

令和 5 年 6 月 16 日現在

機関番号：14401

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2022

課題番号：20K18252

研究課題名（和文）糖転移酵素による糖鎖修飾に着目したECRS難治化の病態解明

研究課題名（英文）Elucidation of the pathogenesis of refractory ECRS focusing on glycosylation by glycosyltransferases

研究代表者

中谷 彩香（Nakatani, Ayaka）

大阪大学・医学部附属病院・医員

研究者番号：80846395

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：副鼻腔組織検体（下鼻甲介・中鼻甲介・ポリープ）における糖転移酵素関連遺伝子の発現の評価を行い、ECRSで高発現する糖鎖を明らかにした。

ECRSの中鼻甲介では、糖転移酵素関連遺伝子B3GNT7の発現の亢進を認め、ECRS鼻茸組織中ではSiglec8が高発現し、同部位にケラタン硫酸の発現も見られた。糖転移酵素や誘導されるケラタン硫酸がECRSにおける好酸球性炎症を制御している可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ECRSにおいて糖転移酵素が果たす役割を検討した研究は未だ少なく、ECRSの研究・抗体薬はサイトカインをターゲットにするものが大半であり、上皮細胞における糖鎖修飾を標的とした治療薬の開発は少ない。本研究では、ECRSで高発現している糖鎖について明らかにし、アレルギー炎症における糖鎖修飾について解明するという点で基礎医学的観点からも重要であると考えられ、難治性副鼻腔炎における新たな治療ターゲットとなる可能性が見いだされた。

研究成果の概要（英文）：We evaluated the expression of glycosyltransferase-related genes in sinonasal tissue specimens (inferior nasal concha, middle nasal concha, and polyps) and identified glycans that are highly expressed in the ECRS. In the middle nasal concha of ECRS, the expression of glycosyltransferase-related gene B3GNT7 was found to be enhanced, and Siglec8 was highly expressed in the ECRS nasal polyps tissue, and keratan sulfate was also expressed in the same region. It is suggested that glycosyltransferases and induced keratan sulfate may regulate eosinophilic inflammation in ECRS.

研究分野：耳鼻咽喉科学

キーワード：好酸球性副鼻腔炎 ECRS 好酸球

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

好酸球性副鼻腔炎 (Eosinophilic Chronic Rhinosinusitis:以下 ECRS) は好酸球浸潤を伴う鼻茸などを特徴とする指定難病の一つである。手術後早期再発も多く、ステロイド内服以外に決定的な治療がないため、さらなる病態解明と新たな治療ターゲットが求められている。

ECRS の病態には複数の細胞が関与していることが報告されているが、そのメカニズムについても完全には理解されていない。

2. 研究の目的

糖転移酵素は上皮細胞に発現し、糖鎖修飾を行うものである。上皮細胞表面蛋白の糖鎖修飾は粘膜バリア構築において重要であり、近年気道アレルギー疾患においても糖鎖修飾が重要であるとの報告が認められるようになった。ECRS で高確率に合併する気管支喘息において糖鎖修飾との関連を検討した研究は散見されるが、ECRS における糖鎖修飾の役割を検討した研究は少ない。

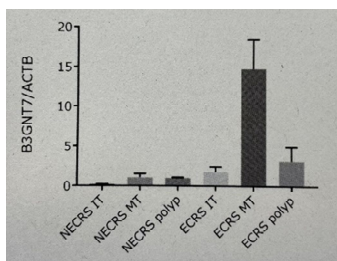
今回、ECRS 患者の鼻茸において網羅的解析を行い、対照群と比較して、特定の糖転移酵素が強く発現し炎症を惹起している可能性を示唆するデータを得た。上皮細胞表面蛋白の糖鎖修飾は粘膜バリア構築において重要であり、気道炎症に関与する蓋然性が高い。そこで、申請者らは ECRS の病態形成において、糖鎖修飾が重要でないかという仮説を立て、ECRS における糖転移酵素の発現および機能解析を行った。

3. 研究の方法

2016年4月～2019年10月に大阪大学医学部附属病院耳鼻咽喉科・頭頸部外科で手術加療を行った副鼻腔炎患者を対象とした。定量的 RT-PCR 法、免疫染色法を用いて ECRS および non-NECRS (NECRS) 鼻茸における糖蛋白の発現評価を行った。

4. 研究成果

副鼻腔組織検体(下鼻甲介・中鼻甲介・ポリープ)を採取し、RT-PCR 法にて糖転移酵素関連遺伝子の発現の評価を行ったところ、ECRS の中鼻甲介では、糖転移酵素関連遺伝子 B3GNT7 の発現の亢進を認めた。



また、ECRS の組織免疫染色においても、B3gnt7 は高発現していたが、NECRS では発現はわずかであった。B3gnt7 はケラタン硫酸の生合成に重要な糖転移酵素であることが報告されている。そこで、鼻茸分離細胞 (DNPCs) を用いて、B3gnt7 を発現させると、ケラタン硫酸が誘導され、B3gnt7 はケラタン硫酸の生合成の重要な因子であることが示唆された。

好酸球に主に発現する Sigle8 は、シアル酸結合性の膜貫通型蛋白であり、アポトーシスの

際に結合する気道の糖鎖リガンドの一部がシアリル化ケラタン硫酸であることがこれまでに報告されている。そこで鼻茸組織中でのケラタン硫酸と Siglec8 の発現を確認したところ、E CRS では Siglec8 が高発現し同部位にケラタン硫酸の発現も見られた。一方、NE CRS ではいずれもほとんど発現がみられなかった。

糖転移酵素 B3gnt7 やケラタン硫酸が E CRS における好酸球性炎症を制御している可能性が示唆された。ただしヒト鼻腔における糖鎖発現については炎症度合によってばらつきが多く、今後とも発現については引き続き評価していく方針とした。また E CRS 重症度との関連(血清好酸球数、鼻茸サイズ、CT スコア、術後再発の有無)についても評価する予定である。

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 中谷彩香、前田陽平、武田和也 他
2. 発表標題 好酸球形副鼻腔炎における糖転移酵素の機能解析
3. 学会等名 日本鼻科学会
4. 発表年 2021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
---------------------------	-----------------------	----

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
---------	---------