

東京大学医科学研究所  
国際共同利用・共同研究拠点事業

国内共同研究報告書（研究完了）2022 年度版

提出年月日 2023 年 5 月 8 日

申請者 (研究代表者)	所属・職名：国立成育医療研究センター免疫アレルギー・感染研究部 室長												
	氏名：森田英明												
採択課題名	アレルギー性炎症の抑制に関与する新規自然リンパ球サブセットの探索												
申請研究期間	2022 年 4 月 1 日 ~ 2023 年 3 月 31 日												
研究組織													
	<table border="1"><thead><tr><th>所属機関・職名</th><th>氏名</th></tr></thead><tbody><tr><td>国立成育医療研究センター 免疫アレルギー・感染研究部 室長</td><td>森田英明</td></tr><tr><td>東京大学医科学研究所 ゲノム腫瘍学分野 教授</td><td>古川洋一</td></tr><tr><td>東京大学医科学研究所 ゲノム腫瘍学分野 講師</td><td>山口貴世</td></tr><tr><td>東京大学医科学研究所 健康医療インテリジェンス分野 教授</td><td>井元清哉</td></tr><tr><td>広島大学統合生命科学研究科 教授</td><td>中江進</td></tr></tbody></table>	所属機関・職名	氏名	国立成育医療研究センター 免疫アレルギー・感染研究部 室長	森田英明	東京大学医科学研究所 ゲノム腫瘍学分野 教授	古川洋一	東京大学医科学研究所 ゲノム腫瘍学分野 講師	山口貴世	東京大学医科学研究所 健康医療インテリジェンス分野 教授	井元清哉	広島大学統合生命科学研究科 教授	中江進
所属機関・職名	氏名												
国立成育医療研究センター 免疫アレルギー・感染研究部 室長	森田英明												
東京大学医科学研究所 ゲノム腫瘍学分野 教授	古川洋一												
東京大学医科学研究所 ゲノム腫瘍学分野 講師	山口貴世												
東京大学医科学研究所 健康医療インテリジェンス分野 教授	井元清哉												
広島大学統合生命科学研究科 教授	中江進												
研究完了報告書													
<p>近年、先進諸国において気管支喘息の患者数が増加し、大きな社会的問題となっている。故に、疾患の誘導及び抑制メカニズムの詳細な理解に基づく、新たな治療法の開発が求められている。2009年に新規免疫細胞である2型自然リンパ球（ILC2）が同定されて以来、ILC2が抗原非特異的な機序で活性化されることが、気管支喘息の病態に強く関与していることが明らかにされつつある。故にILC2の活性を制御することは、気管支喘息の治療につながる可能性がある。しかしながら、ILC2の制御機構に関しては未だ不明な点が多い。研究代表者、これまでに、炎症を惹起するエフェクター細胞であるILC2を、<i>in vitro</i>でレンチノイン酸を用いて刺激することより、炎症抑制性のサイトカインであるIL-10を産生するILC（IL-10+ILC）に変換されることを明らかにしてきた。また、ヒトにおいて臨床応用されている治療法である、抗原特異的免疫療法（ダニ抗原を繰り返し長期間皮下注射する治療法）を受けた患者のうち、免疫療法が奏功した患者では治療後に血中のILC2の割合が減少し、IL-10+ILCの割合が増加することを見出した。これらの事実から、繰り返し抗原が投与され炎症が持続すると、炎症局所において炎症を抑制する機能を持つILCが誘導され、アレルギー炎症を抑制する方向に作用する可能性を示唆している。一方で、<i>in vivo</i>における、この炎症抑制機能を持つILCの特徴の詳細は明らかになっていない。そこで、本研究では<i>in vivo</i>におけるIL-10+ILCの動態及びその誘導機構の解明を目的とした。ダニ抗原と相同性の高いプロテアーゼ抗原（パパイン）を経気道的にマウスに吸入させると、単回の投与でも、喘息様の気道炎症が惹起されることが判明した。一方で、プロテアーゼ抗原を単回吸入させただけでは、肺においてIL-10+ILCは誘導されないことも見出した。プロテアーゼ抗原を一定間隔で複数回に渡り投与すると、肺においてIL-10+ILCが誘導されることが判明した。これらの事実は、抗原の反復投与により、炎症局所にIL-10+ILCが誘導されることを示唆している。</p> <p>次に、このIL-10+ILCの特徴解析を通じて、その機能と誘導機構の解明を試みた。プロテアーゼ抗原を経気道的にマウスに反復投与した後、肺からIL-13+ILC2と、IL-10+ILCをsortingし、その特徴をRNA-</p>													

seq を用いて比較検討した。その結果、IL-10+ILC でのみ発現変動する 434 遺伝子を明らかにした。更に、この IL-10+ILC でのみ発現変動する遺伝子群を、Ingenuity Pathway Analysis (IPA) を用いて解析し、IL-10+ILC の特徴と共にその誘導機構の検討を行った。その結果、PPAR 関連パスウェイや免疫代謝に関連するパスウェイが、IL-10+ILC で有意に発現増強していることが明らかとなった。以上より、抗原の繰り返しの暴露により、炎症局所において ILC の細胞内免疫代謝が変化することにより、IL-10+ILC が誘導されている可能性が示唆された。

成果発表

<論文・研究書等、共同研究で得られた成果>

該当なし（論文投稿準備中）

<特許出願>

該当なし

東京大学医科学研究所へ来所した回数

氏名	所属機関・職名	性別	年齢	来所日数 (日)
森田英明	国立成育医療研究センター 室長	男性	40歳以上	2日
		選択▼	選択▼	
		選択▼	選択▼	
		選択▼	選択▼	
氏名	所属機関・職名	性別	年齢	Web会議開催 日数(日)
森田英明	国立成育医療研究センター 室長	男性	40歳以上	1日
		選択▼	選択▼	
		選択▼	選択▼	
		選択▼	選択▼	
氏名	所属機関・職名	性別	年齢	メール、slack等の

				打ち合わせ日数(日)
森田英明	国立成育医療研究センター 室長	男性	40歳以上	8日
中江進	広島大学統合生命科学研究科 教授	男性	40歳以上	13日
		選択▼	選択▼	
		選択▼	選択▼	

施設・設備の利用状況

施設名	機器等	利用回数 (回)	利用時間 (時間)
FACS コアラボラトリー	FACS Aria (BD)等	0	
疾患プロテオミクスラボラトリー	質量分析計 Orbitrap QSTAR Elite 等	0	
顕微鏡コアラボラトリー	Zeiss 社製多光子共焦点顕微鏡 (LSM710NLO) 等	0	
発生工学研究支援室	遺伝子改変マウスの作成・胚凍結保存	0	
ヒトゲノム解析センター	スーパーコンピューター	2	6
奄美病害動物研究施設	感染実験棟 (P2 実験室、P2A 実験室、P3 実験室、P3A 実験室)	0	
その他		0	

学術資料の利用状況 ※

資料名	利用件数 (件)
血清 (バイオバンクジャパン)	0
DNA (バイオバンクジャパン)	0
遺伝子改変マウス	0
病原細菌	0
その他	0

データベースの利用状況

データベース名	利用回数 (回)
なし	0