

令和 2 年 4 月 18 日現在

機関番号：11301

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2019

課題番号：18K15914

研究課題名（和文）慢性閉塞性肺疾患における免疫制御性受容体LILRB4の役割解明

研究課題名（英文）Role of LILRB4 for the pathogenesis of COPD

研究代表者

三橋 善哉（Mitsubishi, Yoshiya）

東北大学・医学系研究科・非常勤講師

研究者番号：70754513

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、COPD患者で間質マクロファージのLILRB4発現が亢進しており病態とも関連していること、またLILRB4欠損マウスはエラスターゼによる肺気腫形成が著明に増悪し、これは間質マクロファージのMMP-12産生増加に起因していることも示した。本研究によりLILRB4は間質マクロファージのMMP-12産生を制御することで肺の気腫性変化を抑制することが示唆され、LILRB4がCOPD病態に抑制的に関与する分子であることが明らかになった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究により、ヒト間質マクロファージのLILRB4発現がCOPD発症と重症度に関連していた。エラスターゼマウスモデルを用いた実験で、LILRB4陰性間質マクロファージではMMP-12のmRNA発現が亢進すること、またMMP-12の主要な産生細胞は間質マクロファージであるため、LILRB4欠損マウスではMMP-12産生が増加して気腫形成が増悪することを確認した。LILRB4発現間質マクロファージの研究がCOPDの病態解明と新規治療基盤の解明に繋がると考える。

研究成果の概要（英文）：Leukocyte immunoglobulin-like receptor B4 (LILRB4) is one of the inhibitory receptors in myeloid cells. LILRB4 has been described as highly expressed in lung, but little is known about its association with respiratory diseases. We aimed to elucidate the role of LILRB4 in the pathogenesis of COPD using resected lung specimens and a mouse emphysema model. LILRB4-positive interstitial macrophages were increased in COPD patients compared to non-COPD smokers ( $p = 0.018$ ). The level of LILRB4 expression was correlated with the severity of emphysematous lesions ( $r_s = 0.559$ ,  $p < 0.001$ ), whereas the amount of smoking showed no correlation with LILRB4 expression. Increased LILRB4 on interstitial macrophages was also observed in elastase-treated mice ( $p = 0.008$ ). LILRB4-deficient mice showed severer emphysematous lesions with increased MMP-12 expression in the model.

研究分野：呼吸器内科学

キーワード：COPD

## 様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

#### (1) COPD について

##### COPD の概要

慢性閉塞性肺疾患 (Chronic Obstructive Pulmonary Disease: COPD) は、タバコ煙を主とする有害物質を長期に吸入曝露することで生じた肺の炎症性疾患である。慢性気管支炎や肺胞破壊、それに伴う気流制限を特徴とする。2001年に日本で施行された COPD の大規模疫学研究 (Nippon COPD Epidemiology study: NICE study) では日本人の COPD 患者数は 530 万人、有病率は 8.6%と推定されており罹患者数の多い疾患である。COPD の予防や治療は公衆衛生学的にも重要な課題である。COPD の最大の原因は喫煙であるものの、喫煙者全員が COPD に罹患する訳ではなく、発症するのは喫煙者の 10-15%にすぎない。これは喫煙という外因性要因以外にも内因性の要因が重要であることを示唆している。COPD 発症の内因性因子として確立しているのは  $\alpha 1$ -アンチトリプシンのみであり、これは稀な遺伝子変異である。ゲノムワイド関連解析 (Genome wide association studies ; GWAS) により複数の COPD 発症関連因子が挙げられているもの 5、治療導入まで至った因子はない。現在行われている COPD の主な治療は増悪予防であり、COPD 発症のトリガー因子が判明すれば、今まで確立されていなかった COPD の発症を予防する治療に繋がると考える。

##### COPD の病因

COPD の主要な発症機序にプロテアーゼ・アンチプロテアーゼ不均衡がある。これは喫煙により炎症細胞から産生されるプロテアーゼが過剰となり、細胞外基質を分解するプロテアーゼとそれを阻害するアンチプロテアーゼのバランスが崩れたため気腫が生じるという仮説である。特に気腫形成に関与しているプロテアーゼはマトリックスメタロプロテアーゼ (Matrix metalloproteinase; MMP) である。MMP は活性中心に  $Zn^{2+}$  を有する酵素群で、直接的な細胞外マトリックス破壊のみならず、サイトカインや増殖因子などの分泌蛋白を切断することで機能を制御し、炎症や癌など様々な病態に影響していることが明らかになっている。MMP の中で最も COPD との関与が指摘されているのは MMP-12 である。COPD 患者の喀痰、BAL は MMP-12 発現が亢進しており、さらに MMP-12 の SNP のマイナーアレルが COPD 発症や呼吸機能と関連している。動物モデルにおいても、MMP-12 ノックアウトマウスは喫煙刺激で気腫が誘発されないことが報告されている。近年、MMP-12 の主要な産生細胞として間質マクロファージが注目されている。

#### (2) 肺間質マクロファージについて

##### 肺間質マクロファージの概要

肺のマクロファージは存在部位により肺胞マクロファージと間質マクロファージの 2 つに分類される。組織常在性マクロファージである肺胞マクロファージは定常状態において自己増殖するのに対し、間質マクロファージは骨髄由来の単球細胞により置換される。肺胞マクロファージと比較し、間質マクロファージは採取に手間が掛かること、循環血液中の単球が分化したに過ぎず生理的機能がないと考えられていたことから、詳細な機能はあまり判明していなかった。しかし近年では、間質マクロファージが肺疾患形成に重要な役割を果たしていることが明らかになっている。特に喘息との関連が知られており、間質マクロファージは抑制性サイトカイン IL-10 を産生することで喘息防御に寄与している。IL-10 産生は肺間質マクロファージの特徴で、肺胞マクロファージはほとんど IL-10 を産生しない。また、間質マクロファージは MMP-12 の主要な産生細胞で、COPD の病態形成にも関与していることが動物実験で明らかになった。

##### 肺間質マクロファージのサブタイプ

間質マクロファージは一様ではなく、heterogeneous な集団であることが報告されている。Chakarov らは定常状態の間質マクロファージを MHCII の発現の違いで 2 つのサブタイプに分類し、さらにこの 2 つのサブタイプは骨髄から独立して分化していること、存在部位が血管周囲と神経近傍で異なること、MHCII 低発現の間質マクロファージは組織炎症制御に重要な役割を果たしていることを報告した。しかし、このサブタイプ分類はヒト肺間質マクロファージには適用できなかったことも示されている。今までに発表されている間質マクロファージの論文はいずれもマウス肺に関するものであり、ヒト肺間質マクロファージについて述べられたものはない。

##### 肺胞マクロファージと単球

本研究は間質マクロファージをメインに実験を行っているが、比較対象のために肺胞マクロファージと単球が COPD 病態に担う役割についても述べる。両者とも間質マクロファージと同様に喫煙刺激に対して IL-6、IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$  等の炎症性サイトカインを産生する。気腫形成に関与する MMP も産生するが、間質マクロファージが MMP-12 を主に産生するのに対し、肺胞マクロファージや単球は MMP-1、MMP-2、MMP-9 を主に産生する。肺の単球に関しては、炎症性メディエーター産生以外の役割はあまり分かっていないが、肺胞マクロファージは直接外界と接するため、強い貪食能を有していることが分かっている。COPD 患者では貪食能が低下して易感染性になる。マクロファージは様々な病態形成に関与しており、炎症惹起性の M1 マクロファージと抗炎症性の M2 マクロファージに分類され、両者のバランスが疾患形成に重要である。喫煙刺激で上昇する炎症性サイトカインは M1 マクロファージが産生するのに対し、気腫形成に関与する MMP-9、MMP-12 は M2 マクロファージが産生する。COPD ではマクロファージの役割は M1/M2 マクロファージでは説明できず、さらに複雑な機序が関与していることが示

唆される。そこで本研究では、肺に高度に発現することが判明している抑制性受容体 Leukocyte immunoglobulin-like receptor B4 (LILRB4)に注目した。

(3)抑制性受容体 LILRB4 ( Leukocyte Immunoglobulin-like Receptor B4 ) について

抑制性受容体とは

抑制性受容体は全ての免疫担当細胞に発現しており、過剰な免疫反応を制御して免疫応答の恒常性を維持する役割を持つ。細胞内に ITIM( Immunoreceptor tyrosine-based inhibitory motif ) と呼ばれるドメインを有することが特徴である。刺激を受けるとチロシンホスファターゼ SHP-1 および SHP-2 が会合し、チロシンリン酸化された蛋白を脱リン酸化することによって、活性化シグナルを抑制する(図 1)。特に有名なのが T 細胞に発現する抑制性受容体 PD-1 であり、これを標的とした免疫チェックポイント阻害薬は、癌治療に革新的な成果を挙げた。PD-1 は癌以外に COPD にも関与していることが報告されており、COPD 患者の肺 CD8 陽性 T 細胞は PD-1 発現が亢進していること、PD-1 と TIM-3 の共発現が COPD 重症度に相関していることが報告されている。

LILRB4 の概要

LILRB4 は第 19 番染色体 q13.4 領域に存在する遺伝子で、別名 Immunoglobulin-like transcripts 3 (ILT-3)、CD85k、gp49B とも呼ばれている。今までに全身性エリテマトーデス、非アルコール性脂肪性肝疾患、白血病、移植免疫 41)との関連が報告されている。遺伝子データベース Human Protein Atlas ( <https://www.proteinatlas.org> ) によると、LILRB4 は肺に高度に発現しており、プロモーター領域に NF- $\kappa$ B を有することから、炎症性刺激による発現誘導が示唆される。しかし近年 ApoE がリガンドの一つと判明したばかり、その発現動態や生理的機能、病態における役割に関しては不明な点が多い。前述した PD-1 や TIM-3 との関連も全く分かっていない。LILRB4 は肺に発現する受容体であるものの、肺疾患に関して、マウス喘息モデルで樹状細胞や制御性 T 細胞に発現した LILRB4 が肺のアレルギー反応に関与していること、小細胞肺癌患者において骨髄由来抑制細胞の LILRB4 発現が高いほど予後不良であることしか判明していない。COPD との関連は今まで報告されておらず、本研究では LILRB4 と COPD の関連を明らかにすることを目的とした。

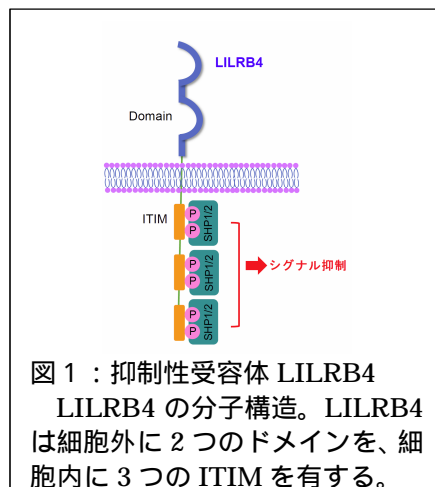


図 1 : 抑制性受容体 LILRB4  
LILRB4 の分子構造。LILRB4 は細胞外に 2 つのドメインを、細胞内に 3 つの ITIM を有する。

## 2 . 研究の目的

本研究は、COPD 病態における LILRB4 および LILRB4 発現細胞の動態および役割を解明することを目的とする。

具体的には以下の点を目的とする :

- (1) LILRB4 発現細胞の同定確認
- (2) LILRB4 発現レベルおよび陽性細胞数と臨床病態との相関解析
- (3) LILRB4 発現細胞の単離による ex vivo 解析
- (4) マウスモデルにおける LILRB4 機能解析

## 3 . 研究の方法

### (1) 対象

石巻赤十字病院および東北大学病院で肺癌手術を施行された 51 名を対象とした。COPD 以外の慢性肺疾患患者は除外し、非喫煙者 21 名、非 COPD 既喫煙者 16 名、COPD 患者 14 名の 3 群に分類した。COPD の診断と病期分類は国際的なガイドラインである GOLD ( Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease ) criteria に従った。肺の気腫評価には Goddard 法を用いた。これは肺野を左右及び上・中・下肺野の 6 部位に分け、各部位の低吸収域 ( Low attenuation area: LAA ) の割合を 0-4 点に点数化し、合計点数を比較する指標である ( 0 点 : 0% LAA<5%、1 点 : 5% LAA<25%、2 点 : 25% LAA<50%、3 点 : 50% LAA<75%、4 点 : 75% LAA )。本研究は全ての患者に同意を取得し、倫理委員会での承認を得た。

### (2) ヒト肺単細胞懸濁液の作成

剪刀で細かく刻んだ肺を 1.5 mg/ml の Collagenase A ( Sigma-Aldrich ) と 2000 KU/ml の DNasa I ( Sigma-Aldrich ) を含有した Hanks Balanced Salt Solution( Thermo Fisher Scientific ) に入れ、37 °C で 45 分間インキュベーションした。再度剪刀で検体を刻み、37 °C で 45 分間インキュベーションした。次に 100  $\mu$ l のセルストレイナー ( BD biosciences ) に 2 回通し、ammonium-chloride-potassium ( ACK ) lysis buffer ( Life Technologies ) で赤血球を除去した。5% fetal bovine serum と 2% の Penicillin-Streptomycin-Amphotericin B Suspension ( 100 units/ml penicillin, 100  $\mu$ g/ml streptomycin, and 2.5  $\mu$ g / ml, amphotericin B; Wako Pure Chemical Industries Ltd ) を含む RPMI-1640 培地 ( Thermo Fisher Scientific ) で再懸濁し、70  $\mu$ l のセルストレイナー ( BD Bioscience ) に 2 回通して単細胞懸濁液を得た。細胞数はトリパンブルー染色を用いて算出した。

### (3) マウス

日本チャールズ・リバーから 7~10 週齢の雌 C57BL/6J マウスを購入し使用した。LILRB4 遺伝子欠損マウス (gp49B<sup>-/-</sup>) は東北大学加齢研究所遺伝子導入学分野より譲渡して頂き、東北大学大学院医学系研究科附属動物実験施設内で繁殖させた (47)。本研究は東北大学の動物実験委員会の承認を得て行われた。

#### (4) エラスターゼ誘導肺気腫マウスモデル

COPD 動物モデルとして、エラスターゼ誘導肺気腫モデルを使用した。これはエラスターゼの酵素活性による直接的な肺胞破壊及び炎症誘導によって 3 週間という短期間で肺気腫を形成することができるモデルである。マウスをイソプロテレノール吸入で一時的に麻酔し、豚膵エラスターゼ (Porcine pancreatic peptide; PPE) (Wako Pure Chemical Industries) 3 Unit を 50  $\mu$ l の PBS に懸濁し、経鼻投与した。対照群には 50  $\mu$ l の PBS を投与した。マクロファージの解析は投与 7 日後に、組織評価と CT 撮影は投与 21 日後に行った。

#### (5) フローサイトメトリー

単細胞懸濁液に LIVE/DEAD Fixable Dead Cell Stain Kit (Invitrogen) を加え、4 時間で 30 分間インキュベーションして死細胞染色を行なった。2%FCS を含む 0.1%アジ化ナトリウム含有 PBS に浮遊させた後、非特異的染色を防ぐために、ヒト肺ではヒト FcR Blocking Reagent (Miltenyi Biotec) を、マウス肺では抗 CD16/32 マウス抗体 (Biolegend) を加えて 4 5 分間インキュベーションした。既報に則って、ヒト肺胞マクロファージは FSC<sup>high</sup>CD45<sup>+</sup>CD206<sup>+</sup>CD14<sup>-</sup>細胞、ヒト間質マクロファージは FSC<sup>mid</sup>CD45<sup>+</sup>CD206<sup>+</sup>CD14<sup>+</sup>細胞、マウス肺胞マクロファージは CD45<sup>+</sup>Ly6G<sup>-</sup>CD64<sup>+</sup>CD24<sup>-</sup>CD11b<sup>int</sup>CD11c<sup>+</sup>細胞、マウス間質マクロファージは CD45<sup>+</sup>Ly6G<sup>-</sup>CD64<sup>+</sup>CD24<sup>-</sup>CD11b<sup>+</sup>CD11c<sup>-</sup>細胞と定義した。データは LSR Fortessa (BD Biosciences) を用いて採取し、FCS express 6 (De Novo Software) を使用して解析を行なった。ソーティングは FACS Aria II (BD Biosciences) を使用した。

#### (6) 組織学的評価

右心室より PBS を注入して肺を還流し、10%中性緩衝ホルマリン溶液 (Wako Pure Chemical Industries) を 30cm 水柱の圧で気管から注入して拡張後、気管を結紮して固定した。24 時間以上固定し、東北大学実験動物病理プラットフォーム部門にパラフィン包埋と薄切片作製を依頼した。肺気腫は平均肺胞径 (Mean linear intercept: Lm) で評価した。具体的には顕微鏡で 5 視野をランダムに選択し、各視野で 4 本の 500  $\mu$ m の線を引いて肺胞壁と交点の数を計測することで算出した。

#### (7) 画像評価

マウスを 2%イソフルラン吸入で麻酔した後、実験動物用 X 線 CT 装置 (LaTheta LCT-200; Hitachi Aloka Medical) を用いて胸部 CT を撮影した。CT 値は空気を -1000 Housefield Unit (HU)、水を 0 HU に設定し、キャリブレーションを施行した。データは DICOM ファイルに変換し、LaTheta software (version 3.22) と ImageJ software (<https://imagej.nih.gov/ij/>) を用いて解析した。肺気腫の定量評価として、肺野全体に占める低吸収域 (low attenuation area: LAA) の割合を測定した。LAA は -871 HU から -610 HU の CT 値の部位と定義した。

#### (8) quantitative Real time PCR (qRT-PCR)

マウス肺から Trizol (Thermo Fisher Scientific) を使用してトータル RNA を抽出し、RNeasy Mini Kit (Qiagen) で精製した。ソーティングした細胞からは RNeasy Micro Kit (Qiagen) を用いて RNA を抽出した。cDNA 合成には High capacity RNA-to-cDNA Kit (Applied Biosystems) を使用し、TB Green Premix Ex Taq (TaKaRa) を用いてリアルタイム PCR を行った (StepOnePlus, Applied Biosystems)。mRNA 発現レベルは比較 CT 法 ( $\Delta\Delta$ CT 法) で評価し、コントロール遺伝子は GAPDH を用いた。

#### (9) 統計学的分析

データは正規分布を満たす場合は平均値 $\pm$ 標準偏差、満たさない場合は中央値 $\pm$ 四分位値で記載した。独立 2 標本間の有意差検定は、F 検定により分散の均一性を検定し、等分散の場合は Student's t-test を、不等分散の場合は Mann-Whitney U-test を用いた。多重検定には Steel-Dwass 法を、相関は Spearman's rank correlation coefficient を使用した。また、間質マクロファージの LILRB4 陽性率が COPD 発症の有無に関連するかを検証するため、多変量ロジスティック回帰分析を施行した。説明変数には COPD 発症因子として知られている年齢、性別、喫煙量を加えた。統計解析は GraphPad Prism version 7 (GraphPad Software) と JMP Pro Version 14 (SAS Institute) を用いて行い、 $p < 0.05$  を統計学的に有意とした。

## 4. 研究成果

### (1) ヒト肺血球系細胞の LILRB4 発現動態

初めに、ヒト肺組織から単細胞懸濁液を作成し、フローサイトメトリーを用いて LILRB4 発現細胞を同定した。マクロファージ、T 細胞、B 細胞、好中球、ナチュラルキラー細胞、樹状細胞、単球の 7 種類の細胞に関して LILRB4 発現を検証し、マクロファージ、樹状細胞、単球で LILRB4 が発現していることを確認した。マクロファージと単球は共に、サイトカインやケモカインを産生して COPD 病態形成に関与していることが報告されている。マクロファージを FSC<sup>high</sup>CD45<sup>+</sup>CD206<sup>+</sup>CD14<sup>-</sup>細胞で定義される肺胞マクロファージ (Alveolar Macrophages; AM) と FSC<sup>mid</sup>CD45<sup>+</sup>CD206<sup>+</sup>CD14<sup>+</sup>細胞で定義される間質マクロファージ (Interstitial

Macrophages; IM) の2つに分類し、いずれも LILRB4 を発現していることを確認した。この2つに単球を加えた3種の細胞に関して、COPD との関連を検討した。尚、樹状細胞はヒト肺組織では約0.5%と希少で、十分な細胞数が確保できる症例が少なく、解析から除外した。

## (2) LILRB4 陽性間質マクロファージと COPD の関連

対象症例を非喫煙者・非 COPD 喫煙者・COPD 患者の3群に分類し、間質マクロファージ、肺泡マクロファージ、単球の LILRB4 陽性細胞の比率を比較した。COPD 患者は間質マクロファージの LILRB4 陽性割合が著明に高く、非喫煙者や非 COPD 喫煙者と比較し有意に高かった。一方、肺泡マクロファージと単球では3群間の LILRB4 陽性率に差は認めなかった。そこで、間質マクロファージに標的を絞って LILRB4 陽性率と臨床病態との関連を検討した。呼吸機能に関して、FEV<sub>1</sub>/FVC、%FEV<sub>1</sub>、%DLCO/VA いずれも LILRB4 陽性率と有意な負の相関を呈しており、間質マクロファージの LILRB4 陽性率が高いほど呼吸機能が悪かった(図2)。また Goddard score 45) を用いて肺気腫を示す低吸収域(LAA: Low attenuation area)を評価すると、LILRB4 陽性率は Goddard score と正に相関していた。これは間質マクロファージの LILRB4 発現が亢進しているほど気腫病変が広いことを示している。一方、喫煙量と年齢に関して LILRB4 発現に相関は認めなかった。本研究の対象症例は性別・年齢に偏りがあるため、LILRB4 陽性間質マクロファージが独立して COPD 罹患と関連しているかを検討するために、ロジスティック回帰分析を施行した。COPD 発症を従属変数とし、説明変数には間質マクロファージの LILRB4 陽性割合、年齢、喫煙量、性別を加えた。LILRB4 陽性間質マクロファージは独立して COPD 発症と関連していた。

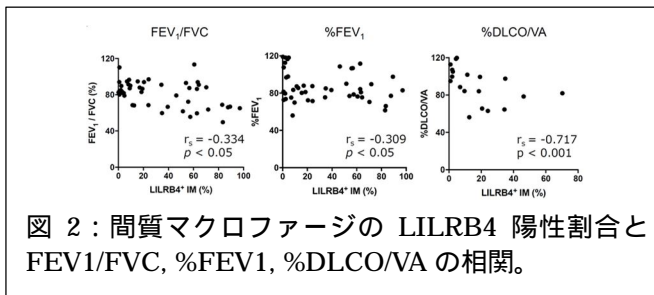


図2: 間質マクロファージの LILRB4 陽性割合と FEV<sub>1</sub>/FVC, %FEV<sub>1</sub>, %DLCO/VA の相関。

## (3) マウス肺の LILRB4 発現動態

LILRB4 が COPD の病態形成にどのような役割を果たしているかを、エラスターゼ肺気腫モデルを用いて検証した。始めに、マウス肺間質マクロファージの LILRB4 発現動態を確認した。ヒト検体と同様に LILRB4 は間質マクロファージに発現しており、エラスターゼ投与により発現が増強した。また、エラスターゼ投与3日後、7日後、14日後、21日後のいずれの時点でも発現が亢進していることを確認した。肺泡マクロファージでも同様に LILRB4 発現動態を確認した。肺泡マクロファージでも LILRB4 は発現していたが、ヒト検体とは異なり、エラスターゼ投与で LILRB4 発現は亢進した。マウスとヒトでは LILRB4 発現動態が異なる可能性があり、マウス骨髄細胞の LILRB4 発現細胞を検証した。マウス肺では好中球や好酸球、ナチュラルキラー細胞にも LILRB4 が発現していた。またエラスターゼ投与による LILRB4 発現変化を見ると、複数の細胞で LILRB4 発現が亢進した。LILRB4 は NF- $\kappa$ B をプロモーターに有しており、炎症刺激で誘発される性質を持つためだと考えられる。

## (4) エラスターゼ投与による気腫形成の比較

エラスターゼ肺気腫モデルは投与21日後の気腫形成をみるモデルである。野生型マウスと LILRB4 欠損マウスにエラスターゼを投与し、組織標本での平均肺胞径(Mean linear intercept: MLI)及びCTでの肺野全体における低吸収域(Low attenuation area: LAA)の割合で気腫を評価した。野生型マウスではエラスターゼ投与により平均肺胞径の拡張と低吸収域割合の増大を認め、気腫が形成されていることを確認した。さらに LILRB4 欠損マウスでは野生型マウスよりも平均肺胞径、低吸収域割合共に増加しており、より強い気腫形成を認めた。

## (5) BAL による炎症反応の比較

エラスターゼによる肺気腫の形成には、酵素による直接的な破壊だけではなく、エラスターゼ投与早期に惹起される炎症反応が病態進行に重要であることが報告されている52)。LILRB4 欠損マウスで気腫形成が亢進するのは、野生型マウスより強い炎症が生じるためだと考え、炎症反応を比較した。炎症を評価するに際し、エラスターゼによる炎症誘導が投与後どの時点で最も強いかを検証した。野生型マウスにエラスターゼを投与して、投与直後、3日後、7日後、14日後、21日後のBALの総細胞数、マクロファージ数、好中球数を比較した。総細胞数とマクロファージ数は投与7日後、好中球数は投与3日後に最も上昇した。そこでエラスターゼ投与7日後での、野生型マウスと LILRB4 欠損マウスのBALを比較した。エラスターゼ投与により総細胞数、マクロファージ数、好中球数いずれも有意に上昇するものの、野生型マウスと LILRB4 欠損マウスの間に差はなかった。

## (6) MMP-12 産生の比較

LILRB4 欠損マウスで気腫が増悪する原因として、MMP-12 に注目した。MMP-12 は気腫形成に関連している主要なプロテアーゼの一つで、COPD 患者・エラスターゼ肺気腫モデルいずれにおいても上昇する55)。そこで qPCR を施行して肺全体の MMP-12 mRNA 発現量を比べると、LILRB4 欠損マウスは野生型マウスより有意に MMP-12 産生が亢進しており、これが気腫増悪に関与している可能性が考えられた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 光根歩、山田充啓、藤野直也、三橋善哉、板倉康司、杉浦久敏、一ノ瀬正和
2. 発表標題 COPD患者肺間質マクロファージにおける抑制性受容体LILRB4の発現上昇
3. 学会等名 第59回日本呼吸器学会 学術講演会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Ayumi Mitsune, Mitsuhiro Yamada, Naoya Fujino, Yoshiya Mitsuhashi, Koji Itakura, Hisatoshi Sugiura, Masakazu Ichinose
2. 発表標題 Upregulation of leukocyte immunoglobulin-like receptor B4 on interstitial macrophages in COPD
3. 学会等名 International Conference of American Thoracic Society 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019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