

令和 2 年 6 月 12 日現在

機関番号：32610

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K11364

研究課題名(和文) 神経ペプチド(Galanin)の解析にて斬新なアレルギー性鼻炎の病態と治療の解明

研究課題名(英文) Elucidation of pathophysiology and treatment of novel allergic rhinitis by analysis of neuropeptide (Galanin)

研究代表者

横井 秀格(Yokoi, Hidenori)

杏林大学・医学部・准教授

研究者番号：80317487

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：Galanin (GAL)及びGalanin receptor 2 (GALR2)の総タンパク量の動態の変化は、アレルギー炎症(AR)の増加に伴い有意な変化がなく、コントロールから重症ARの下、恒常的に発現していた。GALR2拮抗剤が重症ARの鼻かき、くしゃみ回数を有意に抑制した。GALR2の局在が鼻粘膜線毛上皮細胞と鼻腺細胞に示された。

ガラニンシグナルとして感作の進行と共に変化せず、ガラニンはARのトリガーになっていないが、増悪因子の一つであると示唆された。よってGAL及びGALR2はARの炎症に関与し、その阻害はARの新たな治療法となり得る可能性があること示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

アレルギー性鼻炎モデルマウスを用いて、神経ペプチドGAL/GALR2の関与を解析した結果、GALR2 antagonistが重症アレルギー性鼻炎における鼻かきやくしゃみ回数を抑制したことを初めて解析した。アレルギー性鼻炎の症状発現の際に神経ペプチドGAL/GALR2が関与していることを意味しており、新たな病態の解明が得られた。

この結果より、将来的にアレルギー性鼻炎の創薬につながる可能性を秘めていると考えられる。

研究成果の概要(英文)：The changes in the total protein levels of GAL and GALR2 did not change statistically with the increase of allergic inflammation. It was suggested that these molecules are constitutively expressed from control to inflammation of severe allergic rhinitis. GALR2 antagonists significantly suppressed the frequency of nasal rubbing and sneezing in severe allergic rhinitis. Localization of GALR2 was shown in nasal mucociliary epithelial cells and nasal gland cells. GALR2 were localized to ciliated epithelial and submucosal gland cells in all analyzed mice.

As a result, galanin signal did not change with the progress of sensitization. It was suggested that galanin may not be the trigger of AR, but may be one of the exacerbating factors. Therefore, it was suggested that GAL and GALR2 are involved in AR inflammation, and its inhibition may be a new therapeutic method for AR.

研究分野：上気道炎症の病態の解明

キーワード：アレルギー性鼻炎モデルマウス 神経ペプチド Galanin (GAL) GAL receptor 2 (GALR2) GALR2 antagonist

## 1. 研究開始当初の背景

我々は日常臨床の中で、薬剤抵抗性のアレルギー性鼻炎(AR)症状に苦しむ患者に対して、外科的治療として後鼻神経切断術を適応に応じて施行している。後鼻神経切断術がAR症状を改善するメカニズムは、炎症性の神経伝達物質分泌の抑制と過敏な感覚および副交感神経によって誘導される神経原性炎症の抑制を伴うものと報告されている。その中で、外科的治療の代替として、炎症性神経伝達物質を薬剤によって阻害し、治療抵抗性のAR症状をコントロールすることも可能と示唆される。しかしながら、ARにおけるこれらの神経伝達物質の役割は完全には研究されておらず、臨床応用にいたっていない状況である。本研究ではARモデルマウスにおいて神経ペプチドであるGalanin (GAL)およびその受容体(GALR)を標的とした。近年、GALはヒトおよびマウスの炎症性サイトカインに対して多形核好中球を感作することが報告され、免疫調節ペプチドとみなすことができると示唆されている。この機能は、ARにおいて重度の炎症を伴う難治性の病態に有効であると考えた。GALは、無髄C線維によって分泌される29(ヒトで30)アミノ酸の神経ペプチドである。これは、中枢および末梢神経系および内分泌系において広く発現されている。これまで関節炎や腸炎との関与が指摘されているが、ARを含むアレルギー性炎症との関与については未だ報告がない。

## 2. 研究の目的

ARの感作過程におけるGALやGalanin受容体2型(GALR2)の発現変化を確認する。

## 3. 研究の方法

BALB/c雌マウスを用いて、ARモデルマウスを作成した。コントロール群、全身感作群、軽症ARモデルマウス群、重症ARモデルマウス群の4群に分類した。

各群の鼻かき回数とくしゃみ回数の計測を行い、鼻粘膜を採取し、GAL 及び GALR2 の発現量と局在を RT-PCR、ウエスタンブロット (WB) と蛍光免疫染色 (IHC) にて検討を行った。さらに重症 AR モデルマウスに GALR2 拮抗剤 (M871) を投与し、その効果を観察した。

#### 4 . 研究成果

我々は初めて GALR2 がマウス鼻粘膜に発現することをメッセージレベルにて示した。GAL, GALR2 の鼻粘膜の総タンパクレベルでの発現は、コントロール群, 全身感作群, 軽症 AR モデルマウス群, 重症 AR モデルマウス群の 4 群における比較検討において、アレルギー炎症の増加に伴って統計学的有意な変化はないことが示された。GALR2 の局在は、4 群共に鼻粘膜線毛上皮細胞と鼻腺細胞に示された。これら局在の変化もアレルギー炎症の差にては明らかな変化は認めなかった。形態において、重症 AR モデルマウス群における組織学的検討の結果、好酸球を中心とする炎症細胞の浸潤を他群との比較にて多数認められ、上皮は線毛上皮細胞が扁平上皮化性を起こしていた。GAL/GALR2 システムの重症アレルギー性鼻炎への関与を調べるために、M871 を重症 AR マウス群に投与した結果、非投与群に比べて、鼻かき回数及びくしゃみ回数が有意に減少した。

結果的に GAL 及び GALR2 の総タンパク量の動態の変化は、アレルギー炎症の増加に伴って統計学的有意な変化がなく、コントロールから重症アレルギー性鼻炎レベルの炎症の下、恒常的に発現していることが示唆された。GALR2 拮抗剤が重症アレルギー性鼻炎の鼻かき、くしゃみ回数を有意に抑制したが、GALR2 の局在が鼻粘膜線毛上皮細胞と鼻腺細胞に示された結果から、線毛上皮においては電解質の分泌と吸収、種々の成長因子・サイトカインの分泌等、多種多様な機能を持っていることが推察された。また、腺細胞における発現については免疫担当細胞やサイトカインとの関与が示唆され、抗原非特異的及び特異的な生体防御機構への関与や、炎症反応を惹起することに関与している可能性もある。結果として、ガラニンシグナルとして感作の進行とともに変化しておらず、ガ

ラニン<sup>1</sup>はARのトリガーになってないかもしれないが、増悪因子の一つであろうと示唆された。よってGAL及びGALR2はARの炎症に関与し、その阻害はARの新たな治療法となり得る可能性がある<sup>2</sup>と示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 川田往嗣
2. 発表標題 アレルギー性鼻炎の病態とGalatinin ならびにGalatinin受容体2型の関係-モデルマウスを用いた検討
3. 学会等名 第35回日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会
4. 発表年 2017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	川田 往嗣  (Kawada Michitsugu)  (80782846)	杏林大学・医学部・助教    (32610)	