

令和 6 年 5 月 25 日現在

機関番号：32665

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2023

課題番号：19K18818

研究課題名（和文）鼻副鼻腔乳頭腫の腫瘍組織におけるIL-33およびST2発現の検討

研究課題名（英文）A clinical study of IL-33 and ST2 expression in tumor tissue of nasal sinus inverted papilloma

研究代表者

永田 善之（NAGATA, Yoshiyuki）

日本大学・医学部・助教

研究者番号：70838911

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 1,300,000円

研究成果の概要（和文）：鼻副鼻腔乳頭腫における上皮内タンパク質であるIL-33の発現およびその受容体であるST-2の発現について、正常コントロール、慢性副鼻腔炎症例を比較対象として検討を行った。IL-33の発現は鼻副鼻腔乳頭腫群では、免疫染色においてのみ他の群より有意な発現がみられた。タンパク質レベル、mRNAレベルでは有意差が確認できなかった。ST-2の発現は3群間において、発現のレベルは低かった。IL-33は上皮刺激により産生される炎症性タンパク質であり、ST-2受容体を介した局所での炎症反応を惹起させるが、本研究から鼻副鼻腔乳頭腫発生におけるIL-33関連の炎症カスケードを見出すことはできなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の対象疾患は、鼻副鼻腔における再発性の腫瘍性疾患である鼻副鼻腔乳頭腫である。この疾患に対する新規治療薬開発を考慮し、分子ターゲットとしてIL-33という上皮に発現する炎症性タンパク質、およびその受容体であるST-2に着目し、研究により鼻副鼻腔乳頭腫の腫瘍組織にこのタンパク質が存在し、他の疾患と独立した機序で腫瘍の増殖を起こすことが想定された場合治療ターゲットとなりうると考え研究を行った。

研究成果の概要（英文）：We investigated the expression of the intraepithelial protein IL-33 and its receptor ST-2 in nasal sinus papillomas by comparing normal controls and chronic sinusitis cases. The expression of IL-33 was significantly higher in the nasal sinus papilloma group than in other groups only in immunostaining. No significant difference was confirmed at the protein level or mRNA level. The expression level of ST-2 was low among the three groups. IL-33 is an inflammatory protein produced by epithelial stimulation and induces a local inflammatory response via ST-2 receptors. We couldn't find any cascades.

研究分野：耳鼻咽喉科

キーワード：鼻副鼻腔乳頭腫 IL-33 ST-2

1. 研究開始当初の背景

- (1) 鼻副鼻腔乳頭腫(sinonasal inverted papilloma : IP)は、鼻腔内に発現する良性腫瘍であるが、長期経過で 10%程度に悪性化が見られる。また、治療は手術による完全切除が原則であるが、腫瘍と正常構造との境界の判別が難しい副鼻腔という解剖学的な問題から、手術アプローチが難しい場合がある。そのため、術後再発が臨床的に問題になる。これらの特徴からしばしば臨床的に対応に困窮することがある疾患である。現状において IP に対する手術後治療の薬物療法として、現状で有効な分子マーカーは確認されていない。
- (2) 免疫・アレルギー領域において粘膜、皮膚の上皮構造より産生される IL-33 というサイトカインが、炎症カスケードの起点となることで注目されている。IL-33 はアラミンと呼ばれ、定常状態においても上皮構造に存在するが、感染など外界からの上皮刺激が起こった際に増加するサイトカインである。これが上皮下組織において様々なタイプの炎症の起点となる。IL-33 は ST-2 という受容体を介して、ST-2 発現細胞によって局所組織における二次的な炎症反応を起こす。
- (3) IP を含め、乳頭腫は上皮基底膜から発生すると言われており、IL-33 も正常構造では上皮基底膜に存在している。これらのことから、IP の発生と IL-33 に何らかの関係があることが想定され、研究対象とした。

2. 研究の目的

上皮由来サイトカインである IL-33 およびその受容体である ST-2 が IP の組織における発現を確認することで、IP の腫瘍発生の原因を探究することを目的とした。

3. 研究の方法

(1) 研究の準備と組織検体の収集、研究方法の検討

臨床研究であり、所属する日本大学医学部附属板橋病院における倫理委員会に申請、承認を得た上で、臨床研究の同意を得られた患者のみを対象とした。対象疾病は、1) 鼻副鼻腔乳頭腫症例 (IP 群) とし、検討比較対照として 2) 慢性副鼻腔炎症例 (chronic sinusitis : CRS 群)、3) 鼻中隔彎曲症、肥厚性鼻炎症例などの正常構造(control : CTR 群)の 3 群とし、それぞれ治療目的に手術が必要な患者を対象とした。研究デザインとしては、IP 群と CTR 群および CRS 群を比較検討する症例対称研究(Case-control Study)である。症例数は CTR 群 12 症例、CRS 群 22 症例、IP 群 24 症例とした。

(2) 研究方法

各症例の臨床的な背景の抽出データとして年齢、性別、既往歴、嗜好(喫煙、飲酒)、職業歴、アレルギー性疾患(気管支喘息、アレルギー性鼻炎、アトピー性皮膚炎など)の有無、内服薬の有無、鼻腔内所見(腫瘍の伸展範囲)、画像検査所見(術前検査で施行されたCT検査にて、腫瘍の伸展範囲や局在など)を確認した。その上で、組織学的な検討として各組織における Hematoxylin & Eosin 染色、免疫組織化学染色(Immunohistochemistry: IHC)を施行した。IHC に関しては、抗 IL-33 抗体、抗 ST2 抗体を用いて、それぞれの組織染色を行い、染色性を比較検討した。組織中における発現しているタンパク質の定量として Western blot 法(WB法)を用いて、タンパク質の発現レベルを定量した。抗体試薬は IHC で使用したものと同様のものを使用した。試薬購入時に IHC, WB 法兼用のものを選択した。それぞれの群における組織タンパク発現量を比較検討した。また、組織における mRNA 発現を確認するために In situ hybridization 法(ISH 法)を行った。

(3) データの検討

組織における IHC の染色性の比較は、400 倍視野で観察し、組織中の染色強度や染色される組織の分布を確認した。WB 法、ISH 法では 3 群間の組織におけるタンパク質発現量、mRNA 発現量を比較検討し、有意差検定を行う。統計解析手法としては一元配置分散分析を用いた。

4. 研究成果

(1) IHC 法における染色性の検討

IL-33 は IP 群において、CTR 群や CRS 群と比較すると染色性は有意に高かった。しかし、ST-2 に関しては 3 群ともに組織の部分的な染色にとどまり、有意差検定において明らかな差は見られなかった。IP 群の組織染色性に関して、腫瘍組織全体に強く均一に染色が見られた。CTR 群では IL-33、ST-2 ともに染色性は弱かったが、IP 群と CRS 群は同等と考えられた。

(2) WB 法、ISH 法における定量法の検討

タンパク質レベル、mRNA レベルにおいて検討した結果は類似していた。CRS 群と IP 群において、IL-33 の発現が両者ともに CTR 群と比較して高値であったが、有意差はみられなかった。ST-2 に関しては 3 群間において、発現レベルは低く有意差もみられなかった。これは、タンパク質レベル、mRNA レベルともに同様の結果であった。実験の再現性を確認するために、同一実験を行ったが、初回の実験と結果は同様であった。

(3) 考察

本検討では、IL-33 や ST-2 は IP の腫瘍発現において特徴的ではないことが示唆された。鼻副鼻腔乳頭腫における IL-33 の組織染色性については強く見られたが、症例によっては CRS 群

とおおかた同等の染色性であった。これは、腫瘍組織が存在することによって、副鼻腔と固有鼻腔との交通が隔たれたことによる閉塞性副鼻腔炎が二次的に起こり、組織の局所炎症反応によって IL-33 の発現が増加していたことが想定され、鼻副鼻腔乳頭腫に特異的に IL-33 が発現したわけではないことが考えられた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔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
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------