

令和 5 年 5 月 29 日現在

機関番号：14301

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2020～2022

課題番号：20K09730

研究課題名（和文）マクロファージ極性制御による上気道線維化病変に対する新規治療技術開発

研究課題名（英文）Development of novel therapeutic strategy for upper airway fibrotic lesions by controlling macrophage polarity

研究代表者

岸本 曜（Kishimoto, Yo）

京都大学・医学研究科・助教

研究者番号：80700517

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：マクロファージ極性に影響することが報告されているPPAR $\alpha$  アゴニストを損傷したラット声帯に投与したところ、炎症性マクロファージの浸潤が抑制されるとともに、マクロファージ極性が炎症性から修復性に調節されることを確認した。さらに、成熟期に組織を評価したところ、線維化が抑制され、組織修復が促進されていることを確認した。これらの結果から炎症性マクロファージやPPAR $\alpha$  活性が線維化疾患の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

本研究では、ラットの損傷声帯にPPAR $\alpha$  アゴニストを投与することにより、損傷部位へのマクロファージの浸潤や極性がコントロールされ、最終的に声帯の線維化が軽減されることが示された。本研究の結果は、上気道臓器の線維化予防はもとより、他臓器における線維化疾患にも応用が可能であり、革新的な治療法開発へとつながる可能性がある。

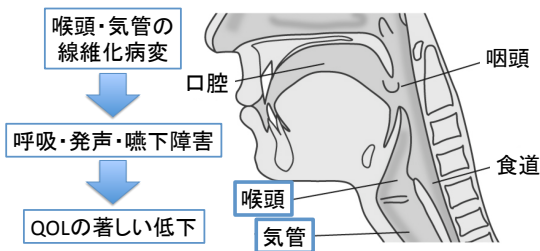
研究成果の概要（英文）：With administration of PPAR $\alpha$  agonist to injured rat vocal folds, the infiltration of inflammatory macrophages was suppressed and macrophage polarity was regulated from inflammatory to restorative. Furthermore, at remodeling phase, it was confirmed that fibrosis was suppressed and tissue repair was promoted. These results suggest that inflammatory macrophages and PPAR $\alpha$  activity may be therapeutic targets for fibrotic diseases.

研究分野：頭頸部外科学

キーワード：声帯 喉頭 線維化 マクロファージ 極性

1. 研究開始当初の背景

喉頭・気管などの上気道臓器は、呼吸、発声、嚥下などヒトが社会生活を送る上で非常に重要な機能に参与する。しかしながら、炎症や外傷などの後に生じる、粘膜下結合織の異常増生に伴う声帯癒痕、声門下狭窄、気管狭窄などの線維化疾患では、呼吸、発声、嚥下において重篤かつ難治性の機能障害を生じ、患者のQOLは著しく損なわれる。これまで様々な再生医学的手法を用いて上気道臓器の線維化疾患に対する治療法開発が試みられてきたが、その癒痕化抑制・解消効果は限定的であり、現時点で確立されたものはない。



近年、結合織の線維化においてマクロファージをはじめとする炎症細胞が重要な役割を担うことが明らかとなってきた。これらの細胞は速やかに炎症部位、傷害部位に動員され、様々なシグナルタンパクを発現し創傷治癒に寄与している。特に、マクロファージに関しては *in vitro* における炎症性マクロファージ (M1)、抗炎症性・組織再生性マクロファージ (M2) の分類が広く知られているが、*in vivo* では M1、M2 両方を合わせた表現型やいずれにも分類できないものも存在することが確認されており、上気道臓器を含めた生体内でのマクロファージの動態はより複雑であると考えられている。さらに、マクロファージには組織常在型のマクロファージと、傷害時に動員される骨髄由来のマクロファージが存在し、これらがどのようにその形質を変化させ、創傷治癒に寄与するのかも明らかではない。

2. 研究の目的

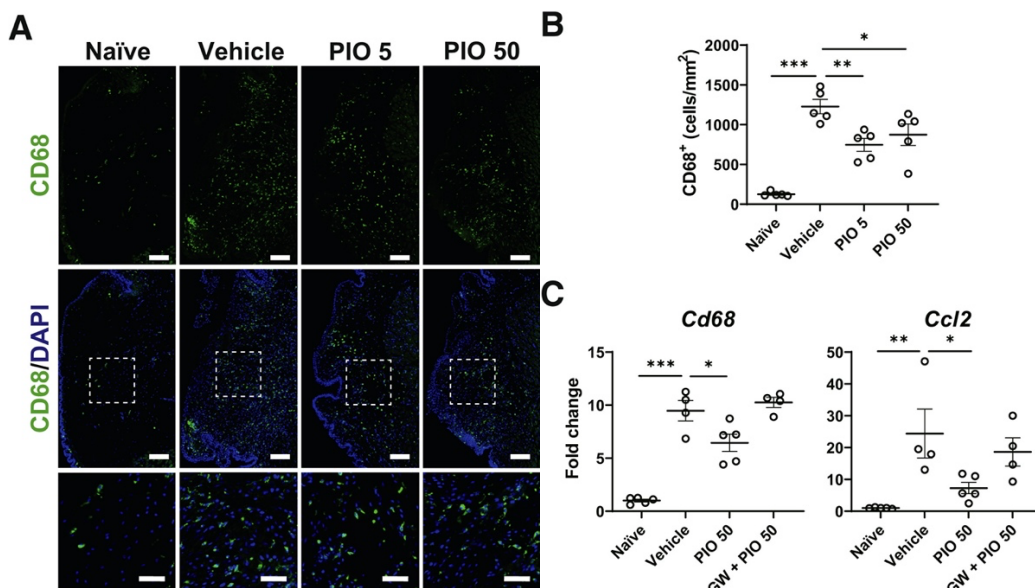
本研究の目的は、マクロファージ極性をコントロールすることにより、上気道臓器傷害後の線維化を予防・軽減し組織再生を促進するための基盤技術を確立することである。

3. 研究の方法

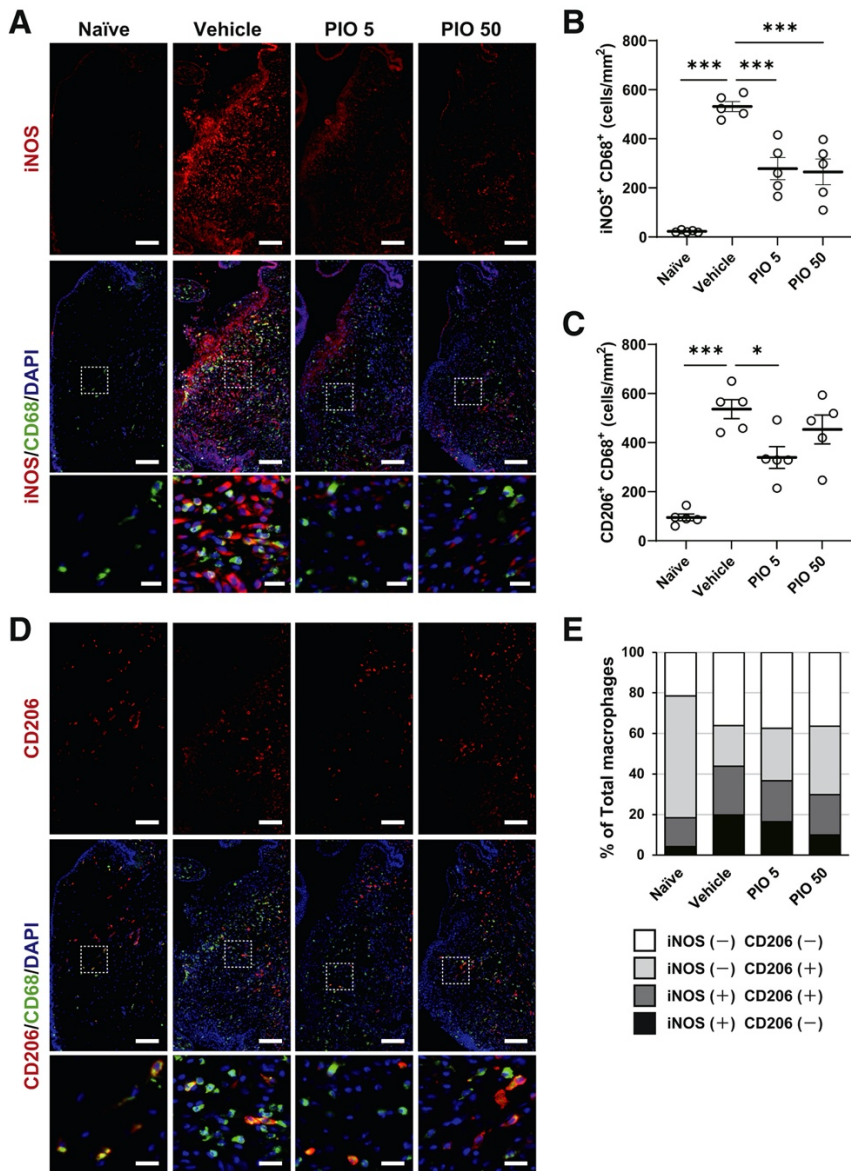
- ① 損傷声帯において PPAR $\gamma$  アゴニストがマクロファージに与える影響の検証  
マクロファージ極性に影響することが報告されている PPAR $\gamma$  アゴニストを損傷したラット声帯の炎症期に投与し、炎症期のマクロファージ極性への影響を検討した。
- ② 損傷声帯において PPAR $\gamma$  アゴニストが線維化に与える影響の検証  
損傷ラット声帯の炎症期に投与した PPAR $\gamma$  アゴニストが癒痕成熟期の線維化に与える影響を評価した。

4. 研究成果

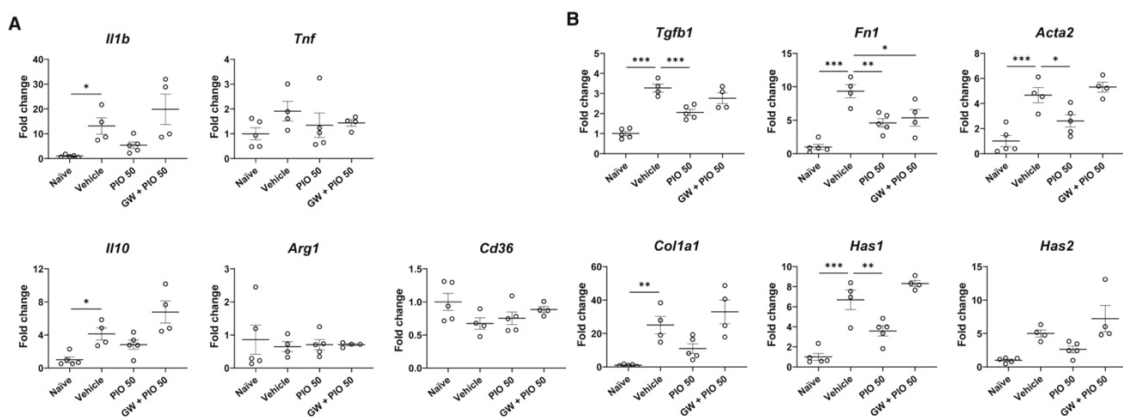
① PPAR $\gamma$  アゴニストが炎症期における CCL2 発現を PPAR $\gamma$  依存的に抑制し、炎症性マクロファージの浸潤を抑制した。このことから PPAR $\gamma$  活性が CCL2 を介した炎症性マクロファージ浸潤を制御することが示唆された。



また、PPAR $\gamma$  アゴニストは炎症期のマクロファージ極性を炎症性から修復性に調節した。

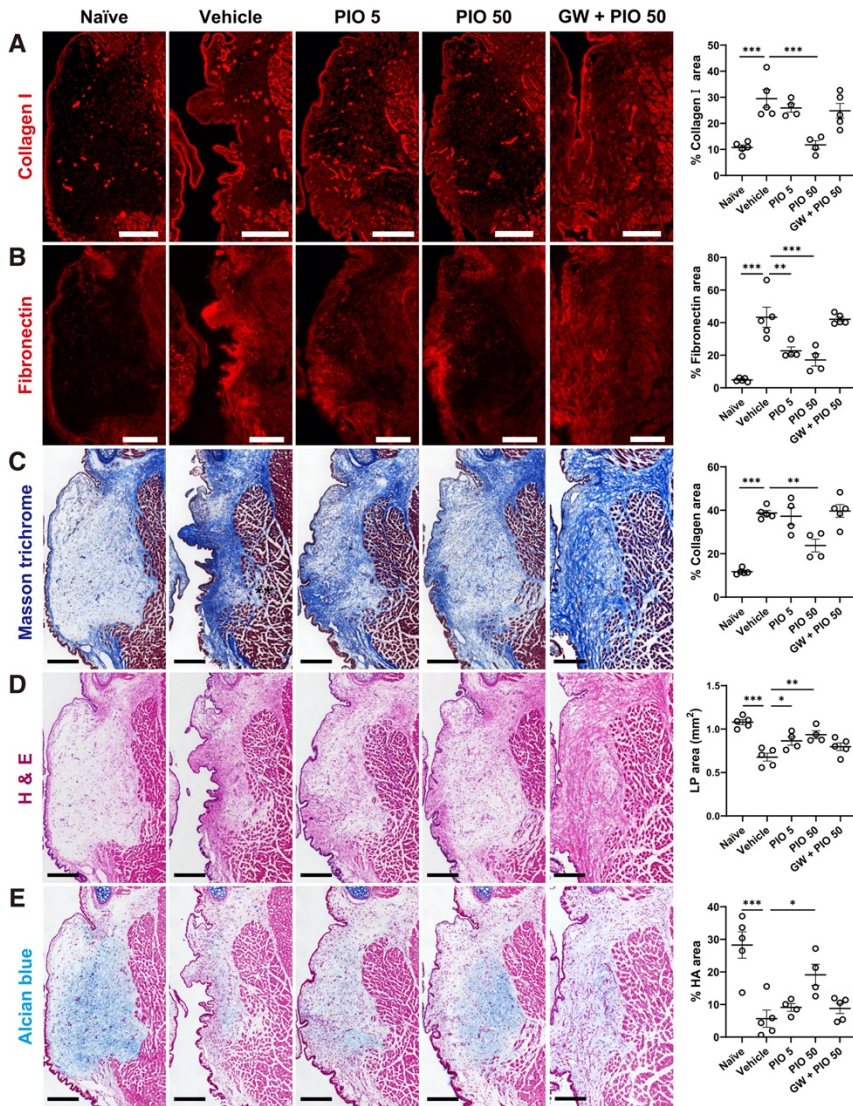


②PPAR $\gamma$  活性が炎症期における TGF- $\beta$ 1 と ACTA2 の発現を抑制し、癒痕成熟期のコラーゲン、I 型コラーゲン、フィブロネクチンの蓄積を減少させ、線維化を制御することが分かった。さらに、PPAR $\gamma$  活性が声帯振動に重要とされるヒアルロン酸の減少も抑制し、組織修復を促進することが示唆された。





また、成熟期である損傷後 56 日目においてコラーゲン・I 型コラーゲン・フィブロネクチンの増加、ヒアルロン酸と粘膜固有層断面面積の減少を PPAR $\gamma$  依存的に抑制した。



これらの結果から炎症性マクロファージや PPAR $\gamma$  活性が線維化疾患の治療標的に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 0件 / うちオープンアクセス 0件）

|   |                         |
|---|-------------------------|
| 1. 著者名<br>Kaba Shinji, Kawai Yoshitaka, Tanigami Yuki, Ohnishi Hiroe, Kita Tomoko, Yoshimatsu Masayoshi, Omori Koichi, Kishimoto Yo           | 4. 巻<br>192             |
| 2. 論文標題<br>Peroxisome Proliferator-Activated Receptor- Agonist Attenuates Vocal Fold Fibrosis in Rats via Regulation of Macrophage Activation | 5. 発行年<br>2022年         |
| 3. 雑誌名<br>The American Journal of Pathology   | 6. 最初と最後の頁<br>771 ~ 782 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子）<br>10.1016/j.ajpath.2022.02.002   | 査読の有無<br>有              |
| オープンアクセス<br>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<br>-               |

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 2件 / うち国際学会 1件）

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>Yo Kishimoto  |
| 2. 発表標題<br>Macrophages in vocal fold fibrosis                                |
| 3. 学会等名<br>The 4th Laryngology Society of Australasia Conference（招待講演）（国際学会） |
| 4. 発表年<br>2021年  |

|                                    |
|------------------------------------|
| 1. 発表者名<br>岸本曜                     |
| 2. 発表標題<br>マクロファージをターゲットとした声帯瘢痕化予防 |
| 3. 学会等名<br>第35回日本喉頭科学会（招待講演）       |
| 4. 発表年<br>2023年                    |

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

|                   | 氏名<br>（ローマ字氏名）<br>（研究者番号）                      | 所属研究機関・部局・職<br>（機関番号）                  | 備考 |
|-------------------|--|--|----|
| 研究<br>分<br>担<br>者 | 大西 弘恵<br><br>(Ohnishi Hiroe)<br><br>(50397634) | 京都大学・医学研究科・特定助教<br><br><br><br>(14301) |    |

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 |
|---------|---------|
|---------|---------|