

研究助成 2019 –呼吸器・アレルギー領域–

研究成果報告書（最終） <概要>

所 属	千葉大学医学部附属病院 アレルギー・膠原病内科 ・ 助教/診療講師
氏 名	岩田 有史
研 究 テーマ	Frizzled receptor によるアレルギー性炎症制御機構の解析

- 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、研究手法、研究成果などを、1 ページにまとめること。
(図表、写真などの貼付を含む)

【研究開始当初の背景】

気管支喘息と含むアレルギー疾患は国民の約 30%が罹患する国民病であるが、依然対症療法が治療の中心であり、ステロイド抵抗性難治性喘息や気道リモデリングにより器質化等、生命を脅かす状態に陥ることもまれではなく、根治療法の開発のための新たな病態解明が急務である。気管支喘息の病態形成には気道上皮細胞などの組織構築細胞と T 細胞、樹状細胞(DCs)、自然リンパ球などの免疫細胞との相互作用が重要なことが示唆されているがその詳細は依然不明である。

Wnt/Fzd シグナルは発生・器官形成において重要な働きをすることは良く知られているが、近年 T 細胞分化に影響を及ぼすとの少数の報告がある。しかし Wnt/Fzd シグナルは Th2 分化を促進するという報告と抑制するという報告が少数散見され、未だ一定の見解は得られていない。また Wnt シグナルは肺線維症モデルマウスにおいて気道リモデリングに重要な働きをすることが知られているが、気管支喘息の気道リモデリングにおける役割は不明である。

本申請研究では、アレルギー性気道炎症・気道リモデリングにおける Wnt/Fzd シグナルの役割を解明するとともに、その分子メカニズムを明らかとし、その制御法の開発を目指す。本研究により、難治性喘息や気道リモデリングにおける新たな治療基盤を確立されることが期待できる。

【研究の目的】

Th2 細胞分化、アレルギー性気道炎症、及び気道リモデリングにおける canonical Wnt 経路と non-canonical Wnt 経路の役割を、Fzd 受容体に着目して明らかにするとともに、Fzd 受容体を標的とした新たなアレルギー性気道炎症・気道リモデリングの治療基盤を確立することを目的とする。

【研究方法】

CD4 陽性 T 細胞培養実験において、Fzd 受容体と共役受容体の発現解析を行い、遺伝子改変により代表的な受容体の機能を明らかとする。マウスアレルギー性気道炎症モデルを用いて、Fzd 受容体と共役受容体の発現解析を行い、遺伝子改変により同様に代表的な受容体の機能を明らかとする。CD4 陽性 T 細胞と気道リモデリング関連細胞への機能・シグナル経路を明らかとし、共通経路を探索する。

【研究成果】

Th2 分化条件での細胞培養、アレルギー性気道炎症下の CD4T 陽性 T 細胞では、Fzd 受容体の発現傾向が大きく異なった。Wnt 阻害薬は Th1 細胞分化へは影響を及ぼさず、Th2 細胞分化へ大きな影響を及ぼすこと、アレルギー性気道炎症下では Fzd 受容体欠損により T 細胞機能に重要な影響を及ぼすことが明らかとなった。

研究助成 2019 –呼吸器・アレルギー領域–

研究成果報告書（最終）＜発表実績/予定一覧＞

所	属	千葉大学医学部附属病院 アレルギー・膠原病内科 ・ 助教/診療講師
氏	名	岩田 有史

1. 論文発表実績

- 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、投稿中の論文はその旨を記載すること。なお学会のアブストラクトは含めない。
- 欄が足りない場合は、増やして記入すること。

1	Suzuki K, Suzuki K, Yabe Y, Iida K, Ishikawa J, Makita S, Kageyama T, Iwamoto T, Tanaka S, Yokota M, <u>Iwata A</u> , Suto A, Nakajima H. NF-κB1 Contributes to Imiquimod-Induced Psoriasis-Like Skin Inflammation by Inducing Vy4+Vδ4+γδT17 Cells. J Invest Dermatol. 2021;11:S0022-202X(21)02483-0.
2	Kubota A, Suto A, Suga K, <u>Iwata A</u> , Tanaka S, Suzuki K, Kobayashi Y, Nakajima H. Inhibition of Interleukin-21 prolongs the survival through the promotion of wound healing after myocardial infarction. J Mol Cell Cardiol. 2021;159:48-61.
3	Kato M, Ikeda K, Sugiyama T, Tanaka S, Iida K, Suga K, Nishimura N, Mimura N, Kasuya T, Kumagai T, Furuya H, Iwamoto T, <u>Iwata A</u> , Furuta S, Suto A, Suzuki K, Kawakami E, Nakajima H. Associations of ultrasound-based inflammation patterns with peripheral innate lymphoid cell populations, serum cytokines/chemokines, and treatment response to methotrexate in rheumatoid arthritis and spondyloarthritis. PLoS One. 2021;16:e0252116.
4	Fukuta M, Suzuki K, Kojima S, Yabe Y, Suzuki K, Iida K, Yamada H, Makino S, <u>Iwata A</u> , Tanaka S, Iwamoto T, Suto A, Nakagomi D, Wakashin H, Maezawa Y, Maezawa Y, Takemoto M, Asanuma K, Nakajima H. Suppressor of cytokine signalling 3 (SOCS3) expressed in podocytes attenuates glomerulonephritis and suppresses autoantibody production in an imiquimod-induced lupus model. Lupus Sci Med. 2021;8:e000426.
5	Furuya H, Nakajima M, Ikeda K, Nakamura K, Ohbe H, Aso S, Kumazawa R, Iwamoto T, <u>Iwata A</u> , Furuta S, Matsui H, Fushimi K, Yasunaga H, Nakajima H. Prognosis and treatment of myositis-associated severe interstitial lung disease: A descriptive study using a nation-wide inpatient database in Japan. Arthritis Care Res. 2021 doi;10.1002/acr_24646. Online ahead of print.
6	Makita S, Takatori H, Matsuki A, Kawashima H, <u>Iwata A</u> , Tanaka S, Nakagomi D, Oya Y, Matsumura R, Tamachi T, Suto A, Suzuki K, Hirose K, Nakajima H. T-bet and STAT6 Coordinately Suppress the Development of IL-9-Mediated Atopic Dermatitis-Like Skin Inflammation in Mice. J Invest Dermatol. 2021;141:1274-1285.e5.
7	Kim S, Bagadia P, Anderson DA 3rd, Liu TT, Huang X, Theisen DJ, O'Connor KW, Ohara RA, <u>Iwata A</u> , Murphy TL, Murphy KM. High Amount of Transcription Factor IRF8 Engages AP1-IRF Composite Elements in Enhancers to Direct Type 1 Conventional Dendritic Cell Identity. Immunity. 2020;53:759-774.e9
8	Makita S, Takatori H, <u>Iwata A</u> , Tanaka S, Furuta S, Ikeda K, Suto A, Suzuki K, Ramos SBV, Nakajima H. RNA-Binding Protein ZFP36L2 Downregulates Helios Expression and Suppresses the Function of Regulatory T Cells. Front Immunol. 2020 Jun 23;11:1291.
9	Suehiro KI, Suto A, Suga K, Furuya H, <u>Iwata A</u> , Iwamoto T, Tanaka S, Kageyama T, Suzuki K, Hirose K, Lefebvre V, Nakajima H. Sox12 enhances Fbw7-mediated ubiquitination and degradation of GATA3 in Th2 cells. Cell Mol Immunol. 2021;18:1729-1738.

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	2021年	金井瑞樹, 岩田有史, 前澤裕子, 大島渚, 堺田恵美子, 中島裕史 臍帯血移植後に鶏卵アレルギーを発症した一例 第6回日本アレルギー学会関東地方会 2021.
2	2021年	須賀謙介, 岩田有史, 前澤裕子, 中島裕史 納豆・アニサキスによる重複アレルギーの一例 第70回日本アレルギー学会学術大会 2021.
3	2020年	Hiroki Furuya, Arifumi Iwata, Eiryō Kawakami, Takashi Kumagai, Osamu Ohara, Hiroshi Nakajima. Cellular and molecular crosstalk in the development of allergic airway inflammation. JSA/WAO Joint Congress 2020.
4	2020年	岩田有史, 前澤 裕子, 玉地 智宏, 中島 裕史 皮膚試験にて非典型的な即時型反応を呈した局所麻酔薬アレルギーの2例 JSA/WAO Joint Congress 2020.
5	2020年	岩本太郎, 田中繁, 岩田有史, 前澤裕子, 中島裕史 診療参加型臨床実習プログラムにおける内発的モチベーションを高めるために必要な要因の検証 第52回医学教育学会大会.
6	2019年	Suzuki Kazumasa, Suzuki Kotaro, Fukuta Masashi, Iwamoto Taro, Tanaka Shigeru, Iwata Arifumi, Suto Akira, Nakajima Hiroshi. Roles of NF-κB1 in imiquimod-induced psoriasis-like dermatitis. 第48回日本免疫学会総会 2019.
7	2019年	Makita Sohei, Takatori Hiroaki, Iwata Arifumi, Tanaka Shigeru, Suto Akira, Suzuki Kotaro, Nakajima Hiroshi. ZFP36L2 suppresses the function of regulatory T cells by downregulating Helios expression. 第48回日本免疫学会総会 2019.
8	2019年	福田匡志, 鈴木浩太郎, 鈴木一正, 田中繁, 岩田有史, 中島裕史 ポドサイトに発現する SOCS3 は IMQ 誘発性ループスにおいて糸球体腎炎を抑制する. 第63回日本リウマチ学会総会 2019.
9	2019年	玉地智宏, 中村海人, 新見理恵, 國井直樹, 大久保倫代, 策愛子, 岩田有史, 前澤裕子, 廣瀬晃一, 中島裕史 喉頭内視鏡検査で皮膚症状に乏しいアナフィラキシーをきたシタラールの皮膚試験が診断に有用であった1例 第1回日本アレルギー学会関東地方会 2019.
3. 投稿、発表予定		
	投稿/発表時期	雑誌名、学会名等
1		
2		
3		
4		