

令和 3 年 5 月 30 日現在

機関番号：15301

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2020

課題番号：18K16891

研究課題名（和文）アスピリン不耐症に合併する好酸球性副鼻腔炎におけるIL-22の制御機構の解析

研究課題名（英文）Analysis of the IL-22 regulation in Eosinophilic Rhinosinusitis with aspirin intolerance

研究代表者

檜垣 貴哉（Higaki, Takaya）

岡山大学・大学病院・助教

研究者番号：30587407

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 1,600,000円

研究成果の概要（和文）：好酸球性副鼻腔炎は難治性の副鼻腔炎である。多くのサイトカインが複雑なネットワークを形成し病態に関わっている。IL-22は比較的最近注目されるようになったサイトカインであるが、好酸球性副鼻腔炎においてどのような役割を持っているのか詳細が未明である。本研究においては、好酸球性副鼻腔炎の病態において、IL-22がどのような役割を持っているのか特にアスピリン不耐を持つ場合に注目して解析した。その結果、IL-22自体は炎症を抑制するものの、アスピリン不耐が合併する場合、IL-22は受容体発現が低下し炎症抑制作用が低下することが明らかになった。

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、難治性の副鼻腔炎であり手術やステロイド薬の投与を中心とした治療法では十分な制御が出来ない場合もあり、病態の解明と治療法の開発が求められている。今回の研究成果は、IL-22が好酸球性副鼻腔炎において制御的な役割を持つ一方で、その受容体の発現が低下することでIL-22の制御作用が低下し、好酸球性副鼻腔炎の増悪へとつながる可能性を示唆している。この研究結果は、IL-22をターゲットとした好酸球性副鼻腔炎の治療の可能性について示唆するものとなる。今後、IL-22の受容体発現のメカニズムの解明を進めることで、新たな治療法へとつながることが期待される。

研究成果の概要（英文）：Eosinophilic rhinosinusitis is refractory. Many cytokines form complicated networks and associated with clinical condition. IL-22 is cytokine which came to attract attention relatively recently, but the details are still unknown about what kind of role IL-22 has in the pathogenesis of eosinophilic rhinosinusitis. We focused on the role of IL-22 in eosinophilic rhinosinusitis. We examined in particular how IL-22 act in patients with sinusitis with aspirin intolerance. As a result, IL-22 inhibited eosinophilic inflammation, but it was found that IL-22 receptor expression decreased in the patients of the aspirin intolerance. Our result indicate that the decrease of IL-22 receptor attenuates anti-inflammatory effect of IL-22.

研究分野：鼻科学

キーワード：好酸球性副鼻腔炎 IL-22 好酸球 慢性副鼻腔炎

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、近年増加している難治性・再発性の副鼻腔炎である。手術やステロイド薬の内服を中心とした治療が行われているが、しばしば難渋し、大きな問題となっている。好酸球性副鼻腔炎の病態においては各種サイトカインの関与が知られている。IL-4,5 や IL-13 等のいわゆる 2 型サイトカインが好酸球性炎症を促進する一方で、IL-10,TGF- β のように炎症を抑制する制御的な作用を示すサイトカインもある。これらのサイトカインの複雑なネットワークにより病態を形成していると考えられる。IL-22 は比較的最近注目されるようになったサイトカインで有り、好酸球性副鼻腔炎の病態にも関与していると考えられるが、炎症促進的に作用するのか、制御的な作用を持つのか解明されていなかった。

2. 研究の目的

本研究においては、好酸球性副鼻腔炎の病態における IL-22 の役割と、その制御作用について説明することを目的とした。また、好酸球性副鼻腔炎においてはアスピリン不耐を合併する症例においてより重症である事が多いことが知られているが、IL-22 がその重症化に関わっているかどうかを明らかにすることも目的としている。

3. 研究の方法

本研究においては、主に副鼻腔炎手術において得られる鼻茸を検体として用いた。副鼻腔炎の鼻茸において IL-22 及び、IL-22 受容体が発現していることはこれまでの研究で明らかにしているため、これらの mRNA を RT-PCR により解析した。対象を、喘息の有無、アスピリン不耐の有無に分けて解析を行った。また、副鼻腔炎症例について副鼻腔炎のタイプごとに解析を行った。さらに、IL-22 受容体発現が制御されているメカニズムを解析するため、細胞株を用いた刺激培養実験も行った。

4. 研究成果

本研究と、これまでの先行研究において、慢性副鼻腔炎において IL-22 と IL-22 受容体の発現が見られることが明らかになった。IL-22 が慢性フクビクエンの特に好酸球性副鼻腔炎に関与するのかどうかについて検討した。

本邦における好酸球性副鼻腔炎診断基準である JESREC study の基準を用いて、対象症例を好酸球性副鼻腔炎と非好酸球性副鼻腔炎に分類した。それぞれの群の、IL-22 と IL-22 受容体の mRNA 発現について比較検討した。IL-22 については 2 群の間に差は認めなかったが、IL-22 受容体については好酸球性副鼻腔炎の群で発現が低下する傾向を示した。このことは、好酸球性副鼻腔炎の病態においては IL-22 の作用が受容体発現の低下により減弱していることを示唆していると考えられた。好酸球性副鼻腔炎は一般に非好酸球性副鼻腔炎に比べて重症・難治性であり、IL-22 の炎症抑制作用が、受容体の減少により発揮されない状態となったと推測することが出来る。さらに、好酸球性副鼻腔炎の重症度により好酸球性副鼻腔炎群を分別し、比較した。受容体発現については重症度による発現の差は見られなかった。IL-22 自体は重症の好酸球性副鼻腔炎ではより多く発現する傾向はあり、好酸球性炎症を制御するために発現するものの、好酸球性副鼻腔炎では全体に受容体発現が低いため効果を発揮できないものと推測された。

さらに、IL-22 と IL-22 受容体発現の制御について解析を進めるために、気管支喘息及びアスピリン不耐症の有無について症例を分類し、比較検討した。まず気管支喘息の有無について検討したところ、気管支喘息を合併している群では IL-22 の発現が喘息非合併例に比べて高かった。IL-22 受容体の発現については差がなかった。一方でアスピリン不耐について同様の検討を行った。その結果、アスピリン不耐症の有無は IL-22 の mRNA 発現量には影響しなかったものの、IL-22 受容体については mRNA の発現が強く抑制された。

好酸球性副鼻腔炎と診断されている症例において、気管支喘息やアスピリン不耐症を合併する場合は中等症以上に分類されるなど、重症化に関わる因子である。特にアスピリン不耐症の症例は臨床的に重症となる場合が多い。好酸球性副鼻腔炎で最重症とも言える症例において、IL-22 受容体の発現が有意に低下していることは非常に興味深く、受容体発現低下が IL-22 の作用を減弱することで、好酸球性副鼻腔炎の増悪につながっていることが推測される結果であった。

IL-22 mRNA の発現の制御機構についても検討した。我々はこれまで好酸球性炎症の病態におけるプロスタグランジンの代謝について解析を行ってきたが、IL-22 についてもプロスタグランジンの代謝の影響を受けるのかどうか検討した。鼻茸を各種酵素処理にて分離した細胞とし、COX 阻害薬であるジクロフェナクを添加して培養すると IL-22 の産生が低下した。一方で好酸球性炎症に対して制御的な作用を持つ PGE2 を添加して培養すると IL-22 の産生が増強した。この結果は IL-22 の産生制御は好酸球性炎症に対して抑制的に作用する他のサイトカインと類似していることを示している。

IL-22 受容体の発現減少が IL-22 の作用減弱に関わっている可能性をのべたが、IL-22 受容体の発現をどのような因子が制御するのかについて検討する必要がある。好酸球性炎症についても各種微生物のコンポーネントが関わっている。そこで、自然免疫系で微生物のコンポーネントの認識に重要な役割を果たす Toll 様受容体 (TLR) のリガンドを用いて検討した。上皮系の細胞株

である Beas-2B 細胞に各種 TLR のリガンドを添加して培養し、IL-22 受容体 mRNA の発現について評価した。その結果 TLR 3 のリガンドである Poly (I:C) の刺激が IL-22 受容体の mRNA 発現を誘導することが明らかになった。好酸球性炎症の病態にも微生物の刺激は大きな影響を与えているが、今回の Poly (I:C) が受容体発現を誘導する結果についてはその病的な意義がまだ不明である。今後検討を重ね、詳細な機序についての解明を進めていく予定である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Takaya Higaki, Mitsuhiro Okano, Minoru Noda, Shin Kariya, Takahisa Koyama, Kazunori Nishizaki
2. 発表標題 Involvement of IL-22 and IL-22 receptor signaling to the eosinophilic inflammation of chronic rhinosinusitis
3. 学会等名 CEORL-HNS 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 檜垣貴哉
2. 発表標題 IL-22、IL-22受容体の好酸球性副鼻腔炎病態への関与について
3. 学会等名 第57回 日本鼻科学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 檜垣貴哉、岡野光博、野田実里、春名威範、假谷伸、西崎和則
2. 発表標題 好酸球性上気道炎症におけるIL-22およびIL-22受容体発現の制御作用についての解析
3. 学会等名 第37回 日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会
4. 発表年 2019年

〔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
---------	---------