

令和 2 年 7 月 1 日現在

機関番号：31305

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K11363

研究課題名(和文)好酸球性炎症における新しいプログラム細胞死と関連分子を標的とした治療法の開発

研究課題名(英文)Study of Eosinophilic Extracellular DNA trap cell death

研究代表者

太田 伸男(Ohta, Nobuo)

東北医科薬科大学・医学部・教授

研究者番号：20282212

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)：新しい疾患概念である好酸球性副鼻腔炎や好酸球性中耳炎などの好酸球性炎症は、難治性で重症気管支喘息の合併や聾などの高度難聴の原因となり耳鼻咽喉科臨床で大きな問題である。炎症の遷延化の機序としてアポトーシスと異なる新しいプログラム細胞死であるEosinophilic Extracellular DNA trap cell death(EETosis)が炎症の重症化と遷延化に関与しておりバイオマーカーの可能性を見出した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

分子標的薬は高額で適応には慎重であるべきでいつまで治療を継続するのか等、多くの実地臨床上の問題も抱えている。この臨床上の問題点を解決するためには、適応や治療効果の評価のマーカーが必須である。このマーカーとしてEETosisが活用できる可能性がある点でも興味深い。さらにEETosisによるDNAの細胞外の放出が本疾患の病態に関与している可能性があり、DNA分解酵素の有効性を検討することで新たな切り口で治療方法の新展開を図り、気管支喘息などの治療への波及効果も期待される点でも極めて独創的である。

研究成果の概要(英文)：Eosinophilic otitis media (EOM) is an intractable middle ear disease characterized by a massive accumulation of eosinophils in middle ear effusions and mucosa. Eosinophil extracellular trap cell death (EETosis) is a newly established form of programmed cell death. To clarify the role of EETosis in EOM, we investigated middle ear effusions and clinical characteristics of patients with EOM. Abundant EETs in highly viscous ear effusion were observed in all patients with EOM. Three patients with EOM had sensorineural hearing loss and the others had conductive and mixed hearing loss. EETs were observed in the middle ear effusions of patients with EOM. These findings allow us to speculate that EETosis can increase the viscosity of middle ear effusions and thus be a potential therapeutic target.

研究分野：耳鼻咽喉科学

キーワード：好酸球性炎症 プログラム細胞死 好酸球 好酸球性副鼻腔炎 気管支喘息 IL-13 IL-5 分子標的薬

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

新しい疾患概念である好酸球性副鼻腔炎や好酸球性中耳炎などの好酸球性炎症は、難治性で重症気管支喘息の合併や聾などの高度難聴の原因となり耳鼻咽喉科臨床に大きな問題である。近年炎症の遷延化の機序としてアポトーシスと異なる新しいプログラム細胞死である Eosinophilic Extracellular DNA trap cell death (EEtosis) が注目されている。難治性好酸球性炎症疾患の病態はまだ不明な点が多い。炎症の重症化と遷延化には EEtosis とペリオスチン分子が関与していると推測されるが、十分な検討はなされていない。好酸球性炎症疾患における炎症の重症化と遷延化の病態の解明、難治化を予測するバイオマーカーの確立と関連する新規分子を標的とした治療方法の開発が本研究の目的で極めて重要なテーマである。国内外の関連する研究の中での本研究の位置づけであるが、難治性好酸球性疾患の概念がまだ極めて新しく、炎症の難治化と遷延化機構の解明と関与するペリオスチンなどの新規分子を標的とした診断法と治療法についての検討は無く、本研究は独自性が高く独創的かつ斬新なものである。本研究の予想される結果と意義であるが、難治性好酸球性疾患では従来症状、副鼻腔 CT、ファイバースコープ、血液検査が診断に用いられてきた。インフルエンザの診断キットのような鼻腔粘液による簡易診断キットによる診断が可能となれば、より安全で安価かつ低侵襲な優れた診断方法となる。また、本疾患の重症化と遷延化機構には EEtosis とペリオスチンの発現の増強が密接に関与していると考えられる。関与する因子が解明されれば、これをバイオマーカーとした疾患活動性の把握、さらに気管支喘息などの致死的な全身合併症の発症や聾などの高度障害の予測が可能となり疾患のマネジメント上極めて有用であり、これら分子を標的とした治療法の開発が可能となる。近年 IL-5 や IL-5 受容体、IL-13 等に対する分子標的薬が開発され難病指定されている好酸球性副鼻腔炎にも臨床応用が広がるようとしている。このような分子標的薬の適応のマーカーあるいは治療効果の評価にもペリオスチンや EEtosis が活用できる可能性があり、新しい治療戦略を展開する上でも本研究は興味深い。一方、ペリオスチンはインテグリンと結合することが報告されており、抗インテグリン抗体によるペリオスチンの抑制することによって、局所の線維化を回避し難治性好酸球性疾患の治療効果を高めるだけでなく、高濃度のステロイド使用によって懸念される副作用軽減にもつながると考えられる。

2. 研究の目的

難治性好酸球性疾患の難治化と遷延化に EEtosis とペリオスチンの関与が推測され、局所の EEtosis やペリオスチンを検出することが低侵襲な診断ツールとなるだけでなく、血清ペリオスチンの濃度が疾患活動性や全身合併症の発生予測のバイオマーカーとなる可能性がある。難治性好酸球性疾患における EEtosis とペリオスチンの関与を明らかにすることは、疾患活動性と全身合併症の発症を予測する新たなバイオマーカーを開発すると同時に本疾患の治療戦略の道を拓き、患者の症状軽減と QOL の向上に貢献することが本研究の目的である。

3. 研究の方法

安全確実で低侵襲な診断方法の開発と疾患管理上有用なバイオマーカーの確立が目的となる。血液、鼻腔粘液あるいは耳漏中の EEtosis の程度とペリオスチンの濃度の関連性について比較し、疾患活動性の指標および気管支喘息などの全身合併症や好酸球性中耳炎の聾を含めた高度難聴の発症を予測するバイオマーカーとなる可能性について検討する。さらに、特許取得したごく少量の検体でもペリオスチンを検出可能な新たな技術を用いて、難治性好酸球性疾患患者の病変部位の検体中の EEtosis の程度やペリオスチン濃度を測定しカットオフ値の設定を行った。

検体（鼻腔洗浄液、耳漏、血液など）の採取に関しては患者に研究内容と安全性について十分に説明し、同意を得られた場合に行うが、治療のために行う治療であり患者に悪影響を及ぼす可能性は極めて低い。また、この同意は同意後いつでも取り消すことができ、同意しない場合も不利益がないこと、さらに結果について報告される可能性があるが、その際に氏名や個人が特定されるような情報が公表されることはなくプライバシーと人権が守られることを対象者に周知させた。

4. 研究成果

本研究において、難治性好酸球性疾患である好酸球性中耳炎で本研究と直結する新しいプログラム細胞死が病態に関与していることを明らかにした (Fig1 と Fig2)。(Allergol Int 2019, Otorhinolaryngol Head Neck Surg 2019 等)

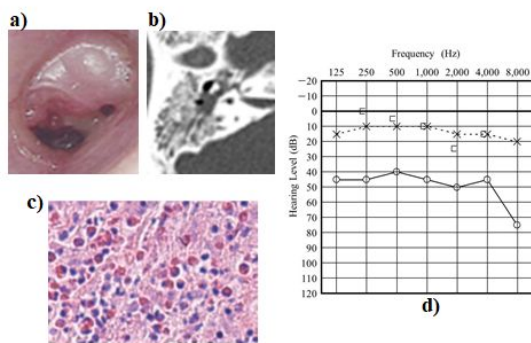
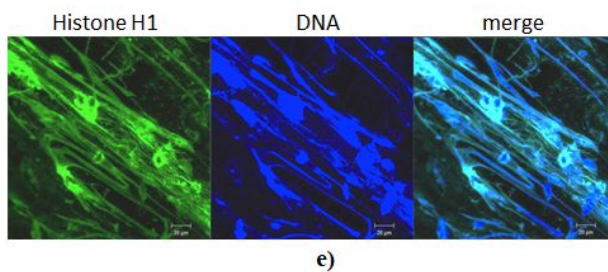


Figure 1



e)

Figure 1

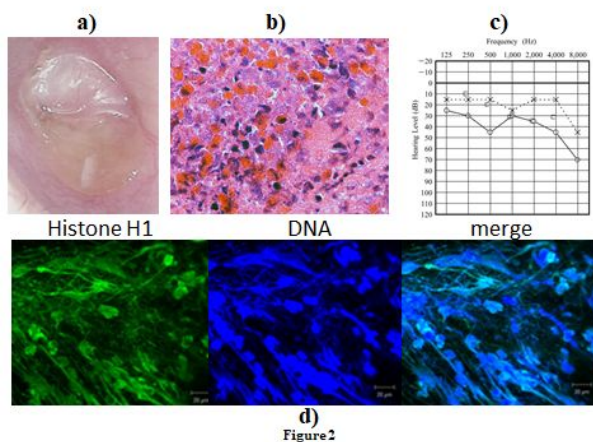


Figure 2

この結果を踏まえて、難治性好酸球性疾患の難治化と遷延化に EEtosis とペリオスチンの関与が推測され、局所の EEtosis やペリオスチンを検出することが低侵襲な診断ツールとなるだけでなく、血清ペリオスチンの濃度が疾患活動性や全身合併症の発生予測のバイオマーカーとなる可能性があることが示唆された。難治性好酸球性疾患における EEtosis とペリオスチンの関与を明らかにすることは、疾患活動性と全身合併症の発症を予測する新たなバイオマーカーを開発する可能性があると同時に本疾患の治療戦略の道を拓き、患者の症状軽減と QOL の向上に貢献できる臨床に直結したテーマの研究と考えられる。今後さらに症例を重ねて検討したい。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Ohta N, Ueki S, Konno Y, Hirokawa M, et al	4. 巻 67
2. 論文標題 ETosis-derived DNA trap production in middle ear effusion is a common feature of eosinophilic otitis media.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Allrgol Int.	6. 最初と最後の頁 414-416
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1016/j.alit.2017.11.007.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Kawano T, Ouchi R, Ishigaki T, Masuda C, Miyasaka T, Ohkawara Y, Ohta N, et al	4. 巻 6
2. 論文標題 Increased Susceptibility to Allergic Asthma with the Impairment of Respiratory Tolerance Caused by Psychological Stress.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Int Arch Allergy Immunol	6. 最初と最後の頁 1-5
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000488289.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Takahashi Y, Kawashima S, Suzuki Y, Ohta N, et al	4. 巻 34
2. 論文標題 Enrichment of airborne Japanese cedar (<i>Cryptomeria japonica</i>) pollen in mountain ranges when passing through a front accompanying temperate low pressure.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Aerobiologia	6. 最初と最後の頁 105-110
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Ueki S, Ohta N, et al	4. 巻 17
2. 論文標題 Eosinophilic Otitis Media: the Aftermath of Eosinophil Extracellular Trap Cell Death.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Curr Allergy Asthma Rep	6. 最初と最後の頁 33 - 37
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s11882-017-0702-5.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Ohta N, et al	4. 巻 印刷中
2. 論文標題 ETosis-derived DNA trap production in middle ear effusion is a common feature of eosinophilic otitis media	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Allergol Int.	6. 最初と最後の頁 印刷中
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.alit.2017.11.007	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計10件 (うち招待講演 8件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 太田伸男
2. 発表標題 鼻疾患と睡眠.
3. 学会等名 第119回耳鼻咽喉科学会総会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 太田伸男
2. 発表標題 耳鼻咽喉科免疫関連疾患のパラダイムシフト
3. 学会等名 第65回日本アレルギー学会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 太田伸男
2. 発表標題 EETosis.
3. 学会等名 第65回日本アレルギー学会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 太田伸男
2. 発表標題 舌下免疫療法におけるバイオマーカーの現状 特異的IgG4抗体の可能性.
3. 学会等名 第55回日本小児アレルギー学会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 太田伸男
2. 発表標題 舌下免疫療法におけるバイオマーカーの現状 -特異的 IgG4 抗体の可能性- スギ花粉症患者血清中のスギ特異的IgG4は効果判定に有用か？
3. 学会等名 第65回日本アレルギー学会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 太田伸男
2. 発表標題 鼻閉とQOL.
3. 学会等名 第118回耳鼻咽喉科学会総会（招待講演）
4. 発表年 2017年～2018年

1. 発表者名 太田伸男
2. 発表標題 特別講演 花粉症この奇妙な病気 病態とマネージメント
3. 学会等名 第55回日本花粉学会（招待講演）
4. 発表年 2017年～2018年

1. 発表者名 太田伸男
2. 発表標題 花粉症 耳鼻科
3. 学会等名 第4回日本アレルギー学会 総合アレルギー講習会（招待講演）
4. 発表年 2017年～2018年

1. 発表者名 川合唯，鈴木祐輔，阿部靖弘，倉上和也，渡辺千尋，太田伸男，欠畑 誠治
2. 発表標題 当科における好酸球性副鼻腔炎症例の検討
3. 学会等名 第56回日本鼻科学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 川合唯，鈴木祐輔，阿部靖弘，倉上和也，渡邊千尋，太田伸男，欠畑政治
2. 発表標題 好酸球性副鼻腔炎に対する術前ステロイドの使用についての検討.
3. 学会等名 日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分担者	太田 裕子 (Ohta Yuko) (40442016)	羽陽学園短期大学・幼児教育科・教授 (41504)	

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分 担 者	植木 重治 (Ueki Shigeharu) (60361234)	秋田大学・医学系研究科・准教授 (11401)	
研究 分 担 者	鈴木 淳 (Suzuki Jun) (80735895)	東北大学・大学病院・助教 (11301)	