

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 9 日現在

機関番号：10101

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24592574

研究課題名(和文)SIRT1活性化剤によるアレルギー性鼻炎根治に向けた基礎的研究

研究課題名(英文)Basic research of SIRT1 for treatment of allergic rhinitis

研究代表者

中丸 裕爾(Nakamaru, Yuji)

北海道大学・大学病院・講師

研究者番号：20344509

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000円

研究成果の概要(和文)：本課題の研究として、まずアレルギー性鼻炎患者の下鼻甲介粘膜におけるIL-33の発現量を検討した。コントロール群の下鼻甲介粘膜と比較すると、アレルギー性鼻炎患者の下鼻甲介粘膜においては、IL-33の発現量が有意に亢進していることが、確認できた。さらに同検体を用いて、SIRT1の発現量を比較すると、SIRT1の発現量はアレルギー性鼻炎炎症局所において有意に低下していることが、確認できた。

研究成果の概要(英文)：In this study, we compared IL-33 expression at the inferior turbinate of the control and patients with allergic rhinitis. IL-33 expression of the allergic rhinitis patients were up-regulated than those of the control. We next compared SIRT1 expressions of the inferior tubinates between the control and allergic rhinitis patients. The SIRT1 expressions of the allergic patients significantly lower than those of the controls.

研究分野：耳鼻咽喉科

キーワード：アレルギー性鼻炎 SIRT1 IL-33

1. 研究開始当初の背景

アレルギー性鼻炎は増加傾向にあり、現在日本国民 30%以上が罹患する国民病となっている。しかし治療は抗原回避や対症療法のみで、根治を期待できる方法は未だ開発されていない。ウイルス感染はアレルギー性鼻炎の増悪因子となるがその機序は分かっていなかった。近年感染を契機に気道上皮細胞から放出された IL-33 が Th2 細胞や肥満細胞などから Th2 サイトカインの産生を誘導しアレルギー性疾患を発症させることが明らかになった。IL-33 は遺伝子多型がスギ花粉症の発症に関連することが示され (Sakashita M et.al. Clin Exp Med 2008)、IL-33 はアレルギー性鼻炎の発症また病態の維持に関与すると考えられる。

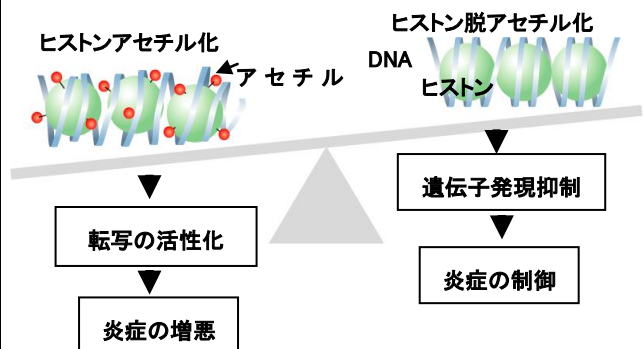
近年、DNA と結合しているヒストン蛋白がアセチル化やメチル化などの修飾をうけクロマチンが構造変化する (クロマチンリモデリング) ことで DNA からの転写が調節されていることが判明してきた。この遺伝子制御機構は発生、細胞分化や癌を含む様々な疾患の発症に関与していると推測されている。

今回の研究ではヒストン脱アセチル化作用を持つ SIRT (sirtuin) 1 という蛋白に注目し、鼻腔上皮細胞の IL-33 産生における役割を検討する。SIRT1 は、カロリー制限による寿命の延長に必須の蛋白である。カロリー制限では単に寿命が延長するのみでなく、神経変性疾患や自己免疫疾患などの炎症性疾患が抑制されることが知られており、本蛋白の活性化により多くの疾患が治療あるいは予防できる可能性がある。一方、SIRT1 はポリフェノールの一成分 (レスベラトロール) により活性化されることが判明しており、本薬剤の使用でアレルギー性鼻炎が治療あるいは予防できる可能性があると考え、本研究の着想に至った。

IL-33 は上皮細胞や繊維芽細胞など組織を形成する細胞に発現し、組織に感染が生じると放出され肥満細胞 Th2 細胞上の ST2L と結

合して Th2 タイプのサイトカイン産生を誘導する。IL-33 はアレルギー性鼻炎の発症また病態の維持に関与すると考えられる。しかし IL-33 産生自体の調節機構については明らかになってない。

SIRT1 蛋白はカロリー制限による寿命延長に本蛋白が関連する機序解明が進んでいる。現在のところ SIRT1 は神経変性疾患や前立腺癌細胞において細胞周期を停止させアポトーシスを誘導することが示されている。しかし、SIRT1 とアレルギー性疾患との関連について検討した研究は現在のところ報告されていない。SIRT1 以外のヒストン脱アセチル化酵素に関しては、喘息患者の T 細胞からの IL-5 産生がヒストンアセチル化酵素活性により調節されていることなどが報告され、アレルギー性疾患とヒストンのアセチル化との密接な関連が疑われている。

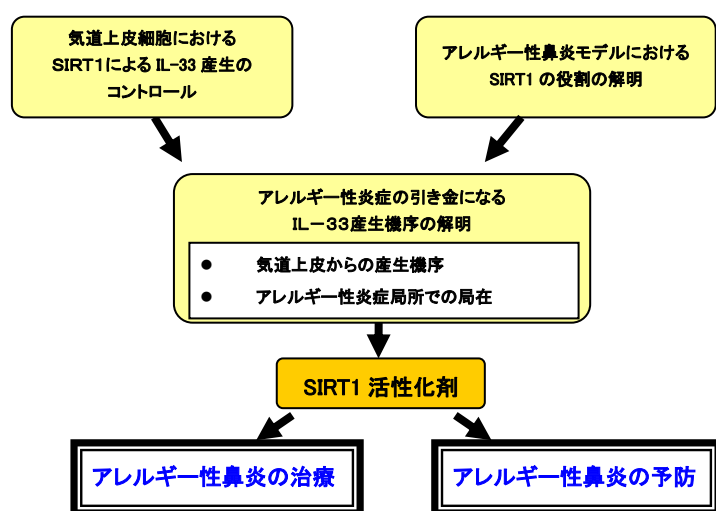


2. 研究の目的

アレルギー性疾患発症の引き金として注目されている IL-33 の産生にクロマチンの構造変化にて遺伝子の発現を抑制する SIRT1 蛋白が関与しているかを検討する。

アレルギー性疾患は様々なサイトカインが関与し病態を形成する。そのためひとつのサイトカインを抑えても疾患がコントロールできない。IL-33 は疾患発症の初期にかかわるのではないかと考えられ、予防、治療のターゲットとして注目されている。また SIRT1 は慢性炎症を引き起こすサイトカインの遺伝子発現をコントロールする蛋白であり、この蛋白をコントロールすることで、アレルギー性疾患の予防と治療をめざす。

今回の研究では、世界に先駆けて SIRT1 とアレルギー性疾患との関連を調べる。前述のように SIRT1 はさまざまな炎症性疾患の発症を抑制する可能性を秘めた蛋白質であるが、アレルギー性炎症にどのような影響を与えるのかわかっていない。本研究でアレルギー性鼻炎の発症に SIRT1 が関与することが証明でき、SIRT1 活性化剤により炎症が抑制できればアレルギー性鼻炎の発症予防につながる。増加の一途をたどるアレルギー性鼻炎の根本的治療につながる画期的な研究となる。



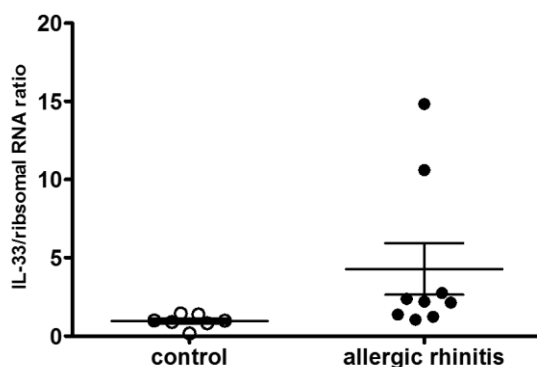
3. 研究の方法

手術時に摘出したアレルギー性鼻炎患者下甲介粘膜および肥厚性鼻炎患者下甲介粘膜を使用した。

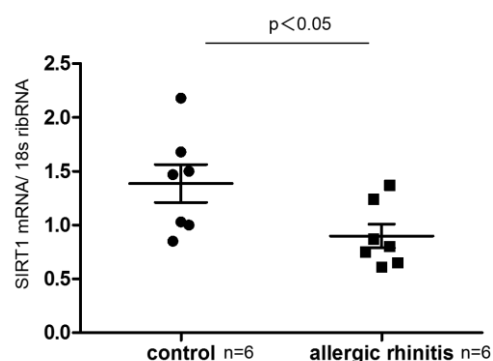
リアルタイム PCR 法にてそれぞれの下鼻甲介粘膜中の IL-33 量、および SIRT1 量を測定した。

4. 研究成果

アレルギー性鼻炎患者の下鼻甲介粘膜における IL-33 の発現量を検討した。コントロール群の下鼻甲介粘膜と比較すると、アレルギー性鼻炎患者の下鼻甲介粘膜においては、IL-33 の発現量が有意に亢進していることが、確認できた (下図)。



さらに同検体を用いて、SIRT1 の発現量を比較すると、SIRT1 の発現量はアレルギー性鼻炎炎症局所において有意に低下していることが、確認できた (下図)。



5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 2 件)

1. Nakamaru Y, Takagi D, Homma A, Hatakeyama S, and Fukuda S. Oxidative stress regulates IL-4 gene expression in mast cells through the reduction of histone deacetylase, Otolaryngol Head Neck Surg. 2015, Vol. 152(1) 48-52, (査読あり)
2. Nakamaru Y, Fujima N, Takagi D, Tsukahara A, Yoshida D, and Fukuda S. Prediction of the Attachment Site of Sinonasal Inverted Papillomas by Preoperative Imaging Ann Otol Rhinol Laryngol 2014; 123:468 - 474. (査読あり)

[学会発表] (計 1 件)

1. Yuji Nakamaru, Dai Takagi , and Satoshi Fukuda. Oxidative stress regulates IL-4 gene expression in mast cells through the reduction of histone deacetylase
AAO-HNSF Annual Meeting & OTO EXPO
2014. 9. 21-24, Orange County Convention Center (Orlando, USA)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

中丸 裕爾 (Nakamaru Yuji)
北海道大学・北海道大学病院・講師
研究者番号 : 20344509

(2) 研究分担者

なし