

令和 6 年 6 月 8 日現在

機関番号：15301
研究種目：研究活動スタート支援
研究期間：2022～2023
課題番号：22K20888
研究課題名（和文）気管支喘息とIL-22BPに着目した新規治療の開発

研究課題名（英文）The role of IL-22BP in asthma

研究代表者

妹尾 賢（Senoo, Satoru）

岡山大学・医学部・客員研究員

研究者番号：00963026

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,200,000円

研究成果の概要（和文）：気管支喘息の約5-10%が難治性であり、喘息患者が増悪をきたすことによる社会的損失は大きい。既存の分子標的薬が無効な症例が存在するため、新規治療が求められている。IL-22BPはIL-22のとり受容体である。IL-22は喘息に対して保護的な作用があり、IL-22BPが喘息を悪化させる可能性が考えられる。喘息におけるIL-22BPの役割を解明するため、IL-22BP欠損マウスの評価を行ったところ、気道過敏性亢進が野生型マウスに比し減弱していることを明らかにした。IL-22BPが気道過敏性亢進に促進的に働いており、IL-22BPの制御が新たな喘息治療として有用であ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

気管支喘息のアレルギー性気道反応、特に気道過敏性亢進は喘息の重要なフェノタイプのひとつであるがそのメカニズムについては不明な点が多い。我々の研究成果から、IL-22BPが気道過敏性亢進に促進的に働いており、IL-22BPの制御が新たな喘息治療として有用である可能性が示唆された。

研究成果の概要（英文）：In order to clarify the role of IL-22BP in allergic airway response, we assessed IL-22BP-deficient mice. Airway hyperresponsiveness following HDM-induced airway inflammation was lower in IL-22BP-deficient mice compared to wild-type mice following sensitization and challenge with house dust mite (HDM). In contrast, airway inflammation including eosinophil and lymphocyte numbers in BAL fluid were not different between two strains of mice following sensitization and challenge with HDM. Thus, our data suggest that IL-22BP plays a critical role for the development of allergen-induced airway hyperresponsiveness without affecting airway inflammation.

研究分野：アレルギー性気道反応

キーワード：気管支喘息 IL-22BP IL-22

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

気管支喘息は可逆性の気道狭窄に伴い咳や呼吸困難を呈する疾患であり、全世界で約3億人が罹患している。喘息罹患者のうち約5-10%が重症・難治性であるとされている。喘息患者が増悪をきたすことによる医療費の増大や、患者自身が働けないことによる社会的損失は大きい (Am J Respir Crit Care Med. 2019;200(9):1102-1112.)。令和4年4月現在、重症喘息に対して2型炎症に関連する分子を標的とした生物学的製剤が認可されているが、2型炎症が優位でない重症喘息に対する効果が乏しいなどのアンメットニーズが存在する。以上から、重症喘息に対する新規治療の開発が求められている。

IL-22BPはIL-22のおとり受容体であり、IL-22の働きを阻害する。これまでに喘息とIL-22BPの関連についての報告はない。喘息とIL-22の関連について、2型炎症以外の経路 (IL-17Aや上皮細胞の再生など) も介して保護的に作用する可能性が報告されている (J Exp Med. 2017 Oct 2;214(10):3037-3050.)。IL-22BPを治療ターゲットとすることで、IL-22を介して喘息治療につながる可能性がある (図1)。

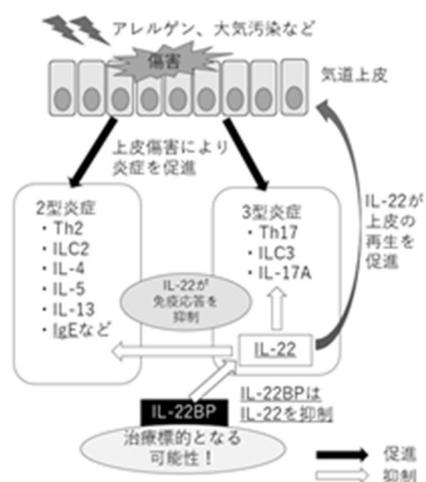


図1:喘息とIL-22BP (仮説)

2. 研究の目的

申請者はマウス喘息モデルを用いた検討をこれまで行ってきた (Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. 2019) 。また肺疾患と3型炎症 (Th17, ILC3など) の関連についても検討してきた (Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 2021, Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 2022など) 。3型炎症を構成する要素であるIL-22が、喘息においては保護的な作用を有する可能性が示唆されている。IL-22BPは、IL-22のおとり受容体としてその働きを抑制することに着目し、IL-22BPが喘息の治療標的となりうると考えた。

マウス喘息モデルを用いて、IL-22BPが喘息に与える影響について明らかにする。T細胞や自然リンパ球、それらに関わるサイトカイン、増殖因子を評価し、病態のメカニズムを明らかにする。また気道上皮細胞におけるIL-22BPの役割について解明する。将来的にヒトの喘息治療に結び付けることを目的とする。

3. 研究の方法

野生型 (WT) マウスとIL-22BP欠損 (IL-22BP^{-/-}) マウスを用いてダニ抗原 (HDM) 誘導喘息モデルを作製し (図2) それぞれの表現型を比較検討する。具体的には以下のような手順で研究を進めていく。

<HDM誘導喘息モデルの作製>

WTマウスとIL-22BP^{-/-}マウスに対して、それぞれday0-2にHDMを点鼻投与による感作を行い、day14-17にHDM少量の点鼻投与による曝露を行う。最終曝露から24時間後 (day18) に評価を行う。申請者は本モデルを用いた研究成果を報告している (Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 2019) 。

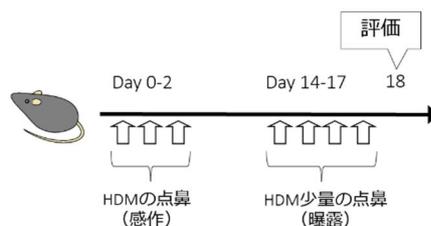


図2:HDM誘導喘息モデル

<気道炎症の解析> 気管支肺胞洗浄液 (BALF) の採取を行い、好酸球数や好中球数の評価を行う。またELISAを用いてサイトカイン、増殖因子などを定量する

<気道過敏性の評価> マウス用呼吸機能測定器 (FlexiVent) を用いて、喘息で最も重要な気道過敏性の評価を行う。

<肺病理組織の評価> 肺のPAS染色を行い粘液産生細胞の定量を行う。予備実験において、IL-22BP^{-/-}喘息マウスでは粘液産生細胞数が少ない傾向にあった (図4) 。また免疫染色でIL-22BPの産生源を検索する

4. 研究成果

IL-22BP欠損マウスと野生型マウスでHDM感作、曝露後にBALF中の好酸球数や好中球数の評価を行ったところ、いずれの細胞も2群間で差を認めなかった。また、肺組織のHE染色、PAS染色で評価をおこなったところ、いずれも2群間で差を認めず、気道炎症にはIL-22BPは影響を与えないと考えられた。

一方で気道過敏性の評価を行ったところ、IL-22BP 欠損マウスは HDM 感作曝露後の気道過敏性亢進が野生型マウスに比し減弱していることが明らかになった、IL-22BP が気道過敏性亢進に促進的に働いており、IL-22BP の制御が新たな喘息治療として有用である可能性が示唆された

組織の免疫染色では野生型マウスに HDM で感作曝露を行うと、肺組織での IL-22BP の発現の増強がみられた。

気管支肺胞洗浄液中の 2 型サイトカイン IL-4, IL-5, IL-13 の測定を行ったところ、HDM 感作曝露後の野生型マウス、IL-22BP マウスの 2 群間ではいずれも差がみられなかった。また IL-17, IL-23 などの Th17 系のサイトカインにも差がみられなかった。

以上より IL-22BP は 2 型炎症サイトカインに影響を与えず、気道過敏性亢進に貢献してい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
--	---------------------------	-----------------------	----

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