

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 5 月 10 日現在

機関番号：10101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26462575

研究課題名(和文)好酸球性副鼻腔炎におけるNKT細胞の役割と新しい治療戦略

研究課題名(英文)Role of NKT cells on eosinophilic chronic rhinosinusitis

研究代表者

高木 大(Takagi, Dai)

北海道大学・大学病院・講師

研究者番号：60374427

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：好酸球性副鼻腔炎患者の末梢血から単核球を採取して、NKT細胞との関連を検討するため、好酸球性副鼻腔炎患者および非好酸球性副鼻腔炎患者のHDAC活性を測定し、検討した。その結果、好酸球性副鼻腔炎患者群において、HDAC活性は非好酸球性副鼻腔炎患者群に比し有意な低下が認められた。また、好酸球性副鼻腔炎患者で治療後改善した症例では、治療後の、HDAC活性も改善が認められた。さらに好酸球性副鼻腔炎再発群と非再発群を手術前後で検討したところ、再発例においては手術後早期には術前に比し血清IL-5の低下、また血液中の好酸球数の低下が顕著であった。

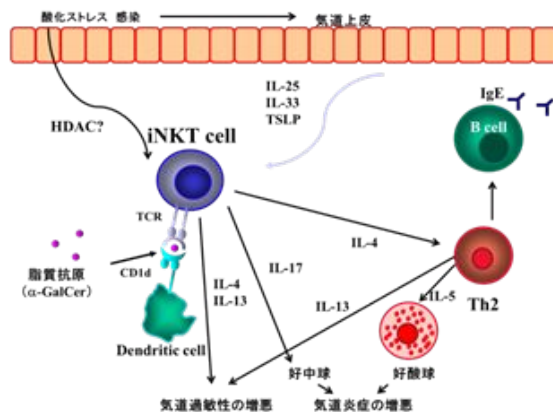
研究成果の概要(英文)：To analyze the role of NKT cells and HDAC activity on eosinophilic chronic rhinosinusitis, we collected PBMC from patients. We investigated HDAC activity using HDAC activity kit, and found that HDAC activity was significantly decreased in patients of eosinophilic chronic rhinosinusitis. Furthermore, we investigated eosinophilic chronic rhinosinusitis patients before and after surgery, and found that Blood eosinophil count was significantly reduced after surgery in the eosinophilic chronic rhinosinusitis group. We also found that serum IL-5 tended to be reduced after surgery in eosinophilic chronic rhinosinusitis patients.

研究分野：耳鼻咽喉科学

キーワード：好酸球性副鼻腔炎 HDAC活性

1. 研究開始当初の背景

好酸球性副鼻腔炎は近年国内外で増加しており、その多くは気管支喘息を合併している。治療はステロイドや手術療法が中心であるが、高率に再発をきたし、時に喘息症状の増悪により致命的になる。ステロイド離脱困難症例も多く、根治を期待できる方法は未だ開発されていないのが現状である。この為、基礎研究に基づく臨床的 break through が急務となっている。近年、喘息合併副鼻腔炎患者のポリープにおいて NKT 細胞が増加しているという興味深い報告がされたが、治療においては NKT 細胞の臨床応用が進んでいないのが現状である。一方、遺伝子転写活性化を抑制するものとして、ヒストン脱アセチル化酵素(HDAC)が注目されており、気管支喘息、慢性閉塞性肺疾患 (COPD) などの下気道疾患において、HDAC の活性の低下が報告されている。HDAC の活性が低下すると NKT 細胞の機能が低下するとの興味深い報告があるが、実際の患者の病態に NKT 細胞がどのように関与しているのか、HDAC が NKT 細胞の機能制御に関連があるのかは明らかではない。



2. 研究の目的

好酸球性副鼻腔炎の病態における NKT 細胞の役割を調べる事、ならびに HDAC の制御を介して、NKT 細胞が疾患にどのように影響するのか、疾患において HDAC が病態にどのように関わっているのかを解析し、好酸球性副鼻腔炎の根本的な原因を解明することとした。

3. 研究の方法

(1)好酸球性副鼻腔炎局所における HDAC 活性の解析

好酸球性副鼻腔炎患者の PBMC、切除標本から nuclear extraction kit を用いて、whole cell extraction にてタンパクを抽出した。

抽出したタンパクを用いて HDAC 活性を測定する。解析には、市販の HDAC assay kit (BIOMOL) を用いて測定を行うこととした。

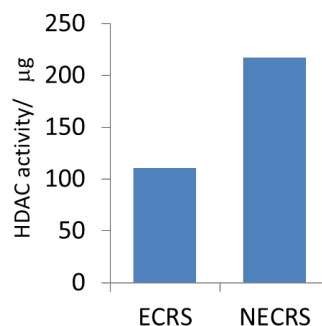
(2)好酸球性副鼻腔炎患者における病態関与因子の解明

好酸球性副鼻腔炎患者の内視鏡的副鼻腔手術、術前術後の末梢血好酸球数、血清 IL-5 を測定する。データは手術を施行された非好酸球性副鼻腔炎患者、と比較検討した。また、術後再発をきたした症例と再発のない症例についても比較検討を行った。

4. 研究成果

(1).好酸球性副鼻腔炎局所における HDAC 活性の変化

好酸球性副鼻腔炎患者群において、HDAC 活性は非好酸球性副鼻腔炎患者群に比し有意な低下が認められた。また、好酸球性副鼻腔炎患者で治療後改善した症例では、治療後の HDAC 活性も改善が認められた。(下図) ECRS (好酸球性副鼻腔炎) NECRS (非好酸球性副鼻腔炎)

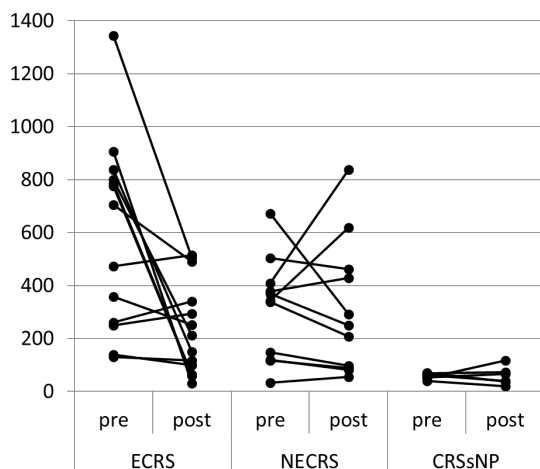


この結果により、HDAC 活性が好酸球性副鼻

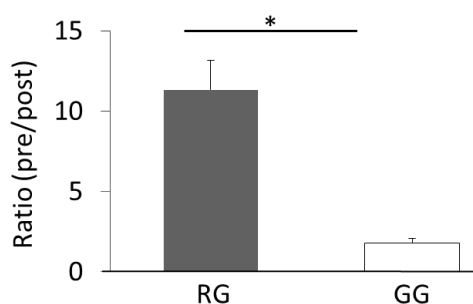
腔炎の病態、活動性に関与していることが示唆された。

(2)好酸球性副鼻腔炎患者における病態関与因子について

未治療の好酸球性副鼻腔炎患者では非好酸球性副鼻腔炎患者群に比し、末梢血好酸球数は著明に高値であった。手術後、好酸球性副鼻腔炎患者では末梢血好酸球数の有意な低下が認められた。非好酸球性副鼻腔炎患者群においては差を認めなかった。さらに好酸球性副鼻腔炎患者群において再発群において術前の好酸球値が高値であり、再発群では術後の有意な好酸球数の低下がみられた。非再発群においては術後の好酸球の低下は有意ではなかった。(下図)



さらに好酸球性副鼻腔炎再発群(RG)と非再発群(GG)を手術前後で検討したところ、再発例においては手術後早期には術前に比し血清 IL-5 の低下、また血液中の好酸球数の低下が顕著であった。(下図)再発時には末梢血好酸球数の再増加がみられた。



これらの結果により術後の末梢血好酸球数の低下は ECRS 患者の予後因子になりうる

と考えられた。

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 1 件)

Reduction of blood eosinophil counts in eosinophilic chronic rhinosinusitis after surgery.
 Honma A, Takagi D, Nakamaru Y, Homma A, Suzuki M, Fukuda S. J Laryngol Otol. 査読あり
 2016 Dec;130(12):1147-1152.

〔学会発表〕(計 3 件)

1. Takagi D, Nakamaru Y, Suzuki M, Aya Homma, Fukuda S: Surgical therapy reduces blood eosinophil counts in eosinophilic chronic rhinosinusitis AAAAI 2016 3.4-7 Los Angeles Convention Center(L.A.,U.S.A.)
2. 高木 大, 中丸裕爾, 鈴木正宣, 本間あや, 福田 諭: 好酸球性副鼻腔炎における術後好酸球数の変動. 第33回日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会. 2015.2.26-28、東武ホテルレバント東京 (東京都墨田区)
3. 高木 大, 中丸裕爾, 鈴木正宣, 本間あや, 福田 諭: 好酸球性副鼻腔炎における術後好酸球数の変動. 第64回日本アレルギー学会. 東京, 2015.5.26-28. グランドプリンスホテル新高輪(東京都港区)

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

名称:

発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況（計 0 件）

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等 なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

高木 大 (Takagi Dai)
北海道大学・大学病院・講師
研究者番号：60374427

(2) 研究分担者

中丸 裕爾 (Nakamaru Yuji)
北海道大学・大学病院・講師
研究者番号：20344509

(3) 連携研究者 なし

()

研究者番号：

(4) 研究協力者 なし

()