

平成 21 年 5 月 12 日現在

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2007～2008

課題番号：19591956

研究課題名（和文）

上気道好酸球増多性疾患へのNKT細胞免疫系の関与と治療へのアプローチ

研究課題名（英文）

Role of NKT cells in the eosinophilic diseases in upper respiratory tract and approach for a new treatment.

研究代表者

氏名（ローマ字）：岡本 美孝（OKAMOTO YOSHITAKA）

所属機関・部局・職：千葉大学・大学院医学研究院・教授

研究者番号：40169157

研究成果の概要：

上気道好酸球増多性疾患の代表の一つである好酸球性副鼻腔炎、粘膜、ならびに従来から日本に多い好中球浸潤型副鼻腔炎粘膜、さらに重症通年性アレルギー性鼻炎粘膜中に浸潤するNKT細胞、Th1細胞、Th2細胞、および各種サイトカインの発現を検討したところ、Th1サイトカイン、Th1細胞数についてはいずれの疾患も差がなかったが、Th2サイトカイン、Th2細胞はアレルギー性鼻炎と好酸球性副鼻腔炎局所で好中球浸潤型副鼻腔炎粘膜に比較して増加がみられた。一方、好酸球性副鼻腔炎粘膜にNatural Killer (NK) T細胞の浸潤が高率に認められ、病態への関与が示された。他方、型アレルギー疾患へのNKT細胞の関与は明らかではなかった。

交付額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	2,500,000	750,000	3,250,000
2008年度	600,000	180,000	780,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,100,000	930,000	4,030,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科薬臨床医学・耳鼻咽喉学

キーワード：好酸球性副鼻腔炎、NKT細胞、Th2サイトカイン、Th2細胞、アレルギー性鼻炎

1. 研究開始当初の背景

(1)近年、好酸球性副鼻腔炎や好酸球性中耳炎など上気道局所に著しい好酸球浸潤を認める疾患の増加が報告されている。いずれも難治性、易再発性であり、病態も明らかにな

っていない上気道好酸球増多性疾患の代表の一つである好酸球性副鼻腔炎は、副鼻腔粘膜に多数の好酸球浸潤を伴い、両側多発性鼻ポリープ、喘息、高度嗅覚障害を高率に合併し、保存的治療に抵抗し、手術に対しても易

再発性を示す。好酸球性中耳炎も 20% ~ 40% に合併する。

(2)好酸球性副鼻腔炎の病態は不明で、同様に好酸球浸潤が著しいアレルギー性鼻炎とは異なり 型アレルギー疾患ではない。

(3)T 細胞と NK 細胞のいずれの受容体を有する Natural Killer(NK) T細胞は、近年、T細胞、B細胞、NK細胞に次ぐ第4のリンパ球として発現されたが、自然免疫系に大きな役割を果たす NKT 細胞がアトピー型、非アトピー型喘息での関与が注目されている。

2. 研究の目的

(1)上気道好酸球増多性疾患への NKT 細胞免疫系の関与を明らかにするために、病変局所に浸潤する NKT 細胞の検出、Th1 細胞、Th2 細胞浸潤の特徴を明らかにする。

(2) NKT 細胞の局所での活性化物質を明らかにする。

(3)マウスを用いた動物実験により、病態の解明を試みる。

3. 研究の方法

(1)研究対象とした好酸球性副鼻腔炎患者の定義として、両側鼻内に多発性ポリープを認め、副鼻腔組織中に400倍視野で好酸球を120個以上認め、血中好酸球数が400個以上/ μ l、CT 検査にて両側篩骨洞中心に強い陰影を副鼻腔に認める症例とした。

好酸球性副鼻腔炎ならびに、好中球浸潤性副鼻腔炎患者より手術で摂取した副鼻腔炎粘膜組織中の各種サイトカインの発現、Th1細胞、Th2細胞ならびにNKT細胞浸潤についてフローサイトメトリー、PCR法にて行う。



(2)比較して重症通年性アレルギー性鼻炎患者鼻粘膜組織についても同様な検討を行う。

(3)粘膜組織中の NKT 細胞の検出を免疫染色、in situ hybridizationにて行う。

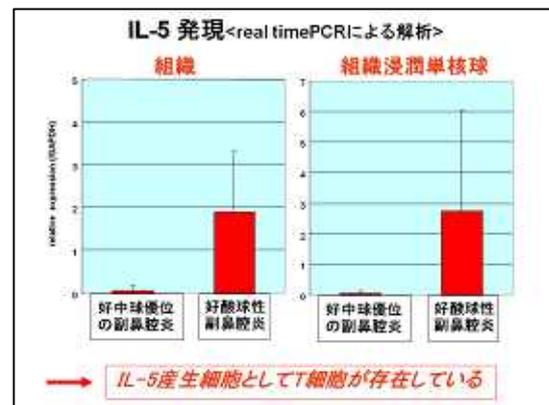
(4)病変局所粘膜浸潤リンパ球をガラクトシルセラミドならびに真菌抗原にて in vitro で刺激を行い、サイトカイン産生を明らかにする。

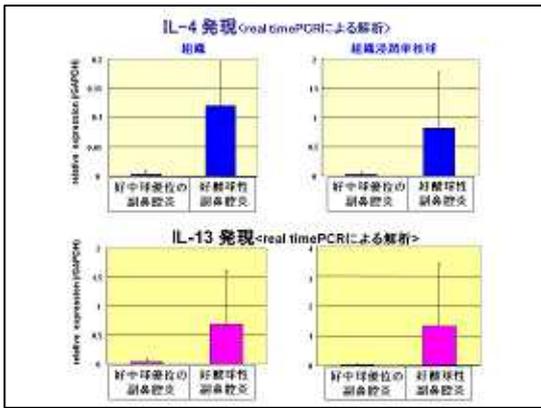
(5) ガラクトシルセラミドのアレルギー性鼻炎モデルマウスへの上気道粘膜投与による影響を明らかにする。

4. 研究成果

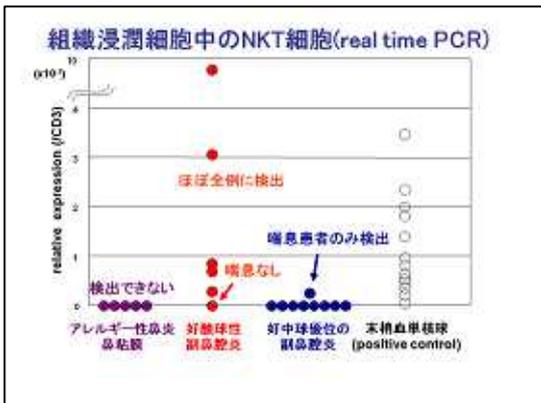
(1)上気道好酸球増多性疾患の病態を明らかにするために、その代表的疾患の1つである好酸球性副鼻腔炎、アレルギー性鼻炎、従来型の好中球浸潤優位型慢性副鼻腔炎患者より採取した副鼻腔粘膜(鼻ポリープ)、鼻粘膜中の各種サイトカイン発現、T細胞浸潤について検討を行った。

(2)好酸球性副鼻腔炎患者、好中球浸潤性副鼻腔炎患者、通年性アレルギー性鼻炎患者の病変局所粘膜に浸潤する Th1 細胞、Th2 細胞の全リンパ球に占める割合は、Th1 細胞についてはいずれの疾患でも差がなく、Th2 細胞は好酸球性副鼻腔炎、アレルギー性鼻炎で高値を示した。





(3)好酸球性副鼻腔炎粘膜では喘息非合併の1例を除いて、高率にNKT細胞が検出されたが、好中球浸潤型副鼻腔炎粘膜では、喘息合併の1例を除いて、アレルギー性鼻炎鼻粘膜では前例が検出されなかった。

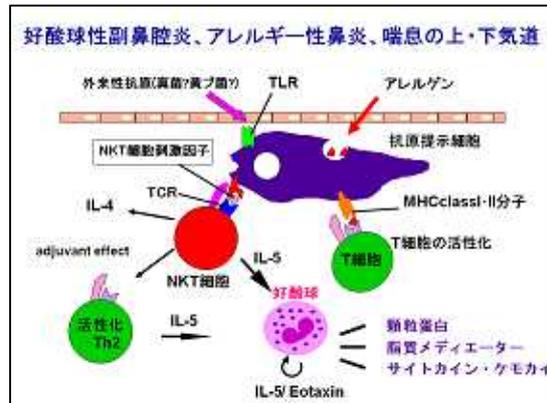


(4)アレルギー性鼻炎モデルマウスでの検討でも、ガラクトシルセラミドの投与は血中IgEの増加は誘導せず、また好酸球増加も明らかではなかった。NKT細胞の関与は不明であった。

(5)局所でのNKT細胞の活性化物質は明らかではなかった。

(6)以上の結果は、NKT細胞免疫系の好酸球性副鼻腔炎の病態への関与を強く示唆するものであり、一方、型アレルギー疾患への関与については支持するものではなかった。

(7)難治性でかつ病態が不明な好酸球性副鼻腔炎を代表とする上気道好酸球増多性疾患の代表として好酸球副鼻腔にNKT細胞免疫系の関与を認めたことは、今後の病態解明や治療法への展開に意義があり、研究内容は「Allergy」誌に受理され、評価を得た。しかし、NKT細胞の内因性活性化物質は明らかに出来なかった。今後、NKT細胞の活性化物質を明らかにすることで、治療への応用も期待される。



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3件)

Okamoto Y, Horiguchi S, Yamamoto H, Yonekura S, Hanazawa T. Present situation of cedar pollinosis in Japan and its immune responses. Allergy International. in press.

岡本美孝. 気管食道科からみた one airway, one disease. 気管食道科学会会報 60.153-154, 2009

Yamamoto H, Okamoto Y, Horiguchi S,
Kunii N, Yonekura S, Nakayama T.
Detection of natural killer T cells in the
sinus mucosa from asthmatics with chronic
sinusitis. Allergy 62:1451-1455,2007

〔学会発表〕(計3件)

岡本美孝, 気管食道科と one airway, one
disease, 第 60 回日本気管食道科学会総
会, 2008 年 11 月 4 日, 熊本市

山本陸三朗・堀口茂俊・岡本美孝・慢性副
鼻腔炎の病態形成に及ぼす喘息合併の意義,
第 57 回日本アレルギー学会秋季学術大
会, 2007 年 11 月 1 日, 横浜市

Okamoto Y. Allergic rhinitis in Japan
and it s immune responses, 第 57 回日本ア
レルギー学会秋季学術大会プレコンgres
カンファランス, 2007 年 10 月 31 日, 横浜市

6. 研究組織

(1) 研究代表者

岡本 美孝 (OKAMOTO YOSHITAKA)
千葉大学・大学院医学研究院・教授
研究者番号：40169157

(2) 研究分担者

(3) 連携研究者

堀口 茂俊 (HORIGUCHI SHIGETOSHI)
千葉大学・大学院医学研究院・講師
研究者番号：30293468

花澤 豊行 (HANAZAWA TOYOYUKI)
千葉大学・大学院医学研究院・准教授
研究者番号：90272327