

中山 俊憲

千葉大学大学院医学研究院
教授

気道炎症の慢性化機構の解明と病態制御治療戦略の基盤構築

§1. 研究実施体制

(1)「中山」グループ

- ① 研究代表者:中山 俊憲 (千葉大学大学院医学研究院、教授)
- ② 研究項目
 - ・慢性気道炎症モデルにおける記憶 Th1/Th2/Th17 細胞の形成・機能転換の分子機構の解明
 - ・慢性気道炎症組織での記憶 Th 細胞微小環境の解析と浸潤炎症細胞のダイナミクス
 - ・気道炎症の慢性化に関わる機能分子を標的にした慢性炎症制御法の開発
 - ・ヒト難治性慢性気道炎症疾患での解析

§2. 研究実施の概要

平成 26 年度は以下の研究を行った。

1.慢性気道炎症モデルにおける記憶Th1/Th2/Th17細胞の形成・機能転換の分子機構の解明

これまでに、IL-5 を大量産生し好酸球性炎症を強く誘導する Pathogenic 記憶 Th2 細胞分画を同定し (Endo et al. *Immunity*. 2011)、この結果を基に、「慢性の Th1/Th2 病と呼ばれる病態は、Th1/Th2 細胞のアンバランスで起こるのではなく、免疫記憶細胞が生体内で出来る際の特別な環境下で Pathogenic 記憶 Th 細胞が生まれることによる」という新たなコンセプトを提唱した(Endo et al. *Trends Immunol*. 2014)。この新たなコンセプトを検証するために、どのようなシグナル(刺激)が Pathogenic 記憶 Th2 細胞を生み出すかを解析した。IL-33 を介した p38 MAPK の活性化が Pathogenicity の上昇を起こすことが分かった(Endo et al. *Immunity* 2015)。また、記憶細胞特異的なサイトカイン産生調節という観点で記憶 Th 細胞の機能修飾や可塑性に関する解析を行って慢性炎症の病態維持のメカニズムを解明する研究を進めた。ステロイド抵抗性といわれる記憶 Th17 細胞に関しては、トライソラックスグループ (TrxG)の Menin 分子が、記憶 Th17 細胞の記憶細胞形成および好中球性気道炎症誘導について正に制御していることを明らかにした(Watanabe et al. *PNAS* 2014)。

2.慢性気道炎症組織での記憶Th細胞微小環境の解析と浸潤炎症細胞のダイナミクス

これまでに、多重染色法と共焦点レーザー顕微鏡を用いて、慢性アレルギー炎症の肺組織にinduced bronchus-associated lymphoid tissue (iBALT)と呼ばれている誘導性の肺内リンパ組織様の構造を同定し、iBALT形成におけるIL-7やIL-33、CD69の重要性を示唆する結果を明らかにした(論文投稿

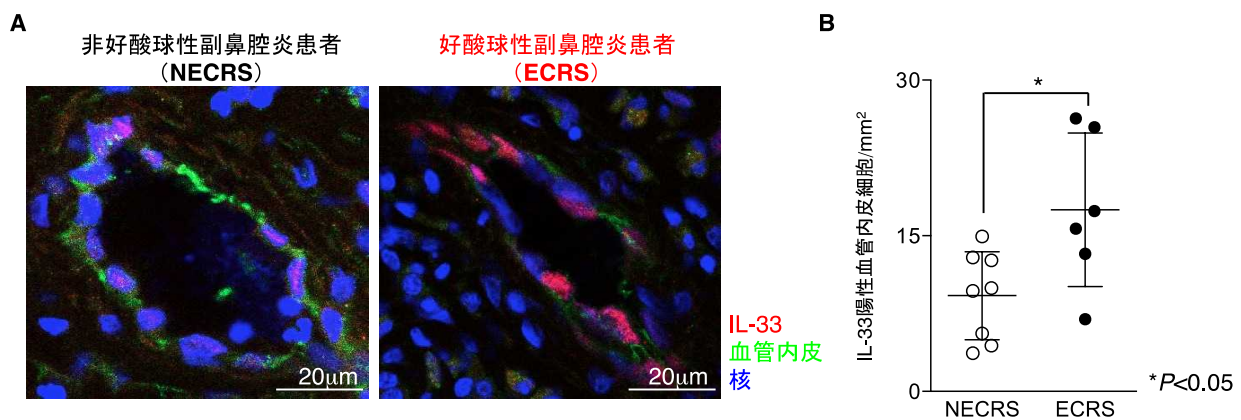
中)。記憶Th細胞が接着している細胞群(ストローマ細胞)を同定した。慢性気道炎症組織では記憶Th細胞が浸潤しその場に留まっており、「炎症ニッチ」とも言うべき、液性因子や接着分子等で統御された細胞集積構造が存在する可能性が高いので、骨髄記憶Th細胞ニッチで機能している分子群に焦点をあてて解析を行った結果、いくつかの機能分子の候補が明らかになった。

3.気道炎症の慢性化に関わる機能分子を標的にした慢性炎症制御法の開発

ジーンフロンティア社(株)との共同研究で、マウスCD69とヒトCD69の双方に交差する高親和性のヒト型抗CD69抗体(抗体クローン名:GFC101)を開発した。*in vivo*での慢性気道炎症マウスモデル、ステロイド抵抗性の気道炎症モデルを用いて治療効果に関する評価実験を進め、病態抑制に有効であるという結果が得られた。

4.ヒト難治性慢性気道炎症疾患での解析

ヒトにおける慢性気道炎症の病態解明を目的としてヒト好酸球性慢性副鼻腔炎サンプルの収集および解析を進めてきた。現在までに、マウスでの研究結果に基づいて、CD69、IL-33、IL-33R(T1/ST2)に焦点を当てた浸潤リンパ球の機能解析を行い、ヒトにおける慢性気道炎症組織浸潤 Pathogenic 記憶Th2細胞の性質を明らかにした。動物実験で明らかになった、IL-33によるPathogenic記憶Th2細胞の誘導に関する分子機構が、ヒトの慢性好酸球性副鼻腔炎でも同様であるという実験結果が得られた(Endo et al. *Immunity* 2015)。下図は、好酸球性副鼻腔炎患者(ECRS)の鼻ポリープ中の血管内皮細胞にIL-33が高発現している実験結果(A:免疫組織染色像、B:IL-33陽性血管内皮細胞数)である。マウスでの基礎研究の結果を患者組織サンプルで検証し、気道炎症の慢性化機構の解明と病態制御治療戦略の基盤構築を目指すための実験系が確立された。



代表的な原著論文(3報以内)

1. Endo, Y., Hirahara, K., Iinuma, T., Shinoda, K., Tumes, D. J., Asou, K. H., Matsugae, N., Obata-Ninomiya, K., Yamamoto, H., Motohashi, S., Oboki, K., Nakae, S., Saito, H., Okamoto, Y., and **Nakayama, T.**: The Interleukin-33-p38 kinase axis confers memory T helper 2 cell pathogenicity in the airway. *Immunity* 42(2):294-308 (2015). /10.1016/j.immuni.2015.01.016
2. Watanabe, Y., Onodera, A., Kanai, U., Ichikawa, T., Obata-Ninomiya, K., Wada, T., Kiuchi, M., Iwamura, C., Tumes, D. J., Shinoda, K., Yagi, R., Motohashi, S., Hirahara, K., and **Nakayama, T.**: Trithorax complex component Menin controls differentiation and maintenance of T helper 17 cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 111 (35):12829-12834, 2014 (DOI: 10.1073/pnas.1321245111)