

研究助成 2021 –呼吸器・アレルギー領域–

研究成果報告書（最終） <概要>

所 属	東北医薬科大学医学部医学教育推進センター
氏 名	宮坂智充
研 究 テーマ	κオピオイド受容体による新たな喘息病態抑制機序の解明

- 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】

気道上皮組織は、気道上皮由来サイトカインや神経内分泌物質を産生し、2 型獲得免疫応答の亢進や 2 型自然免疫リンパ球の活性化に深く関与することが知られている。特に、肺神経内分泌細胞（PNECs）数は喘息において増加し、PNECs から放出される CGRP は 2 型自然免疫リンパ球活性化に関与している。一方で、PNECs にはミューオピオイド受容体（MOR）やカッパーオピオイド受容体（KOR）が発現していることから、それらの制御を受けていると推察される。MOR が喘息の増悪に関与するとする申請者らのこれまでの報告や、KOR を介した刺激が免疫応答を抑制するとする他者の報告をもとに、本研究では、オピオイドシグナルによる喘息病態形成機序の解明とそれに関与する PNECs の役割を明らかにすることを目的として検討を実施した。

【研究手法】

野生型（WT）マウス、MOR シグナルが亢進したマウス、KOR 欠損マウスを用いた喘息モデルマウスの作成と病態解析、ならびに喘息病態悪化機序の解析を試みた。さらに、WT マウスに MOR アゴニスト、KOR アゴニストを投与し、喘息反応悪化または減弱機序を解析した。必要に応じて、MOR アゴニストの代わりに精神的ストレス負荷を用いて喘息増悪モデルを作成して同様の検討を行い、研究の目的を完遂すべく多方面から解析を試みた。

【研究成果および考察】

喘息マウスと非喘息モデルマウスとの比較において肺内 CGRP 産生量は増加し、CGRP 産生 PNECs 数が増加していた。加えて、CGRP 受容体拮抗薬の投与により喘息反応は抑制された。これらの結果は、PNECs からの CGRP 産生が、喘息病態の形成に関与している可能性を示唆している。一方で、MOR シグナルが亢進したマウスにおける喘息増悪病態においては、肺内 CGRP mRNA 量に有意な変化は認められなかった。さらに、MOR アゴニストを投与し喘息を増悪させたマウスに対して KOR アゴニストを投与した実験において、気管支肺胞液中の好酸球数は抑制された一方で、そのほかの喘息反応については必ずしも有意な差は認められなかったことから、KOR 刺激による喘息反応抑制効果は限定的であった。アゴニストの投与量や投与タイミングを再検討する必要性が示唆された。これらの結果から、MOR シグナルが亢進したマウスにおける喘息増悪病態への PNECs 由来 CGRP の関与は、限定的である可能性が示唆された。しかしその一方で、MOR シグナルが亢進したマウスにおける喘息増悪病態において樹状細胞の数は増加し、活性化は亢進していたことから、MOR シグナルを介した別の経路が喘息増悪に重要な役割を果たしている可能性が示唆された。

研究助成 2021 –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	東北医薬科大学医学部医学教育推進センター
氏	名	宮坂智充

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	宮坂智充、中村豊、大野勲. 呼吸器疾患における心身相関の分子病態. 呼吸器内科. 2023.44(2)139-145. 査読無し
2	Ike E, Kawano T, Takahashi K, <u>Miyasaka T</u> , Takahashi T. Calcitonin Gene-Related peptide receptor antagonist suppresses allergic asthma responses via downregulation of group 2 innate lymphoid cells in mice. Int Immunopharmacol. 2023 Sep;122:110608. 査読有り IF=5.6
3	<u>Miyasaka T</u> , Dobashi-Okuyama K, Kawakami K, Masuda-Suzuki C, Takayanagi M, Ohno I. Sex Plays a Multifaceted Role in Asthma Pathogenesis. Biomolecules. 2022;12(5):650. Published 2022 Apr 29. 査読有り IF=5.5
4	
5	
6	
7	
8	
9	
10	
11	

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	2023年12月	発表学会名：The 32nd Congress of Interasma Japan/ North Asia, 発表者：Tomomitsu Miyasaka (First author) , Kaori Kawakami, Ichiro Sora, Kazuyoshi Kawakami, Tomohiro Arikawa, Kaoru Toshima, Fumi Shishido, Masashi Sasaki, Motoaki Takayanagi, Isao Ohno, and Yutaka Nakamura. 演題名：Possible involvement of dendritic cell activation by the G118 genotype of OPRM1 in enhanced asthmatic immune responses
2	2023年10月	発表学会名：第72回日本アレルギー学会学術大会、発表者：宮坂智充（筆頭著者）、川上佳織、曾良一郎、川上和義、有川智博、豊島かおる、穴戸史、佐々木雅史、高柳元明、大野勲、中村豊。演題名：気管支喘息における樹状細胞機能の亢進に關与する μ オピオイド受容体遺伝子一塩基多型
3	2022年10月	発表学会名：第59回日本臨床生理学会総会、発表者：宮坂智充（筆頭著者）、川上佳織、曾良一郎、川上和義、有川智博、豊島かおる、穴戸史、佐々木雅史、高柳元明、大野勲、中村豊。演題名：喘息免疫応答の亢進に關与するヒト μ オピオイド受容体遺伝子一塩基多型
4		
5		
6		
3. 投稿、発表予定		
	投稿/発表時期	雑誌名、学会名等
1		
2		
3		
4		
5		
6		