

Title	オミックス解析を用いた重症喘息における好酸球の脂質代謝異常の解明、制御への挑戦
Sub Title	Elucidation of lipid metabolic control of eosinophils in severe asthma using omics analysis
Author	持丸, 貴生(Mochimaru, Takao)
Publisher	慶應義塾大学
Publication year	2018
Jtitle	学事振興資金研究成果実績報告書 (2017.)
Abstract	<p>【背景】重症喘息は吸入ステロイドを中心とした既存の治療薬に抵抗性の病態であり、患者数としては喘息患者全体の5-10%程度だが、繰り返す救急外来受診や入院により気管支喘息に関わる医療費の50%以上を占めるとされる(Hector G et al, NEJM, 2014)。我々の研究室では、重症喘息患者の末梢血由来の好酸球において、抗炎症性脂質メディエーター産生を誘導する15-リポキシゲナーゼ活性が低下していることを示している(Miyata J et al. J Allergy Clin Immunol 2012)。</p> <p>【目的】本研究では重症喘息患者の末梢血好酸球のオミックス解析を用いて、重症喘息の病態形成ならびにその制御に関わる因子を探索することを目的とした。</p> <p>【方法】当院と関連病院における喘息コホート研究(KEIO-SARP)に登録した患者のうち、同意の得られた重症喘息患者の末梢血好酸球をMACS法で単離した。単離した好酸球はトランスクリプトームならびにプロテオームに供し、健常者の末梢血好酸球と比較して脂質代謝のプロファイルを検討した。重症喘息患者の末梢血好酸球で認められた脂質代謝酵素X(炎症性メディエーター産生に関与することが報告されている)の発現に注目し、代謝酵素Xの発現に関わる因子を検討した。更にオミックス解析データからXを抑制する因子の候補を検索し(制御因子候補 Y), その効果を検討した。</p> <p>【結果】</p> <p>①IL-33誘導性ステロイド抵抗性の発見 代謝酵素Xの発現を誘導する各種刺激因子の中で、IL-33刺激で誘導されるXの発現のみがDexamethasoneで抑制されないことを見出した。</p> <p>②制御因子Yの効果の発見 制御因子Yは各種刺激で誘導される酵素Xの発現を抑制した。ステロイド抵抗性であるIL-33誘導性のX発現も制御因子Yにより抑制されることを見出した。</p> <p>【結語】 IL-33誘導性の脂質代謝酵素Xの発現はステロイド抵抗性である。制御因子YはIL-33誘導性X発現を抑制し、ステロイド抵抗性の病態改善に寄与する可能性が示唆された。</p> <p>Purpose : In this study, we aimed to explore factors involved in the pathogenesis of severe asthma and its regulation using omics analysis of peripheral eosinophils in patients with severe asthma.</p> <p>Methods : Peripheral blood eosinophils of severe asthma patients who got consent among patients registered at our hospital and asthma cohort study (KEIO-SARP) were isolated by the MACS method. Isolated eosinophils were subjected to transcriptome and proteome to examine the profile of lipid metabolism compared with peripheral blood eosinophils of healthy subjects. Focusing on the expression of lipid metabolizing enzyme X found in peripheral blood eosinophils of severe asthmatic patients, Factors related to the expression of metabolic enzyme X were examined. Furthermore, candidates of factors that suppress X are retrieved from Omics analysis data (control factor candidate Y), and the effect was examined.</p> <p>Results : Expression of IL-33-induced enzyme X is steroid resistant. It is suggested that regulatory factor Y suppresses IL-33-induced X expression and may contribute to steroid-resistant pathology improvement.</p>
Notes	
Genre	Research Paper
URL	http://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=2017000001-20170287

研究代表者	所属	医学部臨床教室	職名	助教(有期・医学部)	補助額	300 (A) 千円
	氏名	持丸 貴生	氏名(英語)	Mochimaru Takao		
研究課題(日本語)						
オミックス解析を用いた重症喘息における好酸球の脂質代謝異常の解明、制御への挑戦						
研究課題(英訳)						
Elucidation of lipid metabolic control of eosinophils in severe asthma using Omics analysis						
1. 研究成果実績の概要						
<p>【背景】重症喘息は吸入ステロイドを中心とした既存の治療薬に抵抗性の病態であり、患者数としては喘息患者全体の5-10%程度だが、繰り返す救急外来受診や入院により気管支喘息に関わる医療費の50%以上を占めるとされる(Hector G et al, NEJM, 2014)。我々の研究室では、重症喘息患者の末梢血由来の好酸球において、抗炎症性脂質メディエーター産生を誘導する15-リポキシゲナーゼ活性が低下していることを示している(Miyata J et al, J Allergy Clin Immunol 2012)。</p> <p>【目的】本研究では重症喘息患者の末梢血好酸球のオミックス解析を用いて、重症喘息の病態形成ならびにその制御に関わる因子を探索することを目的とした。</p> <p>【方法】当院と関連病院における喘息コホート研究(KEIO-SARP)に登録した患者のうち、同意の得られた重症喘息患者の末梢血好酸球をMACS法で単離した。単離した好酸球はトランスクリプトームならびにプロテオームに供し、健常者の末梢血好酸球と比較して脂質代謝のプロファイルを検討した。重症喘息患者の末梢血好酸球で認められた脂質代謝酵素X(炎症性メディエーター産生に関与することが報告されている)の発現に注目し、代謝酵素Xの発現に関わる因子を検討した。更にオミックス解析データからXを抑制する因子の候補を検索し(制御因子候補Y)、その効果を検討した。</p> <p>【結果】</p> <p>①IL-33誘導性ステロイド抵抗性の発見 代謝酵素Xの発現を誘導する各種刺激因子の中で、IL-33刺激で誘導されるXの発現のみがDexamethasoneで抑制されないことを見出した。</p> <p>②制御因子Yの効果の発見 制御因子Yは各種刺激で誘導される酵素Xの発現を抑制した。ステロイド抵抗性であるIL-33誘導性のX発現も制御因子Yにより抑制されることを見出した。</p> <p>【結語】 IL-33誘導性の脂質代謝酵素Xの発現はステロイド抵抗性である。制御因子YはIL-33誘導性X発現を抑制し、ステロイド抵抗性の病態改善に寄与する可能性が示唆された。</p>						
2. 研究成果実績の概要(英訳)						
<p>Purpose: In this study, we aimed to explore factors involved in the pathogenesis of severe asthma and its regulation using omics analysis of peripheral eosinophils in patients with severe asthma.</p> <p>Methods: Peripheral blood eosinophils of severe asthma patients who got consent among patients registered at our hospital and asthma cohort study (KEIO-SARP) were isolated by the MACS method. Isolated eosinophils were subjected to transcriptome and proteome to examine the profile of lipid metabolism compared with peripheral blood eosinophils of healthy subjects. Focusing on the expression of lipid metabolizing enzyme X found in peripheral blood eosinophils of severe asthmatic patients, Factors related to the expression of metabolic enzyme X were examined. Furthermore, candidates of factors that suppress X are retrieved from Omics analysis data (control factor candidate Y), and the effect was examined.</p> <p>Results: Expression of IL-33-induced enzyme X is steroid resistant. It is suggested that regulatory factor Y suppresses IL-33-induced X expression and may contribute to steroid-resistant pathology improvement.</p>						
3. 本研究課題に関する発表						
発表者氏名 (著者・講演者)	発表課題名 (著書名・演題)	発表学術誌名 (著書発行所・講演学会)	学術誌発行年月 (著書発行年月・講演年月)			
持丸貴生	好酸球におけるIL-33刺激によるステロイド抵抗性の検討	第67回日本アレルギー学会学術大会	2018年6月22日			