

研究助成 2020－呼吸器・アレルギー領域－

研究成果報告書（最終）＜概要＞

所 属	東北大学大学院医学系研究科 内科病態学講座 呼吸器内科学分野
氏 名	藤野 直也
研究テーマ	重症喘息病態における Axl 受容体チロシンキナーゼの機能解析

- 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)

【研究目的】

気道上皮細胞から産生される IL-33、TSLP、GM-CSF 等のサイトカインは、2 型炎症を誘導・増強し重症喘息の病態に深く関与する。一般的に免疫系は、活性化シグナルと抑制性シグナルのバランスを保つことによって過剰な炎症が誘導されないように自己調節されているが、喘息病態の気道上皮細胞における炎症調整の分子機序については明らかになっていない。本研究ではアポトーシス細胞認識分子として知られる Axl 受容体チロシンキナーゼが、気道上皮細胞において 2 型炎症を制御しているか明らかにすることを目的に研究を行った。

【研究手法】 ヒト気道組織検体、Axl ノックアウトマウス、ヒト気道上皮細胞を用いて以下の 3 つの実験を行った。

＜実験 1＞ 重症喘息の気道上皮における Axl 発現低下と喘息病態との相関の検討

非喘息、軽症・中等症喘息、重症喘息患者の気道粘膜生検組織を用いて、免疫蛍光染色により Axl の発現を検討し、気管支粘膜に浸潤する好酸球およびマスト細胞との相関を検討した。

＜実験 2＞ ダニ誘導性気道炎症モデルマウスを用いた Axl のアレルギー性気道炎症抑制の検討

ハウスダストダニを複数回経鼻投与することで喘息モデルマウスを作成し、Axl ノックアウトマウスを利用して、Axl が好酸球性気道炎症に与える役割を検証した。

＜実験 3＞ Axl による炎症性サイトカインの発現制御を司るシグナル伝達分子の同定

気道上皮細胞の炎症性シグナル伝達経路における Axl の役割を明らかにするため、初代ヒト気道上皮細胞の Axl を siRNA にてノックダウンし、遺伝子発現、および培養上清中のサイトカイン濃度を測定した。

【研究成果】

重症喘息では Axl⁺ 基底細胞の割合が減少し、気道粘膜中好酸球・マスト細胞と有意な負の相関を示した。ダニ誘導性気道炎症モデルマウスの気管において、Axl は過剰な好酸球浸潤を抑制した。ヒト気道上皮細胞において Axl は GM-CSF の遺伝子発現を抑制した。本研究の一部は、日本アレルギー学会英文誌である *Allergology International* に掲載された。

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	2022年4月22日	第62回日本呼吸器学会 相澤 洋之、小荒井 晃、沼倉 忠久、市川 朋宏、 <u>藤野 直也</u> 、山田 充啓、杉浦 久敏. dsDNA 刺激誘導性インターフェロン産生に与えるタバコ煙の影響の検討
2	2021年4月25日	第61回日本呼吸器学会 齋藤 拓矢、 <u>藤野 直也</u> *、京極 自彦、山田 充啓、杉浦 久敏 慢性閉塞性肺疾患の増悪における肺胞マクロファージの Siglec-1 発現低下 [研修医トラベルアワード受賞 *発表指導]
3	2021年4月25日	第61回日本呼吸器学会 山田 充啓、牧口 友紀、 <u>藤野 直也</u> 、光根 歩、小林 誠一、矢内勝、一ノ瀬 正和、杉浦 久敏. COPD 増悪頻回患者における血清細胞外小胞 microRNA の発現プロファイル
4	2021年4月23日	第61回日本呼吸器学会 小荒井 晃、宍倉 裕、相澤 洋之、沼倉 忠久、市川 朋宏、 <u>藤野 直也</u> 、山田 充啓、杉浦 久敏. 酸化ストレスの dsDNA 刺激誘導性インターフェロン産生に与える影響の検討
5	2021年4月23日	第61回日本呼吸器学会 相澤 洋之、小荒井 晃、宍倉 裕、沼倉 忠久、 <u>藤野 直也</u> 、市川 朋宏、山田 充啓、杉浦 久敏. COPD 増悪病態とレチノイン酸経路の関与の検討
6	2021年11月21日	The 25 th Congress of the Asian Pacific Society of Respiriology. Sato T, <u>Fujino N</u> *, Kyogoku Y, Okutomo K, Yamada M, Sugiura H. Siglec-1-negative alveolar macrophages are associated with COPD exacerbation and may represent pro-inflammatory phenotypes. [APSR-JRS Young Investigator Award 授賞. *発表指導]
7	2021年11月20日	The 25 th Congress of the Asian Pacific Society of Respiriology. Koarai A, Aizawa H, Numakura T, Ichikawa T, <u>Fujino N</u> , Yamada M, Sugiura H. Effect of oxidative stress on the production of dsDNA-induced interferon in airway epithelial cells.
8	2021年5月14日～19日	2021 ATS International Conference. Sato T, <u>Fujino N</u> *, Kyogoku Y, Okutomo K, Yamada M, Sugiura H. Siglec-1-negative alveolar macrophages may represent pro-inflammatory phenotypes and are associated with COPD exacerbation. [*発表指導]
3. 投稿、発表予定		
	投稿/発表時期	雑誌名、学会名等
1		