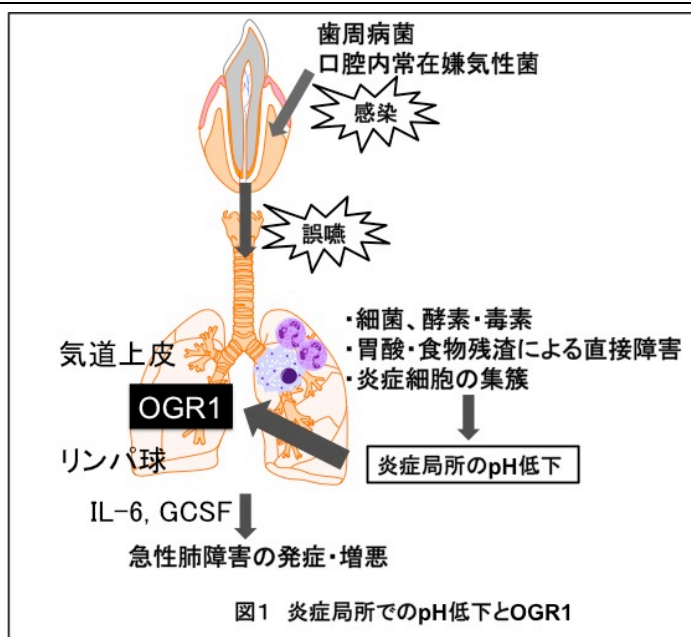


Banyu Foundation Research Grant 2013－女性研究者支援－

研究成果報告書(公表用) <概要>

所 属	群馬大学 生体調節研究所
氏 名	青木 悠
研究テーマ	歯周病菌や誤嚥性肺炎により増悪する急性肺障害におけるプロトン感知性受容体 OGR1 の役割

- ・ 研究助成報告として広報資料に掲載される点を留意すること。
- ・ 概要の構成は自由とするが、研究目的、手法、成果など、一般の方にもわかりやすくすること。
- ・ 枚数は1ページにまとめること。(図表、写真などの添付を含む)



【研究目的】

歯周病菌や誤嚥性肺炎により発症、増悪する急性肺障害(acute lung injury; ALI)は非常に重篤になりやすく治療に難渋する場合が多い。これらの炎症局所では細菌、酵素・毒素、胃酸・食物残渣による直接障害、炎症細胞の集簇などによりプロトン産生＝pH低下が引き起こる(図1)と考えられる。一方我々の研究室では、プロトン感知性Gタンパク質共役型受容体のひとつであるOvarian cancer G-protein coupled Receptor 1; OGR1)は気道構成細胞、炎症細胞に発現し、炎症のレギュレーターとして重要な働きをしていることを報告して来た。本研究ではALIにおけるOGR1の役割について検討する。

【研究方法】

- (1) 炎症惹起から収束に至る経過を観察できるマウス塩酸投与ALIモデルを作製する。OGR1欠損マウスと野生型マウスを用いて、塩酸投与後24、48、72時間に体重測定、肺胞洗浄、肺組織採取を行う。
- (2) OGR1が炎症のレギュレーターとしてどのように働くかを検討するため、肺組織、肺胞洗浄液中の炎症性サイトカインについて解析する。
- (3) 創薬の標的細胞を同定するため肺組織、肺胞洗浄液中のOGR1の発現について経時的に解析する。
- (4) 臨床検体を用いた解析を行うため、歯科医師とともに外来での介入の仕方を学び、実践する。

【研究成果】

- (1) OGR1欠損マウスでは塩酸投与ALIモデルにおいて野生型と比べ、塩酸投与24時間～48時間にかけて肺胞洗浄液中の総細胞数と好中球数が減少していた。
- (2) 肺胞洗浄液を用いたCytokine Antibody ArrayでOGR1欠損マウスは野生型に比べ、炎症性サイトカインであるIL-6、GCSFの産生が減少していた。これらの結果からOGR1は急性炎症を促進する可能性が示唆された。
- (3) 肺組織におけるOGR1の発現は塩酸投与24時間後に比べ、48時間後、72時間後と経時的に増加することがmRNAレベルで確認できた。
- (4) 臨床研究の準備としてCOPD患者に対し、オーラルケアを導入し、客観的な評価方法を実践することができた。

Banyu Foundation Research Grant 2013—女性研究者支援—
研究成果報告書(最終) <発表実績/予定一覧>

所	属	群馬大学 生体調節研究所
氏	名	青木 悠

1. 論文発表実績	
	<ul style="list-style-type: none"> ・ 研究助成報告として広報資料に掲載される点を留意すること。 ・ 掲載年次順(新しいものから)に記入すること。ただし、本研究助成金交付後のものに限る。 ・ 著者名、論文名、掲載誌名、巻、最初と最後の頁、発表年(西暦)、査読の有無について記入する。なお、著者名は省略せず、全てを記入し、自分の名前に下線を引く。 ・ 国内外雑誌を問わない。 ・ 印刷中は in press と記入、学会のアブストラクトおよび投稿中の論文は含めない。 ・ 欄が足りない場合は、増やして記入すること。
1	Hiroaki Tsurumaki, Chihiro Mogi, <u>Haruka Aoki-Saito</u> , Masayuki Tobo, Yosuke Kamide, Masakiyo Yatomi, Koichi Sato, Kunio Dobashi, Tamotsu Ishizuka, Takeshi Hisada, Masanobu Yamada, and Fumikazu Okajima Protective role of proton-sensing TDAG8 in lipopolysaccharide-induced acute lung injury <i>International Journal of Molecular Sciences (in press)</i> 査読有り
2	Yatomi M, Hisada T, Ishizuka T, Koga Y, Ono A, Kamide Y, Seki K, <u>Aoki H</u> , Tsurumaki H, Sunaga N, Kaira K, Dobashi K, Yamada M, Okajima F 17(R)-resolvin D1 Ameliorates Bleomycin-induced Pulmonary Fibrosis in Mice <i>Physiological Reports (in press)</i>
3	<u>齋藤(青木) 悠</u> 特集 アレルギー疾患モデルからの最新知見 気管支喘息におけるプロトン感知性 G 蛋白共役型受容体 OGR1 ファミリーの役割 呼吸と循環 10月号 (Vol.63 No.10) p66-69 2015年 査読無し
4	Kamide Y, Ishizuka T, Tobo M, Tsurumaki H, <u>Aoki H</u> , Mogi C, Nakakura T, Yatomi M, Ono A, Koga Y, Sato K, Hisada T, Dobashi K, Yamada M, Okajima F. Acidic environment augments FcεRI-mediated production of IL-6 and IL-13 in mast cells. <i>Biochem Biophys Res Commun.</i> Aug 28;464(3):949-55.2015 査読有り
5	<u>齋藤(青木) 悠</u> 特集 長引く咳への対応～成人・小児～ プロトン感知性受容体 OGR1 の気管支喘息における役割 アレルギーの臨床 6月号(Vol.35 No.472) p915-920 2015年 査読無し
6	<u>Aoki H</u> , Mogi C, Okajima F. Ionotropic and metabotropic proton-sensing receptors involved in airway inflammation in allergic asthma. <i>Mediators Inflamm.</i> 2014;712962.2014 査読有り
7	Ishizuka T, Hisada T, Kamide Y, <u>Aoki H</u> , Seki K, Honjo C, Sakai H, Kadowaki M, Umeda Y, Morikawa M, Anzai M, Ameshima S, Ishizaki T, Dobashi K, Yamada M, Kusano M. The effects of concomitant GERD, dyspepsia, and rhinosinusitis on asthma symptoms and FeNO in asthmatic patients taking controller medications.
8	Kotake M, Sato K, Mogi C, Tobo M, <u>Aoki H</u> , Ishizuka T, Sunaga N, Imai H, Kaira K, Hisada T, Yamada M, Okajima F. Acidic pH increases cGMP accumulation through the OGR1/phospholipase C/Ca(2+)/neuronal NOS pathway in N1E-115 neuronal cells. <i>Cell Signal.</i> 2014 Nov;26(11):2326-32. 査読有り

2. 学会発表実績		
<ul style="list-style-type: none"> ・ 発表年順(新しいものから)に記入すること。ただし、本研究助成金交付後のものに限る。 ・ 発表学会名、発表者名、演題を記入する。 ・ 国内外を問わない。 ・ 欄が足りない場合は、増やして記入すること。 		
	発表時期	発表学会名、発表者名、演題
1	2015年 9月26日～30日	European Respiratory Society 2015 M. Yatomi, T. Hisada, Y. Koga, A. Ono, Y. Kamide, H. Aoki, T. Hiroaki, K. Seki, N. Sunaga, K. Kaira, T. Ishizuka, K. Dobashi, M. Yamada, F. Okajima 17(R)-resolvin D1 ameliorates bleomycin-induced pulmonary fibrosis in mice via decreasing MCP-1 mRNA
2	2015年 4月17日～19日	第55回日本呼吸器学会学術講演会 矢富正清、久田剛志、上出庸介、青木悠、古賀康彦、土橋邦生、石塚全、岡島史和、山田正信 17(R)-ResolvinD1は単球走化因子 MCP-1 遺伝子発現を抑制し、炎症収束を促進する
3	2014年 9月6日～10日	European Respiratory Society 2014 H. Aoki, T. Hisada, C. Mogi, M. Yatomi, H. Tsurumaki, Y. Kamide, A. Ono, Y. Koga, K. Dobashi, T. Ishizuka, M. Yamada, F. Okajima Critical role of proton-sensing OGR1 in dendritic cells in development of asthma
4	2014年 5月9日～11日	第26回日本アレルギー学会春季臨床大会 青木悠、茂木千尋、久田剛志、古賀康彦、小野昭浩、関香織、矢富正清、上出庸介、鶴巻寛朗、西岡正樹、土橋邦生、森昌朋、石塚全、山田正信、岡島史和 気管支喘息モデルにおけるプロトン感知性受容体 OGR1 の役割 (シンポジウム 1 アレルギー疾患モデルからの最新知見)
5	2014年 4月25日～27日	第54回日本呼吸器学会学術講演会 青木悠、茂木千尋、久田剛志、砂長則明、古賀康彦、小野昭浩、解良恭一、上出庸介、関香織、矢富正清、鶴巻寛朗、小竹美絵、西岡正樹、笠原礼光、土橋邦生、山田正信、石塚全、岡島史和 Proton-sensing OGR1 on dendritic cell is required for airway responses in a murine asthma model (ミニシンポジウム)
3. 投稿、発表予定		
	投稿/発表時期	雑誌名、学会名等
1	2016年4月	齋藤(青木) 悠 第56回日本呼吸器学会学術講演会 T細胞におけるプロトン感知性受容体 OGR1 の役割
2	2016年5月	齋藤(青木) 悠 第65回日本アレルギー学会学術大会 ハウスダストマイト点鼻気管支喘息モデルにおけるプロトン感知性受容体 OGR1 の役割