

厚生労働科学研究費補助金  
(難治性疾患等克服研究事業(免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業))  
分担研究報告書

アスピリン喘息合併副鼻腔炎における IL-22 の発現と NSAIDs による制御機構

研究分担者 岡野光博 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科耳鼻咽喉・頭頸部外科学 准教授  
研究協力者 春名威範 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科耳鼻咽喉・頭頸部外科学 医員  
野山和廉 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科耳鼻咽喉・頭頸部外科学 医員

研究要旨:

NSAIDs 過敏症における Th22 の役割については不明な点が多い。今回我々は代表的な Th22 型サイトカインである IL-22 に注目し、NSAIDs 過敏気道疾患である鼻茸粘膜における IL-22 の発現と、鼻茸細胞による IL-22 産生の NSAIDs による調節作用について検討した。鼻茸および鉤状突起粘膜にはいずれも IL-22 の発現を認めた。IL-22 は主に粘膜下の浸潤細胞に発現していた。NSAIDs 過敏喘息患者由来鼻茸と NSAIDs 耐性喘息患者由来鼻茸はいずれも非喘息患者由来鼻茸に比べ IL-22mRNA 発現量が有意に亢進した。NSAIDs 過敏の有無では有意な差を認めなかった。また DNPCs はエンテロトキシン刺激に対して濃度および時間依存的に有意な IL-22 産生を示した。さらにこの産生は NSAIDs 添加により有意に抑制された。以上の結果より、NSAIDs 過敏気道疾患の病態に IL-22 が関与する可能性が示唆された。

A. 研究目的

近年、Th1/Th2/Treg/Th17 に続く新しいリンパ球サブセットとして Th22 が同定された。Th22 は多彩な作用を有するが、気道や皮膚あるいは消化管の慢性炎症や組織修復に関与する可能性が示唆されている。しかしながら、NSAIDs 過敏症における Th22 の役割については不明な点が多い。今回我々は代表的な Th22 型サイトカインである IL-22 に注目し、NSAIDs 過敏気道疾患である鼻茸粘膜における IL-22 の発現と、鼻茸細胞による IL-22 産生の NSAIDs による調節作用について検討した。

B. 研究方法

内視鏡下副鼻腔手術の際に、NSAIDs 過敏喘息患者および NSAIDs 耐性喘息患者、および非喘息患者から鼻茸を採取した。コントロールとして、副鼻腔炎患者および非副鼻腔炎患者より鉤状突起(非鼻茸組織)を採取した。免疫

染色にてこれらの粘膜組織における IL-22 の発現を観察した。また鼻茸および鉤状突起粘膜より mRNA を抽出した。IL-22mRNA 量をリアルタイム PCR にて定量化し、各副鼻腔炎フェノタイプでの IL-22mRNA 発現量を比較した。鼻茸分離細胞(DNPCs)を樹立し、黄色ブドウ球菌エンテロトキシン B(SEB)刺激による IL-22 産生の有無と、IL-22 産生に対する NSAIDs の制御作用を検討した。

(倫理面への配慮)

副鼻腔炎患者からの検体(鼻茸粘膜)採取に関しては、学術的な意義について十分な説明を行い、同意・協力が得られた上で採取保存する。本研究は岡山大学大学院医歯薬学総合研究科・倫理委員会による審査を受け(課題名:慢性副鼻腔炎およびアレルギー性鼻炎患者の鼻腔・副鼻腔内におけるアラキドン酸代謝関連酵素に関する研究、受付番号 372)、承認されている。

### C . 研究結果

鼻茸および鉤状突起粘膜にはいずれも IL-22 の発現を認めた。IL-22 は主に粘膜下の浸潤細胞に発現していた。IL-22mRNA の発現量は、鉤状突起粘膜の間では炎症の有無で有意な差を認めなかったが、鼻茸では非副鼻腔炎患者由来の鉤状突起に比較して有意に亢進した。さらに 3 群間で鼻茸での IL-22mRNA 量を比較すると、NSAID s 過敏喘息患者由来鼻茸と NSAID s 耐性喘息患者由来鼻茸はいずれも非喘息患者由来鼻茸に比べ IL-22mRNA 発現量が有意に亢進した。NSAID s 過敏の有無では有意な差を認めなかった。また DNPC s はエンテロトキシン刺激に対して濃度および時間依存的に有意な IL-22 産生を示した。さらにこの産生は NSAID s 添加により有意に抑制された。

### D . 考察

今回の結果では、IL-22 の発現が特に喘息患者由来鼻茸で亢進していることが示された。喘息患者では血清中 IL-22 濃度が高値を示すことが報告されており (Besnard AG, et al. AJRCCM 2011)、局所粘膜においても同様の結果が得られた。一方、喘息患者の中では NSAID s 過敏の有無での IL-22mRNA 発現量に有意な差を認めなかった。IL-22 は気道炎症に抑制的に関与する可能性がいくつか報告されている。例えば、マウス喘息モデルにおいては、IL-22 の遺伝子導入は好酸球性炎症に抑制的に働き、この作用には IL-10 が関与する (Nakagome K, et al. J Immunol 2011)。今回の結果からは、喘息合併患者由来鼻茸では、NSAID s 過敏の有無に関わらず IL-22 が Negative Regulator として作用している可能性が考えられる。鼻茸細胞は SEB 刺激に対して有意な IL-22 産生を示すことから、IL-22 の産生誘導因子として微生物への曝露が疑われた。興味深いことに、IL-22 産生は NSAIDs

の添加により有意に抑制された。このことは、NSAID s 過敏の発現メカニズムのひとつとして IL-22 の産生抑制作用がある可能性が考えられた。

### E . 結論

NSAID s 過敏気道疾患の病態に IL-22 が関与する可能性が示唆された。

### F . 健康危険情報

なし

### G . 研究発表

#### 1 . 論文発表

1) Makihara S, Okano M, Fujiwara T, Kimura M, Higaki T, Haruna T, Noda Y, Kanai K, Kariya S, Nishizaki K. Early interventional treatment with intranasal mometasone furoate in Japanese cedar/cypress pollinosis: a randomized placebo-controlled trial. *Allergology International* 61; 295-304, 2012.

2) Higaki T, Okano M, Fujiwara T, Makihara S, Kariya S, Noda Y, Haruna T, Nishizaki K. COX/PGE<sub>2</sub> axis critically regulates effects of LPS on eosinophilia-associated cytokine production in nasal polyps. *Clinical and Experimental Allergy* 42: 1217-1226, 2012.

3) Ohta N, Makihara S, Okano M, Kurakami K, Ishida A, Furukawa T, Suzuki Y, Watanabe T, Kakehata S, Aoyagi M. Roles of IL-17, Th1, and Tc1 cells in patients with IgG4-related sclerosing sialadenitis. *Laryngoscope* 122: 2169-2174, 2012.

- 4) Okano M, Fujiwara T, Makihara S, Fujiwara R, Higaki T, Kariya S, Noda Y, Haruna T, Nishizaki K. Characterization of IL-18 expression and release in the pathogenesis of chronic rhinosinusitis. *International Archives of Allergy and Immunology* 160: 275-286, 2012.
- 5) Higaki T, Okano M, Makihara S, Fujiwara T, Haruna T, Noda Y, Kariya S, Nishizaki K. Early interventional treatment with intranasal corticosteroids is superior to post-onset treatment in pollinosis. *Annals of Allergy Asthma and Immunology* 109: 458-464, 2012.
- 6) Kariya S, Okano M, Higaki T, Makihara S, Haruna T, Eguchi M, Nishizaki K. Neutralizing antibody against granulocyte/macrophage colony-stimulating factor inhibits inflammatory response in experimental otitis media. *Laryngoscope* 2012 (doi: 10.1002/lary.23795).
- 7) 岡野光博. 代替医療として有効なものに何かがあるか? *JOHNS* 28: 85-88, 2012.
- 8) 岡野光博. ヒノキ花粉症についての知見. *アレルギー・免疫* 19; 28-35, 2012.
- 9) 岡野光博. こどものアレルギー性鼻炎. *耳鼻咽喉・頭頸部外科* 84: 23-28, 2012.
- 10) 岡野光博. Q29.アレルギー性鼻炎の診断. *小児科学レクチャー* 2: 643-649, 2012.
- 11) 岡野光博. 抗 PGD<sub>2</sub>・TXA<sub>2</sub> 薬. *アレルギーの臨床* 32: 319-324, 2012.
- 12) 岡野光博. アレルギー性鼻炎. *日本胸部臨床* 71: S112-8, 2012.
- 13) 岡野光博. 序～真菌とアレルギー・炎症～. *アレルギー・免疫* 19; 1041-1042, 2012.
- 14) 岡野光博. 慢性副鼻腔炎における真菌の関与. *アレルギー・免疫* 19; 1080-1087, 2012.
- 15) 岡野光博. アレルギー性鼻炎における治療の問題点. *アレルギー・免疫* 19: 1693-1700, 2012.
- 16) 岡野光博. スギ・ヒノキ花粉症に対する免疫療法. *臨床免疫・アレルギー科* 58: 689-696, 2012
- 17) 岡野光博. 好酸球性副鼻腔炎の病態と治療. *日医雑誌* 141: 2191-2194, 2013.
- 18) 岡野光博. 鼻噴霧用ステロイド薬の新たな位置付け. *アレルギーの臨床* 33: 37-41, 2013
- 19) 岡野光博. 鼻噴霧用ステロイド薬の初期治療としての可能性. *医薬ジャーナル* 49: 75-82, 2013.
2. 学会発表
- 1) 岡野光博. スギ・ヒノキ花粉症に対する免疫療法. 第 24 回日本アレルギー学会春季臨床大会. 大阪. 2012 年 (シンポジウム).
- 2) 岡野光博. アレルギー性鼻炎における鼻噴霧用ステロイド薬の位置づけ-早期介入の意義-. 第 62 回日本アレルギー学会秋季学術大会. 大阪. 2012 年.

H 知的財産権の出願・登録状況( 予定を含む )

1 . 特許取得

なし

2 . 実用新案登録

なし

3 . その他

なし