The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Galectin-10 in serum extracellular vesicles reflects asthma pathophysiology
Author(s)	吉村, 華子
Citation	大阪大学, 2024, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/96286
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

論　文　内　容　の　要　旨
Synopsis of Thesis

氏　　名 Name	吉村　華子
論文題名 Title	**Galectin-10 in serum extracellular vesicles reflects asthma pathophysiology** （血清中細胞外小胞のガレクチン-10は喘息の病態生理を反映する）

論文内容の要旨

〔目　的(Purpose)〕

気管支喘息は、世界3億人の患者が推計される、複雑多様な表現型を示す慢性炎症性疾患である。しかし、活用可能なバイオマーカー(BM)は血中好酸球数、IgE、FeNOの3種のみであり、個別化医療が求められる喘息の診断や治療に不十分なため、新規BMの開発が喫緊の課題であった。あらゆる細胞から分泌される細胞外小胞（エクソソーム）は、核酸や蛋白など種々の分子を内包し、細胞間・臓器間における新規情報伝達物質として注目されている。そこで本研究では、血清エクソソームの次世代プロテオミクスから、複雑多様な喘息の個別化医療に有用な画期的BMの開発に挑戦した。

〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕

健常者、非好酸球性喘息、好酸球性喘息の血清から単離したエクソソームについて、最新プロテオミクスのdata-independent acquisition (DIA)を行い、3032種類の大量蛋白を同定した。さらに、好酸球性喘息のBM候補タンパクとして23種類を同定し、パスウェイ解析ではこれらのタンパク群が好酸球性炎症の特徴を反映した。さらに、84人からなる検証コホートにおいて、好酸球性喘息のBMを絞り込み、Galectin-10 (Gal-10), eosinophil peroxidase (EPO), major basic protein-1, eosinophil derived neurotoxin, arachidonate 15-lipoxygenaseの5種類を好酸球性喘息の新規BMとして同定した。

なかでもGal-10は、シャルコーライデン結晶の構成成分であるだけでなく、難治性喘息の鍵分子として注目されるが、エクソソーム中Gal-10は喘息診断能だけでなく、閉塞性変化や気道粘液栓とも強い相関を示し、従来の喘息BMとされる血中好酸球数よりも優ることが示された。

重症喘息に高頻度に合併する好酸球性副鼻腔炎（ECRS）についても、同様の検討を加えた。Non-ECRS患者6名、ECRS患者7名について、血清エクソソームだけでなく鼻ポリープ組織の同時DIAを行った。ECRSの新規BMをエクソソームから29種類、組織から88種類同定することができた。とりわけ、Gal-10とEPOは、エクソソームと組織におけるタンパク発現量に有意な相関がみられ、liquid biopsyとしての有用性が示唆された。

さらに、健常人由来の好酸球をIL-5とplatelet activating factorで刺激すると、eosinophil extracellular trapped cell death (EETosis)と呼ばれる特殊な好酸球性の細胞死を引き起こす。EETosisは喘息やECRSにおける粘液栓形成を促進する現象である。好酸球由来エクソソーム中のGal-10は、in vitroにおけるEETosis誘導アッセイにおいて増加を認めるだけでなく、ECRS患者における粘液栓スコアとも相関したことから、liquid biopsyとしての有用性が検証された。

〔総　括(Conclusion)〕

血清エクソソームを用いた最新プロテオミクスにより、好酸球性喘息の新規BMを5種類同定した。とりわけ、エクソソーム中Gal-10は、喘息におけるゴールドスタンダードである血中好酸球よりも喘息病態（気流閉塞、粘液栓形成）と強い相関を認めた。同時に、2型炎症性疾患の代表である好酸球性副鼻腔炎においても、Gal-10の有用性が示された。複雑多様な喘息における新規BM開発が求められてきたが、本研究のストラテジーにより、血清の網羅的解析では同定しえなかった疾患の鍵となるタンパクを安定して定量することが可能となる。本研究で見出されたGal-10は、好酸球性炎症の鍵分子であり、喘息やECRSだけでなく、COPDや種々の好酸球性炎症を捉えることも可能である。さらに、本アプローチは、種々の慢性炎症性疾患や難病における新規BM開発のストラテジーとなるだけでなく、ヘテロな慢性炎症性疾患について分子に基づくクラスタリングや治療薬開発への有用性も示唆される。

論文審査の結果の要旨及び担当者

（申請者氏名）	吉村 華子		
論文審査担当者		（職）	氏　名
	主　査	大阪大学教授	熊ノ郷 淳
	副　査	大阪大学教授	我妻 和世
	副　査	大阪大学教授	新谷 康

論文審査の結果の要旨

気管支喘息は、世界３億人の患者が推計される、複雑多様な表現型を示す慢性炎症性疾患である。しかし、活用可能なバイオマーカーは血中好酸球数、IgE、FeNOの３種のみであり、個別化医療が求められる喘息の診断や治療に不十分なため、新規バイオマーカーの開発が喫緊の課題であった。本研究では、血清エクソソームの次世代プロテオミクスから、喘息の病態を反映する画期的バイオマーカーを多数同定した。特にエクソソーム中Galectin-10は、血中好酸球数よりも診断能が高く、気道閉塞や粘液栓産生といった喘息の主病態を強く反映していた。さらに好酸球性副鼻腔炎の血清由来エトーシスおよび切除組織を用いた同時プロテオミクスも行うことで、エクソソーム中Galectin-10の有用性について詳細に検証されている。特に、好酸球の特殊な細胞死であり、好酸球性炎症を進行させる重要な過程と考えられているeosinophil extracellular trapped cell death (EETosis)とエクソソーム中Galectin-10との関連が示されている。本研究は喘息の臨床診療に求められる個別化医療において有用であり、学位の授与に値すると考えられる。