

令和 2 年 6 月 9 日現在

機関番号：14202

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K11358

研究課題名(和文)好酸球性副鼻腔炎における好中球エラスターゼと内因性阻害因子elafinの役割

研究課題名(英文) Role of neutrophil elastase and the endogenous inhibitor elafin in eosinophilic sinusitis

研究代表者

神前 英明 (Hideaki, Kouzaki)

滋賀医科大学・医学部・講師

研究者番号：10402710

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：好酸球性副鼻腔炎の上皮細胞では、好中球エラスターゼを抑制する内因性プロテアーゼであるelafinの発現低下が認められた。また、好中球エラスターゼそのものの刺激でもIL-33が誘導されることがわかった。好中球エラスターゼによりfull-length IL-33は切断され、切断された生物活性は、recombinant IL-33より強い2型炎症を惹起することが分かった。elafinによる好中球エラスターゼの抑制機構の破綻が好酸球性副鼻腔炎の悪化に関与しているかもしれない。

研究成果の学術的意義や社会的意義

好酸球性副鼻腔炎は難治性疾患であり、ステロイド治療以外の新たな治療が模索されている。本研究では、好中球エラスターゼに着目し、その抑制機能の破綻が好酸球性副鼻腔炎の悪化因子になっていることが推定される実験結果が認められた。

研究成果の概要(英文)：In the epithelial cells of eosinophilic sinusitis, the expression of elafin, an endogenous protease that suppresses neutrophil elastase, was decreased. Moreover, we found that IL-33 was also induced by stimulation of neutrophil elastase itself. Full-length IL-33 was cleaved by neutrophil elastase, and the cleaved biological activity was found to cause stronger type 2 inflammation than recombinant IL-33. Failure of elafin's suppression mechanism of neutrophil elastase may contribute to the exacerbation of eosinophilic sinusitis.

研究分野：耳鼻咽喉科

キーワード：好酸球性副鼻腔炎 エラスターゼ IL-33

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平成 27 年に指定難病にされた疾患である。難治性の好酸球性炎症をきたし、気管支喘息を合併することも多く、鼻茸を有し手術を行っても再発率が高い特徴をもつ。また、経口や点鼻ステロイドの投与が治療として一般的であるが、実際にはステロイド治療にも効果が乏しい症例が存在する。以前からステロイド抵抗性の難治性気管支喘息の病態形成には好中球性炎症が関わっていることが広く知られている。しかし、これまでに好酸球性副鼻腔炎における難治化因子として、好中球の関与を検討した報告はない。

申請者は好酸球性副鼻腔炎の上皮細胞では Th2 タイプの炎症を誘導する IL-33 が上皮細胞に豊富に含有しており (kouzaki, JICR, 2016) 気管支喘息においてはステロイド抵抗性の因子として IL-33 が関わっていることも示されている (Kabata H, Nat commun, 2013)。また、好酸球性副鼻腔炎の鼻茸中には好中球エラストラーゼが豊富に含まれており (Tieu DD, J Allergy Clin Immunol, 2010) 好中球エラストラーゼによって切断された IL-33 はより強い TH2 型炎症を誘導することが示されている (Lefrançais E, Proc Natl Acad Sci U S A, 2012)。さらに、申請者は予備実験において、好酸球性副鼻腔炎の鼻粘膜上皮細胞では、好中球エラストラーゼに対して特異的拮抗作用を有する、内因性プロテアーゼインヒビター (Elafin) の発現が低下していることも確認している。

これらのことから、ステロイド抵抗性の難治性病態を呈する気管支喘息や好酸球性副鼻腔炎では、好中球性炎症がその病態に関わっていて、好中球エラストラーゼによって切断された IL-33 によってより強い Th2 型炎症が引き起こされ、さらに、内因性プロテアーゼインヒビター (Elafin) の発現低下が病態を悪化させている可能性が考えられる。実際に、好酸球性副鼻腔炎の鼻粘膜には好酸球とともに多数の好中球浸潤が認められている。本研究では、好中球エラストラーゼと IL-33、さらに内因性プロテアーゼインヒビターである Elafin の役割に注目して、好酸球性副鼻腔炎の病態を明らかにし、新しい観点から適切な薬物療法が乏しい難治性疾患に対する新たな治療手段の開発を目指している

2. 研究の目的

好酸球性副鼻腔炎は難治性上気道炎症であり、手術を行っても再発を起こしやすく、現在、ステロイドが最も有効な治療法である。しかし、好酸球性副鼻腔炎の中でも、ステロイド治療に抵抗する例がみられる。また、好酸球副鼻腔炎に合併することが多い気管支喘息の難治化因子として好中球エラストラーゼの関与が示唆されている。

本研究の目的は、好酸球性副鼻腔炎における好中球エラストラーゼとそれに対応する内因性プロテアーゼインヒビターである Elafin を相互作用の面から明らかにすることである。好中球エラストラーゼや Elafin の病態における役割が分かれば、新たな方向での治療を模索することができる。

3. 研究の方法

手術時に採取した鼻茸や鼻副鼻腔粘膜を用いて、鼻副鼻腔疾患における好中球エラストラーゼや Elafin の発現ならびに好中球エラストラーゼの IL-33 への作用について調べる。

- 1) 手術時に採取した鼻茸、鼻副鼻腔粘膜中の好中球エラストラーゼ含有量を ELISA 法にて測定する。組織中の IL-33 の分子量はウエスタンブロットで測定し、好中球エラストラーゼによる切断された分子量が調べる。
- 2) リコンビナント IL-33 を用い、ホモジネートした鼻粘膜組織による IL-33 切断および

Elafinによる切断抑制の有無をウエスタンブロットで測定する。

- 3) 手術時に採取した鼻粘膜上皮細胞中の Elafin について非好酸球性副鼻腔炎・好酸球性副鼻腔炎などの疾患特異的な変化を免疫組織化学、Real-time PCR、ELISA 法にて測定する。
- 4) 鼻粘膜上皮の培養細胞を利用して Elafin による好中球エラスターゼ抑制作用 (IL-33 産生抑制作用) について検討する。

4. 研究成果

好酸球性副鼻腔炎の上皮細胞では、好中球エラスターゼを抑制する内因性プロテアーゼである elafin の発現低下が認められた。また、好中球エラスターゼそのものの刺激でも IL-33 が誘導されることがわかった。好中球エラスターゼにより full-length IL-33 は切断され、切断された生物活性は、recombinant IL-33 より強い 2 型炎症を惹起することが分かった。elafin による好中球エラスターゼの抑制機構の破綻が好酸球性副鼻腔炎の悪化に関与しているかもしれない。

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 |
|--|---------------------------|-----------------------|----|
|--|---------------------------|-----------------------|----|