



プレスリリース

Press Release

Date : 2020.04.09.

表題：喘息重症化の抑制機構の解明

～エキソフィリン5が喘息の重症化を防ぐ～

(研究の背景)

喘息や花粉症などのアレルギー疾患の患者数は、近年、著増しています。アレルギー疾患の中でも喘息は、重症化した場合死に至ることがあり、現在でも、年間1500人程度の方が、喘息が原因で亡くなられています。喘息死を減らすためにも、喘息が重症化する機序を明らかにし、それを元にした新しい治療法の開発が望まれています。喘息の病態（気道の炎症、粘液産生亢進や気道過敏性の亢進）を悪化させる方向に作用することが知られている物質として、インターロイキン（interleukin; IL）-5およびIL-13と名付けられた生理活性物質（これら免疫や炎症に関係する物質をサイトカインと総称します）があります。これらIL-5およびIL-13の産生を制御する機序を明らかにすることは、喘息の重症化を抑制する上で、非常に重要となります。

(研究成果)

今回、群馬大学 生体調節研究所 遺伝生化学分野の奥西勝秀講師、泉哲郎教授らの研究グループは、国立病院機構東京病院、理化学研究所、東京大学などとの共同研究で、IL-5やIL-13の主要な産生細胞を同定し、更に、この細胞において、エキソフィリン5と呼ばれる蛋白質が、IL-5およびIL-13の過剰な産生を抑制していること、すなわち、エキソフィリン5が、喘息の重症化を防ぐ方向に作用していることを明らかにしました。将来、この作用経路を標的とした、喘息の重症化を予防する新しい治療法の開発が期待されます。

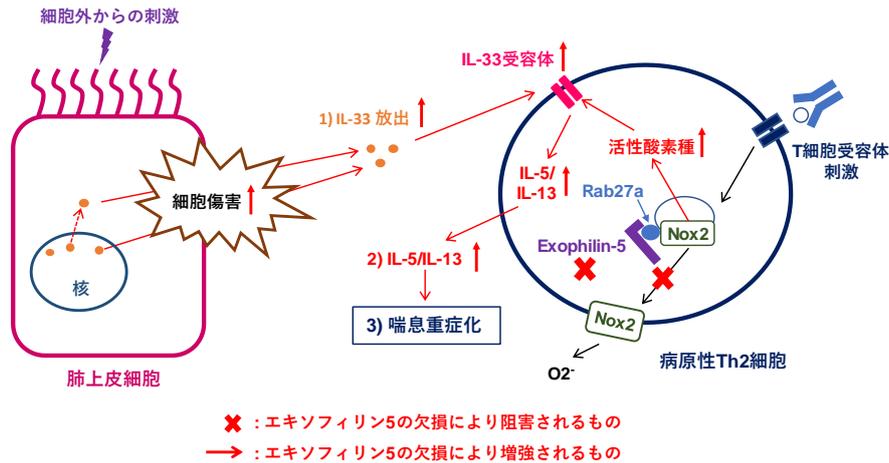
私たちは、これまでに、Rab27という蛋白質が、インスリン分泌顆粒などの細胞内に存在する小胞の膜上に存在し、細胞外からの刺激に応じて小胞を細胞内から細胞表面へ移動させ、最終的に、小胞内に含まれているインスリンなどの生理活性物質を細胞の外に分泌させる作用があることを見出し、報告してきております。Rab27には、それと結合して小胞の細胞内での移動を協調的に制御する、エフェクターと呼ばれる11種類の蛋白質が存在することが知られています。インスリン分泌とは異なり、Rab27やそのエフェクター蛋白質の喘息における役割は、ほとんど分かっていませんでした。

今回私たちは、マウスの喘息モデルを用いて、IL-5とIL-13が、これまでその主要な産生細胞として考えられていた病原性Th2細胞と呼ばれる細胞群の中でも、わずか数パーセントしか存在しない細胞から、特異的に高産生されることを突き止めました。この細胞に、エキソフィリン5は高発現し、肺上皮細胞から産生されるサイトカインIL-33に反応して産生されるIL-5、IL-13の産生を抑えていました。また、エキソフィリン5は、IL-33を産生している肺上皮細胞にも高発現し、細胞外からの刺激に応じたIL-33の分泌を抑えていました。

実際、エキソフィリン5を欠損したマウスは、肺上皮細胞からのIL-33の放出が亢進し、病原性Th2細胞におけるIL-33反応性が増大し、IL-5とIL-13の産生が増え、喘息が重症化し

ました（詳しい機序は、図とその説明文を参照）。

エキソフィリン5欠損に伴う喘息重症化



エキソフィリン5が欠損すると、1) 肺上皮細胞が壊れやすくなり、細胞外からの刺激を受けた際の上皮細胞からのIL-33の放出が亢進します。更に、2) 病原性Th2細胞において、活性酸素を産生するNox2とよばれる蛋白質の細胞内の移動が阻害され、細胞内の活性酸素種の濃度が増加する結果、IL-33受容体の発現が増加し、IL-33刺激に応じた病原性Th2細胞からのIL-5とIL-13の産生が著明に増加します。そして、最終的に、3)喘息病態が重症化します。

（本研究結果とヒトの喘息との関連）

これまでヒトにおいて、Rab27の遺伝子多型と喘息の臨床的指標（呼気一酸化窒素濃度）の関連が報告されてきました。本研究は、Rab27と結合するエキソフィリン5が、喘息の重症化を防ぐ、具体的な分子機序を明らかにしました。私たちは、ヒトの病原性Th2細胞においても、エキソフィリン5が発現し、IL-33反応性を示す性質が有ることを確認しており、ヒトにおいても、エキソフィリン5が喘息の重症化を防ぐ方向に作用していると考えられます。

（今後の展望）

今回、私たちの体を構成する免疫細胞や上皮細胞の中に、喘息の重症化を防ぐ機構が存在し、その中で、エキソフィリン5という分子が中心的な役割を果たしていることが明らかになりました。今後、この機構を活性化させることで、喘息の重症化を防ぐような、新規の治療法開発が期待されます。

なお、本研究成果は、4月2日（木）に米国科学誌“Journal of Clinical Investigation”に掲載されました。

公開期日等

論文名：**Exophilin-5 regulates allergic airway inflammation by controlling IL-33-mediated Th2 responses**

論文著者：奥西勝秀 1*, 王昊 1, 鈴木真穂 2,3, 石崎玲 1, 小林絵梨 1, 木原美帆 4, 阿部高也 4, 宮崎純一 5, 堀江真史 6, 齋藤朗 6, 斎藤博久 7, 中江進 8, 泉哲郎 1* (1. 群馬大学生体調節研究所 遺伝生化学分野、2. 国立病院機構東京病院、3. 帝京大学呼吸器内科、4. 理化学研究所生命機能科学研究センター、5. 大阪大学産業科学研究所、6. 東京大学医学部附属病院呼吸器内科、7. 国立成育医療研究センター、8. 東京大学医科学研究所。*, 責任著者)

Katsuhide Okunishi*, Hao Wang, Maho Suzukawa, Ray Ishizaki, Eri Kobayashi, Miho Kihara, Takaya Abe, Jun-ichi Miyazaki, Masafumi Horie, Akira Saito, Hirohisa Saito, Susumu Nakae and Tetsuro Izumi*

公開日：2020.04.02.

本件に関しますお問い合わせ先：

遺伝生化学分野 講師 奥西勝秀 TEL 027-220-8877 E-mail: okunishik@gunma-u.ac.jp

遺伝生化学分野 教授 泉 哲郎 TEL 027-220-8856 E-mail: tizumi@gunma-u.ac.jp

生体調節研究所庶務係 関根浩二 TEL 027-220-8822 E-mail:kk-msomu4@jimu.gunma-u.ac.jp