

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 20 日現在

機関番号：37104

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2014～2015

課題番号：26860619

研究課題名(和文) COPDにおける新規サイトカインIL-38の病態生理学的意義の解明

研究課題名(英文) Role of new cytokine IL-38 in COPD

研究代表者

木下 隆 (Kinoshita, Takashi)

久留米大学・医学部・助教

研究者番号：90454917

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：申請者は、C57BL/6バックグラウンドIL-38遺伝子欠損(KO)マウスを作製した。IL-38はリウマチマウスモデルでは、関節の炎症に対して抗炎症性機能を証明した。そこで、エラスターゼ誘導性COPDマウスモデルを用いて、IL-38KOマウスでは気管支肺胞洗浄および気腫性変化を評価した。IL-38KOマウスでは、リンパ球と好酸球を抑制し、肺局所の抗炎症機能を有する可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：We generated anti-human monoclonal anti-human IL-38 monoclonal antibodies in order to perform immunohistochemical staining and an enzyme-linked immunosorbent assay. IL-1 beta and IL-6 in an autoantibody-induced rheumatoid arthritis mouse model of C57BL/6 IL-38(-/-) mice were higher than WT mice. IL-38 may acts as an inhibitor of inflammation. Therefore, to investigate the biological role of IL-38 for lung, bone, and weight, we observed both WT and IL-38 KO mice. We have no significant differences both of them. Next, IL-38 KO mice were used in elastase-induced emphysema model. Eosinophil and Lymphocyte after elastase treatment in bronchoalveolar lavage fluid of IL-38 KO mice were suppressed compared to WT mice. IL-38 may have a role in inflammation of elastase-induced emphysema model.

研究分野：呼吸器内科

キーワード：COPD サイトカイン 炎症

様式 C - 19、F - 19、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

慢性閉塞性肺疾患 (以下、COPD) は、タバコや大気汚染に暴露されることで炎症が増強し、多くのサイトカインや過剰な酸化ストレス (ROS) が病態に関与している事が知られている。COPD や気管支喘息を含めた慢性炎症性肺疾患における炎症性分子と抗炎症性分子のバランスが疾患の発症メカニズムに影響していることは明らかである。IL-1 ファミリーである IL-38 が COPD における新規治療法の標的分子になりうることが期待される。

2. 研究の目的

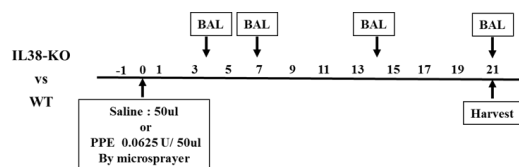
慢性閉塞性肺疾患 (COPD) における IL-38 のメカニズムを解明する

3. 研究の方法

IL-38 ノックアウト (KO) マウスの全身への影響を評価するため 24 週間体重、筋肉量や骨量を測定した IL-38 KO マウスに豚膵臓エラスターゼ (PPE) をマイクロスプレーヤーを用いて気管内投与し、気管支肺胞洗浄液 (BAL) や肺組織における気道炎症および肺胞構造変化の観察を行った。(Figure1) マウスの末梢血および気管支肺胞洗浄液の IL-38 の解析は Real time PCR 法で行った。

また、上記 PPE 誘導性気腫モデルに対してリコンビナント IL-38 の投与を行った。

Figure1. 実験プロトコル



4. 研究成果

1) IL-38KO マウスでは、気腫化を発症しない。また、全身への影響を評価するため 24 週間にわたり体重、筋肉量および骨量の変化を測定したが野生株と比較して有意な所見は認めなかった。

2) IL-38KO および WT マウスに PPE を気管内投与し、3 週間後に BAL および肺組織の摘出をおこなった。肺組織の評価は、肉眼的には気腫化の程度に有意差を認めなかった。(現在画像解析ソフトにて解析中) 肺局所の炎症は IL-38KO マウスで有意にリンパ球と好酸球の抑制を認めた。(Figure2, 3)

Figure2. BAL 中の炎症細胞

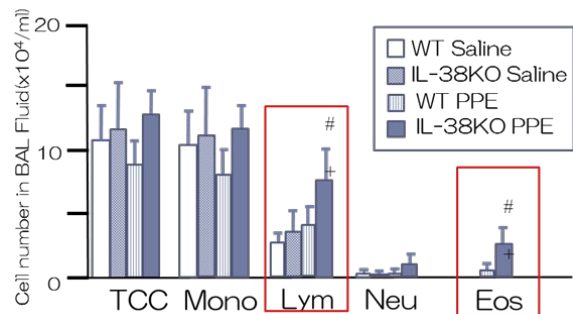
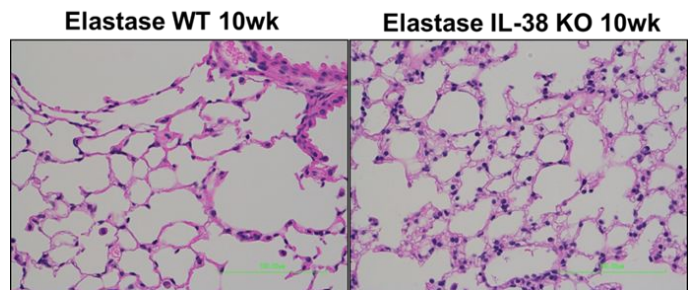


Figure3. PPE 投与 21 日後の肺組織



IL-38 はリウマチモデルでは、抗炎症性サイトカインとしての機能を持つことが我々の教室から証明された (Biochemistry and Biophysics Reports 2015)

現在、他の呼吸器疾患での研究結果は論文投稿準備中。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 13 件)

1 Responsiveness of blood and sputum inflammatory cells in Japanese COPD patients, non-COPD smoking controls, and non-COPD nonsmoking controls. Kawayama T, Kinoshita T, Matsunaga K,

- Kobayashi A, Hayamizu T, Johnson M, Hoshino T. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2016;11:295-303. 査読有
- 2 “Frequent exacerbator” is a phenotype of poor prognosis in Japanese patients with chronic obstructive pulmonary disease. Tomioka R, Kawayama T, Suetomo M, Kinoshita T, Tokunaga Y, Imaoka H, Matsunaga K, Okamoto M, Hoshino T. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2016;11:207-216. 査読有
- 3 Predictive relevance of PD-L1 expression combined with CD8+ TIL density in stage III non-small cell lung cancer patients receiving concurrent chemoradiotherapy. Tokito T, Azuma K, Kawahara A, Ishii H, Yamada K, Matsuo N, Kinoshita T, Mizukami N, Ono H, Kage M, Hoshino T. *Eur J Cancer.* 2016; 6;55:7-14. 査読有
- 4 Evaluation of the Modified Medical Research Council Dyspnea Scale for Predicting Hospitalization and Exacerbation in Japanese Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Natori H, Kawayama T, Suetomo M, Kinoshita T, Matsuoka M, Matsunaga K, Okamoto M, Hoshino T. *Intern Med.* 2016; 55(1):15-24. 査読有
- 5 Ulcerative colitis in a patient with non-small-cell lung cancer receiving bevacizumab. Tanaka M, Ishii H, Azuma K, Saisho C, Matsuo N, Imamura Y, Tokito T, Kinoshita T, Yamada K, Takedatsu H, Mitsuyama K, Hoshino T. *Invest New Drugs.* 2015; 33(5):1133-5 査読有
- 6 Thymic stromal lymphopoietin and IL-33 modulate migration of hematopoietic progenitor cells in patients with allergic asthma. Smith SG, Gugilla A, Mukherjee M, Merim K, Irshad A, Tang W, Kinoshita T, Watson B, Oliveria JP, Comeau M, O'Byrne PM, Gauvreau GM, Sehmi R. *J Allergy Clin Immunol.* 2015; 135(6):1594-602. 査読有
- 7 Paired maximum inspiratory and expiratory plain chest radiographs for assessment of airflow limitation in chronic obstructive pulmonary disease. Kinoshita T, Kawayama T, Imamura Y, Sakazaki Y, Hirai R, Ishii H, Suetomo M, Matsunaga K, Azuma K, Fujimoto K, Hoshino T. *Eur J Radiol.* 2015; 84(4):726-31.
- 8 Significance of programmed cell death-ligand 1 expression and its association with survival in patients with small cell lung cancer. Ishii H, Azuma K, Kawahara A, Yamada K, Imamura Y, Tokito T, Kinoshita T, Kage M, Hoshino T. *J Thorac Oncol.* 2015; 10(3):426-30. 査読有
- 9 Predictive factors in patients with EGFR mutation-negative non-small cell lung cancer treated with erlotinib. Ishii H, Azuma K, Yamada K, Kinoshita T, Imamura Y, Hoshino T. *Oncol Lett.* 2014; 8(6):2699-2704. 査読有
- 10 COPD assessment tests scores are associated with exacerbated chronic obstructive pulmonary disease in Japanese patients. Suetomo M, Kawayama T, Kinoshita T, Takenaka S, Matsuoka M, Matsunaga K, Hoshino T. *Respir Investig.* 2014; 52(5):288-95. 査読有
- 11 Natural regulatory T cells in isolated early responders compared with dual responders with allergic asthma. Kinoshita T, Baatjes A, Smith SG, Dua B, Watson R, Kawayama T, Larche M, Gauvreau GM, O'Byrne PM. *J Allergy Clin*

- Immunol.2014;133(3):696-703. 査読有
- 12 Myeloid dendritic cells type 2 in allergic asthma. Dua B, Smith S, Kinoshita T, Imaoka H, Gauvreau G, O'Byrne P. Allergy. 2013; 68(10):1322-6. 査読有
- 13 Decreased CTLA4(+) and Foxp3(+) CD25(high)CD4(+) cells in induced sputum from patients with mild atopic asthma. Kawayama T, Matsunaga K, Kaku Y, Yamaguchi K, Kinoshita T, O'Byrne PM, Hoshino T. Allergol Int. 2013; 62(2):203-13. 査読有

〔学会発表〕(計0件)

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕  
出願状況(計0件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
出願年月日：  
国内外の別：

取得状況(計0件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
取得年月日：  
国内外の別：

〔その他〕  
ホームページ等

6. 研究組織  
(1)研究代表者 木下 隆  
(TAKASHI KINOSHITA)

久留米大学・医学部・助教

研究者番号：90454917

(2)研究分担者  
( )

研究者番号：

(3)連携研究者  
( )

研究者番号：