

機関番号：16101

研究種目：基礎研究(C)

研究期間：2008 年度～2010 年度

課題番号：20590899

研究課題名(和文) 気管支喘息の慢性気道炎症の病態解明とその制御

研究課題名(英文) Analyze and regulation of chronic airway inflammation in bronchial asthma

研究代表者 吾妻 雅彦 (AZUMA MASAHIKO)

徳島大学・病院・講師

研究者番号：80325282

研究成果の概要(和文)：気管支喘息の難治化の要因として、慢性アレルギー性気道炎症に基づく一連の反応が考えられている。この炎症には転写因子 NF- κ B の活性化が関与している。今回 NF- κ B の活性化に関与する IKK の阻害剤である IMD-0354 を用いて気道炎症、リモデリングに対する抑制効果を検討した。IMD-0354 投与により組織中の Th2 サイトカイン、杯細胞数、平滑筋の過形成は減少した。この阻害薬は新たな喘息治療薬となる可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：Chronic allergic airway inflammation induced refractory asthma. Especially transcription factor NF-kappa B plays central roll in these inflammations. We analyze inhibitory effect of IMD-0354, which specific I kappa-beta-kinase inhibitor, on bronchial hyperresponsiveness, airway inflammation and remodeling in airway. IMD-0354 reduce airway hyperresponsiveness, the production of Th2 cytokines, goblet cell hyperplasia, and bronchial smooth muscle hypertrophy. IMD-0354 had no adverse effects in this study. These results indicate the possibility of anti-asthmatic effects of this drug.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008 年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2009 年度	1,200,000	360,000	1,560,000
2010 年度	1,200,000	360,000	1,560,000
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：呼吸器内科学

キーワード：閉塞性肺疾患、アレルギー

1. 研究開始当初の背景
近年、気管支喘息の本態が慢性的な気道のアレルギー性炎症に基づく一連の反応であることが明らかにされてきた。その結果、治療薬として吸入ステロイド剤が積極的に用いられ喘息症状の改善が認められる例が増えてい

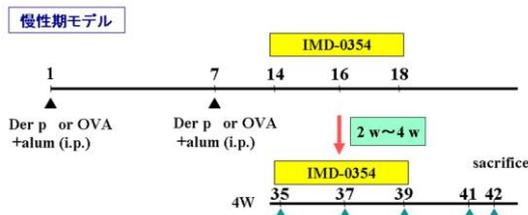
る。しかしながら、新規吸入ステロイド剤、メドエータ拮抗薬など多彩な作用の薬剤を組み合わせ用いても、コントロールの不良な症例が存在しており、気道炎症を制御し気道のリモデリングを阻止する新たな治療法の開発が待たれる。アレルギー性気道炎症

には、Th2サイトカインであるIL-4、IL-13やケモカイン、ロイコトリエンなどのメディエーターが大きく関与している。これらのサイトカイン産生は転写調節因子であるNF- κ Bにより制御されていることが知られており、事実、喘息患者の肺上皮やアレルギー性気道炎症動物モデルでNF- κ Bが活性化されているとする知見が集積されている。従って、NF- κ Bを抑制することは気道炎症を制御するうえで重要であると考えられ、喘息モデルマウスを用いたNF- κ Bの抑制実験では、IL-5、13、eotaxinなどのサイトカイン、ケモカイン産生、好酸球浸潤や粘液産生が抑制されることが報告されている(*J Immunol, 2004, Am J Respir Crit Care Med. 2005*)。NF- κ Bの制御には、様々な物質による検討がされているが、現在まで動物実験に終始し人での臨床応用の段階へ進んでいない。NF- κ Bの活性化に関与するI κ Bキナーゼ β (以下IKK β)阻害剤であるIMD-0354は現在臨床試験中の薬剤であり、人への臨床応用への実現性が高い薬剤である。当教室の肺線維症研究グループの稲山らが、マウスブレオマイシン肺線維症モデルに用い、肺組織の線維化やその病態の悪化に関与するサイトカイン産生を有意に抑制することを報告しており(*Am J Respir Crit Care Med, 2006; 173(9): 1016-22.*)、喘息モデルにおいても、気道炎症やリモデリングの抑制効果を持つことが期待される。

2. 研究の目的

本研究ではダニ抗原 (Der P) による気管支喘息モデルマウスに対しIMD-0354を投与し、アレルギー性炎症および気道リモデリングにおけるNF- κ Bの役割を解明し、その分子制御による気管支喘息の病態の改善について検討する。本研究期間においてはIMD-0354投与による気道抵抗の変化、気道組織中の炎症細胞浸潤の変化、基底膜下の細胞外マトリックスの変化、Th2サイトカイン、ケモカイン等の炎症性メディエータ産生の変化についての解析を行う。

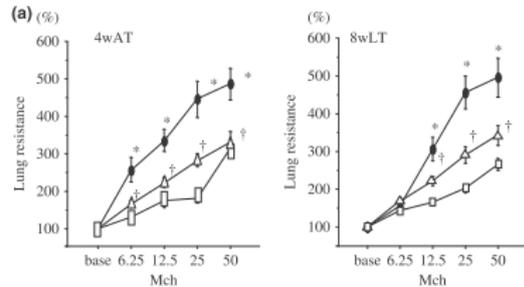
3. 研究の方法



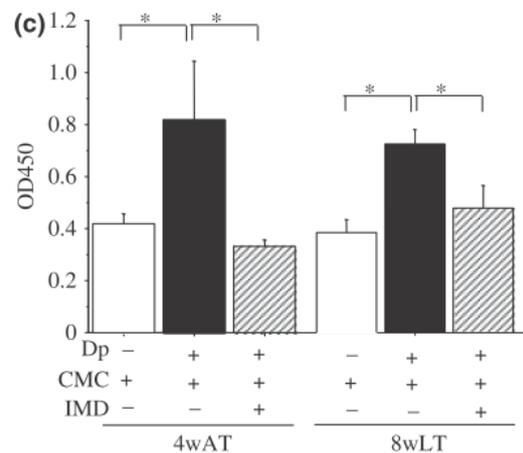
上記プロトコルで、喘息モデルを作成

核内の活性化 p65 の測定、気道過敏性、気管支肺胞洗浄液の細胞分類、肺組織の病理学的に基底膜下の線維化、平滑筋等を検討した。

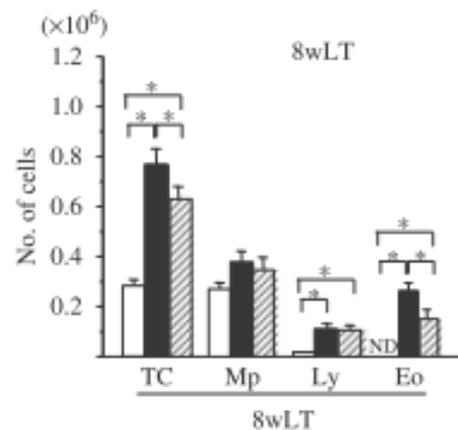
4. 研究成果



気道過敏性は IMD-0354 により抑制された。

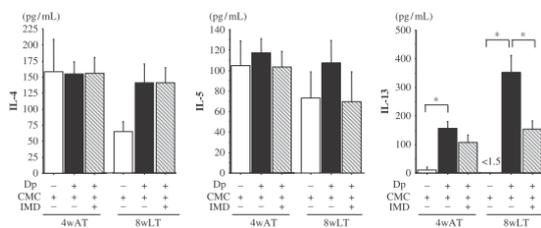
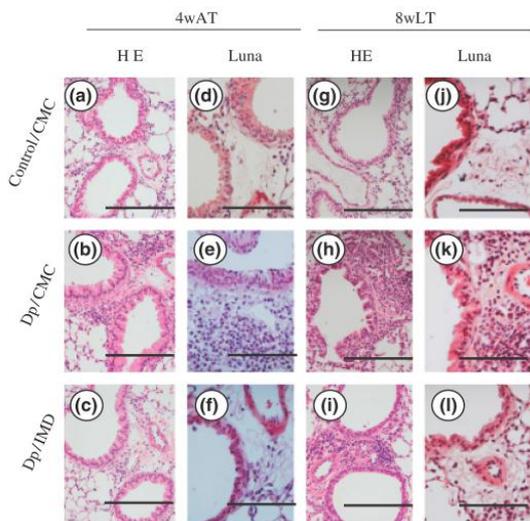


核内の活性化 p65 は IMD-0354 投与により抑制された。

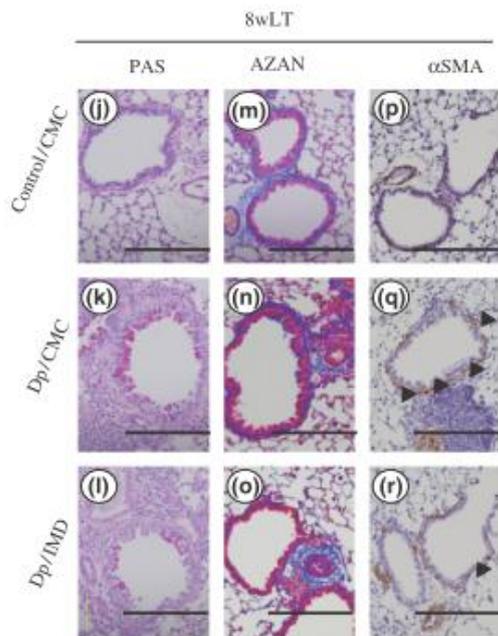


気道の好酸球浸潤は IMD-0354 により抑制された。

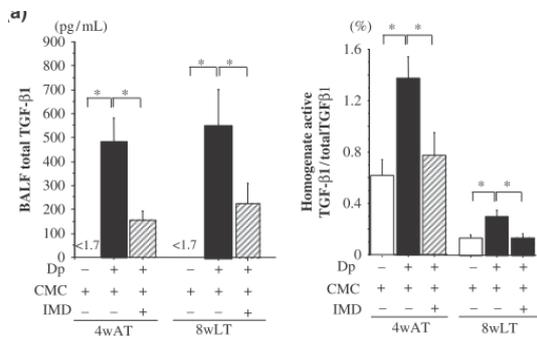
好酸球浸潤抑制を下図に示す。



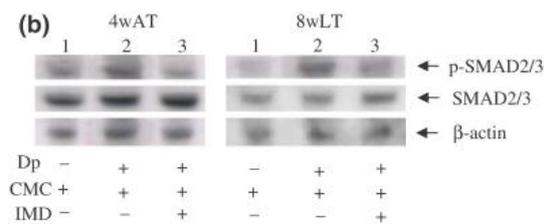
IL-4, IL-5, IL-13 の Th2 のサイトカインは、IMD-0354 投与により抑制された。



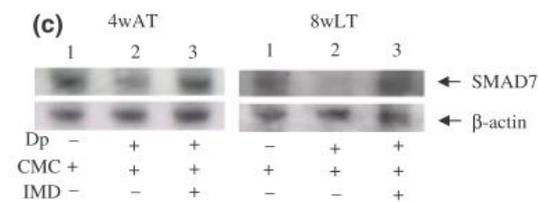
杯細胞 (PAS 陽性細胞)、基底膜の線維化 (AZAN 染色)、気管支平滑筋 (α SMA) は IMD-0354 により減少した。



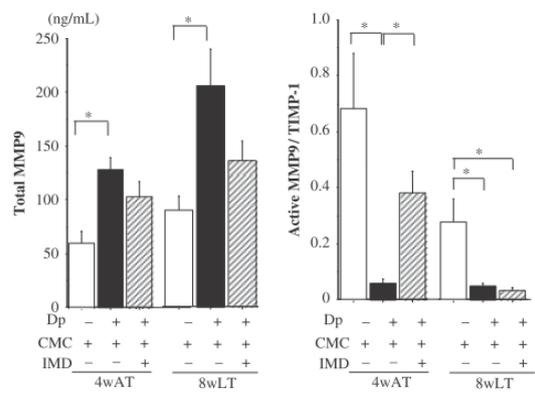
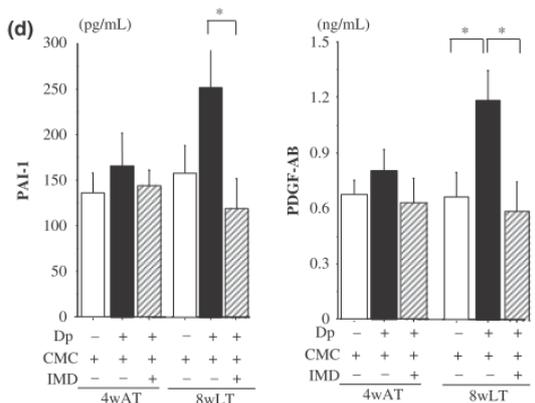
気管支肺胞洗浄中と肺抽出液中の TGF- β 1 は IMD-0354 により抑制された。



IMD-0354 により TGF- β 1 の産生にかかわる SMAD2/3 は減少していた。



IMD-0354 により TGF- β 1 の抑制にかかわる SMAD7 は増加していた。



基底膜下の線維化にかかわる PAI-1、MMP-9、MMP-9/TIMP-1 の比について検討し IMD-0354 により低下していた。

Table 2. Serum immunoglobulin concentrations in chronic mouse models of asthma

	IgE (ng/mL)	IgG1 (mg/mL)	IgG2a (µg/mL)
4wAT			
Control/CMC (n = 8)	12.6±3.4	1.2±0.2	193.4±40.3
Dp/CMC (n = 10)	156.7±39.6*	6.3±1.3*	125.6±20.6
Dp/IMD (n = 11)	116.1±27.9	4.6±0.9	174.2±40.3
8wLT			
Control/CMC (n = 7)	10.9±2.4	0.7±0.1	166.4±27.1
Dp/CMC (n = 9)	253.0±44.8**	6.3±1.4**	149.4±27.3
Dp/IMD (n = 9)	156.9±24.9**††	4.4±0.5	197.5±29.4

血清中の IgE は、Th2 サイトカインの低下を反映して IMD-0354 投与により低下していた。

以上より、IMD-0354 は IKK-beta を阻害し、リモデリングと呼ばれる、気管支基底膜下の線維化を抑制していた。特に杯細胞の減少を認めており気道粘液の分泌も抑えていると考えられた。MUC5AC に対する影響をさらに検討するため実験を継続している。

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 1 件)
H. Ogawa, M. Azuma, S. Muto, Y. Nishioka, A. Honjo, T. Tezuka, H. Uehara, K. Izumi, A. Itai and S. Sone
 I · B kinase · inhibitor IMD-0354 suppresses airway remodelling in a Dermatophagoides pteronyssinus-sensitized mouse model of chronic asthma *Clin. Exp. Allergy* 2011, 41, 104-115 (査読あり)

[学会発表] (計 5 件)
 1 小川博久、慢性喘息モデルマウスにおける気道上皮からの NGF 産生と気道過敏性への影響 第 61 回 日本アレルギー学会総会 2010 年 11 月 26 日 東京
 2 手塚敏史、喘息モデルマウスの抗原感作に対する IKK-β-NF-kappaB 経路の影響について 第 61 回 日本アレルギー学会総会 2010 年 11 月 25 日 東京
 3 本淨晃史、アレルギー性気道炎症モデルマウスにおける TARC-PE38 の投与効果の検討 第 61 回 日本アレルギー学会総会 2010 年 11 月 25 日 東京
 4 吾妻雅彦、IKK-β 阻害薬のアレルギー性気道炎症モデルの気道モデリングに対する効果 第 60 回日本アレルギー学会総会 2009 年 10 月 30 日 秋田
 5 手塚敏史、マウス喘息モデルにおける、IMD-0354 の抗原感作に対する影響についての検討 第 59 回日本アレルギー学会総会 2008 年 11 月 27 日 東京

- ### 6. 研究組織
- (1) 研究代表者 吾妻 雅彦 (AZUMA MASAHIKO)
 徳島大学・病院・講師
 研究者番号：80325282
 - (2) 研究分担者 小川 博久 (OGAWA HIROHISA)
 徳島大学・大学院ヘルスバイオサイエンス研究部・助教
 研究者番号：50403754
 - (3) 連携研究者 西岡 安彦 (NISHIOKA YASUHIKO)
 徳島大学・大学院ヘルスバイオサイエンス研究部・准教授
 研究者番号：70274199