

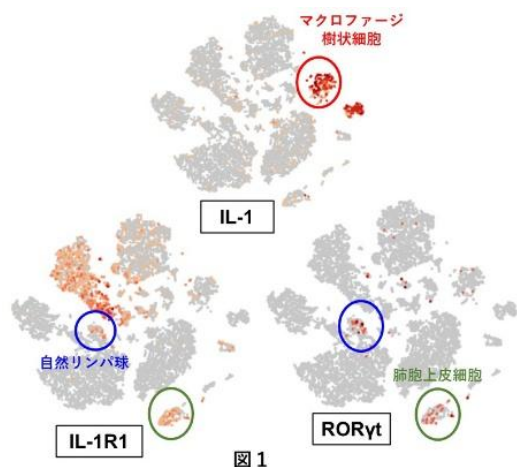
No.	25-3141	
Project Title	キチンによる気道炎症誘発機構の解析	
Principal Investigator	Ken Arae (Kyorin University・Associate professor)	
Project Member(s)	IMSUT Host Researcher	Kiyoshi Yamaguchi (The Institute of Medical Science, The University of Tokyo・Associate professor)
	Project Member (s)	中江 進 (広島大学大学院 統合生命科学研究科・教授)
	Project Member (s)	山口貴世志 (臨床ゲノム腫瘍学分野・准教授)
	Project Member (s)	井元清哉 (ヘルスインテリジェンスセンター 健康医療データサイエンス分野・教授)
	Project Member (s)	古川 洋一 (臨床ゲノム腫瘍学分野・教授)

東京大学医科学研究所国際共同利用・共同研究拠点事業
共同研究報告書 (年次終了・研究完了)【国内】

共同研究報告 (年次終了)

アレルギー喘息は、大気中に浮遊するアレルゲンの吸入により発症し、我が国ではハウスダスト中のダニが最も高頻度なアレルゲンとなっている。キチンは、N-アセチルグルコサミンからなる直鎖型の多糖類で、ダニ外殻の主要な構成成分である。これまでに、ダニの外殻が崩壊して生じた「キチン粒子」を大量に吸入すると、自然免疫細胞の活性化を介したアレルギー様気道炎症が誘発されることが明らかにされているが、キチンによる気道炎症の誘発機序は不明である。

マウスがキチンを吸入すると、好酸球と好中球の浸潤を主徴とする気道炎症が誘発されるが、好中球の誘導機構は全く不明である。申請者らの検討では、キチンによる好中球の浸潤は、3型自然リンパ球 (ILC3) を欠失する Rag2 x ROR γ t 欠損マウス、および ILC3 活性化因子である IL-1 欠損マウスで大幅に抑制される (未発表)。そこで、キチンを吸入させたマウスの肺における ROR γ t 発現細胞や IL-1 及び IL-1 受容体 (IL-1R1) 発現細胞の同定を行うため、貴研究所との共同研究により 1 細胞 RNA シークエンス (scRNA-seq) 解析を実施、得られたデータの詳細な検討を行った。その結果、ILC (青) および II 型肺胞上皮 (AT2) 細胞 (緑) が IL-1R1 と転写因子 ROR γ t を共発現することが明らかとなった (未発表; 図 1)。



<2025 年度の研究成果>

そこで 2025 年度は、貴研究所 FACS コラボラトリーを利用して、マウスの肺より AT2 細胞をソートした (図 2 (A))。ソートした AT2 細胞を IL-1 やキチンで刺激して、ケモカイン産生があることを予備的に確認した (未発表; 図 2 (B))。さらに、ソートした AT2 細胞を IL-1 などのサイトカインやキチンで刺激後 RNA-seq 解析を実施した。その結果、IL-1 刺激により有意に発現が増加する遺伝子として、先のケモカインを含む少なくとも 5 つの遺伝子が明らかとなった (図 3)。今後、これら遺伝子産物のキチンによる気道炎症への関与を確認する。

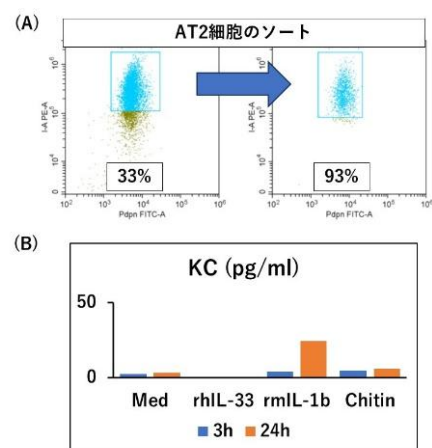


図 2

<2026 年度の研究計画>

AT2 細胞に加えて ILC の関与が示唆されていることから、マウス肺より ILC もしくは IL-1R1 陽性の ILC3 をソートする。AT2 細胞と同様に、ソートした ILC を無刺激もしくは IL-1 などで刺激後、RNA-seq 解析を実施する。IL-1 刺激により新規に ILC もしくは ILC3 から産生される炎症メディエーターを明らかにする。

上記の結果から得られた知見をもとに、好中球誘導の Key となる分子の中和抗体による阻害実験や遺伝子改変マウスの作製・使用により、キチンによる好中球誘導に関与する分子の解明を目指す。

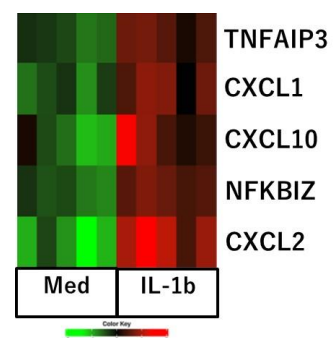


図 3