

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 5 月 23 日現在

機関番号：14101

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23592508

研究課題名(和文) 難治性副鼻腔炎におけるトランスフォーミング成長因子 の役割と治療法の開発

研究課題名(英文) The effects of TGFalpha in intractable sinusitis and new treatment

研究代表者

石永 一 (Ishinaga, Hajime)

三重大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：50335121

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円、(間接経費) 870,000円

研究成果の概要(和文)：好酸球性副鼻腔炎は粘ちょうな分泌物、長期間の鼻閉、嗅覚障害などを呈する難治性副鼻腔炎である。今回の研究で、我々は好酸球性副鼻腔炎におけるムチン産生にかかわっている成長因子を検討した。

TGF- α での免疫染色では正常人、慢性副鼻腔炎の患者に比して好酸球性副鼻腔炎患者の粘膜下組織に著明に染色された。TGF- α はTNF- α と相乗的に働いて、MUC5AC遺伝子発言を更新させた。またそれはERKシグナルを介して行われていた。我々の結果はTGF- α は好酸球性副鼻腔炎患者の上気道に高発現しており、ムチン過分泌に深くかかわっていることを示した。

研究成果の概要(英文)：Eosinophilic chronic rhinosinusitis (ECRS) is considered a refractory and intractable disease with thick mucus production, long-term nasal congestion, loss of sense of smell. In this study, we investigated which growth factor is deeply involved in the mucin overproduction in ECRS.

TGF- α immunoreactivity was found markedly increased in the submucosal tissue in the ECRS patient compared with that of a normal patient and with noneosinophilic CRS. TGF- α synergized with TNF- α to upregulate MUC5AC expression in human epithelial cells through the ERK signaling pathway. Our results demonstrated that TGF- α was highly expressed in the upper airway tract in ECRS patients and is deeply involved in mucus hypersecretion.

研究分野：耳鼻咽喉科

科研費の分科・細目：気道

キーワード：TGFalpha eosinophilic sinusitis

1. 研究開始当初の背景

耳鼻咽喉科領域において、難治性疾患として対策が急がれている好酸球性副鼻腔炎ならびに好酸球性中耳炎は、非常に粘稠な粘液の分泌を呈し、患者のQOLを低下させている。通常の慢性副鼻腔炎や慢性中耳炎の場合、マクロライドをはじめとする各種抗菌薬の投与によって粘液産生の抑制が得られるが、好酸球性疾患では無効であり、現状ではステロイドの投与のみが唯一の有効な治療法である。しかしながら、ステロイドの長期投与は様々な副作用を引き起こすことが知られており、本研究によって好酸球性炎症疾患（好酸球性副鼻腔炎ならびに好酸球性中耳炎）の病態が解明され有効な治療法の開発が可能であれば、臨床的に非常に意義深いと考える。

我々は以前より上気道の粘液産生の制御に関する研究に取り組んでおり、近年では好酸球性副鼻腔炎における粘液産生の亢進の機序の解明に取り組んでいる。これまでのところ、好酸球性炎症時におけるムチン遺伝子発現の亢進を誘導する様々な因子を検討し、予備実験の段階であるが、TGFBetaが好酸球性炎症において粘液産生に重要な役割を担っているという結果を得ている。

2. 研究の目的

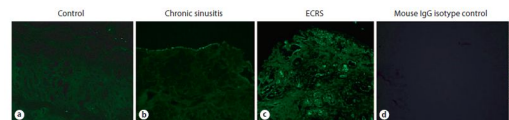
今回は好酸球性副鼻腔炎に特徴的とされる粘液過分泌が起こる機序について解明する。好酸球性副鼻腔炎において、各種メディエーターが分泌されていると報告されているが、今回は成長因子の一つであるTGFBetaを中心に検討を行った。これが好酸球性副鼻腔炎患者で発現が亢進しているかどうか、粘液のコアタンパクであるムチン、その中でもMUC5ACに対する影響はどうか、また、その機序はいかなるものかを検討した。

3. 研究の方法

- 1) 正常人、慢性副鼻腔炎、好酸球性副鼻腔炎の患者から得られたヒト鼻組織を用い、免疫組織化学でTGFBetaの発現の有無を調べる。
- 2) MUC5ACルシフェラーゼベクターを導入してある人の上皮細胞株を用い、TGFBeta刺激でMUC5AC遺伝子発現の亢進がみられるかどうかを調べる。
- 3) TGFBetaとTNFBetaとの共刺激にてMUC5AC遺伝子発現が相乗的に更亢進するかどうか調べる。
- 4) TGFBeta以外のメディエーター（LTD4,IL-4,IL-5,IL-13）を用いてMUC5AC遺伝子発現に影響を及ぼすかどうか調べる。
- 5) 各種MAPKシグナル阻害薬を用い、TGFBeta刺激でMUC5AC遺伝子発現の亢進がみられるシグナル伝達経路を調べる。

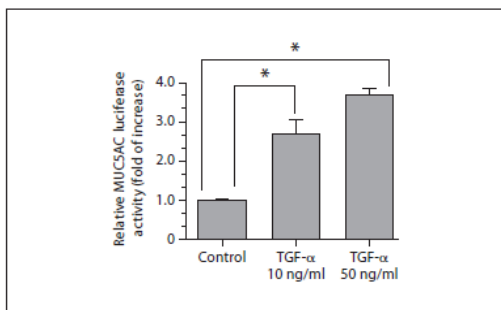
4. 研究成果

- 1) 正常人、慢性副鼻腔炎、好酸球性副鼻腔炎の患者から得られたヒト鼻組織を用い、免疫組織化学でTGFBetaの発現の有無を調べたところ、好酸球性副鼻腔炎患者の鼻粘膜においてTGFBetaは高発現しており、その局在部位としては粘膜下組織と思われた。

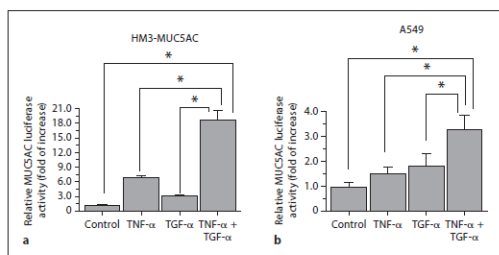


- 2) MUC5ACルシフェラーゼベクターを導入してある人の上皮細胞株を用い、TGFBeta刺激でMUC5AC遺伝子発現の亢進がみられるかどうかを調べたところ、容量依存的にMUC5AC遺伝子発現を亢進

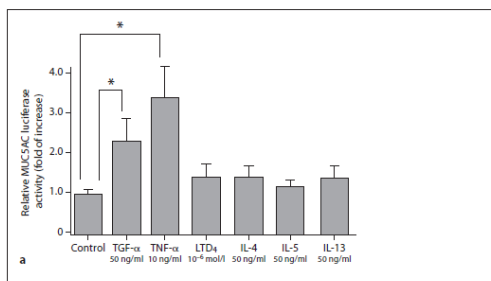
させた。



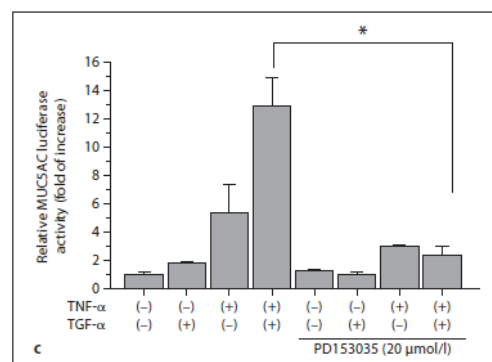
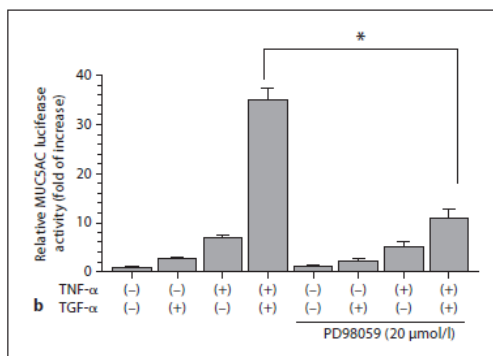
3) TGFalpha と TNFalpha との共刺激にて MUC5AC 遺伝子発現がどのような影響を受けるか調べたところ、相乗的に MUC5AC 遺伝子発現を亢進させる結果であった。



4) TGFalpha 以外のメディエーター (LTD4,IL-4,IL-5,IL-13) を用いて MUC5AC 遺伝子発現に影響を及ぼすかどうか調べたところ、TGFalpha 以外は MUC5AC 遺伝子発現に大きな影響は及ぼさなかった。



5) 各種 MAPK シグナル阻害薬を用い、TGFalpha 刺激で MUC5AC 遺伝子発現の亢進がみられるシグナル伝達経路を調べたところ、ERK シグナルが大きくかかわっていることが判明した。



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 4 件)

1) Effects of interleukin-31 on MUC5AC gene expression in nasal allergic inflammation.

Shah SA, Ishinaga H, Hou B, Okano M, Takeuchi K. Pharmacology. 査読あり 91(3-4):158-164. 2013

2) Effects of a novel nonantibiotic macrolide, EM900, on cytokine and mucin gene expression in a human

airway epithelial cell line. Otsu K, Ishinaga H,
Suzuki S, Sugawara A, Sunazuka T, Omura S, Jono H,
Takeuchi K. Pharmacology. 査読あり
88(5-6):327-332. 2011

3)The role of transforming growth factor- α on mucin
overproduction in eosinophilic chronic rhinosinusitis.
Ishinaga H, Shah SA, Sakaida H, Takeuchi K.
Pharmacology 査読あり 88(5-6):302-308, 2011

4)Effects of clarithromycin and dexamethasone on
mucus production in isografted rat trachea.
Kitano M, Ishinaga H, Shimizu T, Takeuchi K,
Majima Y. Pharmacology 査読あり 87(1-2):56-62.
2011.

〔学会発表〕(計0件)

〔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

6. 研究組織

(1) 研究代表者

石永 一 (Hajime Ishinaga)

三重大学 医学部付属病院・講師

研究者番号：

50335121

(2) 研究分担者

()

研究者番号：

(3) 連携研究者

()

研究者番号：