

令和 5 年 6 月 14 日現在

機関番号：34417

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2022

課題番号：20K18328

研究課題名（和文）好酸球性副鼻腔炎の克服を目指した新規融合タンパク質の鼻腔組織への有効性

研究課題名（英文）Efficacy of a novel fusion protein on nasal polyps to control eosinophilic sinusitis.

研究代表者

清水 皆貴（SHIMIZU, Minaki）

関西医科大学・医学部・助教

研究者番号：60714962

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,100,000円

研究成果の概要（和文）：ECRSの克服を目指して新規な治療方法開発の一助となるべく、罹患患者の鼻腔組織内環境をin vitroで検討してきた。これまで、好酸球性副鼻腔炎の特徴の一つである鼻茸粘膜と同一患者の他部位の組織を比較するとサイトカインの発現に有意差を認めた。また、鼻腔組織内の異なった細胞種でもサイトカイン発現量に違いを生じていることが明らかとなった。そこで、代表的な炎症性サイトカインで鼻腔組織内の細胞を刺激すると複数のサイトカインの産生を亢進することが明らかとなった。また、炎症性サイトカインにより誘導された他のサイトカインは中和抗体にて産生が抑制されることがわかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ECRSは難病疾患に指定された経緯をもつ。ECRS患者は、癌やアレルギー性鼻炎とともに急増している。唯一ステロイド治療は一定の効果があるが、長期のステロイド投与はその副作用の点で困難である。手術的加療も行われるがしばしば再発し、いまだ病態の解明や治療法の確立には至っていない。このような国民を悩ます疾患のコントロールを目指した病態の一端が確認できたことは意義が大きい。

研究成果の概要（英文）：In order to develop new therapeutic methods for overcoming ECRS, we have investigated the intranasal tissue environment of affected patients in vitro. So far, when comparing nasal polyps mucosa, which is one of the characteristics of eosinophilic sinusitis, with tissues of other parts of the same patient, significant differences in cytokine expression were observed. Moreover, it was clarified that different cell types in the nasal tissue have different expression levels of cytokines. Therefore, it was clarified that stimulation of cells in nasal tissue with typical inflammatory cytokines enhances the production of multiple cytokines. In addition, it was found that the production of other cytokines induced by inflammatory cytokines was suppressed by neutralizing antibodies.

研究分野：耳鼻咽喉科領域

キーワード：ECRS 好酸球性副鼻腔炎 鼻茸

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

難病疾患に指定された経緯をもつ好酸球性副鼻腔炎 (ECRS) は、血中および鼻副鼻腔局所の好酸球が増多する疾患である。難治性の副鼻腔疾患として知られており、癌やアレルギー性鼻炎とともに急増している。一般的な慢性 (化膿性) 副鼻腔炎の鼻症状に加え、粘度の高い鼻漏、難治性の嗅覚障害、鼻茸、篩骨洞を中心とした炎症、喘息、NSAID不耐症を合併しやすいなどの特徴を持つ。治療法としては、唯一ステロイド治療が一定の効果があるが、長期のステロイド投与はその副作用の点で困難である。手術的加療も行われるが、しばしば再発し、いまだ病態の解明や治療法の確立には至っていない。そのため早期な対策が必要となっている。

2. 研究の目的

病態の特徴となっている鼻茸中には著明な好酸球の集積を認めることが知られている。また、マクロファージや単球からの IL-1 や TNF- α が鼻茸中の線維芽細胞や鼻粘膜上皮細胞を刺激して GM-CSF が遊離される。GM-CSF が好酸球に作用して、自身の遊走能の亢進、増殖能の増強、また、細胞外マトリックスの形成をおこなうことが知られている。すなわち、病態形成初期の炎症性サイトカインをトリガーとして、病態悪化カスケードが存在することが知られている。そこで、本研究の目的は、ECRS の克服を目指して複数の炎症性サイトカイン抑制効果を併せ持つ新規融合タンパク等を用いて鼻腔組織で抗炎症効果を検討することである。

3. 研究の方法

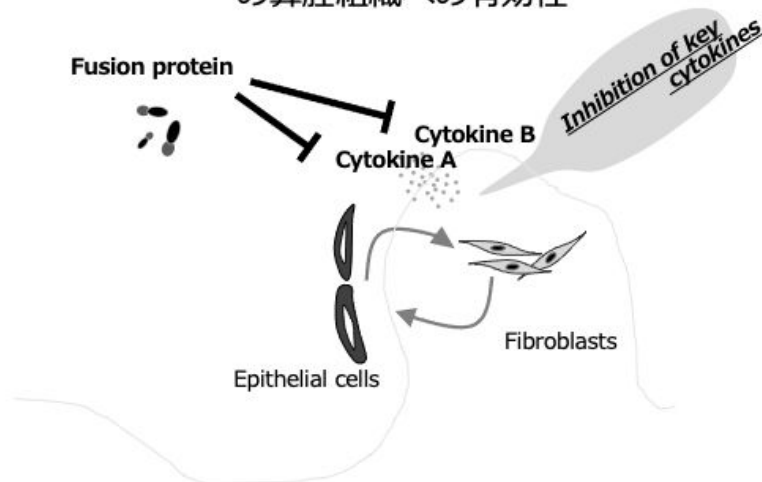
はじめに、ECRS 患者の鼻茸からヒト鼻茸由来繊維が細胞株を樹立する。各種炎症性サイトカインで細胞を刺激し、反応性を確認する。反応性が確認できた細胞に対して、抑制効果をもつタンパク質等で実際にサイトカイン抑制効果を確認する。複数の抗サイトカイン効果をもつ融合タンパクを作製する。好酸球性副鼻腔炎モデルマウスを作製し、効果を確認する。

4. 研究成果

前述した研究の方法で述べたように、各ステップを踏んで研究をおこなった。実際には進捗状況により全ステップを明らかにすることはできなかったが、①～③までをおこなうことができたと考える。具体的には、まずヒト鼻茸サンプルより初代培養をおこない、ヒト鼻茸細胞株を得た。次に、同一患者の鉤状特記粘膜と鼻茸粘膜における代表的な炎症性サイトカイン2種類をターゲットとして mRNA レベルでの発現量を比較すると鼻茸組織で有意にそれら炎症性サイトカインの mRNA 発現を認めることが明らかとなった。次に、鼻茸由来の上皮細胞および線維芽細胞に対して、代表的炎症性サイトカインで刺激し、各種サイトカインやケモカインの遺伝子発現を検討した。その結果、二つのうち一つの炎症性サイトカイン刺激で特定のケモカイン、サイトカインの遺伝子発現レベルの上昇を認めた。また、タンパクレベルでの検討をおこない、実際に特定の炎症性サイトカインの中和抗体を用いてその他のサイトカインの発現レベルが抑制されることを確認した。

上述したように、本研究では融合タンパクでの抑制効果の確認と動物実験への移行まではいかなかった。しかしながら、いまだコントロールに難渋する難治性疾患 ECRS において複数のサイトカインがターゲットとなりうる可能性を示すことができたと考える。将来的に、基点となるサイトカインを複数同時に抑制することでサイトカインカスケードをブロックし、ECRS の病態コントロールのきっかけになる可能性があると考え（下図）。

若手研究：
好酸球性副鼻腔炎の克服を目指した新規融合タンパク質
の鼻腔組織への有効性



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