

令和 5 年 6 月 27 日現在

機関番号：18001

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2022

課題番号：20K18310

研究課題名（和文）好酸球性副鼻腔炎と短鎖脂肪酸による炎症制御機構

研究課題名（英文）Eosinophilic sinusitis and regulation of inflammation by short-chain fatty acids

研究代表者

當山 昌那（Toyama, Masatomo）

琉球大学・病院・専門指導医

研究者番号：60838275

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）：好酸球性副鼻腔炎（ECRS）は手術をしても再発しやすい難治性疾患である。酪酸は炎症の制御に関わっているとされているが、上気道炎症の制御においては不明な点が多い。我々は酪酸によるECRSの炎症抑制作用について検討を行なった。マウスに複合抗原と酪酸を点鼻すると酪酸を投与したマウスは2型炎症が抑制された。ヒトのILC2、Th2細胞、CD19陽性B細胞にも炎症を惹起させるサイトカインと共に酪酸を投与したところ2型炎症を抑制した。実際にECRSの患者から採取した血液、ポリープも同様に炎症性サイトカイン産生の抑制を確認した。これらから酪酸はECRSの患者の2型炎症を抑制する効果を有する可能性を示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

好酸球性副鼻腔炎の治療法として手術や高額な生物学的製剤、また長期的なステロイド投与が必要となる。手術や生物学的製剤は社会的、金銭的な負担があり、ステロイドはさらに身体的な合併症を生じさせる可能性がある。酪酸を含めた短鎖脂肪酸は元来生体内の細菌叢で産生されるので副作用が少なく、この研究で好酸球性副鼻腔炎の新しい治療戦略を検討し患者の負担を減らすことができる意義がある。

研究成果の概要（英文）：Eosinophilic sinusitis (ECRS) is a recurrent and intractable disease that easily becomes recurrent after surgery. Although butyrate suppresses inflammation, the role of butyrate in the regulation of inflammation in the upper respiratory tract remains unclear. We investigated the effect of butyrate on ECRS inflammation. Nasal administration of a complex antigen and butyrate to mice suppressed type 2 inflammation in butyrate-treated mice. Human ILC2, Th2 cells, and CD19-positive B cells also showed suppression of type 2 inflammation when treated with butyrate in addition to inflammatory cytokines. Blood samples and polyps from patients with ECRS also showed similar inhibition of inflammatory cytokine production. These results indicate that butyric acid may be effective in suppressing type 2 inflammation in ECRS patients.

研究分野：耳鼻咽喉科

キーワード：好酸球性副鼻腔炎 酪酸 2型炎症

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

好酸球性副鼻腔炎は、著明な好酸球浸潤と多発性・再発性の鼻茸形成を特徴とし、2015年に難病指定された原因不明の難治性疾患である。手術を行っても再発することが多く、ステロイド以外に有効な薬物療法がないため、新たな治療法の開発が求められている。

申請者の研究室では、好酸球性副鼻腔炎の鼻粘膜組織で環境抗原刺激による上皮由来サイトカイン (TSLP, IL-25, IL-33) 産生が亢進し、培養鼻粘膜細胞からの上皮由来サイトカイン産生が増加すること(1)、鼻茸中には上皮由来サイトカインに反応して多量の Th2 型サイトカイン (IL-5, IL-13) を産生する 2 型自然リンパ球 (ILC2) が増加すること(2) 上皮由来サイトカイン産生を抑制する因子として、内因性プロテアーゼインヒビターが重要であることなどを報告し(3)、好酸球性副鼻腔炎の病態に環境抗原刺激と上皮由来サイトカイン、2 型自然リンパ球 (ILC2) などが関わり、抗原抗体反応を介さない自然型アレルギー炎症が重要であることを明らかにした。TSLP や IL-33 による 2 型自然リンパ球の反応はステロイド抵抗性であることも知られている (Kabata H, Nat Commun. 2013)。このように好酸球性副鼻腔炎の病態を惹起する因子については徐々に明らかになってきたが、炎症を制御する因子についての研究はほとんど行われていない。

好酸球性副鼻腔炎患者の鼻腔内細菌叢では Clostridium 属が少ないことが報告されているが、Clostridium 属が作り出す短鎖脂肪酸の酪酸は、制御性 T 細胞を誘導し自然リンパ球の機能を抑制して、炎症の制御に関わっている可能性がある。しかしながら、上気道炎症の制御における短鎖脂肪酸の役割についてはわかっていない。

2. 研究の目的

本研究の目的は短鎖脂肪酸による炎症制御作用を明らかにし好酸球性副鼻腔炎の治療法開発に役立てることである。本研究では、鼻腔細菌叢で産生される短鎖脂肪酸の炎症制御作用に注目した点に学術的独自性がある。好酸球性副鼻腔炎における炎症制御因子 (制御性 T 細胞や抑制系サイトカイン) の役割についての検討も我々の独創である。短鎖脂肪酸に、制御性 T 細胞や抑制系サイトカイン誘導作用や、上皮由来サイトカインと 2 型自然リンパ球、Th2 細胞を介した自然型アレルギー炎症の抑制作用があることが確認できれば、ステロイド以外に有効な薬物療法がない難治性疾患に対する新たな治療法開発に役立つ可能性がある。

3. 研究の方法

多重抗原 (アルテルナリア、ダニ、黄色ブドウ球菌プロテアーゼ) と短鎖脂肪酸により点鼻刺激したマウス鼻粘膜組織、肺組織中の 2 型炎症性サイトカイン (IL-5、IL-13) の産生量、好酸球細胞、IgE 抗体の濃度を ELISA 法で 5 日、14 日、60 日後に経時的に検討した。また、14 日、60 日マウスの鼻粘膜組織を組織学的に評価した。

ヒトの末梢血単核球 (PBMC) に対して酪酸の濃度の違いによる細胞障害について、アポトーシスを観察し評価することで、炎症抑制効果が細胞障害によるものではないことを示した。

ヒト末梢血単核球 (PBMC) 中の自然 2 型リンパ球 (ILC2)、Th2 細胞、B 細胞を収集し、上皮性サイトカインと酪酸で刺激することで炎症性サイトカインと IgE の動態について ELISA を利用して検討した。

実際の好酸球性副鼻腔炎患者の PBMC と鼻粘膜組織を採取し、上皮性サイトカインで刺激をおこなった。さらに酪酸投与の有無で炎症性サイトカインの抑制に違いが生じるか ELISA を用いて検討をおこなった。

ヒト鼻腔洗浄液中の短鎖脂肪酸 (酪酸、酢酸、プロピオン酸) の濃度を ELISA 法で測定し、非好酸球性副鼻腔炎、好酸球性副鼻腔炎などにおける疾患特異的变化を検討した。

4. 研究成果

多重抗原を点鼻したマウスに投与した短鎖脂肪酸のうち、酪酸を投与した群で有意に肺組織中の 2 型炎症性サイトカインの抑制効果を示した。鼻粘膜組織においても酪酸は 2 型炎症性サイトカインを抑制し、また血中の IgE 産生も抑制していることが確認された。さらに、酪酸は多重抗原点鼻によって生じる鼻粘膜組織の好酸球浸潤やリモデリングについても抑制効果を示した。次にヒト検体における酪酸の 2 型炎症抑制効果について調べた。酪酸は高濃度であればヒト PBMC のアポトーシスを誘導するが、1mM の低濃度であれば細胞障害は認めなかった。これにより 1mM 以下の酪酸投与による炎症抑制効果はアポトーシスによる影響を受けないことを確認した。

上皮性サイトカインで刺激したヒト PBMC のうち、酪酸だけがマウス同様に炎症抑制効果を示した。

上皮性サイトカインで刺激したヒト Th2 細胞、ILC2 についても酪酸は炎症性サイトカインを抑制した。また B 細胞についても酪酸は IgE の産生を抑制した。
上皮性サイトカインで刺激した好酸球性副鼻腔炎患者の PBMC とポリープ組織は多量に炎症性サイトカインを放出するが、酪酸を投与するとステロイドの投与と同等にその放出を抑制した。好酸球性副鼻腔炎患者、非好酸球性副鼻腔炎患者、コントロール患者の鼻洗浄中の酪酸の濃度を比較すると好酸球性副鼻腔炎患者は他 2 群と比較して有意に酪酸の濃度が低かった。これらの結果から、酪酸は 2 型炎症性疾患である好酸球性副鼻腔炎に対して炎症抑制作用を有しており、新たな治療開発に役立つ可能性が考えられる。

<引用文献>

- (1) Kouzaki H, J Interferon Cytokine Res 2016
- (2) Tojima I, Clin Immunol 2016
- (3) Kouzaki H, Am J Respi Crit Care Med 2017

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