

厚生労働科学研究委託費  
( 難治性疾患等実用化研究事業(免疫アレルギー-疾患等実用化研究事業(免疫アレルギー-疾患実用化研究分野))  
委託業務成果報告(業務項目)

鼻茸細胞の黄色ブドウ球菌 トキシンに対する応答性と NSAIDs 過敏症との関連

担当責任者 岡野光博 岡山大学大学院医歯薬学研究科 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研究科 耳鼻咽喉・頭頸部外科学 医員

研究要旨：

黄色ブドウ球菌の非スーパー抗原型毒素として トキシンに注目し、鼻茸細胞の トキシンに対する応答性と NSAIDs 過敏症との関連について検討した。鼻茸細胞を トキシンあるいはエンテロトキシン B (SEB) にて刺激した。鼻茸細胞は トキシン刺激に対して、IL-5、IL-13、IFN- $\gamma$ 、IL-17A、IL-10 の有意な産生を示した。 トキシンと SEB とのサイトカイン産生誘導能は同等であり、両者の間には強い正の相関を認めた。鼻茸細胞をジクロフェナックで処理した場合、IL-5、IL-13 産生は有意に産生が亢進した。 トキシンに対する IL-10 産生は NSAIDs 患者を含む喘息患者にて有意に抑制された。さらに トキシンに対する IL-10 産生量は一秒率と有意な正の相関を示した。以上の結果より、非スーパー抗原型外毒素はスーパー抗原型外毒素と同様に好酸球性副鼻腔炎の病態に関与し、NSAIDs 過敏は非スーパー抗原型外毒素によって惹起される気道炎症を制御する可能性が示された。

A . 研究目的

好酸球性副鼻腔炎は NSAIDs 過敏症に随伴することが多い。好酸球性副鼻腔炎の難治化要因として黄色ブドウ球菌や真菌あるいはバイオフィームなどの微生物コンポーネントの関与が示唆されている。黄色ブドウ球菌については、従来からエンテロトキシンなどのスーパー抗原型外毒素の働きが注目されてきた一方で、非スーパー抗原型毒素については十分な検討がなされていない。今回我々は、黄色ブドウ球菌の非スーパー抗原型毒素として トキシンに注目し、鼻茸細胞の トキシンに対する応答性と NSAIDs 過敏症との関連について検討した。

B . 研究方法

手術時に得られた鼻茸および鉤状突起を酵素処理し、鼻茸細胞および鉤状突起細胞を単離した。これらの細胞を トキシンあるいはエンテロトキシン B (SEB) にて刺激した。培養上清中のサイトカインを ELISA にて測定した。

また、細胞を NSAIDs であるジクロフェナックにて処理し、 トキシンに対する鼻茸細胞の応答性に対する内因性プロスタノイドの修飾作用を検討した。さらに、 トキシンにて誘導されるサイトカイン産生量と臨床徴候との関連について検討した。

(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

鼻茸細胞は トキシン刺激に対して、IL-5、IL-13、IFN- $\gamma$ 、IL-17A、IL-10 の有意な産生を示した。これらサイトカインの産生量は、鉤状突起細胞に比べ鼻茸細胞で有意に亢進していた。また トキシンと SEB とのサイトカイン産生誘導能は同等であり、両者の間には強い正の相関を認めた。鼻茸細胞をジクロフェナックで処理した場合、IL-5、IL-13 産生は有意に産生が亢進するものの、IL-17A 産生については産生が有意に抑制された。また トキシンに対する IL-10 産生は NSAID s 患者を含む喘息患者にて有意に抑制された。さらに トキシンに対する IL-10 産生量は一秒率と有意な正の相関を示した。

### D . 考察

トキシンは高濃度では細胞死を誘導することが知られている。しかしながら今回用いた濃度は 0.01 ~ 1 ng/ml の範囲であり、またトリパンブルー色素排出試験で細胞死を認めなかったことから、検出されたサイトカインは鼻茸細胞の活性化によるものと思われた。またジクロフェナック処理によりサイトカイン産生に有意な変化、特に Th2 型サイトカインの有意な産生増加がみられたことは、内因性プロスタノイドが炎症制御に強く関与することを示唆している。さらに NSAID s 患者を含む喘息患者にて IL-10 産生が抑制されていたことは、NSAID s 過敏が IL-10 産生の障害を介して気道炎症を増悪させる可能性を示唆している。

### E . 結論

非スーパー抗原型外毒素はスーパー抗原型外毒素と同様に好酸球性副鼻腔炎の病態に関与し、NSAID s 過敏は非スーパー抗原型外毒素によって惹起される気道炎症を制御する可能性が示された。

### F . 健康危険情報

なし

### G . 研究発表

#### 1 . 論文発表

1) Kariya S, Okano M, Oto T, Higaki T, Makihara S, Haruna T, Nishizaki K. Pulmonary function in patients with chronic rhinosinusitis and allergic rhinitis. The Journal of Laryngology and Otology:128: 255-262, 2014.

2) Okano M, Fujiwara T, Kariya S, Higaki T, Haruna T, Matsushita O, Noda Y, Makihara S, Kanai K, Noyama Y, Taniguchi M, Nishizaki K. Cellular responses to *Staphylococcus aureus* alpha-toxin in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. Allergy International: 63: 563-573, 2014.

3) Makihara S, Okano M, Fujiwara T, Noda Y, Higaki T, Miyatake T, Kanai K, Haruna T, Kariya S, Nishizaki K. Local expression of IL-17A is correlated with nasal eosinophilia and clinical severity in allergic rhinitis. Allergy and Rhinology: 5: 22-27, 2014.

4) Kariya S, Okano M, Higaki T, Noyama T, Haruna T, Ishihara T, Makino T, Onoda T, Nishizaki K. Chronic rhinosinusitis patients have decreased lung function. Int Forum Allergy Rhinol : 4 : 828-833, 2014.

5) Okano M, Fujiwara T, Kariya S, Haruna T, Higaki T, Noyama Y, Makihara S, Kanai K, Nishizaki K. Staphylococcal protein A-formulated immune complexes suppress enterotoxin-induced cellular responses in nasal polyps. Journal of Allergy and Clinical Immunology (in press)

6) 岡野光博 : 合併症やスペシャルポピュレーションのアレルギー性鼻炎にどう対応する！？ 慢性鼻副鼻腔炎. 薬局 65: 43-49, 2014.

7) 岡野光博 : セマフォリン 3 A. アレルギー 63: 809-810, 2014.

8) 岡野光博 : 耳鼻咽喉科 喘息合併時における鼻アレルギー治療薬の選択. 日本医事新報 4712: 60, 2014..

9) 岡野光博 : アレルギー性鼻炎・副鼻腔炎と喘息. 呼吸 33: 982-989.

10) 岡野光博 : コホート研究. アレルギー 63: 1273-1274, 2014.

## 2 . 学会発表

1) 岡野光博 : 黄色ブドウ球菌コンポーネントによる好酸球性副鼻腔炎の制御. 第 53 回日本鼻科学会. 大阪. 2014 年 (シンポジウム)

2) 岡野光博 : 花粉症とプロバイオティクス. 日本アレルギー学会第 1 回総合アレルギー講習会. 2014 年 (シンポジウム)

## H . 知的財産権の出願・登録状況( 予定を含む )

### 1 . 特許取得

IL-10産生促進剤 ( PCT/JP2014/73752 )

### 2 . 実用新案登録

なし

### 3 . その他

なし