

論 文 内 容 要 旨

題目 **Lysophosphatidic Acid Regulates the Differentiation of Th2 Cells and Its Antagonist Suppresses Allergic Airway Inflammation**

(リゾホスファチジン酸は Th2 細胞の分化を制御し、その拮抗薬はアレルギー性気道炎症を抑制する)

著者 Mayo Kondo, Toshifumi Tezuka, Hirohisa Ogawa, Kazuya Koyama, Hiroki Bando, Masahiko Azuma, Yasuhiko Nishioka  
令和 2 年発行  
International Archives of Allergy and Immunology 誌に掲載  
予定

内容要旨

リゾホスファチジン酸(Lysophosphatidic acid : LPA)は、リズリン脂質の一つで、主に血漿中に存在し、Phosphatidylcholine や Lysophospholipid が Autaxin により加水分解され産生される。Lysophospholipid は、活性化された血小板から産生され、LPA は細胞表面の高親和性 G タンパク質共役受容体と結合する。LPA 受容体として LPA1~6 が知られており、マウス肺では LPA2 mRNA が高発現している。近年、LPA は呼吸器疾患の病態形成やアレルギー性気道炎症への関与が報告されているが、そのメカニズムは明らかになっていない。

申請者らは、*in vitro* と *in vivo* における LPA の生理活性を解析し、LPA2 受容体 (LPA2) 拮抗薬を用いて、アレルギー性気道炎症モデルマウスにおける LPA の役割を研究した。

まず、house dust mite で感作後に同抗原を経鼻投与して、急性アレルギー性炎症マウスモデルを作成し、気道過敏性や病理学的所見、気管支肺胞洗浄液 (BALF) と肺ホモジネート中の Th2 サイトカインや IL-33 を解析した。また、Th2 分化やサイトカイン産生における LPA の効果を、マウス脾臓から分離した naïve CD4+T 細胞を用いて *in vitro* で検討した。*In vivo* でも、マウスに LPA を経鼻投与することでその効果を研究した。

LPA2 拮抗薬は、アレルギー性気道炎症において、気道過敏性や BALF と肺組織中の総細胞数、好酸球数の増加を抑制した。また、BALF 中の IL-13 産生を抑制し、肺における IL-33 と CCL2 の産生を抑制した。*In vitro* では、LPA は Th2

## 様式(8)

細胞への分化を促進し、Th2 細胞による IL-13 産生を増加させた。*In vivo* では、LPA 経鼻投与により、IL-33 産生と CCL2 由来のマクロファージ浸潤を介して、BALF 中の総細胞数と IL-13 は有意に増加した。

今回申請者らは、LPA が Th2 細胞分化とマクロファージ活性化を介して、アレルギー性炎症に作用していることを示した。また、LPA が、LPA2 を介して *in vitro* で Th2 分化を促進することを示した。過去に、ヒトの末梢血の CD4+T 細胞において、LPA 刺激が CD3/28 刺激後の IL-13 産生を増加させたことが報告されており、今回マウス脾臓から抽出した CD4+T 細胞を用いて同様の結果をフローサイトメトリーで示した。さらに、アレルギー性炎症モデルにおいて、IL-13 産生が、LPA2 拮抗薬治療により抑制されたことを示した。これらの結果は、LPA/LPA2 系が、急性アレルギー性炎症の Th2 系炎症において重要であることを示唆する。

申請者らは、アレルギー性炎症モデルにおいて、LPA が T 細胞とマクロファージを介して、アレルギー性炎症の増悪に重要な役割を果たすことを示した。さらに、LPA2 拮抗薬による治療は、Th2 分化と肺での IL-33 産生を減少させた。これらの結果により LPA の制御が重症喘息の治療ターゲットになり得ることが示唆された。

論文審査の結果の要旨

報告番号	甲医第 <b>1469</b> 号	氏名	近藤 真代
審査委員	主査 安友 康二 副査 峯岸 克行 副査 常山 幸一		

題目 Lysophosphatidic Acid Regulates the Differentiation of Th2 Cells and Its Antagonist Suppresses Allergic Airway Inflammation

(リゾホスファチジン酸は Th2 細胞の分化を制御し、その拮抗薬はアレルギー性気道炎症を抑制する)

著者 Mayo Kondo, Toshifumi Tezuka, Hirohisa Ogawa, Kazuya Koyama, Hiroki Bando, Masahiko Azuma, Yasuhiko Nishioka  
 令和 2 年発行 International Archives of Allergy and Immunology に掲載予定  
 (主任教授 西岡安彦)

要旨 気管支喘息は、アレルギー性気道炎症を本態とする疾患である。吸入ステロイド薬の普及は喘息死減少をもたらしたが、約 10% の治療反応性の乏しい重症/難治性喘息が存在し、その克服が望まれている。近年、喘息病態へのリゾホスファチジン酸 (lysophosphatidic acid: LPA) の関連が注目されているが、その機序は十分に解明されていない。そこで申請者らは、LPA のアレルギー性気道炎症に対する作用と、拮抗薬によるその制御の可能性について、マウスモデルを用いて検討した。得られた結果は以下のとおりである。

1. ダニアレルギー性気道炎症マウスを用いた検討では、ダニ抗原刺激により気管支肺胞洗浄液 (BALF) の LPA は有意に

増加し、LPA2拮抗薬はアレルギー性気道炎症による気道過敏性を抑制した。

2. LPA2拮抗薬はダニアレルギー性気道炎症マウスのBALF中インターロイキン(IL)-5、IL-13、IL-33の増加を抑制した。
3. マウスnaive T細胞を用いた検討では、LPAはTh2細胞への分化とIL-13産生を増強し、LPA2拮抗薬はLPAによるIL-13産生増強を抑制した。
4. マウス自然リンパ球(ILC2)を用いた検討では、IL-33刺激によりIL-13産生は増加したが、LPA刺激では増加しなかった。
5. 点鼻マウスモデルを用いた検討では、LPA投与はILC2の増加作用を示さなかったが、肺のIL-5およびIL-13の増加、CCL2産生増強を介したマクロファージ数増加によるIL-33の増加を誘導した。
6. ダニアレルギー性気道炎症マウスの検討では、ダニ抗原刺激により肺のCCL2が増加し、LPA2拮抗薬はこの増加を抑制した。

以上より、LPAはTh2細胞の分化とマクロファージの集積作用を介してアレルギー性気道炎症を促進することが明らかとなり、LPA2拮抗薬はこれらの作用を抑制し気道過敏性を改善する可能性が示唆された。

本研究は、LPAの気道炎症への関与とその制御が気管支喘息の新規治療標的となる理論的根拠を示しており、気管支喘息の治療法開発における臨床的意義は大きく学位授与に値すると判定した。