl(OH)₃アジュバントとともに3回腹腔内に投与することによって感作した。感作マウスにOVA溶液を5もしくは500 μg/animalの用量で初回感作より35、36、37および40日目に気管内投与によって反応を惹起した。抗IL-5抗体（TRFK-5）および/もしくはdexamethasone（DEX）は、反応惹起期間中に腹腔内投与した。

(2) Th2細胞およびILC2の単離

ステロイド感受性（5-μg OVA惹起群）ならびにステロイド抵抗性（500-μg OVA惹起群）の喘息モデルの肺を摘出し、コラゲナーゼ処理した後、フローサイトメーターによって、Th2細胞（CD4⁺細胞）およびILC2（CD45⁺ CD90.2⁺ ST2⁺ lineage細胞）を単離した。

(3) Th2細胞およびILC2からのIL-5産生

上記2で精製したTh2細胞およびILC2に上皮由来サイトカインであるIL-33および/もしくはTSLPを添加して72時間培養し、培養液中のIL-5量をELISAで測定した。

(4) ILC2におけるアポトーシス阻害遺伝子の発現

上記2に示すように、ステロイド感受性（5-μg OVA惹起群）ならびに抵抗性（500-μg OVA惹起群）の喘息モデルの肺から精製したILC2を、RNA-seqおよびパルスウェイ解析し、前者モデルILC2と比較して後者モデルILC2において発現増強するアポトーシス阻害遺伝子を解析した。

(5) 上皮由来サイトカイン刺激によりILC2にステロイド抵抗性を誘導するin vitro系の確立

非惹起マウス肺よりILC2を上記2と同様に単離し、DEXの存在あるいは非存在下、IL-33、TSLP、IL-2および/もしくはIL-7とともに96時間培養し、細胞数をATPアッセイにより定量した。

4. 研究成果

(1) ステロイド抵抗性喘息における IL-5 の関与

DEX の単独処置は、気道リモデリング形成に影響を及ぼさなかった (図 1A、1B および 1C)。一方、抗 IL-5 抗体の単独処置は、好酸球浸潤を選択的かつ強力に抑制した (図として示さず) が、気道リモデリング形成に影響を及ぼさなかった (図 1A、1B および 1C)。しかし、抗 IL-5 抗体を DEX と併用処置すると、気道リモデリング形成が有意に抑制された (図 1A、1B および 1C)。したがって、抗 IL-5 抗体の処置下では、気道リモデリング形成に対するステロイド抵抗性が一部解除されたと考えられ、IL-5 はステロイド抵抗性の誘導に関与する可能性が示唆された。

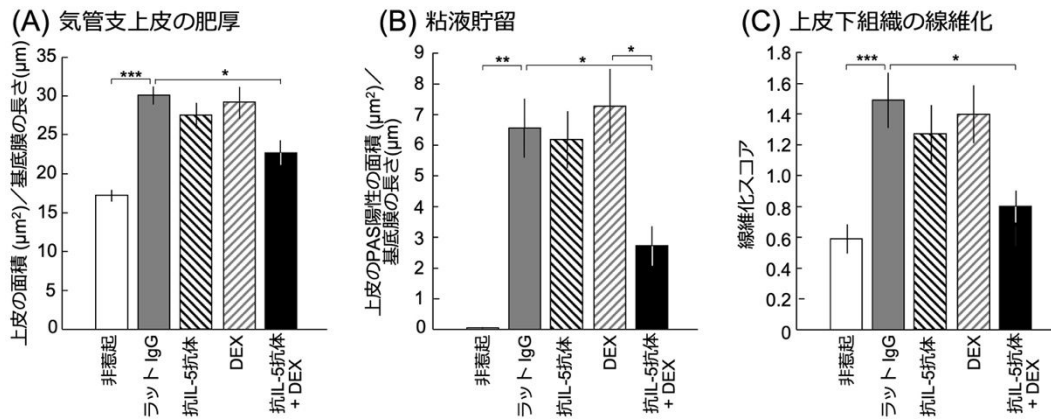


図 1 ステロイド抵抗性喘息モデルにおける気道リモデリングに及ぼす抗 IL-5 抗体の影響 . ステロイド抵抗性喘息モデルは、OVA で感作したマウスに、OVA 溶液を 500 μg OVA/animal の用量で 4 回気管内投与することによって作成した。Dexamethasone (DEX, 1 mg/kg) または / および抗 IL-5 抗体 (TRKF-5, 50 μg /animal) は、反応惹起期間中に腹腔内投与した。4 回目の反応惹起 24 時間後に肺を摘出し、病理組織学的に気道リモデリングの程度を解析した。それぞれのカラムは、8-11 匹の動物で得られた値の平均 \pm 標準誤差を示す。*、** および ***: 統計学的有意差 (それぞれ $p < 0.05$, 0.01 および 0.001)

(2) IL-5 の主たる産生細胞の解析

肺から単離した Th2 細胞および ILC2 を、上皮由来サイトカイン (IL-33 および / もしくは TSLP) PMA+ionomycin、および / あるいは抗 CD3 / CD18 抗体で in vitro 刺激した実験において、ステロイド抵抗性喘息モデルの肺における IL-5 の主たる産生細胞は、Th2 細胞よりむしろ ILC2 であることが示された (図 2A および 2B)。

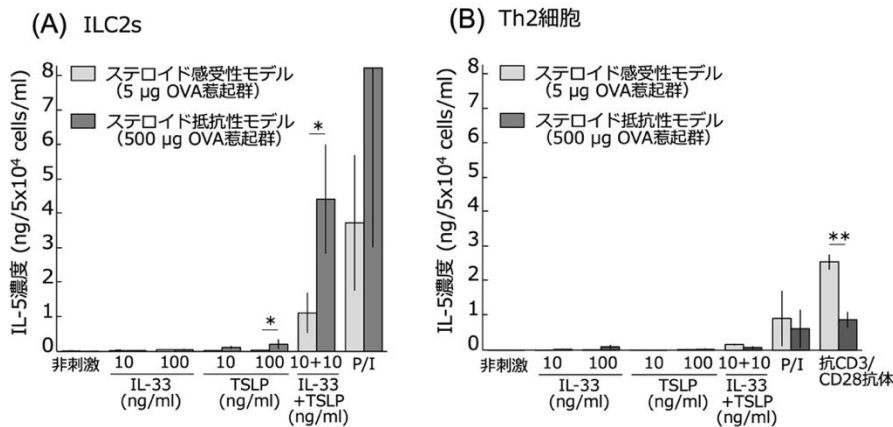


図 2 ステロイド感受性および抵抗性モデルの肺から単離した ILC2 (A) および Th2 細胞 (B) からの種々刺激による IL-5 産生 . ステロイド感受性および抵抗性の喘息モデルの 4 回目の反応惹起 24 時間後に肺を摘出し、コラゲナーゼ処理した後、ILC2 をフローサイトメーターによって単離した。単離した ILC2 に表示の刺激を加え、72 時間培養し、培養液中の IL-5 濃度を測定した。それぞれのカラムは、5 例の平均 \pm 標準誤差を示す。* および **: 統計学的有意差 (それぞれ $p < 0.05$ および 0.01)

(3) ステロイド抵抗性喘息における上皮由来サイトカインによる ILC2 の病的変化

ステロイド抵抗性モデル肺由来の ILC2 においては、感受性モデルのそれに比較して、上皮由来サイトカイン (TSLP / IL-33) 刺激による IL-5、IL-13 および IL-4 産生が亢進する質的变化を遂げ、「pathogenic ILC2」に変化していることが明らかとなった (図 2A、IL-13 および IL-4 に

については図として示さず、本 pathogenic ILC2 には TSLP 受容体が高発現していること（図 3）その下流シグナル分子の 1 つである signal transducer and activator of transcription 5a (STAT5a) が顕著に発現増強していること（図 4A）、さらに、C サイトカイン受容体の細胞内領域に結合する Janus kinase 3 (JAK3) の発現も顕著に増強していること（図 4B）が明らかとなった。したがって、本 pathogenic ILC2 における TSLP / IL-33 刺激による IL-5 産生の亢進は、TSLP 受容体および STAT5a の発現亢進によるものであることが強く示唆された。さらに、ステロイド抵抗性モデルの肺に存在する pathogenic ILC2 は、C サイトカインに対する反応性も亢進している可能性が示唆された。

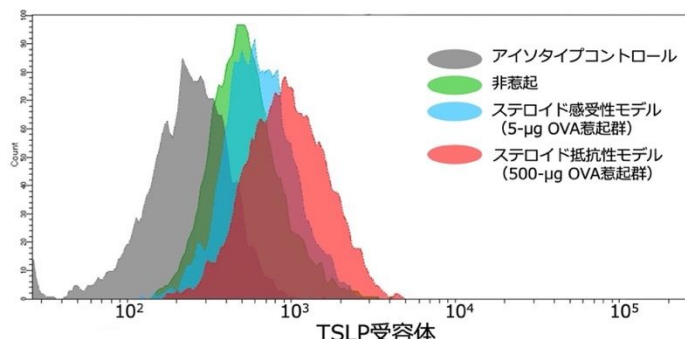


図 3 ステロイド感受性および抵抗性モデルの肺由来 ILC2 における TSLP の発現強度の比較。ステロイド感受性および抵抗性の喘息モデルの 4 回目の反応惹起 24 時間後に肺を摘出し、コラゲナーゼ処理した後、ILC2 における TSLP 受容体発現をフローサイトメーターの蛍光強度の中央値で比較した。

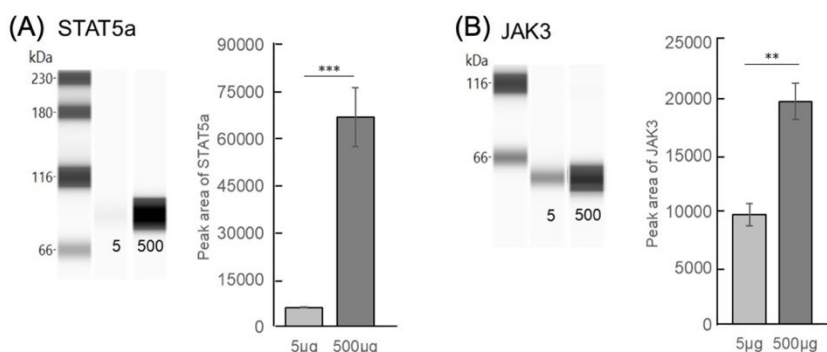


図 4 ステロイド感受性および抵抗性モデルの肺由来 ILC2 における STAT5a (A) および JAK3 (B) の発現強度の比較。ステロイド感受性および抵抗性の喘息モデルの 4 回目の反応惹起 24 時間後に肺を摘出し、コラゲナーゼ処理後、ILC2 をフローサイトメーターによって単離した。ILC2 における STAT5a および JAK3 の発現は、ウェスタンブロットングによって解析した。それぞれのカラムは 3 例の平均 ± 標準誤差を示している。

(4) ILC2 におけるアポトーシス阻害遺伝子の発現

ステロイド薬は、細胞内のグルココルチコイド受容体 に結合し、核内に移行して、アポトーシス促進分子の生成を亢進することが知られている。ステロイド抵抗性喘息モデル由来 ILC2 が抗アポトーシス遺伝子発現の点においても質的变化をするかどうかを解析した。アポトーシス阻害分子 Bcl-2 をコードする遺伝子 *Bcl2*、ならびに cellular inhibitor of apoptosis protein (cIAP)-1 および cIAP-2 をコードする遺伝子であるそれぞれ *Birc2* および *Birc3* は、ステロイド抵抗性モデル肺組織由来の ILC2 において、感受性群の ILC2 に比して有意に発現増強した（表 1）。したがって、ステロイド抵抗性の病態では、ILC2 が Bcl-2 および cIAPs が発現増強する質的变化を遂げ、ステロイド薬によるアポトーシス誘導に生理的拮抗をしている可能性が考えられた。

表 1 ステロイド抵抗性モデル (500-μg OVA 惹起群) 由来 ILC2 とステロイド感受性モデル (5 μg OVA 惹起群) 由来 ILC2 における抗アポトーシス阻害遺伝子発現の相対比較

遺伝子	タンパク	ステロイド抵抗性 (500 μg-OVA 惹起群) / ステロイド感受性モデル (5 μg OVA 惹起群)		
		Fold change	Q 値	統計学的有意性
<i>Bcl2</i>	Bcl-2	1.44	0.0006	Yes
<i>Bcl2l1</i>	Bcl-xL	1.13	0.21	No
<i>Birc2</i>	cIAP1	1.22	0.036	Yes
<i>Birc3</i>	cIAP2	1.21	0.024	Yes

Fold change の値は 5 匹の動物から得られた値の平均を示す。

(5) 上皮由来サイトカインによる ILC2 のステロイド抵抗性の in vitro 誘導

上記(1)~(4)の in vivo モデルでは、ステロイド抵抗性の獲得機序を解析するためには技術的に限界がある。そこで、上皮由来サイトカイン刺激によって ILC2 にステロイド抵抗性を誘導できる in vitro モデルの確立を企図した。正常マウス肺由来の ILC2 を IL-33 で 96 時間培養することによる ILC2 の増殖は、DEX 処置でほぼ完全に抑制された。また、ILC2 を TSLP、IL-2 もしくは / および IL-7 で単独あるいは併用で刺激した場合には、IL-33 刺激時に比較して、弱い程度の細胞増殖しか認められなかったが、いずれも DEX によって抑制された。一方、TSLP、IL-2 もしくは IL-7 を、IL-33 と併用することにより、ILC2 の増殖は強く増強し、その反応は、DEX 処置により抑制され難く変化した (図 5)。

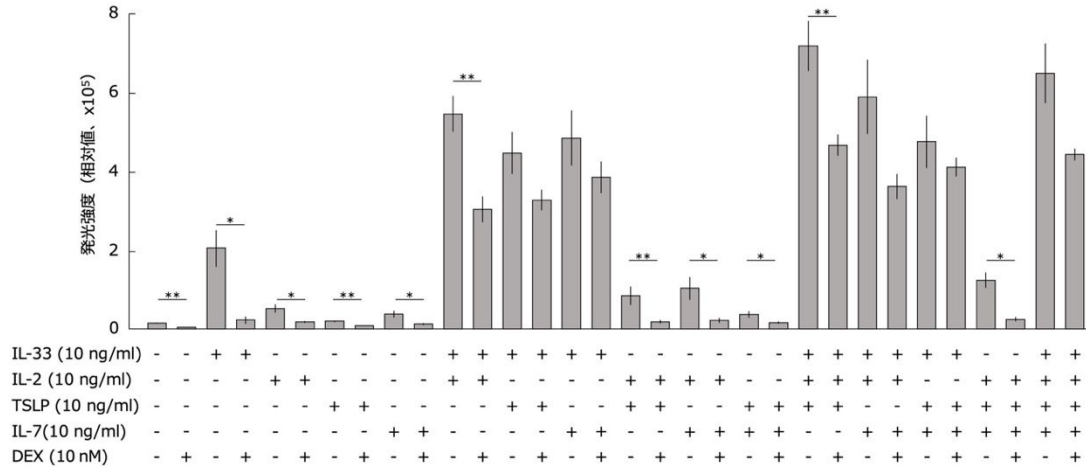


図 5 IL-33、TSLP、IL-2 および / もしくは IL-7 刺激による ILC2 におけるステロイド抵抗性の in vitro 誘導。

非惹起マウスより摘出した肺をコラゲナーゼ処理した後、ILC2 をフローサイトメーターによって単離した。精製 ILC2 は、dexamethasone (10 nM) の存在もしくは非存在下に、IL-33、TSLP、IL-2 および / もしくは IL-7 (いずれも 10 ng/ml) とともに 96 時間培養した後、ATP アッセイにより細胞数の指標となる発光強度 (相対値) を測定した。それぞれのカラムは 3 例の平均 ± 標準誤差を示している。

(6) 総括

ステロイド抵抗性の誘導に関わる IL-5 は、肺に増加した ILC2 から上皮由来サイトカイン (IL-33 および TSLP) の刺激によって産生されることが示された。さらに、この ILC2 は、IL-5 を高産生するとともに、TSLP 受容体、STAT5a および JAK3 を高発現して「pathogenic ILC2」に変化していることが示された。また、本 pathogenic ILC2 にはアポトーシス阻害遺伝子の発現も亢進していたことから、ステロイド薬によるアポトーシス誘導に生理的に拮抗する特徴に変化している可能性が示唆された。さらに、ILC2 を IL-33 (主に MAPK 経路) と TSLP、IL-2 もしくは IL-7 (主に JAK/STAT 経路) を併用することにより、in vitro 系でステロイド抵抗性を誘導することが可能となった。したがって、生体内においても、上皮由来サイトカインおよび C サイトカインが免疫細胞と相乗的に相互作用するエピムノーム機構によって、ステロイド抵抗性が誘導されている可能性が示唆された。

< 引用文献 >

Sorkness, RL, Bleecker, ER, Busse, WW, Calhoun, WJ, Castro, M, Chung, KF, Curran-Everett, D, Erzurum, SC, Gaston, BM, Israel, E, Jarjour, NN, Moore, WC, Peters, SP, Teague, WG, Wenzel, SE, National Heart, Lung, and Blood Institute Severe Asthma Research Program. Lung function in adults with stable but severe asthma: air trapping and incomplete reversal of obstruction with bronchodilation. J Appl Physiol 104, 394-403, 2008.

Matsuda M, Tanaka Y, Shimora H, Takemoto N, Nomura M, Terakawa R, Hashimoto K, Sakae H, Kanda A, Iwai H, Kitatani K, Nabe T. Pathogenic changes in group 2 innate lymphoid cells (ILC2s) in a steroid-insensitive asthma model of mice. Eur J Pharmacol 916, 174732, 2022.

Cory S, Adams JM. The Bcl2 family: regulators of the cellular life-or-death switch. Nat Rev Cancer 2, 647-56, 2002.

Zadoroznyj A, Dubrez L. Cytoplasmic and Nuclear Functions of cIAP1. Biomolecules 12, 322, 2022.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 奈邊 健	4. 巻 157
2. 論文標題 難治性喘息における2型リンパ球（ILC2）の病的変化	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 日本薬理学雑誌	6. 最初と最後の頁 299～304
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1254/fpj.22022	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 Masaya Matsuda, Tetsuya Terada, Kazuyuki Kitatani, Ryo Kawata, Takeshi Nabe	4. 巻 3
2. 論文標題 Roles of type 1 regulatory T (Tr1) cells in allergen-specific immunotherapy	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Frontiers in Allergy	6. 最初と最後の頁 981126
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3389/falgy.2022.981126	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 Masaya Matsuda, Miki Inaba, Junpei Hamaguchi, Hiro Tomita, Miyu Omori, Hayato Shimora, Harumi Sakae, Kazuyuki Kitatani, Takeshi Nabe	4. 巻 110
2. 論文標題 Local IL-10 replacement therapy was effective for steroid-insensitive asthma in mice	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 International Immunopharmacology	6. 最初と最後の頁 109037～109037
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.intimp.2022.109037	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 Masaya Matsuda, Seito Shimizu, Kazuyuki Kitatani, Takeshi Nabe	4. 巻 11
2. 論文標題 Extracellular Vesicles Derived from Allergen Immunotherapy-Treated Mice Suppressed IL-5 Production from Group 2 Innate Lymphoid Cells	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Pathogens	6. 最初と最後の頁 1373～1373
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/pathogens11111373	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 Masaya Matsuda, Yoshiyuki Tanaka, Hayato Shimora, Naoki Takemoto, Miku Nomura, Ryogo Terakawa, Kennosuke Hashimoto, Harumi Sakae, Akira Kanda, Hiroshi Iwai, Kazuyuki Kitatani, Takeshi Nabe	4. 巻 916
2. 論文標題 Pathogenic changes in group 2 innate lymphoid cells (ILC2s) in a steroid-insensitive asthma model of mice	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 European Journal of Pharmacology	6. 最初と最後の頁 174732 ~ 174732
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ejphar.2021.174732	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 奈邊 健	4. 巻 41
2. 論文標題 【先端医学講座96】アレルギー性炎症とIL-33産生	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 アレルギーの臨床	6. 最初と最後の頁 121-124
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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26件 (うち招待講演 2件 / うち国際学会 3件)

1. 発表者名 霜良勇人、長谷雪乃、羽口天太、松田将也、北谷和之、奈邊 健
2. 発表標題 重症喘息の線維化におけるchemokine receptor type 5 (CCR5)の役割
3. 学会等名 次世代を担う若手のための創薬・医療薬理シンポジウム2022
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 米澤郁也、松田将也、三上統久、川上竜司、坂口志文、北谷和之、奈邊 健
2. 発表標題 気管支喘息の気道リモデリングに対するcyclin dependent kinase (CDK) 8/19阻害薬の効果
3. 学会等名 第72回日本薬学会関西支部総会・大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 佐々木翔太、霜良勇人、長谷雪乃、羽口天太、高森伊富、松田将也、北谷和之、奈邊 健
2. 発表標題 重症喘息の線維化に伴う間質マクロファージ (IMs) の病的変化について
3. 学会等名 第72回日本薬学会関西支部総会・大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 霜良勇人、長谷雪乃、羽口天太、高森伊富、松田将也、北谷和之、奈邊 健
2. 発表標題 重症喘息の線維化におけるCCR5の役割
3. 学会等名 第96回日本薬理学会年会 / 第43回日本臨床薬理学会学術総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 松田将也、大森美侑、北谷和之、奈邊 健
2. 発表標題 重症喘息モデルマウスに対するIL-10局所補充療法の効果
3. 学会等名 第96回日本薬理学会年会 / 第43回日本臨床薬理学会学術総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Masaya Matsuda, Asuka Hirano, Fumiya Yonezawa, Kazuyuki Kitatani, Takeshi Nabe
2. 発表標題 Effect of subcutaneous immunotherapy on proliferation of group 2 innate lymphoid cells (ILC2) in an asthma model
3. 学会等名 第51回日本免疫学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 西馬俊祐、松田将也、北谷和之、奈邊 健
2. 発表標題 アレルギー免疫療法の効果発現におけるTr1細胞由来extracellular vesiclesの役割
3. 学会等名 日本薬学会第143年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 霜良勇人、田中祥之、村田 陸、渡辺千尋、松田将也、北谷和之、奈邊 健
2. 発表標題 重症喘息における2型自然リンパ球（ILC2）の質的变化
3. 学会等名 日本薬学会第143年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 西川慶太郎、霜良勇人、高森伊富、長谷雪乃、羽口天太、佐々木翔太、松田将也、北谷和之、奈邊 健
2. 発表標題 重症喘息の肺線維化におけるCCR5+間質マクロファージの関与
3. 学会等名 日本薬学会第143年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 松田将也、平野あすか、北谷和之、奈邊 健
2. 発表標題 アレルギー免疫療法によって増加したマウスIgG1（ヒトIgG4相当）は2型自然リンパ球（ILC2）の増殖を抑制した
3. 学会等名 日本薬学会第143年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 松田将也、清水聖登、木下雅稀、大森美侑、北谷和之、奈邊 健
2. 発表標題 アレルギー免疫療法を行ったマウス由来の血清エクソソームによる2型自然リンパ球からのIL-5産生の抑制
3. 学会等名 第139回 日本薬理学会近畿部会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 霜良勇人、田中祥之、阿野理菜、松田将也、北谷和之、奈邊 健
2. 発表標題 ステロイド抵抗性喘息における2型自然リンパ球（ILC2）の関与と質的变化
3. 学会等名 次世代を担う若手のための創薬・医療薬理シンポジウム2021
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 松田将也、霜良勇人、橋本健之介、阿野理菜、田中祥之、北谷和之、奈邊 健
2. 発表標題 ステロイド抵抗性喘息の病態形成における2型自然リンパ球（ILC2）由来IL-5の関与
3. 学会等名 第70回日本アレルギー学会学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 田中祥之、霜良勇人、橋本健之介、智内涼平、松田将也、北谷和之、奈邊 健
2. 発表標題 ステロイド抵抗性喘息モデルにおける2型自然リンパ球（ILC2）の役割
3. 学会等名 第71回日本薬学会関西支部総会・大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 松田将也、田中祥之、神田 晃、岩井 大、北谷和之、奈邊 健
2. 発表標題 重症喘息における2型自然リンパ球(ILC2)の質的变化
3. 学会等名 アレルギー好酸球研究会2021
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 田中祥之、松田将也、渡辺千尋、村田 陸、霜良隼人、橋本健之介、智内涼平、北谷和之、奈邊 健
2. 発表標題 難治性喘息のマウスモデルにおけるgroup 2 innate lymphoid cells (ILC2)のフェノタイプ変化
3. 学会等名 第95回日本薬理学会年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 松田将也、平野あすか、米澤郁也、北谷和之、奈邊 健
2. 発表標題 喘息マウスにおける2型自然リンパ球の活性化および増加に対するアレルギー特異的皮下免疫療法の影響
3. 学会等名 日本薬学会第142年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 長谷雪乃、高森伊富、羽口天太、松田将也、北谷和之、奈邊 健
2. 発表標題 重症喘息におけるCCR5の関与について
3. 学会等名 日本薬学会第142年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 霜良 勇人、橋本 健之介、美奈川 茉里、阿野 理菜、松田 将也、北谷 和之、奈邊 健
2. 発表標題 ステロイド抵抗性喘息におけるIL-5の役割
3. 学会等名 第137回 日本薬理学会近畿部会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Takeshi Nabe, Masaya Matsuda
2. 発表標題 Involvement of IL-5/eosinophils in acquisition of steroid resistance in a severe asthma model
3. 学会等名 European Academy of Allergy and Clinical Immunology 2020 (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Masaya Matsuda, Hiro Tomita, Mari Minakawa, Yuma Takagi, Miki Inaba, Junpei Hamaguchi, Kazuyuki Kitatani, Takeshi Nabe
2. 発表標題 Suppressive effect of intratracheal administration of IL-10 on steroid-resistant asthmatic responses in mice
3. 学会等名 European Academy of Allergy and Clinical Immunology 2020 (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Takeshi Nabe, Masaya Matsuda, Hayato Shimora, Kennosuke Hashimoto, Mari Minagawa, Naoki Takemoto, Miku Nomura, Ryogo Terakawa, Maki Matsuo, Ayaka Mori, Takumi Ishikawa, Kazuyuki Kitatani
2. 発表標題 Involvement of IL-5 produced from type 2 innate lymphoid cells (ILC2) in acquisition of steroid resistance in a severe asthma model of mice
3. 学会等名 Japanese Society of Allergology (JSA)/World Allergy organization (WAO) Joint Congress 2020 (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 長谷雪乃, 松尾真希, 森 彩香, 内海百桃, 松田将也, 北谷和之, 奈邇 健
2. 発表標題 ステロイド抵抗性喘息のトランスクリプトーム解析: ステロイド抵抗性獲得におけるケモカイン - PI3K シグナルの関与の可能性
3. 学会等名 第70回 日本薬学会関西支部大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 奈邇 健
2. 発表標題 シンポジウム「免疫アレルギー疾患の克服に向けた新しい創薬ターゲット」オーバービュー
3. 学会等名 第138回 日本薬理学会近畿部会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 松田将也, 北谷和之, 奈邇 健
2. 発表標題 シンポジウム「免疫アレルギー疾患の克服に向けた新しい創薬ターゲット」ステロイド抵抗性喘息の病態形成におけるgroup 2 innate lymphoid cells (ILC2)の役割
3. 学会等名 第138回 日本薬理学会近畿部会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 橋本健之介, 松尾真希, 森 彩香, 霜良隼人, 内海百桃, 阿野理菜, 松田将也, 北谷和之, 奈邇 健
2. 発表標題 ステロイド抵抗性喘息モデルマウスにおける好酸球のグルココルチコイド受容体発現の解析
3. 学会等名 第94回日本薬理学会年会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

摂南大学 薬学部 薬効薬理学研究室
<http://www.setsunan.ac.jp/~p-yakko/index.html>

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
研究分担者	松田 将也 (Matsuda Masaya) (30783005)	摂南大学・薬学部・助教 (34428)	

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
---------	---------