

令和 6 年 6 月 6 日現在

機関番号：12102

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2022～2023

課題番号：22K20924

研究課題名（和文）気道平滑筋の制御異常と気道過敏性を標的とした難治性喘息の新規治療開発

研究課題名（英文）Development of Novel Therapies Targeting Airway Smooth Muscle Dysregulation and Airway Hyperresponsiveness in Severe Asthma

研究代表者

三木 春香（Miki, Haruka）

筑波大学・医学医療系・助教

研究者番号：30789524

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）：我々は重症喘息患者で高産生され、喀痰や肺胞洗浄液中の発現量と喘息重症度の相関が臨床的に報告されている炎症性サイトカインTNFSF14(LIGHT)に着目し、マウス喘息モデルおよびヒトプライマリー気道平滑筋(ASM)細胞を用いた解析を行った。LIGHTはASM上の受容体LT β Rシグナルを介してnon-canonical NF κ Bシグナル依存的にASMの分化、増生、収縮力増強を促進した。ASM特異的LT β R欠損マウスでは、重症喘息におけるAHRとリモデリングが改善し、LIGHT-LT β Rシグナルが重症喘息における新規治療標的とな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

気道過敏性の残存や気道リモデリングは気管支喘息における難治病態であり、根本的治療は確立されていない。本研究ではLIGHTが気道平滑筋上のLT β Rシグナルを介して気道平滑筋を直接制御することにより気道過敏性の亢進および気道リモデリングの促進に寄与していることを明らかにし、LIGHT-LT β Rが重症喘息における難治病態に対する新規治療標的となる可能性を示唆した。

研究成果の概要（英文）：TNFSF14 (LIGHT) is a TNF family cytokine which is highly produced in patients with severe asthma. Higher levels of soluble LIGHT in the sputum or BALF correlate with lower lung function and increased asthma severity. We aimed to clarify the role of LIGHT on airway smooth muscle (ASM) cells by using a mouse model of asthma and human primary ASM cells. LIGHT promoted ASM differentiation, proliferation, and increased contractility through the LT β R receptor on ASM via non-canonical NF κ B signaling. In ASM-specific LT β R-deficient mice, AHR and remodeling in severe asthma were improved, suggesting that LIGHT-LT β R signaling could be a novel therapeutic target for severe asthma.

研究分野：アレルギー

キーワード：難治性喘息 気道過敏性 気道リモデリング TNFSF14(LIGHT) LT β R

1. 研究開始当初の背景

気道過敏性と気道リモデリングは難治性喘息の重要な治療標的であり、気道平滑筋細胞(ASM)の調節障害は喘息重症化の主要因の一つである。TNFSF14(LIGHT) は喘息肺の活性化 T 細胞などから産生される炎症性サイトカインで、喘息患者の喀痰中の LIGHT の発現量増加が喘息の重症度および肺機能低下と相関することが報告されている。LIGHT 遺伝子欠損マウスでは気道の炎症細胞浸潤は野生型マウスと比較して同程度保たれているにもかかわらず、気道平滑筋の増生および気道過敏性の低下がみられたことから、我々は LIGHT による ASM の直接的な機能制御が気道過敏性に関与する可能性を考えた。

2. 研究の目的

LIGHT による ASM 制御機構の解明と、重症喘息における気道過敏性および気道リモデリングへの関与の検討

3. 研究の方法

平滑筋特異的 LTβR 欠損マウスを用いて、LIGHT による気道平滑筋増生、気道抵抗への関与と、ハウスダスト誘導喘息における意義を検討した。ヒト由来 ASM を用いて LIGHT による ASM の活性化・収縮誘導シグナルを検討した。

4. 研究成果

1. 公共データベースを用いた解析で健常人および喘息患者由来の ASM に LIGHT の受容体の一つである LTβR が高発現していた(図 1)。

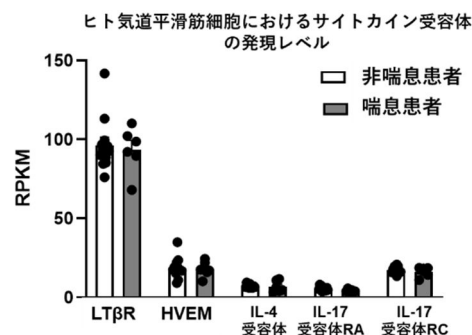


図1 データベースから解析した喘息患者由来気道平滑筋におけるサイトカイン受容体の発現レベル(Miki et al., JACI, Acceptedより改変)

2. 野生型マウスに LIGHT を経気道的に投与することにより、気道周囲の平滑筋層の増生と気道抵抗の亢進が認められた(図 2, 3)。

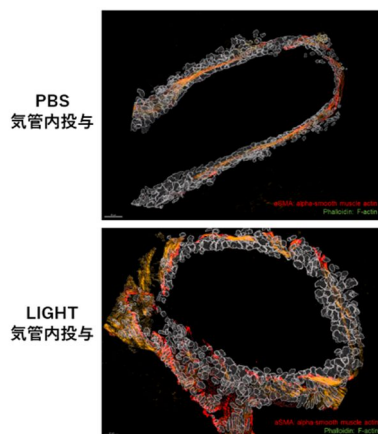


図2 気道平滑筋層の蛍光免疫染色 (Miki et al., JACI, 2023より改変)

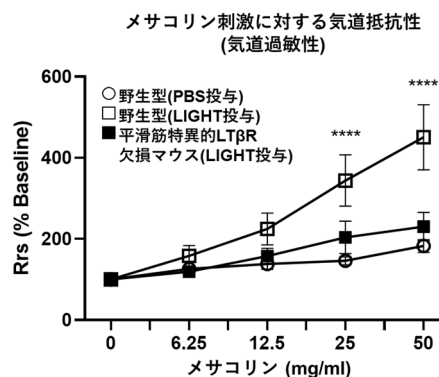


図3 平滑筋特異的LTβR欠損マウスにおける LIGHT気管内注入後の気道抵抗

3. ヒト ASM を用いた解析で、LIGHT はコラーゲンゲル内で培養した ASM の収縮を直接誘導した。また、LIGHT 刺激により ASM の細胞肥大、増

殖能亢進が認められた(図 4)。

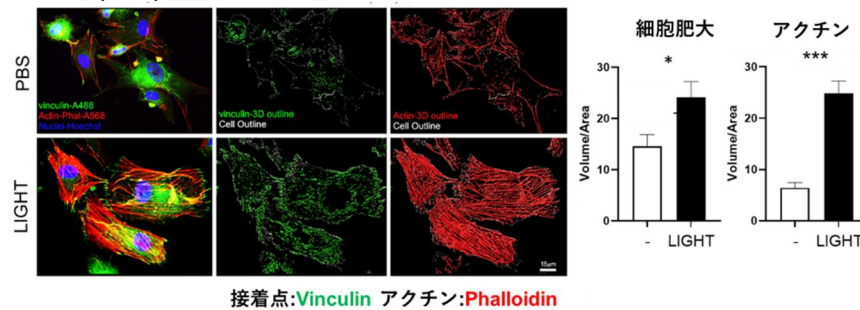


図4 LIGHT刺激によりASMのアクチン重合の促進が認められた。
(Miki et al., JACI, Acceptedより改変)

4. LIGHT は ASM の LT8R を介して non-canonical NF- κ B シグナルを伝達し、ASM 内で GTPase である Rac1 およびセリン・スレオニンキナーゼ PAK1 を活性化することで細胞骨格成分のアクチン重合とミオシン軽鎖のリン酸化を促進した。

5. ハウスダスト(HDM)誘導性重症喘息モデルにおいて、平滑筋特異的 LT8R 欠損マウスでは気道の炎症細胞浸潤が保たれているにも関わらず気道平滑筋増生の改善、気道過敏性の低下を認めた(図 5)。

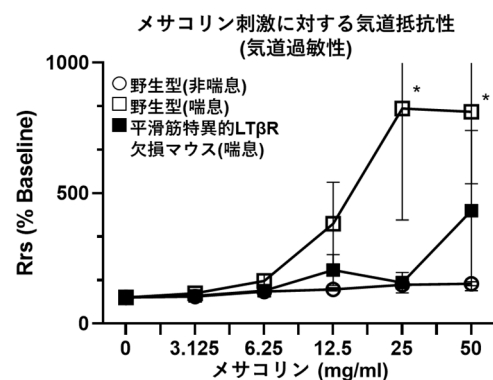


図5 平滑筋特異的LT8R欠損マウスにおける気道抵抗
(ダニ誘導喘息)
(Miki et al., JACI, Acceptedより改変)

以上の結果より LIGHT は ASM の LT8R を介して ASM の機能を直接制御し、気道過敏性の亢進および気道リモデリングに関与することが明らかとなり、LIGHT-LT8R が重症喘息における難治病態に対する新規治療標的となる可能性が示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件／うち国際共著 1件／うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Miki H, Kiosses WB, Manresa MC, Gupta RK, Sethi G, Herro R, da Siva RS, , Dutta P, Miller M, Fung K, Chawla A, Dobaczewska K, Ay F, Broide DH, Tumanov AV, Croft M	4. 巻 151(4)
2. 論文標題 Lymphotoxin beta receptor signaling directly controls airway smooth muscle deregulation and asthmatic lung dysfunction	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Allergy and Clinical Immunol	6. 最初と最後の頁 976-990
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jaci.2022.11.016	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 該当する

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 1件／うち国際学会 0件）

1. 発表者名 三木春香, 松本功
2. 発表標題 TNFSF14 (LIGHT) による平滑筋制御を介した気道過敏性亢進と気道リモデリング
3. 学会等名 第9回JCRベーシックリサーチカンファレンス
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Miki H
2. 発表標題 TNFSF14(LIGHT)-LTβR Signaling controls Asthmatic Airway Remodeling and Airway Hyperresponsiveness
3. 学会等名 第71回日本アレルギー学会学術大会（招待講演）
4. 発表年 2022年

〔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		
米国	La Jolla Institute for Immunology			