

好酸球性気道炎症におけるステロイド感受性制御へのアプローチ

関西医科大学提供
作成日 2016年3月11日
更新日



研究者氏名

こばやし よしき
小林 良樹

所属機関

関西医科大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科

関連キーワード(複数可)

好酸球、好酸球性副鼻腔炎、気管支喘息、ステロイド、ホスファターゼ、Airway Medicine

主な研究テーマ

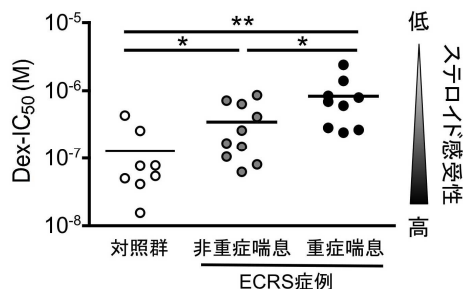
好酸球性気道炎症におけるステロイド抵抗性メカニズムの解明とその臨床応用(Airway Medicineの確立)

主な採択課題

- ・若手研究(B)平成24~25年度(配分総額:4,420千円)
課題名「喘息におけるステロイド抵抗性メカニズムの解明と臨床応用への挑戦」
- ・若手研究(B)平成26~27年度(配分総額:3,900千円)
課題名「好酸球性副鼻腔炎合併喘息の病態解明とAirway Medicine確立への第一歩」

① 科研費による研究成果

- ・好酸球性副鼻腔炎(ECRS)は、両側の鼻ポリープ(鼻茸)、膠状の膿性鼻汁、嗅覚障害、そして気管支喘息の合併を特徴とする好酸球性気道炎症である。局所ステロイド、全身性ステロイドが保存的治療の中心となるが、喘息が合併する中等症以上のケースでは、再発・難治化の傾向がある。
- ・この好酸球性気道炎症(喘息合併ECRS)に対して、上・下気道を含む包括的な治療(Airway Medicine)として微粒子吸入ステロイド(ICS)の経鼻呼出療法を新たに導入し、その治療効果を検証するために臨床的、基礎的な検討を行った。
- ・吸入ステロイドや点鼻ステロイドなどの十分な治療を受けている喘息、ECRS、喘息合併ECRSの症例を対象に好酸球性炎症の指標となる呼気一酸化窒素(FENO)を検討した。喘息合併ECRSにおいて有意に高値であり、特にFENOが50ppbを超える症例では、喘息もECRSも重症であることがわかった。<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26288109>
- ・擦過鼻粘膜上皮細胞を用いた局所性ステロイド感受性の評価方法を確立し、末梢血単核球細胞を用いた全身性ステロイド感受性と比較検討した(ステロイドの炎症性サイトカイン産生抑制能)。局所性と全身性の感受性は、正の相関関係を示し、特に重症喘息合併ECRS症例においては、有意な感受性の低下を認めた(図)。感受性低下の一つのメカニズムとしてステロイド受容体(GR)のリン酸化を抑制するホスファターゼ活性が低下していることがわかった。



これらの結果から、重症度の高い喘息を合併するECRSは、ステロイド感受性が低下して好酸球性炎症が蔓延していることがわかった。

また、簡易なステロイド感受性の評価方法として、末梢血単核球細胞から核成分だけ抽出し、Imaging Flow Cytometerでステロイド-GR複合体の核内移行を検出する方法を見出し、臨床応用を検討している。

② 当初予想していなかった意外な展開

- ・喘息合併ECRSに対する治療法として、微粒子吸入ステロイド(ICS)の経鼻呼出療法が有効であることがわかった。
(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25074867>) 予想以上の治療効果が得られ、最重症例を除くほとんどの症例において、全身性ステロイドを使用せずにある程度の疾患コントロールが可能となった。
- ・上記治療法にてもコントロール不良な場合、長時間作動型気管支拡張剤(LABA)をエアゾル化率の高いものに変えてICSと同時に経鼻呼出することで治療効果が向上する症例が数多く確認された。炎症局所(副鼻腔)へのLABAの送達によってステロイド感受性が改善したと考えられた。LABAによるステロイド感受性改善効果はヒト細胞を用いた実験レベルでは確認されていたが、実際に治療前後の個体レベルで確認されたことは予期せぬ結果であった。
- ・現在、副鼻腔への薬剤送達のメカニズムを検証するために岐阜工業専門高等学校との共同研究が開始されている。

③ 今後期待される波及効果、社会への還元など

- ・これまで認知度が低く適切な診断・治療がなされていなかったECRSが2015年7月より指定難病に認定されたこともあり、患者数が増加することが予想される。特に難治性の喘息合併ECRSにおけるステロイド感受性低下のメカニズムを明らかにし、その改善効果が期待できる薬剤を炎症局所へ効率よく送達することで多くの患者が適切な治療を受けることができる。