

## 研究助成 2022 –呼吸器・アレルギー領域–

### 研究成果報告書（最終） <概要>

<b>現 所 属</b>	大阪大学大学院医学系研究科遺伝統計学
<b>氏 名</b>	白井 雄也
<b>研 究 テーマ</b>	次世代プロテオミクスによる気管支喘息 2 型炎症の新規バイオマーカー開発

- 研究助成報告として財団ホームページ等に公表するので、その点を留意すること。
- 構成は自由とするが、研究目的、研究手法、研究成果等 1 ページにまとめること。  
(図表、写真等の貼付を含む)

気管支喘息の病態は多様であるものの、日常診療においては末梢血好酸球数や呼気 NO など限られたマーカーしか利用されていない。本研究では、血清エクソソームを対象としたプロテオミクス解析により、既存のマーカーを超える診断能および病勢評価能を有し、好酸球性病態を反映した新たなバイオマーカータンパクを同定することを目標とする。

好酸球性喘息、非好酸球性喘息、および健常者から採取した血清エクソソームを用いたプロテオミクス解析により 3032 種類のタンパク質を定量した。これらのタンパクの内、好酸球性喘息特異的に増加していたタンパク質は 23 個あり、そのうち 5 個は独立した検証コホートにおいて再現性を確認した。特に Galectin-10 は、血中好酸球数を上回る診断精度を示し、粘液栓スコア、気管支壁肥厚、呼吸機能 (%FEV1) といった病勢指標との高い相関を認めた。次に、血清エクソソームで増加していたタンパクが病変局所で増加しているかを検討するために、Laser Capture Microdissection (LCMD) を用いて、喘息患者およびコントロールの肺組織から気管支領域を分離し、プロテオミクス解析を実施した。その結果、喘息患者の気管支では Galectin-10 が有意に増加していることを確認した ( $P=0.02$ 、気管支喘息/健常=6.6)。

他の好酸球性疾患に本枠組みを拡大したところ、好酸球性副鼻腔炎患者の血清エクソソーム、副鼻腔粘膜組織においても Galectin-10 は増加していた。電子顕微鏡観察および *in vitro* 実験によって、好酸球のエートシスによる細胞膜破壊が Galectin-10 を多く含むエクソソームの放出を促すことが示唆された。Galectin-10 は好酸球のエートシスに伴い細胞外へ放出されて結晶化し、シャルコーライデン結晶を形成することが知られている。この結晶は粘液栓として気道や副鼻腔に蓄積し、重症喘息や好酸球性副鼻腔炎などの症状悪化に関与する。そのため、本研究で同定した Galectin-10 は、病変での好酸球活性化を反映する有用なバイオマーカーとなる可能性があり、血清エクソソームが病変局所のモニタリングのために有用なリソースであることを示した。



## 研究助成 2022 – 呼吸器・アレルギー領域 –

## 研究成果報告書（最終） &lt;発表実績/予定一覧&gt;

現 所 属	大阪大学大学院医学系研究科遺伝統計学
氏 名	白井 雄也
<ul style="list-style-type: none"> <li>● 研究助成報告として財団ホームページ等に公表するので、その点を留意すること。</li> <li>● 欄が足りない場合は増やして記入すること。</li> </ul>	
<b>1. 論文発表実績</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>● 掲載年次順（新しいものから）に記入すること。ただし、本研究助成交付後のものに限る。</li> <li>● 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こと。なお、著者名は省略せず全てを記入し、自分の名前に<u>下線</u>を引くこと。</li> <li>● 国内外雑誌を問わない。</li> <li>● 印刷中は in press と記入し、投稿中の論文および学会のabstractは含めない。</li> </ul>	
1	Takatoshi Enomoto, <u>Yuva Shirai(co-first)</u> , Yoshito Takeda, Ryuya Edahiro, Shigeyuki Shichino, Mana Nakayama, Miho Takahashi-Itoh, Yoshimi Noda, Yuichi Adachi, Takahiro Kawasaki, Taro Koba, Yu Futami, Moto Yaga, Yuki Hosono, Hanako Yoshimura, Saori Amiya, Reina Hara, Makoto Yamamoto, Daisuke Nakatsubo, Yasuhiko Suga, Maiko Naito, Kentaro Masuhiro, Haruhiko Hirata, Kota Iwahori, Izumi Nagatomo, Kotaro Miyake, Shohei Koyama, Kiyoharu Fukushima, Takayuki Shiroyama, Yujiro Naito, Shinji Futami, Yayoi Natsume-Kitatani, Satoshi Nojima, Masahiro Yanagawa, Yasushi Shintani, Mari Nogami-Itoh, Kenji Mizuguchi, Jun Adachi, Takeshi Tomonaga, Yoshikazu Inoue, Atsushi Kumanogoh. SFTPB in serum extracellular vesicles as a biomarker of progressive pulmonary fibrosis. <i>JCI Insight</i> (2024) 9(11):e177937. 査読あり
2	Hanako Yoshimura, Yoshito Takeda, <u>Yuva Shirai</u> , Makoto Yamamoto, Daisuke Nakatsubo, Saori Amiya, Takatoshi Enomoto, Reina Hara, Yuichi Adachi, Ryuya Edahiro, Moto Yaga, Kentaro Masuhiro, Taro Koba, Miho Itoh-Takahashi, Mana Nakayama, So Takata, Yuki Hosono, Sho Obata, Masayuki Nishide, Akinori Hata, Masahiro Yanagawa, Satoko Namba, Michio Iwata, Momoko Hamano, Haruhiko Hirata, Shohei Koyama, Kota Iwahori, Izumi Nagatomo, Yasuhiko Suga, Kotaro Miyake, Takayuki Shiroyama, Kiyoharu Fukushima, Shinji Futami, Yujiro Naito, Takahiro Kawasaki, Kenji Mizuguchi, Yusuke Kawashima, Yoshihiro Yamanishi, Jun Adachi, Mari Nogami-Itoh, Shigeharu Ueki, Atsushi Kumanogoh. Galectin-10 in serum extracellular vesicles reflects asthma pathophysiology. <i>JACI</i> (2024) 153:1268-1281. 査読あり
3	<u>Yuva Shirai</u> , Yoshimitsu Nakanishi, Akari Suzuki, Hachirou Konaka, Rika Nishikawa, Kyuto Sonehara, Shinichi Namba, Hiroaki Tanaka, Tatsuo Masuda, Moto Yaga, Shingo Satoh, Mayuko Izumi, Yumiko Mizuno, Tatsunori Jo, Yuichi Maeda, Takuro Nii, Eri Oguro-Igashira, Biobank Japan Project, Takayuki Morisaki, Yoichiro Kamatani, Shingo Nakayamada, Chikako Nishigori, Yoshiya Tanaka, Yoshito Takeda, Kazuhiko Yamamoto, Atsushi Kumanogoh, Yukinori Okada. Multi-trait and cross-population genome-wide association studies across autoimmune and allergic diseases identify shared and distinct genetic component. <i>Ann Rheum Dis</i> (2022)81:1301-1312.56. 査読あり
4	
5	
6	
7	

様式 3-3②

<b>2. 学会発表実績</b>		
<ul style="list-style-type: none"><li>● 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。</li><li>● 発表学会名、発表者名、演題を記入すること。</li><li>● 国内外を問わない。</li></ul>		
	<b>発表時期</b>	<b>発表学会名、発表者名、演題</b>
1	2023年6月26日	第8回骨免疫学会、白井 雄也、Genome-wide association studies across autoimmune and allergic diseases identify shared and distinct genetic component
2		
3		
4		
5		
6		
<b>3. 投稿、発表予定</b>		
	<b>投稿/発表時期</b>	<b>雑誌名、学会名等</b>
1		
2		
3		
4		
5		
6		