

令和 6 年 6 月 11 日現在

機関番号：17201

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2023

課題番号：20K17184

研究課題名（和文）腸管ホルモンGLP-1をターゲットとした肥満による難治性喘息の制御

研究課題名（英文）Regulation of obesity related severe asthma, role of glucagon-like peptide-1

研究代表者

田代 宏樹 (Tashiro, Hiroki)

佐賀大学・医学部・助教

研究者番号：00795031

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,100,000円

研究成果の概要（和文）：肥満による喘息増悪のメカニズムにTSLPが関与していることが理解されている。今回オゾンによる喘息増悪にTSLPが関与し、好酸球性炎症増悪を誘導することがわかり、さらにTSLP中和抗体は好酸球性炎症を有意に抑制することが判明した。そのメカニズムとしてG-CSFが好酸球の生存や遊走に関与していることを発見した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

今回TSLPが喘息増悪に関与していたことを発見したこととから、腸内細菌叢の変化がTSLPの動態に関与している可能性や、GLP-1の分子自体が関与している可能性が考えられ、今後研究を継続していく予定にしている。

研究成果の概要（英文）：TSLP contributes to ozone-induced exacerbations of eosinophilic airway inflammation and provide greater understanding of ozone-induced severity mechanisms in the pathophysiology of asthma related to TSLP and G-CSF.

研究分野：気管支喘息

キーワード：気管支喘息 増悪

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

肥満は喘息難治化因子であり、その難治化機序として腸内細菌や腸管ホルモンである GLP-1 が関与しているが明らかではない。私はこれまで肥満が喘息を増悪するメカニズムの解析を行ってきた。肥満合併喘息は通常喘息と比較し通常治療であるステロイドに抵抗性を示し、頻回の増悪や QOL 低下を示す。残念ながら減量以外に特異的な治療法はなく、喘息増悪メカニズムやその標的分子、標的治療の開発が急務である。今回喘息難治化メカニズムと関与する分子の検討を行うこととして本研究を行った。

2. 研究の目的

喘息難治化機序の解明およびその制御、新規治療薬の探索を行う。

3. 研究の方法

肥満喘息マウスへの GLP-1 作動薬であるセマグルチドを投与し気道炎症や過敏性が改善するかの評価を行う。さらに喘息難治化に関与する分子については更なるメカニズム解析を行うためマウスの気道過敏性や気道炎症および細胞実験を行う。

4. 研究成果

通常体重マウスと比較し肥満マウスではオゾンによる気道過敏性の亢進を示した。しかしながら GLP-1 作動薬投与により明らかな気道過敏性抑制効果は見られなかった。一方肺内の TSLP 濃度を測定すると肥満マウスでは肺内の TSLP が上昇していることがわかり、喘息病態増悪に TSLP が関与している可能性が考えられた。

そこで、喘息マウスモデルにオゾンを暴露すると好酸球性炎症・気道過敏性の増悪とともに肺内の TSLP の上昇を認め、TSLP 中和抗体をマウスに投与すると好酸球性炎症が有意に抑制されることが分かった。さらに、G-CSF は好酸球性炎症と同様に変化していたことから好酸球刺激実験を行ったところ、G-CSF は好酸球自体の生存や遊走に直接関与していることが判明した。

以上から喘息難治化機序として TSLP は G-CSF を介して好酸球性炎症を増悪するという発見をした (Kurihara Y, Tashiro H, Konomi Y, Sadamatsu H, Ihara S, Takamori A, Kimura S, Sueoka-Aragane N, Takahashi K. Thymic stromal lymphopoietin contributes to ozone-induced exacerbations of eosinophilic airway inflammation via granulocyte colony-stimulating factor in mice. *Allergol Int.* 2024 Apr;73(2):313-322.)

本研究について複数回の学会発表を行い、2023 年はアメリカ胸部疾患学会で筆頭著者の栗原医師は International scholarship を受賞し国際的に評価された。

今後は更なる検討を肥満マウスで行うこととしており、腸内細菌叢との関連や GLP-1 作

動薬によりこれらの病態が制御されるかの検討を行う予定である。

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 1件）

1. 著者名 Kurihara Yuki, Tashiro Hiroki, Konomi Yoshie, Sadamatsu Hironori, Ihara Satoshi, Takamori Ayako, Kimura Shinya, Sueoka-Aragane Naoko, Takahashi Koichiro	4. 巻 73
2. 論文標題 Thymic stromal lymphopoietin contributes to ozone-induced exacerbations of eosinophilic airway inflammation via granulocyte colony-stimulating factor in mice	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Allergology International	6. 最初と最後の頁 313 ~ 322
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.alit.2023.12.002	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 2件/うち国際学会 1件）

1. 発表者名 田代宏樹
2. 発表標題 肥満を伴った喘息の臨床的特徴とメカニズム
3. 学会等名 日本アレルギー学会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 田代宏樹
2. 発表標題 喘息マウスモデルにおける性差と腸内細菌の関与
3. 学会等名 日本呼吸器学会（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Hiroki Tashiro
2. 発表標題 Obesity Involves Decreasing of Pulmonary Function in Patients With Asthma, but Not Those Without Asthma
3. 学会等名 American Thoracic Society（国際学会）
4. 発表年 2023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
---------	---------