

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 免疫アレルギー研究分野))
分担研究報告書

NSAIDs 過敏副鼻腔炎における芳香族炭化水素受容体 (AhR) の発現に関する研究

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:

今回我々は鼻副鼻腔粘膜における芳香族炭化水素受容体 (Aryl hydrocarbon receptor: AhR) の発現を観察し、NSAIDs 過敏の有無による AhR 発現の差異について、免疫染色およびリアルタイム PCR にて検討した。鼻茸および鉤状突起粘膜にはいずれも AhR の発現を認めた。AhR は粘膜上皮および粘膜固有層に広く発現していたが、特に粘膜下の浸潤炎症細胞に強く局在していた。NSAIDs 過敏喘息患者由来鼻茸では NSAIDs 耐性喘息患者由来鼻茸と比較して AhR mRNA 発現量が有意に低下していた。NSAIDs 過敏の発現メカニズムのひとつとして AhR の発現抑制に伴う過剰な免疫応答の惹起が関与する可能性が考えられた。

A. 研究目的

芳香族炭化水素受容体 (Aryl hydrocarbon receptor: AhR) はダイオキシンやリポキシン、あるいはフラボノイドなどのリガンドにより活性化される転写因子である。近年、AhR は樹状細胞や肥満細胞、あるいは制御性 T 細胞などの免疫担当細胞に働き、粘液産生や細胞浸潤など気道炎症を制御することが知られている。しかしながら、NSAIDs 過敏症における AhR の役割については不明な点が多い。今回我々は鼻副鼻腔粘膜における AhR の発現を観察し、NSAIDs 過敏の有無による AhR 発現の差異について検討した。

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 AhR タンパクの局在を観察した。また鼻茸および鉤状突起粘膜より mRNA を抽出した。AHR の mRNA

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 AhR mRNA 発現量を比較した。

(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 AhR タンパクの発現を認めた。AhR は粘膜上皮および粘膜固有層に広く発現していたが、特に粘膜下の浸潤炎症細胞に強く局在していた。AhR の mRNA 発現量は鉤状突起粘膜に比較して鼻茸で有意に亢進した。鉤状突起粘膜の間 (副鼻腔炎の有無) では AhR mRNA の発現量に

有意な差を認めなかった。一方、鼻茸の3群間での発現量を比較すると、NSAIDs 過敏喘息患者由来鼻茸では NSAIDs 耐性喘息患者由来鼻茸と比較して AhR mRNA 発現量が有意に低下していた。

D . 考察

今回の検討では、AhR は鼻副鼻腔粘膜に普遍的に発現することが示された。特に浸潤炎症細胞に強く発現がみられたことは、本転写因子がこれらの細胞の機能を調節することにより気道炎症の制御に関与することを示唆した。AhR の鼻副鼻腔炎粘膜における局在に関する報告はみられないが、アデノイドや肺組織などの気道粘膜では炎症細胞などに普遍的に発現することが報告されており (Kubo K, et al. *Auris Nasus Larynx* 2011 など)、今回の結果は他の気道での局在に矛盾しないものであった。

本研究で最も興味深い結果は、NSAIDs 過敏喘息患者由来の鼻茸では、他のフェノタイプと比較して AhR mRNA 発現量が有意に低下していたことである。AhR は微小環境や刺激条件によって気道炎症に多面的に作用することが知られている (Beamer CA and Sphepherd DM. *Semin Immunopathol* 2013)。最近の報告では、AhR の活性化は Th17 細胞の増殖を抑制することや B 細胞の免疫グロブリン産生細胞への分化を抑制することが明らかとなっている (Esser C, et al. *Trends Immunol* 2009)。ごく最近、アトピー型の鼻茸では非アトピー型の鼻茸に比較して AhR mRNA の発現量が有意に低下し、AhR と Th17 細胞のマスター遺伝子である RORC の mRNA 発現量が有意に逆相関するという報告がなされた (Wei P, et al. *Inflammation* 2013) が、NSAIDs 過敏性の有無に着目した検討は今回が初めてであり、NSAIDs 過敏の発現メカニズムのひとつとして AhR の発現抑制に伴う過剰

な免疫応答の惹起が関与する可能性が考えられた。

E . 結論

NSAIDs 過敏気道疾患の病態に AhR の発現異常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) Higaki T, Okano M, Kariya S, Fujiwara T, Haruna T, Hirai H, Murai A, Gotoh M, Okubo K, Yonekura S, Okamoto Y, Nishizaki K. Determining minimal clinically important differences in Japanese cedar/cypress pollinosis. *Allergolgy International* 62: 487-493, 2013.

2) Gotoh M, Yuta A, Okano M, Ohta N, Matsubara A, Okubo K. Severity assessment of Japanese cedar pollinosis using the practical guideline for the management of allergic rhinitis in Japan and the allergic rhinitis and its impact of asthma guideline. *Allergolgy International* 62: 181-189, 2013.

3) Hirai H, Kariya S, Okano M, Fukushima K, Kataoka Y, Maeda Y, Nishizaki K. Expression of toll-like receptors in chronic otitis media and cholesteatoma. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology* 77: 674-676, 2013.

4) Imoto Y, Tokunaga T, Matsumoto Y, Hamada Y, Ono M, Yamada T, Ito Y, Arinami

T, Okano M, Noguchi E, Fujieda S. Cystatin SN upregulation in patients with seasonal allergic rhinitis. PLoS One 8: e67057, 2013.

5) 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.

6) 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.

7) 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.

8) 岡野光博. 免疫担当細胞とその分化. JOHNS 29: 297-301, 2013.

9) 岡野光博. Q7:アレルギー性鼻炎の治療法は成人と同じでよいですか?. ENTONI 152: 43-50, 2013.

10) 岡野光博、假谷伸. 成人気管支喘息の難治化要因とその対策, 鼻炎や副鼻腔炎の合併. アレルギー・免疫 20: 514-523, 2013.

11) 岡野光博. 気道疾患に対する治療戦略: ステロイド薬の使い方. JOHNS 29: 889-893, 2013.

12) 岡野光博、野山和廉. IL-31 とアレルギー. 臨床免疫・アレルギー科 60: 12-19, 2013.

13) 岡野光博. 検査結果をどう読むか? 鼻汁中好酸球検査. JOHNS 29: 1591-1595, 2013.

14) 岡野光博. 一歩進んだ鼻アレルギー治療: 鼻噴霧用ステロイド薬. アレルギーの臨床 33: 1107-1111, 2013..

2 . 学会発表

1) 岡野光博. アレルギー性鼻炎の治療-点鼻ステロイドの利点 . 第 25 回日本アレルギー学会春季臨床大会 . 横浜. 2013 年(シンポジウム).

2) 岡野光博. アレルギー性鼻炎における Minimal Persistent Inflammation . 第 63 回日本アレルギー学会秋季学術大会 . 東京. 2013 年 (教育講演) .

3) 岡野光博. Th2 サイトカイン阻害薬の可能性 第 63 回日本アレルギー学会秋季学術大会 . 東京. 2013 年 (教育セミナー) .

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