

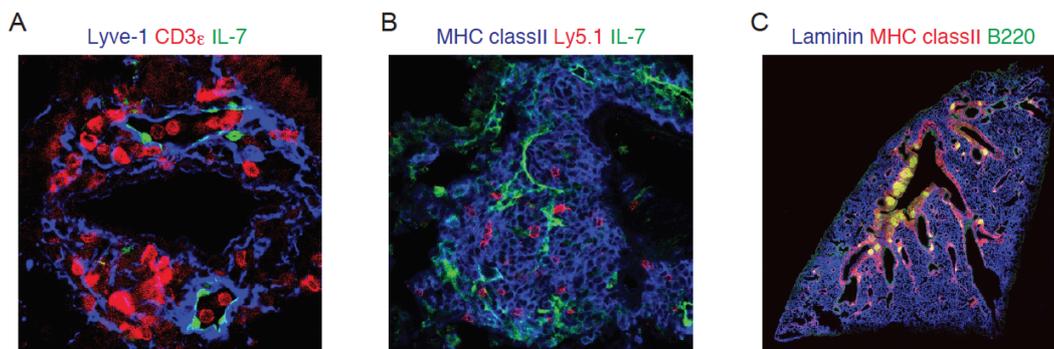
平成 27 年度 全体研究開発報告書

1. 研究開発領域：炎症の慢性化機構の解明と制御に向けた基盤技術の創出
2. 研究開発課題名：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
3. 研究開発代表者： 中山 俊憲
4. 研究開発の成果

研究代表者らが同定した好酸球性炎症を強く誘導する記憶型病原性 Th2 細胞 (T_{path2} 細胞) (Endo et al, *Immunity* 2011)が慢性気道炎症を誘導するという説を検証するために、どのようなシグナル (刺激) や核内因子が Pathogenic 記憶 Th2 細胞を生み出すかを解析した。環境側の因子に注目し、IL-33, IL-7, TGF- β 等のサイトカインを中心に解析を行った。慢性炎症存在下で肺局所で発現が上昇するアラームの一種であるサイトカイン、IL-33 が、IL-33-ST2-p38-MAPK のシグナルカスケードを通じて、記憶型 T_{path2} 細胞の誘導・維持に重要であることをマウスモデルおよびヒト患者サンプルを用いて明らかにした (Endo et al, *Immunity* 2015)。さらに、好酸球性副鼻腔炎患者の鼻ポリープに浸潤している CD4 陽性 T 細胞は、IL-25 受容体である IL-17RB を高発現しており、IL-25 に反応して IL-5 産生誘導がおこることを明らかにした (Inuma et al. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2015)。これらに加え、(1) マウス肺に局在する記憶型 T_{path2} 細胞が、気道粘膜への IL-33 の刺激で活性化され好酸球性気道炎症を引き起こすこと、(2) これらの細胞はステロイド抵抗性であることを明らかにした (論文投稿準備中)。

T 細胞における Ezh2 およびトライソラックス分子 Menin のゲノムワイドな働きについてさらなる解析をすすめ、T 細胞特異的な遺伝子発現制御機構を明らかにした (Onodera et al, *Mol Cell Biol.* 2015) (Onodera et al, *Trends Mol. Med.* 2015)。

慢性アレルギー性炎症の肺組織で、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、記憶型 T_{path2} 細胞の炎症局所における維持には iBALT 構造が必須であることを明らかにした (Shinoda et al. *PNAS* 2016)。iBALT 構造のなかでも、(1) 特殊なストローマ細胞群が慢性炎症下では増加すること、(2) これらの細胞群は、IL-7, IL-33 という記憶型 T_{path2} 細胞の誘導・維持に重要なサイトカインや炎症細胞の誘導に重要な各種ケモカインを産生すること、(3) これらの細胞群が記憶型 T_{path2} 細胞の維持に重要であることをマウスモデルおよびヒト患者検体を用いて明らかにした。



- A.慢性アレルギー性炎症の肺組織において特殊なストローマ細胞群 (Lyve-1陽性細胞) とその近傍に存在する記憶T細胞 (CD3 ϵ 陽性) の増加が認められる。
- B.慢性アレルギー性炎症の肺組織におけるiBALT (MHC classII陽性) とIL-7産生細胞。
- C.慢性アレルギー性炎症の肺組織全体像とiBALT (MHC classII陽性, B200陽性)。