

令和 5 年 5 月 29 日現在

機関番号：32666

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2022

課題番号：19K18820

研究課題名(和文) アレルギー性鼻炎患者におけるRORaを介する制御性T細胞の機能解明

研究課題名(英文) A role of RORa in regulatory T cells with allergic rhinitis

研究代表者

細矢 慶 (Hosoya, Kei)

日本医科大学・医学部・助教

研究者番号：20557508

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：アレルギー性鼻炎患者は日本では50%近く罹患率があり、新たな治療法の確立が急務である。アレルギー性鼻炎の原因遺伝子としてRORA (RAR Related Orphan Receptor A)に着目した。手術で採取された下鼻甲介の粘膜を用いて、粘膜中のRORA、Type 2炎症に重要な役割をするサイトカインIL-4、IL-13を測定した。アレルギー性鼻炎患者と非アレルギー性鼻炎患者から採取したサンプルを比較すると、アレルギー性鼻炎患者でIL-4は有意に上昇が認められた。しかし、RORA、IL-13に関しては、アレルギー性鼻炎患者で高い傾向にあったが、有意差は認めなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

アレルギー疾患の発症にはゲノムワイド関連研究などから遺伝子異常が指摘されている。アレルギー性鼻炎においても41の原因遺伝子が報告されており、RORAはその1つである。本研究では、アレルギー性鼻炎患者と非アレルギー性鼻炎患者でRORAの発現に有意差は認めなかった。非アレルギー性鼻炎と診断した中に局所でアレルギー反応を起こすLocal allergic rhinitisが含まれている可能性があり、Local allergic rhinitisの適切な診断について今後の検討が必要である。

研究成果の概要(英文)：Allergic rhinitis has an incidence of nearly 50% in Japan, and there is an urgent need to establish new treatment methods. We focused on RORA (RAR Related Orphan Receptor A) as a causative gene of allergic rhinitis. Using mucosa of the inferior nasal turbinate collected during surgery, we measured RORA in the mucosa and cytokines IL-4 and IL-13, which play an important role in Type 2 inflammation. Comparing samples collected from allergic and non-allergic rhinitis patients, IL-4 was significantly elevated in allergic rhinitis patients. However, for RORA and IL-13, there was a trend toward higher levels in allergic rhinitis patients, but there is no significant difference between two groups.

研究分野：アレルギー性鼻炎

キーワード：アレルギー性鼻炎 RORA

1. 研究開始当初の背景

アレルギー性鼻炎患者は年々増加している。特に小児の有病率が増加しており、近年ではおよそ 50%の罹患率を有し、国民病と呼ばれている。アレルギー性鼻炎の代表的な症状である鼻水、鼻閉、くしゃみ症状は、労働生産性、睡眠や生活の質に影響を与え、日本の医療経済を圧迫しうることを示唆されている。アレルギー性鼻炎は獲得免疫および自然免疫経路で Type 2 炎症が好塩基球や肥満細胞を刺激し、それらが脱顆粒することで貯蔵していたヒスタミンなどを放出し、鼻水、鼻閉、くしゃみを誘発する。一般的な治療法である抗ヒスタミン薬による薬物療法では、ヒスタミンを抑えることが主で、炎症の発端となっている Type 2 炎症自体を抑制するようには機能しない。制御性 T 細胞に働きかけて Type 2 炎症自体を抑制する方向に促す治療として、免疫療法があげられる。これまでの皮下注射によるものから、スギとダニに関しては舌下錠が近年発売された。舌下錠による免疫療法では、皮下免疫療法と比べると効果はやや弱いものの、自宅で自分で実施できるため簡便性が向上し、さらに重篤な合併症の発生率が低いことから、より多くの患者が使用するようになった。しかしながら、治療効果が出現するのには年単位の治療が必要であること、さらに治療効果があらわれない患者が 10-20%いることが問題で、Type 2 炎症に働きかけるような新しい薬が求められているのが現状である。

アレルギー疾患の発症にはゲノムワイド関連研究などから遺伝子異常の関与が指摘されている。アレルギー性鼻炎に関わる遺伝子の 1 つとして、核内ホルモン受容体スーパーファミリー-RORA (RAR Related Orphan Receptor A) が指摘されているが、まだその役割は不明である。

2. 研究の目的

RORA はアトピー性皮膚炎のモデルマウスにおいて、2 型自然リンパ球 ILC 2 (Group 2 innate lymphoid cell) および Type 2 炎症に関与することや、制御性 T 細胞におけるエピジェネティックの研究からはマウスの皮膚での発現がリンパ節よりも有意に多かったと報告されている。今回、我々の施設でアレルギー性鼻炎もしくは肥厚性鼻炎に対して下鼻甲介手術を行った症例を対象に下鼻甲介粘膜の RORA の発現や Type 2 炎症に関するサイトカインについて検討を行った。

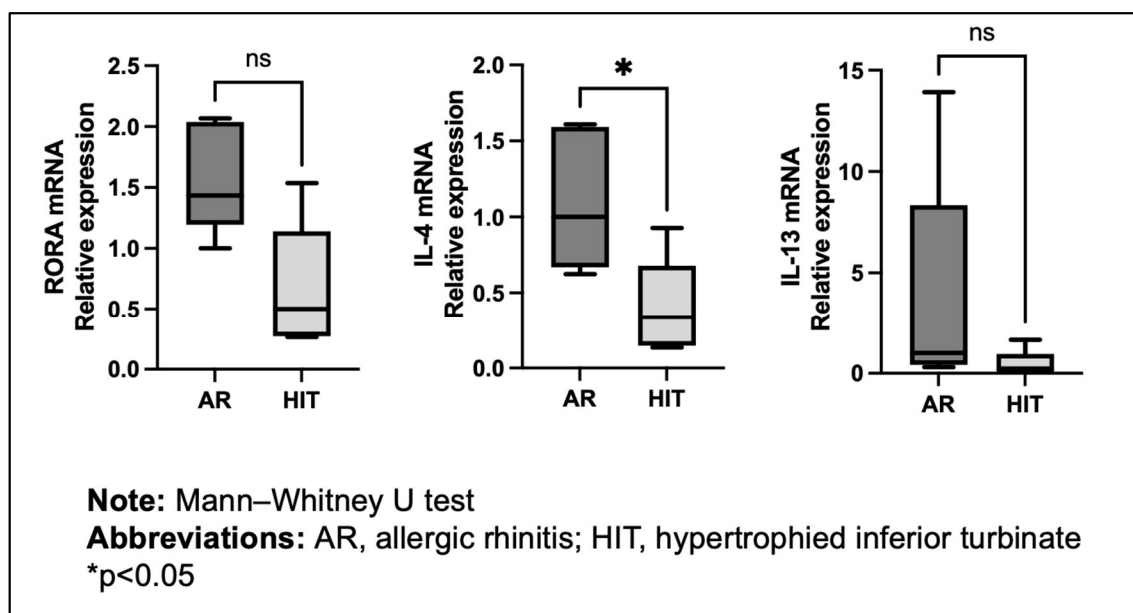
3. 研究の方法

手術中に下鼻甲介の粘膜を採取し、保存液 RNase に入れ -20 度に保存した。RNA 精製、逆転写、リアルタイム PCR にて RORA、サイトカイン IL-4、IL-13 を測定した。アレルギー性鼻炎の診断は、鼻アレルギー診療ガイドライン 2020 年版に基づいて行い、アレルギー

性鼻炎(AR, allergic rhinitis)と非アレルギー性鼻炎 (HIT, hypertrophied inferior turbinate) に分類し、比較検討を行った。

4. 研究成果

アレルギー性鼻炎患者と非アレルギー性鼻炎患者から採取した下鼻甲介粘膜サンプルの比較を行うと、アレルギー性鼻炎患者において IL-4 の有意な上昇が認められた。しかし、RORA、IL-13 に関しては、アレルギー性鼻炎患者で高い傾向にあったが、有意差は認めなかった。



非アレルギー性鼻炎患者で RORA が高値であった症例は、抗原特異的 IgE は陰性であるものの局所でアレルギー反応を起こす Local allergic rhinitis であった可能性や、気管支喘息やアトピー性皮膚炎の原因遺伝子としても RORA は報告されているため、他のアレルギー疾患の影響を受けている可能性もある。現状では、Local allergic rhinitis の診断基準が確立されておらず非アレルギー性鼻炎に含まれてしまうという問題点がある。今後は、今回得た結果をもとに Local allergic rhinitis と診断した患者に RORA を調べることで診断基準の作成や、他科と連携して全身のアレルギー診療を行っていきたい。

引用文献

1. 鼻アレルギー診療ガイドライン 2020 年版
2. Waage J, Standl M, Curtin JA, et al. Genome-wide association and HLA fine-mapping studies identify risk loci and genetic pathways underlying allergic rhinitis. Nat Genet. 2018;50(8):1072–80.

3. Malhotra N, Leyva-Castillo JM, Jadhav U, et al. ROR γ -expressing T regulatory cells restrain allergic skin inflammation. *Sci Immunol* [Internet]. 2018;3(21).
4. Delacher M, Imbusch CD, Weichenhan D, et al. Genome-wide DNA-methylation landscape defines specialization of regulatory T cells in tissues. *Nat Immunol*. 2017;18(10):1160–72.
5. Dretzke J, Meadows A, Novielli N, Huissoon A, Fry-Smith A, Meads C. Subcutaneous and sublingual immunotherapy for seasonal allergic rhinitis: a systematic review and indirect comparison. *J Allergy Clin Immunol*. 2013 ;131(5):1361–6.
6. Ishida M, Matsune S, Wakayama N, et al. Possibility of Local Allergic Rhinitis in Japan. *Am J Rhinol Allergy*. 2020;34(1):26–34.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 細矢慶	4. 巻 6
2. 論文標題 アレルギー疾患に対するRORaの機能	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 アレルギーの臨床	6. 最初と最後の頁 541-544
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 細矢慶	4. 巻 3
2. 論文標題 ROR を介したアレルギー疾患に対する病態解明のアプローチ	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 アレルギーの臨床	6. 最初と最後の頁 221-224
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hosoya K , Komachi T, Masaki K , et al.	4. 巻 17
2. 論文標題 Barrier Factors of Adherence to Dupilumab Self-Injection for Severe Allergic Disease: A Non-Interventional Open-Label Study	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Barrier Factors of Adherence to Dupilumab Self-Injection for Severe Allergic Disease: A Non-Interventional Open-Label Study	6. 最初と最後の頁 861-872
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.2147/PPA.S389865	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計1件

1. 著者名 細矢慶（分担図書）	4. 発行年 2021年
2. 出版社 クリニコ出版	5. 総ページ数 263
3. 書名 アレルギー性鼻炎に対する外科的治療の可能性と限界	

〔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
---------	---------