

平成 30 年 6 月 25 日現在

機関番号：15301

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2016～2017

課題番号：16K15721

研究課題名(和文) 骨髄由来免疫抑制細胞を用いた好酸球性副鼻腔炎の新規治療・予防法構築への挑戦

研究課題名(英文) Development of novel treatment and prevention for chronic eosinophilic rhinosinusitis using myeloid-derived suppressor cells.

研究代表者

岡野 光博 (Okano, Mitsuhiro)

岡山大学・医学部・客員研究員

研究者番号：60304359

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,600,000円

研究成果の概要(和文)：鉤状突起に比較して鼻茸では骨髄由来免疫抑制細胞(myeloid-derived suppressor cells: MDSC)の発現率が高い傾向を認めた。さらに好酸球性副鼻腔炎の鼻茸細胞におけるHLA-DR陰性MDSCの発現率は非好酸球性副鼻腔炎の鼻茸細胞に比較して有意に高かった。またLineage陰性HLA-DR陰性CD33陽性のMDSCのPGE2合成酵素(PGES-1) mRNA発現量はLineage陽性細胞およびLineage陰性HLA-DR陽性細胞よりも有意に高かった。以上の結果から、好酸球性副鼻腔炎の病態にMDSCが関与し、PGES-1発現を介して病態を調整する可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：As compared with uncinata process mucosa, nasal polyp (NP) showed higher expression of myeloid-derived suppressor cells (MDSC). In addition, NP from eosinophilic chronic rhinosinusitis (ECRS) showed higher expression of MDSC as compared with NP from non-ECRS. Moreover, lineage (-) HLA-DR (-) CD33 (+) MDSC showed higher expression of prostaglandin E2 synthetase-1 (PGES-1) mRNA as compared with lineage (-) cells as well as lineage (-) HLA-DR (+) cells. These results suggest that MDSC are involved in pathogenesis of ECRS via expression of PGES-1.

研究分野：耳鼻咽喉科

キーワード：好酸球性副鼻腔炎 骨髄由来免疫抑制細胞 プロスタグランジンE2合成酵素

### 1. 研究開始当初の背景

Myeloid-derived suppressor cells (MDSC: 骨髄由来免疫抑制細胞) は、Lineage マーカー陰性の未熟な骨髄系細胞の集団であり、IL-10 産生などを介して強力な免疫抑制作用を示す。主に腫瘍の領域で研究が進み、抗腫瘍免疫を抑制し転移や再発に関与する。近年、MDSC は感染や外傷あるいは自己免疫等により誘導された炎症に対しても抑制的に作用することを示す報告がみられるようになった (Kwak Y et al. Arch Immunol Ther Exp 2015 など)。好酸球性気道炎症の領域においては、マウス喘息モデルにおいて COX 阻害により MDSC が減少し Th2 応答が悪化すること、および PGE2 が骨髄からの MDSC 分化を促進するという、非常に興味深い報告が昨年なされた (Shi M, et al. J Allergy Clin Immunol 2014)。しかしながら申請者が渉猟し得た範囲では、好酸球性副鼻腔炎の病態において MDSC の関与を検討した報告は皆無であった。

### 2. 研究の目的

好酸球性副鼻腔炎における Myeloid-derived suppressor cells (MDSC: 骨髄由来免疫抑制細胞) の発現と抗炎症作用を、特に PGE2 代謝の面から解析し、本疾患に対する根治的治療・予防法の確立に挑戦する。

### 3. 研究の方法

材料は鼻茸を合併する慢性副鼻腔炎患者 12 名から酵素処理によって分離した鼻茸細胞と、鼻茸を合併しない慢性副鼻腔炎患者 6 名から分離した鉤状突起細胞である。これらの細胞から Bioblue 非染色の生細胞を抽出し、磁気ビーズを用いた Negative Selection にて Lineage (CD3/CD19/CD20/CD56) 陰性細胞を単離した。さらに HLR-DR と CD33 の染色を行い、HLA-DR 陰性 CD33 陽性の MDSC の MDSC を同定し、全細胞に占める割合を算出した。さらに Lineage 陰性 HLA-DR 陰性 CD33 陽性の MDSC の PGES-1 mRNA の発現をリアルタイム PCR 法にて測定し、他の細胞群との発現量を比較検討した。

### 4. 研究成果

鉤状突起に比較して鼻茸では Lineage 陰性 HLA-DR 陰性 CD33 陽性の MDSC の発現率は高い傾向 ( $P=0.097$ ) を認めた。鼻茸細胞の由来を JESREC 基準に従い好酸球性 ( $n=9$ ) と非好酸球性 ( $n=3$ ) に分けて比較した。その結果、好酸球性副鼻腔炎由来の鼻茸細胞における HLA-DR 陰性 MDSC の発現率は非好酸球性副鼻腔炎由来の鼻茸細胞に比較して有意に高かった ( $P=0.036$ )。また Lineage 陰性 HLA-DR 陰性 CD33 陽性の MDSC の mRNA 発現量は Lineage 陽性細胞 ( $P=0.023$ ) および Lineage 陰性 HLA-DR 陽性細胞 ( $P=0.042$ ) よりも有意に高かった。

以上の結果から、好酸球性副鼻腔炎の病態

に MDSC の発現が関与し、プロスタグランジン E2 合成酵素量の発現を介して好酸球性炎症や鼻茸形成などの病態を調整している可能性が示唆された。

### 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7件)

1. Haruna T, Kariya S, Fujiwara T, Higaki T, Makihara S, Kanai K, Fujiwara R, Iwasaki S, Noguchi Y, Nishizaki K, Okano M. Association between impaired IL-10 production following exposure to Staphylococcus aureus enterotoxin B and disease severity in eosinophilic chronic rhinosinusitis. Allergy International 2018 (Epub ahead of print) (査読あり)
2. Uruguchi K, Kariya S, Makihara S, Okano M, Haruna T, Oka A, Fujiwara R, Noda Y, Nishizaki K. Pulmonary function in patients with eosinophilic chronic rhinosinusitis. Auris Nasus Larynx 45: 476-481, 2018. (査読あり)
3. Kanai K, Okano M, Haruna T, Higaki T, Omichi R, Makihara SI, Tsumura M, Kariya S, Hirata Y, Nishizaki K. Evaluation of a new and simple classification for endoscopic sinus surgery. Allergy Rhinol 8: 118-25, 2017.

( 査読あり )

4. Kariya S, Okano M, Oto T, Higaki T, Haruna T, Noda Y, Nishizaki K. The impact of chronic rhinosinusitis on long-term survival in lung transplantation recipients. *Acta Otolaryngol* 137: 529-33, 2017. ( 査読あり )
5. Noyama Y, Okano M, Fujiwara T, Kariya S, Higaki T, Haruna T, Makihara S, Kanai K, Koyama T, Taniguchi M, Ishitoya J, Kanda A, Kobayashi Y, Asako M, Tomoda K, Nishizaki K. IL-22/IL-22R1 signaling regulates the pathophysiology of chronic rhinosinusitis with nasal polyps via alteration of MUC1 expression. *Allergology International* 66: 42-51, 2017. ( 査読あり )
6. Kanai K, Okano M, Fujiwara T, Kariya S, Haruna T, Omichi R, Makihara S, Hirata Y, Nishizaki K. Effect of prostaglandin D2 on VEGF release by nasal polyp fibroblasts. ***Allergology International*** 65: 414-419, 2016. ( 査読あり )
7. Okano M, Fujiwara T, Kariya S, Higaki

T, Makihara S, Haruna T, Noyama Y, Koyama T, Omichi R, Orita Y, Miki K, Kanai K, Nishizaki K. Regulatory effect of TLR3 signaling on staphylococcal enterotoxin-induced IL-5, IL-13, IL-17A and IFN- $\gamma$  production in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Allergology International* 65: 96-102, 2016. ( 査読あり )

[ 学会発表 ] ( 計 4 件 )

1. The role of prostaglandins in the pathophysiology of CRS and allergic rhinitis. 岡野光博, International Rhinologic Society, 2017/8/31, 国外 ( 香港 )
2. ESS for Smell Disorder Especially with Eosinophilic CRS. 岡野光博, International Rhinologic Society, 2017/8/31, 国外 ( 香港 )
3. Effect of staphylococcal protein A-formulated immune complexes on exotoxin-induced cellular responses in nasal polyps: role of serum, Mitsuhiro Okano, European Society of Rhinology, 2016年, 国外 ( スtockホルム )
4. ブドウ球菌コンポーネントと上皮細胞の応答性, 岡野光博, 日本鼻科学会, 2016年, 国内 ( 宇都宮市 )

[ 図書 ] ( 計 0 件 )

[ 産業財産権 ]

出願状況 ( 計 0 件 )

取得状況 ( 計 0 件 )

〔その他〕  
ホームページ等

6．研究組織

(1)研究代表者

岡野 光博 (Okano, Mitsuhiro)  
岡山大学・医学部・客員研究員  
研究者番号：60304359