

受付番号：2018-1-896

課題名：鼻腔および副鼻腔粘膜細胞における呼吸器ウイルスの増殖に関する研究

1. 研究の対象

2016年1月～2016年12月に当院および東北公済病院で鼻ポリープおよび鼻腔・副鼻腔の手術を受けられた方

2. 研究期間

2011年10月（倫理委員会承認後）～2022年2月

3. 研究目的

吸入ステロイドや気管支拡張薬、ロイコトリエン受容体拮抗薬などの開発によって、気管支喘息の治療法が進歩し、患者様の症状改善や死亡率の低下がもたらされています。他方で、気管支喘息は呼吸器ウイルス感染によって悪化・増悪し、呼吸不全による症状の悪化や死亡に結びつくことが問題になっています。2009年の新型インフルエンザウイルスの大流行の時にも気管支喘息患者様の重症化や呼吸不全による死亡が問題になりました。

風邪症状に関係する呼吸器ウイルス感染は、のどや気管支、肺に感染して炎症を引き起こすたんぱく質（炎症性サイトカイン）を合成し、発熱や咽頭痛、咳や痰などの症状を引き起こします。通常は、症状は1週間程度で改善しますが、気管支喘息を合併している患者様では痰が急激に増加したり気管支が細くなって、息切れが強くなったり、血液に酸素が足りなくなる低酸素血症が起こって、全身状態が重篤になることがあります。このような、気管支喘息患者様と喘息にかかっていない方々における病状の違いはこれまでも経験的に認められてきました。ところが、同じ種類の呼吸器ウイルス感染でありながら、気管支喘息の患者様で「なぜ、呼吸不全になるか、重症になるか」は明らかではありません。この仕組みが明らかになれば、気管支喘息の患者様の症状悪化を予防することが可能になると期待されます。

私たちは呼吸器ウイルス感染による気管支喘息の増悪の仕組みを明らかにするために、気管支におけるウイルス感染の研究を進めてきました。今回の研究では、これまでの研究を発展させ、患者様から治療目的で切除した鼻ポリープおよび鼻腔・副鼻腔粘膜を用いて、ライノウイルスやインフルエンザウイルスなどの呼吸器ウイルスの増殖および炎症を引き

起こすたんぱく質（炎症性サイトカイン）の合成促進、およびその仕組みを検討します。

気管支喘息患者様における呼吸器ウイルスの過剰増殖の仕組みを明らかにして、過剰なウイルス増殖と炎症を制御する治療法を開発するのが今回の研究の目的です。

#### 4. 研究方法

患者様の同意を得て、治療目的に手術的に切除された鼻ポリープおよび鼻腔・副鼻腔粘膜のうち、診断のための組織検査に使う粘膜を分けたのち、残りの粘膜から細胞を培養して、以下のような実験に使用します。

1. 東北大学病院耳鼻咽喉・頭頸部外科および東北公済病院耳鼻いんこう科で手術によって切除された鼻ポリープおよび鼻腔・副鼻腔粘膜から細胞を分離・培養します。
2. 手術の対象となる疾患は慢性副鼻腔炎、鼻ポリープ、鼻中隔彎曲症などを予定しています。
3. 試験管等に培養した細胞に呼吸器ウイルス（ライノウイルス、インフルエンザウイルス、RSウイルス、コロナウイルスなど）を感染させます。
4. 細胞にウイルスを感染したのち、細胞内で増殖するウイルス量と培養液に放出されたウイルス量を測定します。
5. 細胞培養液に放出された炎症性サイトカイン濃度測定（炎症を引き起こすたんぱく質の測定；IL-1beta、IL-6、IL-8、TNF-alpha）を行います。
6. ウイルス増殖に関係する細胞内外の因子を検索します。ウイルス感染前後の細胞からRNA および蛋白を抽出します。候補として、受容体結合チロシンキナーゼ (Receptor tyrosine kinases)、上皮成長因子受容体 (Epidermal Growth Factor Receptor; EGFR)、インターフェロンなどを予定しています。
7. ウイルス増殖に関係する細胞内外の因子の合成および活性化を減少させる方策を検討します。
8. 一部の細胞を継続して培養できる条件に設定して（継代および不死化と呼んでいます）、ウイルスの感染性が上がるかどうかを検討します。
9. 培養した鼻腔および副鼻腔粘膜上皮細胞を保存して研究のために試料を解析します。

#### [知的財産権の帰属先および特許申請]

1. 本研究により得られた結果やデータ、知的財産権は、東北大学に帰属します。具体的な取扱いや配分は協議して決定します。研究責任者の知的財産の帰属先を個人とするか研究機関とするかは、所属研究機関の取り決めに従います。
2. 本研究により得られた結果やデータ等の知的財産を元にして特許申請を行います。具体的な取扱いは所属研究機関の取り決めに従います。

## 5. 研究に用いる試料・情報の種類

試料：初代培養上皮細胞、初代培養上皮細胞を用いた継代細胞および不死化細胞等

## 6. 外部への試料・情報の提供

試料の提供：仙台医療センター病因研究室 西村秀一室長 および埼玉医科大学呼吸器内科 中込一之講師に研究用に提供されます。仙台医療センター 西村秀一室長へは培養した細胞を直接手渡し、あるいは細胞を容器に入れて宅配します。埼玉医科大学呼吸器内科 中込一之講師へは培養した細胞を容器に入れて宅配します。

情報の提供：特定の関係者以外がアクセスできない状態で、紙媒体あるいは e-mail 等で行います。対応表は、当大学の研究責任者が保管・管理します。

## 7. 研究資金および利益相反(当該企業等との利害関係)について

(本学では、研究責任者のグループが公平性を保つことを目的に同意説明文書において、企業等との利益関係の開示を行っています。)

本研究は、文部科学省科学研究費、企業との受託研究費及び大学での研究を使用目的として、企業から受け入れた寄附金により実施します。

研究責任者である山谷睦雄および研究分担者の鄧 雪は、杏林製薬(株)、大正富山医薬品(株)、富山化学工業(株)の3社が寄附元である寄附講座の教員および職員であり、本研究にて対象とする原末の提供元のうちの1社であるアストラゼネカ(株)から年間200万円以上の研究費を受け入れて、受託研究を行っています。本課題は一部をその一環として実施します。また、高山 真 および菊地章子は(株)ツムラが寄附元である寄附講座の教員です。

本研究では、杏林製薬(株)が製造販売元である「ムコダイン」(一般名：L-カルボシステイン)、大正富山医薬品(株)が発売元である「クラリス」(一般名：クラリスロマイシン)、マイラン EPD 合同会社が発売元である「クラリシッド」(一般名：クラリスロマイシン)、「ホクナリン」(一般名：ツロブテロール)、帝人ファーマ(株)が製造販売元である「ムコソルバン」(一般名：アンブロキシール)、小野薬品工業(株)が製造販売元である「エラスポール」(一般名：シベレスタット)、「エフオーワイ」(一般名：ガベキサート)および「フォイパン」(一般名：カモスタット)、鳥居薬品(株)が製造販売元であるナファモスタット(一般名：フサン)、アストラゼネカ(株)が製造販売元である「シムピコート」(一般名：ブデソニド/ホルモテロール配合薬)およびアストラゼネカ(株)が製造販売承認予定となっている一般名「グリコピロニウム」の原末(医薬品製造の工程において、原料として用いられる個々の薬物の粉末)、(株)ツムラが製造販売元である「麻黄湯」、「麻杏甘石湯」、「麻黄附子細辛湯」、「葛根湯」、「小青龍湯」、「清肺湯」、「人参養栄湯」、「麦門冬湯」、「小柴胡湯」および「柴朴湯」のエキス末も使用

します。また、北里大学北里生命科学研究所が合成したエリスロマイシン誘導体 (EM900) も使用します。

なお、使用する原末のうち、「L-カルボシステイン」は杏林製薬(株)から、「クラリスロマイシン」は大正富山医薬品(株)から、「ツロブテロール」はマイランEPD合同会社から、「シベレスタット」、「ガベキサート」および「カモスタット」は小野薬品工業(株)から、「ブデソニド」、「ホルモテロール」および「グリコピロニウム」はアストラゼネカ(株)から、「麻黄湯」、「麻杏甘石湯」、「麻黄附子細辛湯」、「葛根湯」、「小青龍湯」、「清肺湯」、「人参養栄湯」、「麦門冬湯」、「小柴胡湯」および「柴朴湯」のエキス末は(株)ツムラから研究試料の提供に関する覚書により無償で提供を受けており、帝人ファーマ(株)が製造販売元である「ムコソルバン」(一般名:アンブロキシロール)、および鳥居薬品(株)が製造発売元である「ナファモスタット」は研究費により購入しています。「エリスロマイシン誘導体 (EM900)」は北里大学北里生命科学研究所 砂塚敏明教授より研究試料の提供に関する覚書により無償で提供されています。

研究責任者等は、本研究の実施に際し、利益相反マネジメント委員会の審査と承認を得ています。また、研究責任者等は、本研究における企業等との利害関係に追加・変更が生じた場合はその都度、東北大学利益相反マネジメント委員会へ申告し審査を受けることにより、本研究の企業等との利害関係についての公平性を保っています。

## 8. 研究組織

### 研究責任者

東北大学大学院医学系研究科 先進感染症予防学寄附講座 山谷 睦雄

### 研究協力者

東北公済病院耳鼻いんこう科 菅原 充  
埼玉医科大学 呼吸器内科 中込一之  
仙台医療センター 病因研究室 西村 秀一

## 9. お問い合わせ先

本研究に関するご質問等がありましたら下記の連絡先までお問い合わせ下さい。  
ご希望があれば、他の研究対象者の個人情報及び知的財産の保護に支障がない範囲内で、研究計画書及び関連資料を閲覧することが出来ますのでお申出下さい。

照会先:

研究責任者: 東北大学大学院医学系研究科 先進感染症予防学寄附講座 山谷睦雄  
住所: 〒980-8575 仙台市青葉区星陵町 2-1  
連絡先 電話: 022-717-7184

メールアドレス : myamaya@med. tohoku. ac. jp

研究代表者 :

東北大学大学院医学系研究科 先進感染症予防学寄附講座 山谷睦雄

#### ◆個人情報の利用目的の通知に関する問い合わせ先

保有個人情報の利用目的の通知に関するお問い合わせ先 : 「9. お問い合わせ先」

#### ※注意事項

以下に該当する場合にはお応えできないことがあります。

<人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 第6章第16の1(3)>

- ①利用目的を容易に知り得る状態に置くこと又は請求者に対して通知することにより、研究対象者等又は第三者の生命、身体、財産その他の権利利益を害するおそれがある場合
- ②利用目的を容易に知り得る状態に置くこと又は請求者に対して通知することにより、当該研究機関の権利又は正当な利益を害するおそれがある場合

#### ◆個人情報の開示等に関する手続

本学が保有する個人情報のうち、本人の情報について、開示、訂正及び利用停止を請求することができます。

保有個人情報とは、本学の役員又は職員が職務上作成し、又は取得した個人情報です。

- 1) 診療情報に関する保有個人情報については、東北大学病院事務部医事課が相談窓口となります。詳しくは、下記ホームページ「配布物 患者さまの個人情報に関するお知らせ」をご覧ください。(※手数料が必要です。)

【東北大学病院個人情報保護方針】

<http://www.hosp.tohoku.ac.jp/privacy.html>

- 2) 1)以外の保有する個人情報については、所定の請求用紙に必要事項を記入し情報公開室受付窓口へ提出するか又は郵送願います。詳しくは請求手続きのホームページをご覧ください。(※手数料が必要です。)

【東北大学情報公開室】

<http://www.bureau.tohoku.ac.jp/kokai/disclosure/index.html>

#### ※注意事項

以下に該当する場合には全部若しくは一部についてお応えできないことがあります。

<人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 第6章第16の2(1)>

- ①研究対象者等又は第三者の生命、身体、財産その他の権利利益を害するおそれがある場合
- ②研究機関の研究業務の適正な実施に著しい支障を及ぼすおそれがある場合
- ③法令に違反することとなる場合