

## 研究助成 2023 – 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>	慶應義塾大学医学部 呼吸器内科
<b>氏 名</b>	加畑 宏樹
<b>研 究 テーマ</b>	アレルギー疾患の治療を目指した制御性自然リンパ球の分化誘導法の確立
<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>● 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)</li> </ul>	
<p><b>【研究目的】</b></p> <p>アレルギー疾患は、自然免疫および獲得免疫の過剰な活性化により生じるが、これを抑制する免疫制御機構が十分に機能しないことが、病態の重症化や難治化に関与している。近年、抗原に依存せず免疫抑制能を発揮する制御性自然リンパ球（ILCreg）が同定され、新たな免疫制御の担い手として注目されているものの、その分化・誘導機序は未だ十分に解明されていない。</p> <p>本研究は、ダイレクトプログラミングと呼ばれる遺伝子導入技術を用いて、人工的に ILCreg を作製する手法を確立し、アレルギー疾患に対する新たな細胞医薬開発の基盤を構築することを目的とした。</p> <p><b>【研究手法】</b></p> <p>マウスおよびヒト由来の ILC2 をフローサイトメトリーにより単離・培養し、レンチウイルスベクターを用いて特定の遺伝子を導入することで、ILCreg への転換を誘導した。導入後、サイトカイン刺激下における IL-10 産生、2 型サイトカイン産生、ならびに制御性関連表面分子の発現変化を、ELISA およびフローサイトメトリーにより評価した。さらに、ILC2 との共培養系を用いて免疫抑制能を検証するとともに、アレルギー誘導気道炎症モデルにおける細胞移入実験により、in vivo での抗炎症効果を評価した。</p> <p><b>【研究成果】</b></p> <p>ILC2 に対して誘導操作を行うことで、2 型サイトカイン産生能が低下し、IL-10 産生が亢進した誘導制御性自然リンパ球（iILCreg : induced ILCreg）を、マウスおよびヒトの系において作製した。iILCreg は培養条件下で長期生存・増殖し、ILC2 との共培養系において免疫抑制作用を示した。さらに、iILCreg を経静脈的に移入することで、アレルギー誘導気道炎症モデルにおける気管支肺胞洗浄液中の好酸球増多および気道粘液産生が抑制され、気道炎症の軽減が認められた。</p> <p><b>【意義・今後の展開】</b></p> <p>本研究は、ILC2 を起点としたダイレクトプログラミングにより、人為的に ILCreg を構築できる可能性を示した点に意義がある。これは、従来の制御性 T 細胞（Treg）による抗原特異的免疫制御とは異なる概念に基づく、新たな細胞治療戦略の基盤を提示するものである。今後は、iILCreg の誘導機構や IL-10 産生機序の解明を進めることで、難治性アレルギー・免疫疾患への実装可能性をさらに高めていく。</p>	

**研究助成 2023 – 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 >**

<b>現 所 属</b>	慶應義塾大学医学部 呼吸器内科
<b>氏 名</b>	加畑宏樹
<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アブストラクトは含めないこと。</li> </ul>	
1	Nakamura R, <u>Kabata H</u> , Sasahara K, Kurihara M, Kagatani J, Sehmi R, Fukunaga K. Multifaceted roles of group 2 innate lymphoid cells in respiratory diseases. <i>Respir Investig.</i> 63(5), 918-927, 2025. 査読有
2	Irie M, <u>Kabata H</u> , Fukunaga K. Protocol for lentiviral vector-based gene transfection in human ILC2s. <i>STAR Protoc.</i> 5(1), 102854, 2024. 査読有.
3	
4	
5	
6	
7	
8	
9	
10	
11	

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	2025年10月25日	第74回日本アレルギー学会学術大会（シンポジウム）、加畑宏樹、アレルギー疾患における上皮細胞由来サイトカイン（IL-33、TSLP、IL-25）を標的とした治療薬開発
2	2025年9月6日	第91回臨床アレルギー研究会、加畑宏樹、重症喘息患者における末梢血リンパ球のサイトカイン産生能の解析
3	2025年4月13日	第65回日本呼吸器学会学術大会（シンポジウム）、加畑宏樹、気道上皮の炎症記憶に基づく喘息病態の解析及び新規治療法の開発
4	2024年12月	第53回日本免疫学会総会・学術大会（シンポジウム）、加畑宏樹、Overview of the frontiers of innate lymphocyte research, especially ILC2 research
5	2024年10月	第73回日本アレルギー学会学術大会（シンポジウム）、加畑宏樹、気管支喘息におけるILCの解析
6	2024年4月	第64回日本呼吸器学会学術大会（ランチョンセミナー）、加畑宏樹、ILC2の多様性(heterogeneity)と質的評価の重要性
<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	2026年度内	ダイレクトリプログラミングによる iILCreg 誘導に関して、Science Translational Medicine に投稿予定
2		
3		
4		
5		
6		