

## 海外留学助成 2018 – 呼吸器・アレルギー領域 –

### 成果報告書 <概要>

<b>施設・所属</b>	McGill University Meakins-Christie laboratories
<b>氏名</b>	榎田 広佑
<b>研究テーマ</b>	難治性喘息における免疫細胞の役割の検討

1. 概要の構成は自由ですが、留学成果報告として広報資料に掲載されます点をご留意ください
2. 研究目的、研究手法、研究成果など、一般の方にもわかりやすくしてください
3. A 4 1 ページでまとめてください（図表・写真などの添付を含む、日本語）

2019年7月よりカナダ McGill 大学 Meakins-Christie lab に研究留学し、James G Martin 教授ご指導の下、非 2 型炎症の喘息病態の解明を目指し、気道上皮の傷害、再生メカニズムの解明をテーマに研究を行いました。本研究助成を通じ、世界のトップリサーチャーと切磋琢磨しながら研究を行い、つながりを得られたことはかけがえない財産となりました。心より御礼申し上げます。

#### 【背景】

気管支喘息の分子病態は、2 型サイトカイン（IL-5・IL-13 など）が関与する 2 型炎症・好酸球性喘息、および非 2 型炎症・好中球性喘息、の 2 つの病態に大別できる。吸入ステロイド薬や生物学的製剤の登場により、好酸球性の難治性喘息はある程度コントロールできる時代となったが、好中球性の難治性喘息はステロイド抵抗性であり、有効な治療法が乏しく、病態機序の解明と、新たな治療法の開発が求められている。

#### 【研究目的】

気道刺激物質の一つである塩素は刺激性喘息を引き起こす 1 つの要因であり、吸入すると気道上皮の傷害、活性酸素による酸化ストレス、好中球を中心とした非 2 型炎症を引き起こす。気道上皮は、アレルゲン、化学物質、ウイルスなどの外的要因からの最初のバリアとして機能しており、傷害を受けた上皮の再生には上皮成長因子受容体 (EGFR) シグナルが重要な役割を果たしていると考えられる。本研究では、塩素ガス吸入マウスモデルを用いて、塩素ガス曝露後の気道過敏性と炎症における EGFR の役割を検討した。

#### 【研究手法】

8-10 週齢のオス BALB/c マウスを用いた。マウスを 100ppm 濃度の塩素ガスに 5 分間曝露し、曝露後 48 時間後までの気管支肺胞洗浄液 (BAL)、肺検体を回収し、各種炎症性サイトカインや細胞分画、アポトーシスや気道上皮の再生を評価した。また曝露後 24 時間後の気道過敏性を肺機能解析装置で評価した。塩素ガス曝露前に EGFR 阻害剤を投与し、EGFR シグナルが気道過敏性、上皮の傷害、再生与える影響を評価した。遺伝子の発現変化を検証するため、肺組織を用いて bulk RNA-seq によるプロファイリングを行った。

#### 【研究成果】

塩素ガス吸入により気道内への好中球の遊走、EGFR リガンド産生亢進、炎症性サイトカインの上昇、気道過敏性の亢進を認めた。気道上皮のアポトーシスは曝露後 6 時間後に最も顕著となり、24 時間後より気道上皮の再生が確認された。

EGFR 阻害剤投与により有意に気道過敏性の低下が確認され、アポトーシスの遷延、酸化ストレス応答転写因子 Nrf2 の核内移行が抑制されていた。bulk RNA-seq の結果も踏まえ、今後機序の詳細について検討を進める予定である。