

平成 28 年 6 月 1 日現在

機関番号：15301

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2014～2015

課題番号：26670742

研究課題名(和文) 機能的免疫複合体による難治性上気道炎症性疾患に対する新規治療・予防法の探索

研究課題名(英文) Exploration of new treatment for intractable upper airway inflammatory diseases using functional immune complexes

研究代表者

岡野 光博 (Okano, Mitsuhiro)

岡山大学・医歯(薬)学総合研究科・准教授

研究者番号：60304359

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,700,000円

研究成果の概要(和文)：黄色ブドウ球菌の菌体成分であるプロテインA (SpA) はIgGなどの免疫グロブリンと結合、すなわち免疫複合体を形成することにより、IL-10産生などを介して2型炎症反応(IL-5やIL-13産生)を抑制することが明らかとなった。さらにSpA-IgG複合体は抗炎症作用を有する単球上の分子Xの発現を誘導した。分子Xのアンタゴニストは機能的SpA-IgG複合体による鼻茸細胞からのサイトカイン産生の抑制を解除した。以上より、機能的SpA-IgG複合体による炎症制御の作用メカニズムのひとつとして、分子Xの発現誘導を介した抗炎症作用が示唆された。

研究成果の概要(英文)：Functional immune complexes consisting of Staphylococcal protein A (SpA) from *S. aureus* and immunoglobulins regulate type 2 inflammatory reaction including IL-5 and IL-13 production via several mechanisms such as IL-10 release. In addition, SpA-IgG immune complexes induced an expression of anti-inflammatory molecule X on monocytes. An antagonist for molecule X reversed the inhibitory effect of SpA-IgG immune complexes on staphylococcal enterotoxin B-induced cytokine production by nasal polyp cells. These results suggest that the induction of molecule X is one of the major mechanisms how this functional immune complexes show anti-inflammatory effect on upper airway inflammation.

研究分野：耳鼻咽喉科学、臨床免疫学、アレルギー学

キーワード：黄色ブドウ球菌 プロテインA IgG IFN- IL-10 IL-5 単球 免疫複合体

1. 研究開始当初の背景

アレルギー性鼻炎や好酸球性副鼻腔炎は薬物療法や手術療法に抵抗する難治性炎症性疾患である。病態の解明に加えて根治的治療および予防法の開発が危急の課題となっている。我々は以前より鼻腔内常在菌である黄色ブドウ球菌の炎症調節作用について解析を進めていた(Okano et al. Journal of Allergy and Clinical Immunology 123: 868, 2009 など)。例えば、黄色ブドウ球菌の外毒素である トキシンは鼻茸細胞に働き、IL-5、IL-13 などの 2 型サイトカイン、IFN- などの 1 型サイトカイン、あるいは IL-10 などの制御性サイトカインの産生を誘導する。さらに IL-10 の産生不全が局所好酸球浸潤や 1 秒率の低下に関与することを示した(Okano M, et al. Allergology International 63: 563-573, 2014)。

本菌の細胞壁成分であるプロテイン A (SpA) は IgG などの グロブリンと複合体を形成する。我々は研究開始前に、SpA と IgG の免疫複合体がヒト単球に働き、抗炎症性サイトカインの代表である IL-10 産生を強力に誘導することを発見した。

2. 研究の目的

SpA-IgG の免疫複合体の免疫活性と難治性上気道炎症(好酸球性副鼻腔炎やアレルギー性鼻炎など)への制御作用を解析した。

3. 研究の方法

鼻茸細胞あるいは単球に SpA や SpA-IgG 複合体を添加し、サイトカイン産生や表面分子発現の変化を観察した。さらに鼻茸細胞を黄色ブドウ球菌エンテロトキシン B で刺激する際に SpA や SpA-IgG 複合体を添加し、サイトカイン産生の変化などについて解析した。花粉症患者由来末梢血単核細胞の抗原特異的な応答に対する機能的免疫複合体の制御作用についても検討した。

4. 研究成果

SpA は鼻茸細胞からの IL-10 産生および IL-13 産生を誘導した。鼻茸細胞からの SpA による IL-10 産生は主に付着細胞によってなされた。すなわち、鼻茸細胞の中の抗原提示細胞が SpA に反応し IL-10 を産生することが示唆された。さらに SpA-IgG 複合体は IL-10 産生を増強した。

SpA 自身の添加は黄色ブドウ球菌の外毒素であるエンテロトキシン B による鼻茸細胞からのサイトカイン産生(IL-5、IL-13、IFN-、IL-17A)の産生を有意には抑制しなかった。しかしながら、SpA-IgG 複合体はエンテロトキシン B による鼻茸細胞からのサイトカイン産生(IL-5、IL-13、IFN-、IL-17A)の産生を強力に抑制した。さらにこの抑制作用は抗 IL-10 抗体の添加では部分的にしか解除されなかったため、SpA-IgG 複合体による抗炎症作用は IL-10 産生誘導作用以外の作用も介している可能性が示唆された。

表面抗原の解析で、SpA-IgG 複合体は抗炎症作用を有する単球上の分子 X の発現を誘導した。分子 X のアンタゴニストは機能的 SpA-IgG 複合体による鼻茸細胞からのサイトカイン産生の抑制を解除した。以上より、機能的 SpA-IgG 複合体による炎症制御の作用メカニズムのひとつとして、分子 X の発現誘導を介した抗炎症作用が示唆された。

ヒト末梢血単核細胞の PPD および Cry j 1 に特異的なサイトカイン産生におよぼす機能的 SpA-IgG 複合体の効果については健常人およびスギ花粉症患者由来の末梢血単核細胞を抗原にて刺激し、IFN- および IL-5 産生を測定した。PPD 刺激に対する IFN- 産生は機能的 SpA-IgG 複合体の添加で有意に抑制された。一方、Cry j 1 刺激に対する IL-5 産生に対する機能的 SpA-IgG 複合体

の抑制作用は IFN- 産生に比べると弱い傾向にあった。

5 . 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 5 件)

Noyama Y, Okano M, Fujiwara T, Kariya S, Higaki T, Haruna T, Makihara S, Kanai K, Koyama T, Taniguchi M, Ishitoya J, Kanda A, Kobayashi Y, Asako M, Tomoda K, Nishizaki K. IL-22/IL-22R1 signaling regulates the pathophysiology of chronic rhinosinusitis with nasal polyps via alteration of MUC1 expression. Allergology International 有 2016 In press

Kanai K, Okano M, Fujiwara T, Kariya S, Haruna T, Omichi R, Makihara S, Hirata Y, Nishizaki K. Effect of prostaglandin D2 on VEGF release by nasal polyp fibroblasts. Allergology International 有 2016 In press DOI: 10.1016/j.alit.2016.03.003

Okano M, Fujiwara T, Kariya S, Higaki T, Makihara S, Haruna T, Noyama Y, Koyama T, Omichi R, Orita Y, Miki K, Kanai K, Nishizaki K. Regulatory effect of TLR3 signaling on staphylococcal enterotoxin-induced IL-5, IL-13, IL-17A and IFN- production in chronic rhinosinusitis with nasal polyps 有 vol.65 2016 pp.96-102

Kariya S, Okano M, Higaki T, Noyama Y, Haruna T, Nishizaki K. Pulmonary function in never-smoker patients with chronic rhinosinusitis. International Forum of Allergy and Rhinology 有 vol.5 2015 pp.990-995 DOI: 10.1002/alr.21628

Okano M, Fujiwara T, Kariya S, Haruna T, Higaki T, Noyama Y, Makihara S, Kanai K, Nishizaki K. Staphylococcal protein A-formulated immune complexes suppress enterotoxin-induced cellular responses in nasal polyps. Journal of Allergy and Clinical Immunology 有 vol.136 2015 pp.343-350

DOI: 10.1016/j.jaci.2014.10.058

[学会発表] (計 5 件)

Mitsuhiro Okano Staphylococcal protein A-formulated immune complexes suppress enterotoxin-induced cellular responses in nasal polyps International Symposium on Recent Advances in Rhinosinusitis and Nasal Polyposis 2015 年 10 月 23 日 パナマシティ (パナマ)

Mitsuhiro Okano, Takenori Haruna and Kengo Kanai. Crosstalk of Staphylococcus aureus-derived components and COX metabolism in the pathogenesis of CRS.

Rhinology Research Forum in Asia 2015 年 10 月 17 日 ソウル (韓国)

Mitsuhiro Okano Chronic rhinosinusitis and lung function World Congress of Rhinology 2015 年 4 月 30 日 サンパウロ (ブラジル)

Mitsuhiro Okano Staphylococcal protein A-formulated immune complexes suppress enterotoxin-induced cellular responses in nasal polyps Korean International Congress of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery 2015 年 4 月 24 日 ソウル (韓国)

Mitsuhiro Okano Staphylococcal protein A-formulated immune complexes suppress enterotoxin-induced cellular responses in nasal polyps Asian

Research Symposium in Rhinology 2015

年4月10日 ペキン(中国)

[図書](計2件)

岡野 光博、中山書店、今日の治療指針、
2016、2096

岡野 光博 他、中外医学社、EBM 耳鼻咽喉科・頭頸部外科の治療 2015-2016、2015、
687

[産業財産権]

出願状況(計1件)

名称：インターロイキン10産生促進剤

発明者：岡野光博、西崎和則、藤原田鶴子

権利者：岡山大学

種類：国際特許出願

番号：PCT/JP2014/73752号

出願年月日：2014年9月9日

国内外の別：外国

6. 研究組織

(1) 研究代表者

岡野 光博 (OKANO, MITSUHIRO)

岡山大学・大学院医歯薬学総合研究科・
准教授

研究者番号：60304359