

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>

現 所 属	筑波大学医学医療系 膠原病リウマチアレルギー内科学
氏 名	三木 春香
研 究 テーマ	炎症性サイトカインLIGHTによる喘息重症化および血管炎発症メカニズム解明と新規治療法の開発

- 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)

【研究目的】

重症喘息患者の喀痰中で高発現し、喘息の重症度と相関する炎症性サイトカイン TNFSF14(LIGHT)に着目し、その受容体であるLTβRを介した気道構造細胞（気道平滑筋、線維芽細胞、血管内皮細胞）の制御機構を明らかにすることで、炎症を標的とした従来治療に抵抗性である難治性喘息の気道リモデリングおよび血管内皮細胞障害を標的とした新規治療開発につなげることを目的とする。

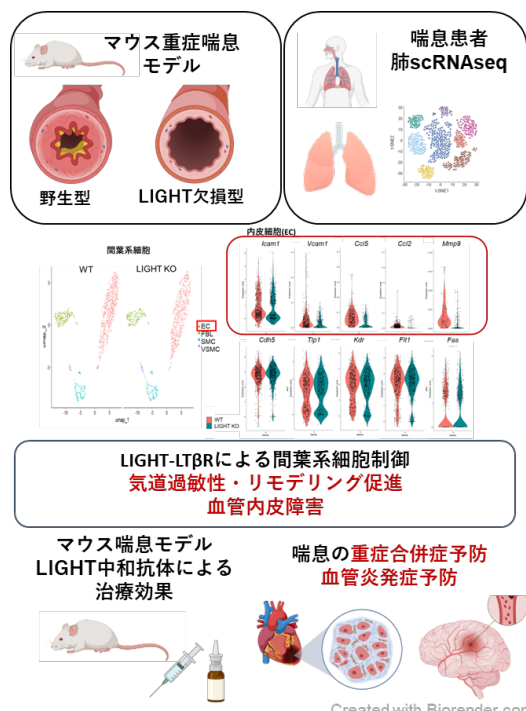
【研究手法】

ハウスダスト誘導性重症喘息モデルを用い、野生型、LIGHT 欠損、および平滑筋特異的に LIGHT 受容体である LTβR を欠損させたマウスにおける組織学的評価、気道抵抗測定、全肺シングルセル RNA シークエンス (scRNAseq) を実施した。喘息患者気道生検サンプルの公共データベースの scRNAseq データを用いて喘息患者の肺組織における LIGHT の発現細胞種および細胞間相互作用を解析した。ヒトプライマリー気道平滑筋細胞 (ASM)、線維芽細胞、血管内皮細胞を用いて rLIGHT 刺激による細胞増殖、収縮能、シグナル伝達、および好酸球接着能への影響を検証した。

【研究成果】

平滑筋特異的 LTβR 欠損マウスでは、炎症細胞浸潤が野生型と同等に維持されているにもかかわらず、気道平滑筋の増生と気道過敏性 (AHR) が顕著に改善した。シグナル解析の結果、LIGHT は non-canonical NFκB 経路を介してミオシン軽鎖のリン酸化を 48 時間以上にわたり持続させ、長期的な平滑筋収縮力の増強を引き起こすことが判明した。これは、従来の Type 2 炎症治療では改善しない「持続的な気道過敏性」のメカニズムである可能性が考えられた。

LIGHT 刺激後の ASM では、TSLP や IL-33 などの Type 2 炎症誘導因子に加え好酸球や好中球との接着に關与する因子の発現を認めた。平滑筋特異的 LTβR 欠損マウスでは、気道周囲のコラーゲン沈着（線維化）も抑制し、構造細胞間のクロストークを介したリモデリング抑制効果が確認された。rLIGHT 刺激後の血管内皮細胞では好酸球との接着に關与する因子の発現亢進が認められ、実際に LIGHT 存在下で活性化好酸球と肺血管内皮細胞を共培養すると、LIGHT 存在下で好酸球による血管内皮細胞への接着および内皮細胞傷害が亢進した。よって、重症喘息患者で高産生される LIGHT が、喘息において好酸球による血管内皮細胞傷害の亢進に寄与する可能性が考えられた。



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>

現 所 属	筑波大学医学医療系 膠原病リウマチアレルギー内科学
氏 名	三木 春香
<ul style="list-style-type: none"> ● 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。 ● 欄が足りない場合は増やして記入すること。 	
1. 論文発表実績	
<ul style="list-style-type: none"> ● 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。 ● 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。 ● 国内外雑誌を問わない。 	
1	Tanimura R, Kondo Y, Sato R, Nishino R, Nishiyama T, Tanaka S, Shimizu M, Takahashi H, Furuyama K, Ohyama A, Kitada A, Abe S, Asashima H, <u>Miki H</u> , Tsuboi H, Matsumoto I, Sumida T. Pathogenic role of IFN γ from activated CD4+ T cells in lupus model mice induced by topical treatment with Toll-like receptor agonist imiquimod. Clin Exp Immunol. Dec 19;uxaf079. 2025 (査読有)
2	Tsuboi H, Honda F, Asashima H, Toko H, Kitada A, Abe S, Tanaka Y, Ohyama A, Yagishita M, <u>Miki H</u> , Hagiwara S, Kondo Y, Matsumoto I, Sumida T. RNA-Seq analysis of lymphocyte-specific gene expression patterns in IgG4-related disease: comparison of submandibular glands and peripheral blood. Mod Rheumatol. Dec 22;36(1):122-131. 2025 (査読有)
3	Abe S, Tsuboi H, Aoki H, Toko H, Honda F, <u>Miki H</u> , Asashima H, Kondo Y, Matsumoto I. T follicular helper 1 cells in blood potentially mirror salivary gland-infiltrating T cells in Sjögren's disease. Sci Rep. Jul 2;15(1):23520. 2025. (査読有)
4	Nishiyama T, Ohyama A, <u>Miki H</u> , Asashima H, Kondo Y, Tsuboi H, Ohno H, Shimano H, Matsumoto I. Mechanisms of age-related Treg dysfunction in an arthritic environment. Clin Immunol. Sep;266:110337. 2024. (査読有)
5	Gupta RK, Figueroa DS, Fung K, <u>Miki H</u> , Miller J, Ay F, Croft M. LIGHT signaling through LT β R and HVEM in keratinocytes promotes psoriasis and atopic dermatitis-like skin inflammation. J Autoimmun. Apr;144:103177. 2024. (査読有)
6	Iwai T, Ohyama A, Osada A, Nishiyama T, Shimizu M, <u>Miki H</u> , Asashima H, Kondo Y, Tsuboi H, Mizuno S, Takahashi S, Ishigami A, Matsumoto I. Role of inter-alpha-trypsin inhibitor heavy chain 4 and its citrullinated form in experimental arthritis murine models. Clin Exp Immunol. Feb 19;215(3):302-312.2024. (査読有)
7	Bang BR, <u>Miki H</u> , Kang YJ. Mitochondrial PGAM5-Drp1 signaling regulates the metabolic reprogramming of macrophages and regulates the induction of inflammatory responses. Front Immunol. Sep 12;14:1243548. 2023. (査読有)

様式 3-3②

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、演題を記入すること。 ● 国内外を問わない。 		
	発表時期	発表学会名、発表者名、演題
1	2025年12月	第54回日本免疫学会学術集会. Yoshiki Y, <u>Miki H</u> , Ohyama A, Abe S, Kitada A, Asashima H. Kondo Y. Tsuboi H. Matsumoto I. The Role of TNFSF14 (LIGHT) in the Development of Eosinophilic Vasculitis.
2	2025年11月	アレルギー・好酸球研究会 2024/第34回国際喘息学会日本・北アジア部会合同大会. <u>三木春香</u> . TNFSF14(LIGHT)による喘息の気道過敏性およびリモデリングの促進機序の解明
3	2025年10月	34th Biennial Symposium, CIA. <u>Miki H</u> . Investigating the Role of TNFSF14 (LIGHT) in Endothelial Cell Dysfunction in Eosinophilic Vasculitis
4	2025年10月	第74回日本アレルギー学会学術大会. 吉木優香, <u>三木春香</u> , 片寄彩菜, 大山綾子, 安部沙織, 北田彩子, 浅島弘充, 近藤裕也, 坪井洋人, 松本功. 好酸球性血管炎におけるTNFSF14(LIGHT)の役割.
5	2025年3月	2025 AAAAI/WAO Joint Congress. <u>Miki H</u> . Kiosses WB, Matsumoto I, Croft M. Crosstalk between Airway Smooth Muscle Cells and Local Fibroblasts Drives Lung Fibrosis.
6	2024年12月	第53回日本免疫学会学術集会. <u>Miki H</u> . Inflammatory cytokine LIGHT mediated airway remodeling and vasculitis
7	2024年5月	EAACI Congress 2024. <u>Miki H</u> . Inflammatory cytokine-mediated airway remodeling in Asthma
8	2024年5月	KAAACI Seoul International Congress 2024. <u>Miki H</u> , Ohyama A, Kitada A, Honda F, Asashima H, Kondo Y, Tsuboi H, Croft M, Matsumoto I. Asthmatic airway smooth muscle cells promote local lung fibrosis via TNFSF14 (LIGHT)-LTβR signaling.
3. 投稿、発表予定		
	投稿/発表時期	雑誌名、学会名等
1	投稿予定/2025年12月	Allergy
2	2026年1月	第1回気道疾患フロンティア研究会
3	2026年3月	総合アレルギー講習会 アレルギー疾患の病態生理と新しい治療の可能性「気管支喘息における気道過敏性・リモデリングのメカニズム（ベーシック）」