

平成12年度

創薬等ヒューマンサイエンス研究

若手研究者奨励研究報告書

目 次

課題番号

第1分野

20000	13001	アドレノメデュリン投与による重症心不全治療の臨床評価	永谷 憲歳	……	1
1009A	13002	子宮体癌に対するヒト型モノクローナル抗体の作製	福地 剛	……	5
1008A	13003	新しい変異導入法の開発による神経疾患モデルマウスの樹立	笹岡 俊邦	……	10
1010A	13004	病原細菌のコミュニケーションシステムを標的とした医薬品の開発	阿部 章夫	……	15
1006A	13005	糖部立体配座を固定した人工核酸によるアンチセンス医薬品の開発	小比賀 聡	……	20
1007A					

第2分野

1011A	23001	慢性C型肝炎に対するインターフェロン治療効果に関与する宿主因子の解析と医療への応用	土方美奈子	……	29
1012A	23002	ゲノム情報に基づいた移植免疫機構の解明と免疫抑制療法	梨井 康	……	35
1016A	23003	ヒトヘルペスウイルス8による悪性腫瘍発症機構の解明と医療への応用	片野 晴隆	……	42
1013A	23004	血管内造血機構の解明と臍腸間膜動脈より新規造血幹細胞因子の単離	高倉 伸幸	……	47
1014A	23005	BRS-3安定発現細胞系を用いた新規摂食調節ペプチドの同定と病態生理学的意義の解明	宮里 幹也	……	52
1015A	23006	ATP受容体を介した痛み情報伝達機序の解明と医療への応用	小泉 修一	……	57
1018A	23007	トリプトファンによる細胞性免疫の制御	五條 理志	……	61
1019A	23008	気管支喘息における気道リモデリングの制御についての検討	中尾 篤人	……	66
1017A	23009	顔面神経再生に際して発現制御を受ける遺伝子データベースの構築	赤澤 智宏	……	69

第3分野

1020A	33001	循環器病治療薬開発に不可欠な小動物における循環動態テレメトリシステムの開発	佐藤 隆幸	……	73
1022A	33002	有機アニオントランスポーターを介した小腸および腎臓における排出・分泌機構	崔 吉道	……	77
1021A	33003	組換えヒトP450酵素の代謝反応を利用した医薬品等の評価方法の開発	山崎 浩史	……	81

第4分野

1025A	43001	腹膜透析の重篤な合併症である硬化性被嚢性腹膜炎 (Sclerosing Encapsulating Peritonitis) の診断と治療に関する研究	平原 一郎	……	89
1023A	43002	多発性硬化症における病原性T細胞特異的抑制方法の検討	三宅 幸子	……	98
1024A	43003	熱帯病に対する新たな治療薬の開発に関する研究	小出 達夫	……	103

20000	第5分野		
1026A	53001	カルボシラン dendリマーを基本骨格としたペロ毒素中和剤の開発	西川喜代孝 …… 109
1027A	53002	新規抗酸化酵素ペルオキシレドキシンを標的とする抗マラリア薬の開発に関する研究	河津信一郎 …… 113
1028A	53003	Non-typable Haemophilus influenzae 由来リポオリゴ糖抗原に対するペプチドミミックのワクチン応用についての研究	橋本 雅仁 …… 119
1029A	53004	RNAヘリカーゼを標的とする抗ウイルス剤の開発	清水 博之 …… 124
1030A	53005	薬用植物の分子エンジニアリングによる抗酸化物質生産の改良	山崎 真巳 …… 132
	第6分野		
1031A	63001	分子間相互作用制御による高度安定型タンパク質製剤の設計	伊豆津健一 …… 137
1032A	63002	生分解性を有する新規な化学合成ハイドロゲルの開発と組織再建スキャホールドへの応用	山岡 哲二 …… 140
1033A	第7分野		
	73001	ヒト破骨細胞と骨芽細胞培養系を用いた薬物の有効性と安全性に関する検討	和田 誠基 …… 151

気管支喘息における気道リモデリングの制御についての検討

所属 順天堂大学医学部アトピー疾患研究センター

研究者 中尾 篤人

課題要旨

Transforming Growth Factor- β (TGF- β)は気管支喘息の気道リモデリングの形成に関与するサイトカインの一つである。しかしながら TGF- β のどのような作用が気道リモデリングに重要であるかについては不明である。本研究で我々は成熟T細胞特異的に TGF- β シグナルの拮抗因子である Smad7 分子を過剰発現したトランスジェニックマウスを用いてT細胞の TGF- β シグナルが気道リモデリングの形成に関与しているか否かをこのトランスジェニックマウスに喘息モデルを誘導し野生型マウスと比較することで検討した。その結果このトランスジェニックマウスでは気道炎症、過敏性は野生型マウスに比し亢進していたがリモデリングの程度には有意な差を認めなかった。以上から気管支喘息における気道リモデリングにおいてはT細胞の TGF- β シグナルはあまり関与していないことが示され、T細胞以外の細胞が気道局所で産生される TGF- β の標的であり気道のリモデリングの形成に関与することが示唆された。

研究目的

気管支喘息患者は小児成人を問わず国内外で増えつづけておりその病態の解明ならびに治療法の開発は社会的急務である。本研究では、気管支喘息の病態に重要な気道リモデリングの制御を目的として、リモデリング病態の形成に関与するサイトカインの一つである TGF- β が、気道におけるどの細胞を標的として気道リモデリングの形成に関与しているのかを検討する。TGF- β の気道リモデリングにはたす役割が標的細胞レベルで個別に明らかにされればその作用を個々の細胞特異的に阻害、増強することによって喘息の気道リモデリングに対する新しい治療薬の開発にとって有用な情報であると考えられた。今回の研究では T 細胞に着目し、T 細胞が TGF- β の標的細胞として気道リモデリングにとって何らかの役割を果たしているか否かを以下の方法によって検討した。

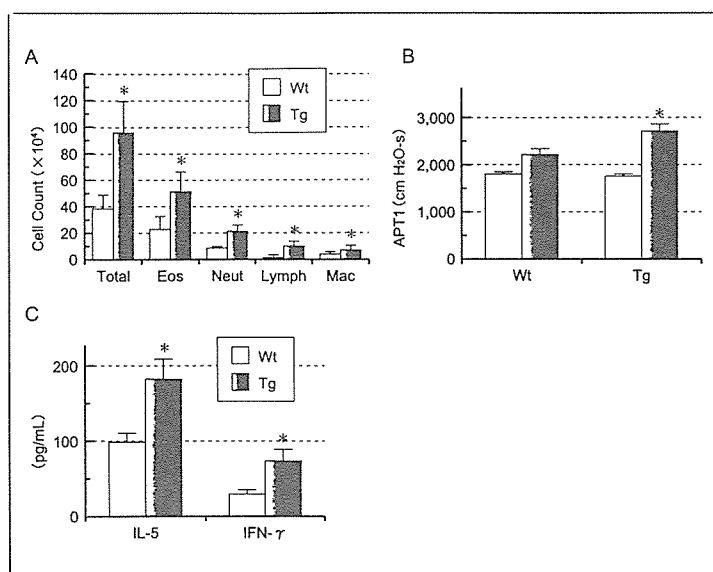
研究方法

卵白アルブミンなどの抗原でマウスを感作しその後抗原を吸入することによってマウス気道に喘息に特徴的な好酸球性炎症ならびに気道過敏性を誘導できることが知られている。この感作マウスにおいて抗原吸入を長期に反復投与することで気道上皮下のコラーゲンの沈着、気道平滑筋細胞の増殖などの気道リモデリング病変も誘導できることも近年報告されてきた。われわれが樹立した成熟T細胞特異的に TGF- β シグナルの拮抗因子である Smad7 分子を過剰発現し

たトランスジェニックマウス（成熟T細胞特異的に TGF- β シグナルをブロックしたマウス）に、この抗原反復吸入の系を用いて、気道リモデリング病変を誘導し野生型マウスとその病変の程度を比較検討した。

研究成果

成熟T細胞特異的に TGF- β シグナルの拮抗因子である Smad7 分子を過剰発現したトランスジェニックマウスでは成熟 T 細胞において TGF- β による増殖抑制作用は認められず Smad2 のリン酸化も抑制されていた。すなわちこのマウスの成熟 T 細胞は TGF- β に抵抗性を示していた。短期間の卵白アルブミンによる感作吸入で引き起こされる急性の気道炎症、気道過敏性はこのマウスにおいて亢進していた。（図の気管支肺胞洗浄液中の炎症細胞数、気道過敏性、気道中の IL-5 量のデータを参照）。一方卵白アルブミンの長期間の感作吸入で引き起こされる気道リモデリング病変は上皮基底膜肥厚の程度、肺内ハイドロキシプロリン量のデータからは野生型マウスとトランスジェニックマウスにおいて有意差を認めなかった。



Antigen-induced airway inflammation and airway reactivity were enhanced in Smad7 transgenic mice associated with high IL-5 and IFN- γ production in the airways.

考察

以上の実験結果から成熟 T 細胞の TGF- β シグナルの欠如は急性の抗原特異的気道炎症、気道過敏性の発現において負の制御をしていると考えられたが、慢性の抗原反復投与によって誘導される気道リモデリング病変の形成には関与していないことがインビボの実験系で示唆された。

まとめ

今後は成熟 T 細胞だけではなくマスト細胞や気道上皮細胞に特異的に Smad7 を発現したトランスジェニックマウスを作成し、それらの細胞の TGF- β シグナルが喘息の急性期や慢性期のリモデリング病態をどのように調節しているかを検討していきたい。

研究発表

1. Nakao, A., Miike, S., Hatano, M., Okumura, K., Tokuhisa, T., Ra, C., & Iwamoto, I. Blockade of TGF- β /Smad signaling in T cells by overexpression of Smad7 enhances antigen-induced airway inflammation and airway reactivity. *J. Exp. Med.* 192, 151-158 (2000).
2. Nakao, A. Is transforming growth factor- β 1 the key to suppression of human asthma? *Trends in Immunol. (Formerly; Immunol. Today)* 22, 115-118 (2001).
3. Nakao, A. The TGF- β 1 paradox in asthma. *Trends in Immunol. (Formerly; Immunol. Today)* (in press).

平成12年度

創薬等ヒューマンサイエンス研究
若手研究者奨励研究報告書

平成13年11月30日発行

発行 財団法人 ヒューマンサイエンス振興財団

〒103-0001 東京都中央区日本橋小伝馬町13番4号

共同ビル（小伝馬町駅前）4F

電話 03(3663)8641 FAX 03(3663)0448

印刷 株式会社 ソーラン社