

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 30 年 6 月 11 日現在

機関番号：34417

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K10793

研究課題名(和文) One airway, one diseaseの機序解明と新しい治療戦略

研究課題名(英文) Study for clarification of mechanisms and development of new therapeutic strategy of one airway, one disease

研究代表者

神田 晃 (KANDA, Akira)

関西医科大学・医学部・講師

研究者番号：70375244

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：近年、好酸球増多を伴う上気道と下気道の炎症性疾患に対して”one airway, one disease”という概念が提唱されているが、そのメカニズムに関しては、ほとんど解明されていない。我々は、上気道と下気道間に神経学的なinteraction (NBR)が存在し、上・下気道の気道炎症に関与すると考え検討をおこなった。上気道にメサコリンを刺激したところ肺気道抵抗が増加した。また、下気道の刺激は、鼻腔抵抗が増加しコリン作動性のNBRの存在が明らかになった。この事から、本研究は、ECRSに対して、新規抗コリン剤をターゲットにした新規治療戦略の開発につながる成果となった。

研究成果の概要(英文)：The concept of “one airway, one disease” reflects a comprehensive approach to the treatment of upper and lower airway inflammation. One of the representative diseases for this concept is known as eosinophilic chronic rhinosinusitis (ECRS) combined with asthma. Although little is known about interaction between upper and lower airway inflammation, one of the possibility mechanisms for the observed association between upper and lower airway inflammation exists the nasal-bronchial reflex (NBR). Here, we investigated the relationship between the upper and lower airway, focusing on NBR. We found that airway resistance involved an interaction between the upper and lower airways via the cholinergic nerve and this response during allergic airway inflammation was higher than that of the negative controls. Thus, understanding the relationship between the upper and lower airways in the context of NBR sheds light on novel therapeutic strategies for ECRS accompanied by asthma.

研究分野：アレルギー

キーワード：One airway, one disease 好酸球 好酸球性副鼻腔炎 喘息 nasal bronchial reflex

1. 研究開始当初の背景

上気道炎症だけでなく喘息などの下気道炎症を合併する炎症性疾患に対して「one airway, one disease」あるいは「united airway disease」という概念が提唱されており、上・下気道炎症を包括的に診断・治療をおこなう事が提言されている¹⁾。その代表的な疾患である難治性の好酸球性副鼻腔炎は、高度に喘息を合併する。また、上気道の炎症(慢性副鼻腔炎)を手術的に治療すると下気道の喘息症状も改善することが知られており²⁻³⁾、実地臨床において大きな関心事項となっている。しかし、そのメカニズムは、十分に解明されていないため、概念の域を脱していない。そこで、その相互作用の機序解明と evidence-based medicine (EBM) に基づいた新たな治療戦略の確立が急務となっている。

2. 研究の目的

上気道炎症と下気道炎症の関連性とそのメカニズムとしては、nasal-bronchial reflex (NBR) による神経学的制御説、炎症性メディエーターの上気道から下気道へのドレナージ説、炎症性メディエーターの全身性播種説などが考えられているが⁴⁾、十分に解明されていないのが現状である。そこで、本研究では、そのメカニズムの一つとして上気道と下気道間に神経学的な相互作用を介した経路が存在すると考え、その解明と臨床応用を目指す考えに至った。

本研究の目的は、上気道と下気道間に神経学的メカニズムによる相互作用が存在する事を解明することである。さらに、その相互作用が好酸球性の気道炎症において強く誘導されることを明らかにする。つまり、NBRの有無、NBRの経路の解明、炎症がNBRに及ぼす影響に関して検討をおこなう事で「one airway, one disease」のメカニズムが明らかにされるだけでなく、新しい治療戦略、

ひいては創薬の開発につながると期待される。

3. 研究方法

(1) 上・下気道抵抗測定方法：

上気道刺激による肺気道抵抗 (R_L) の測定は、我々が報告したプロトコールに準じた方法で気道過敏性試験をおこなった⁵⁾。通常の方法では、気管内挿管後に呼吸の換気をおこなないながらメサコリン (methacholine: MCH) で下気道を刺激して R_L を測定するが、本研究では、上気道にもカニューレを経鼻的に留置し、我々が開発した R_{Na} と R_L を同時測定することができるシステムを用いて検討した。上気道あるいは下気道を各コンパウンドで刺激し、それぞれ R_L あるいは R_{Na} を測定した(図1)。

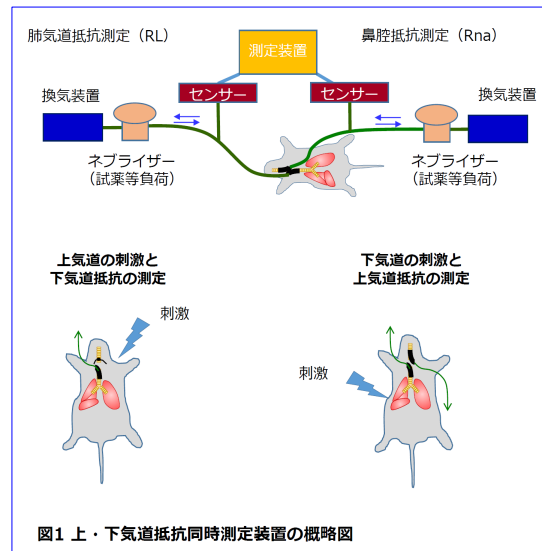


図1 上・下気道抵抗同時測定装置の概略図

(2) Nasal-bronchial reflex の経路の解明：

NBR の存在を明らかにするために、図2に示すような刺激剤で、上気道あるいは下気道を刺激し、下気道抵抗と上気道抵抗を測定した。また、その経路を解明するために副交感神経阻害剤である硫酸アトロピンや知覚神経阻害剤であるキシロカインで前処理をしたり、物理的に両側頸部の迷走神経切断をしたりして、その解明をおこなった。

さらに、NBR が気道炎症によって増強されるかどうかを検討するために好酸球性アレルギー疾患マウスモデルを用いて検討した。卵白タンパク OVA に対する疾患マウスモデル (OVA/OVA) の作製にあたっては、OVA の腹腔内感作 (day0 と 14) を 2 回おこない、1% OVA 点鼻チャレンジを連日 5 日施行し作製し、正常マウス (PBS/OVA) と比較検討した。

刺激	<ul style="list-style-type: none"> コリン作動性 (Methacholine) SP (Substance P) Capsaicin Histamine, Antigens; OVA (OVA感作モデルにて)
処理	<ul style="list-style-type: none"> 硫酸アトロピン処理 (コリン作動性ブロック) キシロカイン処理 (c-fiber block) 迷走神経切断
マウス	<ul style="list-style-type: none"> WT マウス OVA感作OVAチャレンジマウス
<p>図2. 実験計画</p>	

4. 研究成果

(1) 上・下気道抵抗測定方法の確立:

鼻腔刺激による肺気道抵抗の測定と肺気道刺激による鼻腔抵抗の測定を個別に、あるいは同時に測定することができるシステムを構築するために、予備試験を重ねそのプロトコルを確立した。特に、マウス鼻腔抵抗を測定する方法が確立されていなかったため、安定して測定するための工夫をおこなった。また、同時に当該装置の特許申請をおこ

ない、特許の申請をおこなった (特許 ; 公開番号 : 2016-180703)。また、国立研究開発法人科学技術振興機構 (JST) の医学部合同新技術説明会でそのプロトコルに関する発表をおこなった。

(2) NBR を介した上・下気道間の相互作用:

気道炎症が惹起された状態では、気道過敏性が亢進しており、様々な症状を引き起こすことが知られている。例えば、鼻腔では鼻汁増加と鼻閉が出現し、一方、肺では、気道抵抗が増加し喘鳴が出現する。この現象は、炎症局所の知覚神経刺激を介したコリン作動性 (副交感神経) の神経経路によって引き起こされることが知られている。この気道過敏性を評価する方法として、コリン作動剤であるメサコリン (MCH) の負荷が一般におこなわれている。そこで、MCH の鼻腔刺激が下気道にどのように影響するか、その一方で MCH の肺刺激が鼻腔抵抗にどのように影響し合っているかを検討したところ、上気道の MCH 刺激は、 R_L を上昇させた。同様に、下気道の MCH 刺激は R_{Na} を上昇させた。以上の結果から上・下気道の間には NBR を介した相互作用が存在することが明らかになった。

尚、刺激方法に関しては、ヒスタミン、SP、カプサイシンなどによる知覚神経刺激による実験系の方がより生理的であるため、各コンパウンドを用いて検討したが、正常マウスでは、その作用は認められなかった。

(3) 好酸球性アレルギー疾患モデルにおける NBR の作用:

上・下気道に炎症を認める場合、NBR などのようにして相互作用するかどうかを検討するためにするために OVA/OVA モデルを用いて検討した。NBR を介した気道過敏性は、正常マウスと比べ OVA/OVA モデル(アレルギー性鼻炎を合併した喘息マウスモデル)では、有意に増強されることが明らかになった。つまり、以上のことは、上・下気道間には、我々が推察した NBR による相互作用は、気道過敏性を増強させ、気道炎症の増悪に寄与することを推察させる結果となった。

(4) NBR の経路解明：

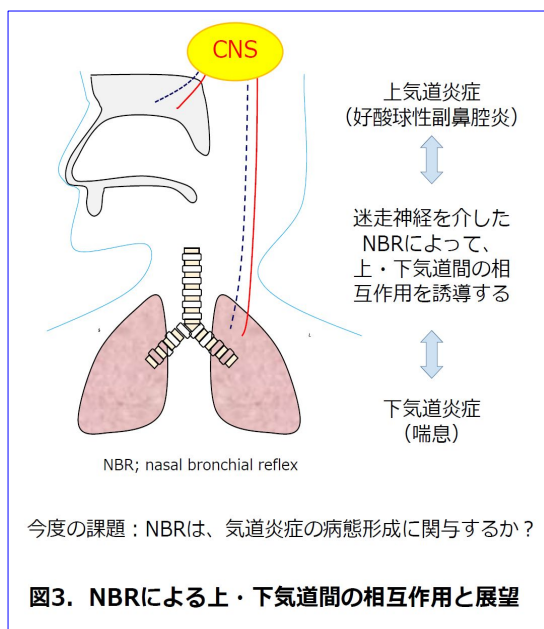
NBR の経路を解明するために、硫酸アトロピンで前処理をおこなったところ、鼻腔刺激による肺気道抵抗と肺刺激による鼻腔抵抗がほぼ完全に抑制されていた。このことは、コリン作動性の経路が存在すると示唆された。そこで、コリン作動性の神経である迷走神経を物理的に切断したところ、その作用が抑制された。以上の結果から、NBR の経路として、迷走神経が上気道と下気道をつなぐ重要な経路であると考えられた。

(5) 研究成果の発信と展望：

我々の研究成果のシェーマを図 3 に示す。現在、本研究結果を論文にまとめ、投稿準備をしている。

今後の課題としては、NBR が上気道と下気道の相互作用に寄与するだけでなく、この経路を介した反応が実際に炎症を増強するかどうかを検討する必要がある。そこで我々は、現在、neural inflammation という概念に着目し、NBR による neural inflammation の役割を検討することを計画している。事実、我々の予備実験では、興味深い結果を得ており(結果未掲載)、好酸球にフォーカスを当てた neural inflammation を明らかにする研究をおこなっている(図 3)。

近年、COPD だけでなく喘息治療に対して



今度の課題：NBRは、気道炎症の病態形成に関与するか？

図3. NBRによる上・下気道間の相互作用と展望

も長期調整型抗コリン剤と局所ステロイド剤の合剤の開発が進んでいる。我々の研究成果は、「one airway, one disease」疾患である喘息を合併した好酸球性副鼻腔炎に対して、コリン作動性の化合物を組み合わせた新しい治療戦略の開発につながるマイルストーンになる結果となった。

<引用文献>

- Grossman J. One airway, one disease. Chest. 1997;111(2 Suppl):11S-16S.
- Friedman M, Bliznikas D, Vidyasagar, et al. Long-term results after endoscopic sinus surgery involving frontal recess dissection. Laryngoscope. 2006;116(4):573-9.
- Ehnhage A, Olsson P, Kölbeck KG, et al. Functional endoscopic sinus surgery improved asthma symptoms as well as PEFr and olfaction in patients with nasal polyposis. Allergy. 2009;64(5):762-9
- Giavina-Bianchi P, Aun MV, Takejima P, et al. United airway disease: current perspectives. J Asthma Allergy. 2016;11;9:93-100
- Verhasselt V, Milcent V, Cazareth J, et al. Breast milk-mediated transfer of an antigen induces tolerance and protection from

allergic asthma. Nat Med. 2008;14(2):170-5

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 4件)

Kobayashi Y, Ito K, Kanda A, Tomoda K, Mercado N, Barnes PJ. Impaired Dual-Specificity Protein Phosphatase DUSP4 Reduces Corticosteroid Sensitivity. Mol Pharmacol. 2017;91(5):475-481. 査読あり

Kobayashi Y, Asako M, Yamamoto T, Yasuba H, Tomoda K, Kanda A. Replacement of SFC-DPI with SFC-MDI exhaled through the nose improves eosinophilic chronic rhinosinusitis in patients with bronchial asthma. Int J Clin Pharmacol Ther. 2017;55(1):89-94 査読あり

Kobayashi Y, Ito K, Kanda A, Tomoda K, Miller-Larsson A, Barnes PJ, Mercado N. Protein tyrosine phosphatase PTP-RR regulates corticosteroid sensitivity. Respir Res. 2016;17:30. 査読あり

Kobayashi Y, Asako M, Ooka H, Kanda A, Tomoda K, Yasuba H. Residual exhaled nitric oxide elevation in asthmatics is associated with eosinophilic chronic rhinosinusitis. J Asthma 2015; 52:1060-4 査読あり

[学会発表](計 16件)

Kobayashi Y, Takano H, Yamamoto T, Asako M, Kanda A, Iwai H, Yasuba H, Tomoda K. A fine particle inhaled corticosteroid exhalation though the nose is a therapeutic option for eosinophilic chronic

rhinosinusitis with bronchial asthma. The 22nd Asian Pacific Society of Respiriology Congress 2017 2017/11

Kobayashi Y, Takano H, Yamamoto T, Asako M, Kanda A, Iwai H, Yasuba H, Tomoda K. A fine particle inhaled corticosteroid exhalation though the nose is a therapeutic option for eosinophilic chronic rhinosinusitis with bronchial asthma. The 22nd Asian Pacific Society of Respiriology Congress 2017 2017/11

Kanda A, Kobayashi Y, Asako M, Iwai H. New therapeutic strategy for eosinophilic chronic rhinosinusitis (ECRS) with asthma, focusing on the new concept of “one airway, one disease” International symposium on recent advances of rhinosinusitis and nasal polyposis 2016(ISRNP 2016) 2016/11

神田晃 好酸球研究の up to date Airway Medicine 研究会 2016/11

横山彩佳, 小林良樹, 朝子幹也, 山本高久, 神田晃, 安場広高, 岩井 大, 友田幸一 喘息合併 ECRS に対する経鼻呼出療法における有効な呼出条件の検証 第 55 回日本鼻科学会 2016/10

小林良樹, 朝子幹也, 神田晃, 友田幸一 喘息合併好酸球性副鼻腔炎に対する Airway Medicine の実践 第 55 回日本鼻科学会 2016/10

朝子幹也, 小林良樹, 神田晃, 濱田聡子, 横山彩佳, 高田真紗美, 寺田哲也, 吉村千恵, 安場広高 One airway one disease の病態と臨床耳鼻咽喉科からみた One airway one disease-包括的治療 airway medicine の重要性 第 65 回日本アレルギー学会 2016/06

尹泰貴, 神田晃, 小林良樹, 朝子幹也, 友田幸一 鼻茸組織中の好酸球分離法と活性化好酸球の解析 第 65 回日本ア

アレルギー学会 2016/06
神田晃, 小林良樹, 友田幸一 マウス
上・下気道抵抗同時測定装置を用いた新
薬の評価法 JST 医学部合同 新技術
説明会 2015/11
尹泰貴, 神田晃, 岡崎はるか, 小林良樹,
朝子幹也, 友田幸一 鼻茸組織からの好
酸球の分離方法の検討 第 54 回日本鼻
科学会 2015/10
小林良樹, 朝子幹也, 神田晃, 友田幸一
好酸球性副鼻腔炎合併喘息への pMDI 吸
入ステロイド経鼻呼出療法(エアロゾル
セミナー) 第 3 回日本耳鼻咽喉科感染
症・エアロゾル学会 2015/09
Takada M, Asako M, Kobayashi Y, Ooka H,
Yokoyama A, Hamada S, Kanda A, Tomoda
K Retrospective case study of ECRS by
using the new diagnostic criteria in Japan
(JESREC Study) The 32nd Congress of
the Pan-Pacific Surgical Association Japan
Chapter 2015/09
朝子幹也, 小林良樹, 大岡久司, 神田晃,
横山彩佳, 高田真紗美, 濱田聡子, 友田
幸一 好酸球性副鼻腔炎に対する吸入
ステロイド薬鼻呼出療法の有効性と機
序の考察 第 116 回日本耳鼻咽喉科学会
2015/05
横山彩佳, 小林良樹, 朝子幹也, 山本高
久, 大岡久司, 神田晃, 友田幸一
SFC-DPI から SFC-MDI 鼻呼出療法への
切り替えが奏功した喘息合併難治性
ECRS 症例 第 64 回日本アレルギー学
会学術大会 2015/05
小林良樹, 朝子幹也, 大岡久司, 神田晃,
友田幸一 喘息合併 ECR におけるステ
ロイド感受性の検討 第 64 回日本アレ
ルギー学会学術大会 2015/05
Kanda A, Kobayashi Y, Asako M, Tomoda
K Our approach to establish “airway
medicine “ 16th World Congress of

Rhinology 2015/05

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

○出願状況(計 1 件)

名称: 鼻腔抵抗の測定方法、鼻腔抵抗及び肺
気道抵抗の測定方法、該方法の実施に用いる
測定装置

発明者: 神田晃

権利者: 関西医科大学

種類: 特許

公開番号: 2016-180703

出願年月日: 2015/3/24

国内外の別: 国内

○取得状況(計 0 件)

該当なし

〔その他〕

該当なし

6. 研究組織

(1)研究代表者

神田 晃 (KANDA, Akira)

関西医科大学・医学部・講師

研究者番号: 70375244

(2)研究分担者

小林 良樹 (KOBAYASHI Yoshiki)

関西医科大学・医学部・講師

研究者番号: 10375298

(3)連携研究者

該当なし

(4)研究協力者

David Dombrowicz (Institute de Pasteur)