

令和 5 年 5 月 28 日現在

機関番号：32610

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20K09720

研究課題名(和文) Neuromedin Uのアレルギー性鼻炎の病態への関与と画期的な創薬への解析

研究課題名(英文) Involvement of Neuromedin U in the pathogenesis of allergic rhinitis and analysis for innovative drug discovery.

研究代表者

横井 秀格 (Yokoi, Hidenori)

杏林大学・医学部・教授

研究者番号：80317487

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)： Neuromedin Uのアレルギー性鼻炎(AR)の病態への関与をARモデルマウスを用いて検討した。結果、ARモデルマウスにおいてRT-PCR及びタンパクレベルでの局在(免疫染色)において Neuromedin-U (NMU)の発現が確認されたが、予想に反してNMU receptor 1,-2, 及びNMUが作用する可能性がある Mrgprx-1,-2も検出出来なかった。しかし、ARモデルマウスのOVAによる感作の段階での発現を検討した結果、約1/3の割合で発現が示唆された。結論としてNMUのレセプターは、獲得免疫が主であるI型アレルギーの病態での発現は乏しいことが判明した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

アレルギー性鼻炎の発症の段階でのNMU receptor-1の発現が、約1/3の割合で示唆された。NMUは、ILC2を介した自然免疫系の関与による病態での発現が示唆されている。従って、I型アレルギーの病態であるアレルギー性鼻炎の発症には、獲得免疫が主であり、自然免疫系の関与は乏しいことが示唆された。自然免疫系の関与が大きいと考えられている好酸球性副鼻腔炎の病態での発現が期待される。

研究成果の概要(英文)： The involvement of Neuromedin U in the pathogenesis of allergic rhinitis (AR) was investigated using a mouse model of AR.

The results showed that Neuromedin-U (NMU) expression was confirmed by RT-PCR and protein localization (immunostaining) in the AR model mice, but contrary to expectations, NMU receptor 1,-2 and Mrgprx-1,-2, on which NMU may act, were also not detected. However, the expression of NMU receptor 1 in AR model mice during the sensitization phase by OVA suggested that about 1/3 of them are expressed.

In conclusion, NMU receptors are poorly expressed in the pathogenesis of type I allergy, in which acquired immunity is predominant.

研究分野：上気道炎症の病態の解明

キーワード：Neuromedin-U Neuromedin-U receptor-1 Neuromedin-U receptor-2 アレルギー性鼻炎の病態 獲得免疫 自然免疫

1. 研究開始当初の背景

アレルギー疾患が世界的に増加の一途をたどり、それに伴う医療費の増大は社会問題の一つともなっている。アレルギー性鼻炎において特に薬剤の効果の乏しい難治症例に対しては、全身麻酔下に後鼻神経（鼻粘膜の知覚神経）切断術が施行されることもある。このように増加の一途をたどるAR患者にとって副作用がなく、効果が持続し、負担の少ない薬剤の開発が求められている。

ARにて薬剤の効果が不十分である重症症例は、鼻粘膜過敏症が生じていることが推察され、難治化と密接な関係があると考えられる。その病態の一つは、刺激（物理的、化学的）の受け手である知覚神経線維が神経伸長因子：Nerve growth factor (NGF)等により粘膜上皮の方へ伸長し、上皮神経密度が増加することが症状発現の閾値を下げていることが示唆されている。刺激を伝達する過程においては、三叉神経終末刺激を介した副交感神経反射のみならず、末梢神経（三叉神経）から遊離されたSPやCGRPは中枢神経を介さず直接局所の腺細胞などを刺激する反応もおこすとも示唆されている（軸索反射）。すなわち刺激の一部が下降して分枝する末梢神経終末からSP、CGRPを放出させて、神経原性炎症を誘導し鼻汁、くしゃみを生じさせる。つまり、アレルギー性鼻炎における鼻汁、くしゃみ症状発現には知覚神経が最終的に関与しており、神経ペプチドが刺激の重要な伝達物質であると考えられている。これまでに、上記アレルギー性鼻炎での症状発現における神経ペプチドの病態への関与が一部解明されてきているが、詳細な研究は不十分であり、いまだ有効な治療として日常臨床の場での応用がなされていない。

近年、アレルギー炎症の病態の本質である2型炎症の惹起に自然免疫系(ILC2)が重要な働きを持っていることが解明された。これらの背景により、我々はILC2やマスト細胞を介した炎症に関与すると報告されている神経ペプチド・NMUに注目した。

2. 研究の目的

本研究では神経ペプチドであるNeuromedin U (NMU)のアレルギー性鼻炎（AR）の病態への関与をARモデルマウスを用いて検討し、新たなるアレルギー性鼻炎の病態の解明とその知見に基づく斬新な治療応用（創薬）への可能性を追究する。

3. 研究の方法

BALB/c 雌マウスを用いて、ARモデルマウスを作成した。コントロール群、全身感作群、軽症ARモデルマウス群、重症ARモデルマウス群の4群に分類した。鼻粘膜を採取し、NMU、NMUR1,2及びMrgprx-1,-2の発現量と局在をRT-PCR、ウエスタンブロット (WB)と蛍光免疫染色(IHC)にて検討を行った。

4. 研究成果

アレルギー性鼻炎モデルマウスにおいてメッセージレベル (RT-PCR) 及びタンパクレベルでの局在 (免疫染色) において NMU の発現が確認されたが、NMS の発現は確認出来なかった。予想に反して、neuromedin receptor の NMUR1, -2 共に検出が RT-PCR で出来ておらず、同様に neuromedin が作用する可能性がある Mrgprx-1, -2 も検出出来なかった。アレルギー性鼻炎の発症の段階での NMU の発現の検討、すなわちマウスへ OVA を腹腔内注射したのみの感作の段階での発現を検討した結果、約 1/3 の割合で発現が示唆された。結論として NMU のレセプターは、獲得免疫が主である I 型アレルギーの病態での発現は乏しいことが判明した。今後自然免疫系の関与が主な病態での発現と意義の解明が期待される。

5. 主な発表論文等

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

1. 著者名 Michitsugu Kawada, Hidenori Yokoi, Toru Kimura, Yuma Matsumoto, Hiroyuki Sakurai, Kenji Matsumoto, Masachika Fujiwara, Koichiro Saito	4. 巻 71
2. 論文標題 Involvement of galanin and galanin receptor 2 in a mouse model of allergic rhinitis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Allergology International	6. 最初と最後の頁 83-93
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.alit.2021.07.012.	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 該当する

〔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
研究分担者	花田 礼子 (Hanada Reiko) (00343707)	大分大学・医学部・教授 (17501)	
研究分担者	木村 徹 (Kimura Toru) (30433725)	杏林大学・医学部・講師 (32610)	

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
---------	---------