

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 3 日現在

機関番号：23903

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24592578

研究課題名(和文) アレルギー性鼻炎が睡眠障害に及ぼす発生機序の解明と新規治療による研究

研究課題名(英文) Research on mechanism of relation between nasal allergy and sleep disorders with discovering new treatment.

研究代表者

中山 明峰(Nakayama, Meihou)

名古屋市立大学・医学(系)研究科(研究院)・准教授

研究者番号：30278337

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,100,000円

研究成果の概要(和文)：鼻アレルギーモデルマウスの作成、Argyophil III染色における海馬の神経細胞障害の観察、睡眠脳波の計測、この3つの研究を総合して対照群と鼻アレルギーモデルマウスの海馬神経細胞と睡眠脳波を比較し、鼻アレルギーが睡眠中の脳に与える障害を追跡した。モデルマウスに対し開発した新規治療薬CD40を投与した場合鼻アレルギーでみられる睡眠障害・脳障害が改善するかどうかを研究した。CD40は現在動物実験段階であるが、他の研究でヒトへの応用に着手している。研究期間中この薬物が完成しなかったが完成した時には申請者が所属する睡眠医療センターにおいて鼻アレルギー合併の睡眠障害患者に治療を行う事は可能である。

研究成果の概要(英文)：Our goals are, creating nasal allergic mice, observing neuron cells damage of hippocampus by argyophil III stain, and measuring sleep brain wave to compare how do nasal allergy mice affect their hippocampus, and their sleep quality. After the first step, new anti-allergic medicine CD40 created by Motohiko Suzuki will inject to all mice, to observe if the medication may improve their allergy as well as their sleep quality, also assist neuron cells function in hippocampus. At this moment, several experiment regarding effectiveness on CD40 to mice nasal allergy already done by our teams. In our future works, once this subject is completed, this CD40 may be possible using to human to help how are suffered with nasal allergy and sleep disorders. Since insomnia has been reported that may affect human memory, this project may also help neuron cells in brain.

研究分野：睡眠医療

キーワード：アレルギー性鼻炎 不眠症 海馬

1. 研究開始当初の背景

近年、鼻アレルギーによる睡眠への影響が注目されている。臨床学的に鼻アレルギーはヒトの睡眠に対し睡眠時呼吸障害をきたし、睡眠脳波に微細覚醒(micro arousal)を引き起こすと報告されている。睡眠時呼吸障害は記憶を悪化し、微細覚醒は睡眠の質を低下するため、日中の重篤な事故につながる可能性がある。国民の2人に1人は鼻アレルギーに罹患していると言われており、鼻アレルギーによる睡眠障害への影響を解明することは大きな国益につながると思われる。

2. 研究の目的

鼻アレルギーは睡眠障害を起こすことが報告されているが、その基礎学的解明と解決法は見いだされていない。申請者らはこれまで(1)鼻アレルギーに対し世界で初めて安全性の高い根治療法となりうる薬剤CD40を開発、(2)世界で初めて脳血流障害の初期症状は記憶の中枢である海馬に出現することを発見、(3)国立公立大学で希少の睡眠医療センターにて専門的・先端的な睡眠医療を実行。これにより、鼻アレルギーで引き起こされる睡眠時呼吸障害が海馬に与える影響、新規鼻アレルギー治療薬CD40による睡眠の質改善効果、動物実験の結果をもとに将来ヒトにおける新たな睡眠治療への可能性、について研究する。

3. 研究の方法

鼻アレルギーに対し世界で初めて安全性の高い根治療法となりうる薬剤CD40を開発。現在のアレルギーに対する薬物治療の多くはアレルギー反応の下流をターゲットにした対症療法である。アレルギーに対する唯一の根治療法は抽出抗原を注射する古典的な減感作療法であるが、効果が不安定なうえショックという重大な副作用をおこすことがある。このような現状の中で、効

果的で副作用の少ない根本的な治療法の開発が望まれている。抗原提示細胞 T 細胞インターアクションはアレルギー反応の源流であり、申請者らはこのインターアクションをsiRNAにて制御することでアレルギー性疾患の根底的な治療につながる可能性に着目した。そしてCD40siRNAを導入したVector(CD40short hairpin siRNA-expressing vector; CD40 shRNA)を用い、マウスに全身投与してその利用効果を検討した。その結果、CD40siRNAはアレルギー反応を抑制し、CD40siRNAがアレルギー性疾患の新しい治療法となる可能性を世界で初めて報告した(Suzuki M, et al. J Immunol. 180;8461-9, 2008)。

世界で初めて脳血流障害の初期症状は記憶の中枢である海馬に出現することを発見。海馬は哺乳類の記憶と深く関わっており、日中に起きたことの記憶整理を行っている(レム睡眠)と言われている。申請者らはこれまで末梢の駆血により、大脳のどの部位よりも早い時期で海馬に障害がみられることを世界で初めて報告した。一過性に起こした末梢の虚血病変は一見全身に重篤な症状を来さないように見受けられるが、海馬に出現した銀親和性の暗黒神経細胞は軽度の脳障害を与える可能性があることを示唆した(Hideki Hida, et al. J Neuroscience R 89;457-465, 2011)。一方、季節性鼻アレルギー(花粉症など)時期に人はぼっとして眠くなる、記憶が低下する、などの症状が知られている。鼻アレルギーは睡眠時呼吸障害を引き起こすと報告されているが、それがさらに脳神経細胞に影響を与える可能性があることを推測している。国立公立大学で希少の睡眠医療センターにて専門的・先端的な睡眠医療を実行。近來世界的に睡眠医療が重要視されるなか、実際大学病院における睡眠医療は異なる臨

床科の兼任で行われている現状である。睡眠医療の解明には基礎研究と臨床研究をともに行う専門的な施設と環境が必要である。2011年4月、申請者らの所属する大学病院に講座より独立した睡眠医療センターが設立された。本邦の国公立大学では睡眠医療を専門としたセンターは希少であり、耳鼻咽喉科医がセンター長を務めるのは初めてである。これに先立ち、日本睡眠学会認定医ならびに評議員である申請者は睡眠障害と関連した耳鼻咽喉科領域疾患を発掘し解明して来た。繰り返すめまい、難聴、耳鳴を訴え、難病と言われるメニエール病が睡眠障害を引き起こすことを世界で初めて報告した。この研究は2008年日本めまい平衡医学会で臨床研究奨励賞を受賞、2010年には世界の睡眠雑誌にNew Researchとして紹介された(M.Nakayama, et al. J Clin Sleep Med. 15;445-9, 2010)。さらに、2011年には睡眠障害に季節変動があることを初めて指摘し、鼻アレルギーの関与を示唆する報告を行った(M.Nakayama, et al. Pediatr Pulmonol. 46;581-6, 2011)。

4. 研究成果

鼻アレルギーで引き起こされる睡眠時呼吸障害が海馬に与える影響。申請者らの過去の研究で鼻アレルギーモデルマウスは確実に作製することが可能である経験を経て、モデルマウスを作成した。また、Argyophil III 染色で海馬の神経細胞障害を観察する方法を確立している。さらに睡眠脳波の計測も熟練しており、この3つの研究を総合する。それにより対照群と鼻アレルギーモデルマウスの海馬神経細胞、さらに睡眠脳波を比較することにより、鼻アレルギーが睡眠中の大脳に与える障害を追跡した。鼻アレルギーモデルマウスに対し申請者らが開発した新規治療薬CD40を投与した場合、鼻アレルギーでみられるような睡眠障害・脳

障害が改善するかどうかを研究した。CD40は現在動物実験段階であるが、申請者らはほかの研究でヒトへの応用に着手している。研究期間中この薬物が完成しなかったが、した時には、申請者が所属する睡眠医療センターにおいて鼻アレルギー合併の睡眠障害患者に治験を行うことは可能である。

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 5件)

1. Nakayama M, Kabaya K. Obstructive sleep apnea syndrome as a novel cause for Ménière's disease. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2013 Oct;21(5):503-8. doi:10.1097/M00.0b013e32836463bc. Review. 査読有
2. Nakamura Y, Suzuki M, Yokota M, Ozaki S, Ohno N, Hamajima Y, Nakayama M, Hashiba M, Murakami S. Optimal duration of macrolide treatment for chronic sinusitis after endoscopic sinus surgery. *Auris Nasus Larynx*. 2013 Aug;40(4):366-72. doi:10.1016/j.anl.2012.09.009. 査読有
3. Misumi S, Nishigaki R, Ueda Y, Watanabe Y, Shimizu Y, Ishida A, Jung C, Hida H. Differentiation of oligodendrocytes from mouse induced pluripotent stem cells without serum. *Transl Stroke Res*. 2013 Apr;4(2):149-57. doi:10.1007/s12975-012-0250-1. 査読有
4. Nakayama M, Koike S, Kuriyama S, Suzuki M, Nakamura Y, Yamamoto K, Murakami S, Gozal D. Seasonal variation in a clinical referral pediatric cohort at risk for obstructive sleep apnea. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2013 Feb;77(2):266-9. doi:10.1016/j.ijporl.2012.11.016. 査読有
5. Lee HU, Yamazaki Y, Tanaka KF, Furuya K, Sokabe M, Hida H, Takao K, Miyakawa T, Fujii S, Ikenaka K. Increased astrocytic ATP release results in enhanced excitability of the hippocampus. *Glia*. 2013 Feb;61(2):210-24. doi:10.1002/glia.22427. 査読有

〔学会発表〕(計 1件)

1. The 9th International Conference on
Cholesteatoma and Ear Surgery Nagasaki
Japan
How Do We Diagnose and Treat the
Superior Semicircular Canal
Dehiscence Syndrome
Nakayama M, Takemura K, Murakami S:
平成24年6月3日~7日
長崎ブリックホール(長崎県長崎市)

〔図書〕(計 0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0件)

取得状況(計 0件)

〔その他〕

ホームページ等

桜山睡眠研究会

<http://ncu8.nukimi.com/manager.html>

名古屋市立大学睡眠医療センター

<http://2st.jp/goodsleep/11.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

中山 明峰(NAKAYAMA Meihou)

名古屋市立大学・大学院医学研究科・

准教授

研究者番号：30278337

(2) 研究分担者

飛田 秀樹(HIDA Hideki)

名古屋市立大学・大学院医学研究科・

准教授

研究者番号：00305525

鈴木 元彦(SUZUKI Motohiko)

名古屋市立大学・大学院医学研究科・

准教授

研究者番号：50326138

栗山 真一(KURIYAMA Shinichi)

名古屋市立大学・大学院医学研究科・

臨床研究医

研究者番号：10625560