

機関番号：31201

研究種目：基盤研究 (C)

研究期間：2008 ～ 2010

課題番号：20590933

研究課題名 (和文) 気管支喘息患者の IL-13 遺伝子変異と気道リモデリング

研究課題名 (英文) Effect of genetic variation of IL-13 on airway remodeling in Bronchial asthma

研究代表者

中村 豊 (NAKAMURA YUTAKA)

岩手医科大学・医学部・講師

研究者番号：60328614

**研究成果の概要 (和文) :**我々は日本の気管支喘息患者において IL-13 の 110 番目のアミノ酸がグルタミンへ変化しているホモの患者 (IL-13Q110/Q110) は、肺機能低下と有意な関連があることを示した。さらに IL-13Q110/Q110 の患者において気管支洗浄液中の IL-13、IL-23、IL-11、GM-CSF、ヒアルロン酸、CCL8 濃度がワイルドタイプの患者に比し増加し、気管支粘膜上皮基底膜は有意な肥厚が認められた。したがって IL-13Q110/Q110 は IL-13 によるアレルギー性炎症を増加させ気道をリモデリングの方向へ導き、喘息患者の肺機能を低下させる一つの要因になると考えられた。

**研究成果の概要 (英文) :**We have demonstrated asthmatic patients with genetic variants of IL-13 Q110/Q110 (homozygous for glutamine) are significantly associated with a reduced pulmonary function in Japanese patients. An increased the protein level of IL-13, IL-23, IL-11, GM-CSF, hyaluronic acid, and CCL8/MCP-2 in bronchial lavage fluid were shown. We have observed that the subepithelial layer was significantly thicker in the biopsy samples taken from the patients with Q110/Q110 compared to wild type individuals. Our study demonstrates that Q110/Q110 increases, at least in part, allergic inflammation and the propensity for airway remodeling, thus resulting in low lung function.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008 年度	2,300,000	690,000	2,990,000
2009 年度	800,000	240,000	1,040,000
2010 年度	500,000	150,000	650,000
年度			
年度			
総計	3,600,000	1,080,000	4,680,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・呼吸器内科学

キーワード：アレルギー、遺伝子、ゲノム、細胞・組織、シグナル伝達

## 1. 研究開始当初の背景

気管支喘息患者において肺機能低下を来す気道リモデリングの進行は、QOL を損なうという点から、その機序を明らかにし治療法を開発することは重要である。気道リモデリングを進行させるメディエーターの中で特に IL-13 が重要な役割を果たしていることが報告されている。IL-13 の一塩基多型である IL-13 +2044G →A; rs20541 では IL-13 タンパクの 110 番目のアミノ酸がアルギニンからグルタミンへ変異(Q110) している。我々はいかつてこのタンパクについて、立体構造までも変化していることを報告した。その後 IL-13Q110 は IL-13 レセプター  $\alpha 2$  鎖 (IL-13R $\alpha 2$ ) との親和性が低下するが、 $\alpha 1$  鎖との結合能は低下しないこと、そのために  $\alpha 1$  鎖を経由した刺激が細胞内へ持続的に強く伝達される可能性が示された。

## 2. 研究の目的

我々は IL-13Q110 ホモの患者 (Q110/Q110) はワイルドタイプの患者 (R110/R110) に比しアレルギー性炎症が増強され気道リモデリングが進展しているのではないかと考え、その機序を明らかにした。

## 3. 研究の方法

岩手医科大学喘息外来通院中の患者から末梢静脈血を採取、リンパ球から DNA を抽出し typing をおこない群間で肺機能など臨床データを比較した。さらに気管支内視鏡検査を施行し、気管支洗浄液中の各種メディエーター、気管支粘膜生検組織における基底膜の肥厚を比較した。

## 4. 研究成果

Q110/Q110 の喘息患者は、R110/R110 患者に比し有意に肺機能低下を認めた。さらに Q110/Q110 患者において気管支洗浄液中の

IL-13、IL-23、IL-11、GM-CSF、ヒアルロン酸、CCL8 など気道リモデリングに深く関係する各メディエーターの濃度が R110/R110 患者に比し増加し、気管支粘膜上皮基底膜は有意に肥厚していた。今回の研究において Q110/Q110 は IL-13 によるアレルギー性炎症を増強させ、気道をより強クリモデリングの方向へ導き、その結果肺機能を低下させるという病態生理が示された。

## 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 6 件)

Hiromi Nagashima, Yutaka Nakamura, Hiroyuki Kanno, Takashi Sawai, Hiroshi Inoue, Kohei Yamauchi.

Effect of genetic variation of IL-13 on airway remodeling in bronchial asthma.

Allergology International (in press)

Y Nakamura, H Nagashima, M Akiyama, A Sato, T Miyamoto, N Sasaki, N Nitandai, K Kowata, T Nakadate, H Kobayashi, N Uesugi, T Sugai, T Kakiuchi, H Inoue H, K Yamauchi.

Novel ribbon-type NFAT decoy oligodeoxynucleotides precludes airways hyperreactivity and Th2 cytokines expression in experimental asthma.

International Archives of Allergy and Immunology 2011;155: 129-140.

Yamauchi K, Sasaki N, Niisato M, Kamata kiA, Shikanai T, Nakamura Y et al.

Analysis of pulmonary allergic vasculitis with eosinophil infiltration in asthma a model of miceExperimental Lung Research 2010; 36; 227- 236.

Inoue H, Yamauchi K, Kobayashi H, Shikanai T, Nakamura Y, et al.

A new breath-holding test may non-invasively reveal early lung abnormalities caused by smoking and /or obesity.

Chest 2009; 136; 545-553.

Yamauchi K, Piao HM, Nakadate T, Shikanai T, Nakamura Y, et al.

Enhanced goblet cell hyperplasia in HDC knockout mice with allergic airway inflammation. Allergology International 2009; 58; 125-134.

Yamauchi K, Piao HM, Nakadate T, Shikanai T, Nakamura Y, et al.

Progress in allergy signal research on mast cells: the role of histamine in goblet cell hyperplasia in allergic airway inflammation - a study using the Hdc knockout mouse.

Journal of Pharmacological Science. 2008; 106; 54-60.

[学会発表] (計 6 件)

Y Nakamura, T Shikanai, N Sasaki, H Nitandai, Y Nakajima, R Yoshizawa, K Izuhara, H Kanno, T Sawai, M Tamari, T Hirota, K Yamauchi, H Inoue:

Essential roles of Q110 in IL13 in airway remodelling in bronchial asthma  
19<sup>th</sup> annual conference of the European Respiratory Society Vienna, 2009, 9

中村 豊、長島広相、鹿内俊樹、佐々木信人、似内郊雄、古和田浩子、宮本孝行、関村研之、

佐藤温子、中舘俊英、小林 仁、山内広平、井上洋西

気管支喘息患者の IL-13 遺伝子多型と気道リモデリング (ワークショップ)

第 46 回日本臨床生理学会総会 盛岡, 2009, 10

長島広相、中村 豊、鹿内俊樹、佐々木信人、佐藤温子、似内郊雄、菅野祐幸、澤井高志、玉利真由美、広田朝光、出原賢治、山内広平、井上洋西

気管支喘息患者における IL-13 遺伝子多型と気道リモデリング

第 59 回日本アレルギー学会秋季学術大会 秋田, 2009, 10

城道 絢、広田朝光、原田通成、人見祐基、宮武明彦、土居 悟、中村 豊、井上洋西

IL-13 遺伝子多型と気管支喘息との関連解析

第 59 回日本アレルギー学会秋季学術大会 秋田, 2009, 10

Yutaka Nakamura, Masachika Akiyama, Hiromi Nagashima, Nobuhito Sasaki, Hiroo Nitandai, Hiroyuki Kanno, Takashi Sawai, Tomomitsu Hirota, Mayumi Tamari, Kenji Izuhara, Kohei Yamauchi, Hiroshi Inoue  
Effects of intervention with high-dose inhaled corticosteroids on airway remodelling in diagnosed genetic variants of IL13 with asthma

20<sup>th</sup> annual conference of the European Respiratory Society Barcelona, 2010, 9

中村 豊、長島広相、佐藤温子、佐々木信人、似内郊雄、中舘俊英、小林 仁、宮本孝行、菅野祐幸、澤井高志、出原賢治、玉利真由美、広田朝光、井上洋西、山内広平

気管支喘息患者の IL-13 遺伝子多型と気道リ  
モデリング関連分子  
第 60 回日本アレルギー学会秋季学術大会  
東京, 2010, 11

〔図書〕 (計 1 件)

中村 豊、山内広平

〔喘息の管理目標、定義、病型、診断、重症  
度〕について

ガイドライン/ガイダンス 気管支喘息

P1-10 日本医事新報社

〔産業財産権〕

○出願状況 (計 件)

名称 :

発明者 :

権利者 :

種類 :

番号 :

出願年月日 :

国内外の別 :

○取得状況 (計◇件)

名称 :

発明者 :

権利者 :

種類 :

番号 :

取得年月日 :

国内外の別 :

〔その他〕

ホームページ等

<http://iwate-med.respir-dept.jp/>

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

中村 豊 (NAKAMURA YUTAKA)

岩手医科大学・医学部・講師

研究者番号 : 60328614

### (2) 研究分担者

なし

### (3) 連携研究者

山内広平 (YAMAUCHI KOHEI)

岩手医科大学・医学部・教授

研究者番号 : 20200579