

【基盤研究(S)】

大区分 I



研究課題名 2型自然リンパ球による特発性間質性肺炎発症機構の 解明

理化学研究所・生命医科学研究センター・チームリーダー

もろ かずよ
茂呂 和世

研究課題番号：18H05286 研究者番号：90468489

キーワード：呼吸器内科学

【研究の背景・目的】

特発性肺線維症は平均生存期間3~5年という予後不良な指定難病疾患で、有病率は1万人に1人とされ特発性間質性肺炎の約半数を占める頻度の高い慢性疾患である。我々は、特発性肺線維症病態を非常によく模した肺線維症自然発症マウスを見出した。本研究では、肺線維症自然発症マウスを最新の遺伝子解析法によって解析することで、未発症→発症→重症化という線維化の流れにおいて肺の細胞がどのように変化していくのかをダイナミックに描き出し、将来的に特発性肺線維症の新規治療法開発につながる研究基盤構築を目指す。

【研究の方法】

本研究では、新しく見出した線維化モデルマウスを用いて経時的な Single cell RNA シークエンス解析を行うことで、どのような細胞がどの時期にどのような因子を発現することでどのような細胞に影響を与えるかをヒトとマウスの両方で探る。①線維芽細胞と ILC2 の共培養実験を行い、筋線維芽細胞分化やコラーゲン産生促進に関する解析を行う。②加齢マウスや喫煙暴露マウスにおける ILC2 の線維化関連因子発現解析や線維化促進能を評価する。③ILC2 を活性化させることが知られている IL-25 や IL-33、STAT5 アクチベーター、LTD4 などの発現を発症前後で比較するとともに各ノックアウトマウスを用いた解析を行う。④線維化が慢性化する原因を探るために ILC2 によるサイトカイン産生という負のスパイラル機構を検証する⑤scRNA-Seq 解析で挙げた細胞、因子と ILC2 との関係がどのように病態形成に関わるかを明らかにする。挙げた因子について *in vitro*、*in vivo* の両方で解析する。

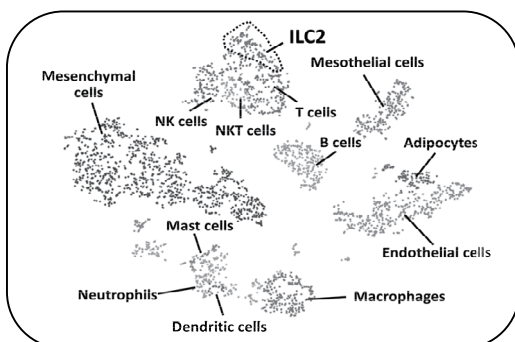


図1 Single cell RNA-Seq 解析

【期待される成果と意義】

多くの研究が積み重ねられてきたにもかかわらず未だ発症機構解明に至らない IPF 研究に対し、ヒト IPF 病態をよく反映した肺線維症自然発症モデルマウスを用いて新たな切り口から挑戦することにより、発症機構の解明と将来的に治療法開発につながるターゲットを決定することである。

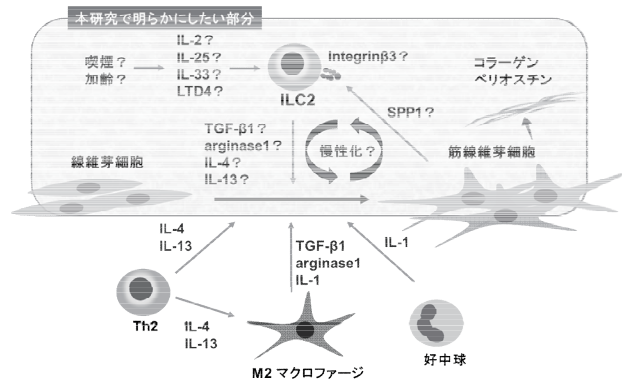


図2 ILC2 と肺線維症

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- Koga S, Hozumi K, Hirano KI, Yazawa M, Terooatea T. Peripheral PDGFRalpha(+)gp38(+) mesenchymal cells support the differentiation of fetal liver-derived ILC2. (2018)
- Moro K, Kabata H, Tanabe M, Koga S, Takeno N, Mochizuki M, Fukunaga K, Asano K, Betsuyaku T, Koyasu S. Interferon and IL-27 antagonize the function of group 2 innate lymphoid cells and type 2 innate immune responses. *Nat Immunol*, 17(1): 76-86 (2016)
- Moro K, Yamada T, Tanabe M, Takeuchi T, Ikawa T, Kawamoto H, Furusawa J, Ohtani M, Fujii H, Koyasu S. Innate production of T(H)2 cytokines by adipose tissue-associated c-Kit(+)Sca-1(+) lymphoid cells. *Nature*, 463(7280): 540-544 (2010)

【研究期間と研究経費】

平成 30 年度 - 34 年度
148,200 千円

【ホームページ等】

<http://www.ims.riken.jp/lab0/56/index.html>