

令和 6 年 5 月 4 日現在

機関番号：15301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2021～2023

課題番号：21K08372

研究課題名(和文) 神経ペプチドNPYによる同種造血幹細胞移植後の非感染性呼吸器合併症治療の開発

研究課題名(英文) Development of treatment for non-infectious respiratory complications following hematopoietic stem cell transplantation using neuropeptide NPY

研究代表者

前田 嘉信 (Maeda, Yoshinobu)

岡山大学・医歯薬学域・教授

研究者番号：60403474

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：マイナー抗原不一致のドナーB6 レシピエントB10.BRの系を用いた同種造血幹細胞移植後の閉塞性細気管支炎マウスモデルを確立した。レシピエントマウスは、病理学的な線維化の評価と肺呼吸機能検査により、閉塞性細気管支炎に合致する結果が確認された。NPY欠損マウスをドナーとした場合には閉塞性細気管支炎の悪化は見られなかった。一方、NPY欠損マウスをレシピエントとした場合には、レシピエントの早期死亡が観察された。レシピエントは肺と肝臓のアポトーシスが進行しており、NPYはp53依存性のアポトーシスを抑制する可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

同種造血幹細胞移植後に発症する閉塞性細気管支炎などの非感染性呼吸器合併症は、予後が極めて不良であり病態解明も不十分である。基礎研究によりTh17細胞などのリンパ球に加え、マクロファージも病態に関与することが示唆された。神経ペプチドNPYは神経終末のみならず肺マクロファージからも産生され、肺線維化に関与する可能性がある。NPY欠損マウスをレシピエントとした場合には、レシピエントの早期死亡が観察された。レシピエントは肺と肝臓のアポトーシスが進行しており、NPYはp53依存性のアポトーシスを抑制する可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：We established a mouse model of obliterative bronchiolitis following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Recipient mice exhibited pathological fibrosis and impaired pulmonary function consistent with obliterative bronchiolitis, as confirmed by histological assessment and pulmonary function tests. When NPY-deficient mice were used as donors, exacerbation of obliterative bronchiolitis was not observed. However, when NPY-deficient mice served as recipients, early mortality was observed. Recipients exhibited progression of apoptosis in the lungs and liver, suggesting a potential role for NPY in suppressing p53-dependent apoptosis.

研究分野：移植免疫

キーワード：gvhd 閉塞性細気管支炎 NPY

1. 研究開始当初の背景

同種造血幹細胞移植は、白血病など血液悪性疾患に治癒をもたらす治療法であるが、移植技術の進歩により近年の移植成績は改善している。また、高齢者にも適応が拡大し移植件数も増加の一途であるが、長期生存者の増加に伴い移植後長期の合併症のコントロールが重要となっている。慢性移植片対宿主病 (GVHD) は、自己免疫性疾患様の症状で発症し、組織の線維化を特徴とする移植後後期の最大の合併症である。特に、移植後の閉塞性細気管支炎(BO)は、病理学的に細気管支レベルの線維性増殖による内腔狭小化と閉塞をきたし、3年のBO関連死亡率は65%と予後は極めて不良である。ステロイドを中心とした治療が行われているが奏効することは少なく、移植後BOの治療法の開発は喫緊の課題である。

Neuropeptide Y (NPY)は中枢神経系に広く発現する神経ペプチドで、神経系の細胞のみならず血球系細胞や気道上皮細胞にも発現している。NPYのY₁受容体は血液系細胞を中心に広く分布し、Y₁受容体からのシグナルによりT細胞はTh2反応に誘導される。申請者らは、ハウスダスト誘導アレルギー性気道炎症モデルを用いて、NPY欠損マウスではアレルギー性気道炎症、気道過敏性に関与する気道および全身のTh2反応が減弱することを明らかにした (Oda. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2019)。最近、インフルエンザウイルス感染肺のマクロファージからは大量に神経ペプチド NPY が産生され、NPY-Y₁受容体が活性化されると、SOCS3が誘導されることが明らかにされた (Fujiwara. *Nature Microbiology* 2019)。SOCS3はSTAT3リン酸化を抑えTh17細胞に対し抑制する方向に作用する。我々は、プレオマイシン誘導特発性肺線維症モデルを用いて、NPY欠損マウスでは肺線維化が増悪することを見出している。

以上の知見から、造血幹細胞移植後のBOなどの肺線維化において、Th17細胞-マクロファージ異常-神経ペプチドNPY低下が病態形成に重要な役割を果たすと可能性が示唆される。

2. 研究の目的

本研究では、1)神経ペプチドNPYが造血幹細胞移植後のBOの病態に関与すること、2)T細胞、マクロファージなどの免疫細胞と肺胞上皮細胞へのNPYの効果、3)NPY投与が造血幹細胞移植後のBOを軽減させ治療ターゲットになり得ること、を明らかにすることを目的とする。

3. 研究の方法

移植後BOマウスモデルにはマイナー抗原不一致のドナーB6→レシピエントB10.BRの系を用いる。ドナーまたはレシピエントにNPY欠損マウスを用い、NPY欠損マウス群がwtコントロール群と比べBOが軽減することを明らかにする。BOは、組織学的に線維化も含め評価し(NIH Image Analysis system)、肺機能 (FlexiVent small-animal ventilator SCIREQ, Montreal, PQ, Canada)も合わせて測定する。

4. 研究成果

マイナー抗原不一致のドナーB6 レシピエント B10.BR の系を用いた同種造血幹細胞移植後の閉塞性細気管支炎マウスモデルを確立した。レシピエントマウスは、病理学的な線維化の評価と肺呼吸機能検査により、閉塞性細気管支炎に合致する結果が確認された。NPY 欠損マウスをドナーとした場合には閉塞性細気管支炎の悪化は見られなかった。一方、NPY 欠損マウスをレシピエントとした場合には、レシピエントの早期死亡が観察された。レシピエントは肺と肝臓のアポトーシスが進行しており、NPY は p53 依存性のアポトーシスを抑制する可能性が示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔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 |
|-------|---|--|----|
| 研究分担者 | 宮原 信明 (Miyahara Nobuaki) (70335610) | 岡山大学・保健学域・教授 (15301) | |
| 研究分担者 | 淺田 騰 (Asada Noboru) (70803055) | 岡山大学・大学病院・研究准教授 (15301) | |
| 研究分担者 | 藤原 英晃 (Fujiwara Hideaki) (90743683) | 岡山大学・大学病院・研究准教授 (15301) | |

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 |
|---------|---------|
| | |