

研究助成 2020 –呼吸器・アレルギー領域–

研究成果報告書（最終） <概要>

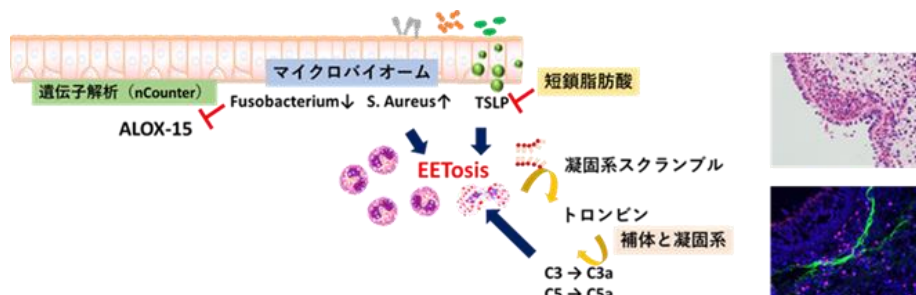
所 属	福井大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科学
氏 名	意元義政
研究テーマ	好酸球性副鼻腔炎の鼻腔内細菌叢と短鎖脂肪酸の機能解析

- 研究助成報告として広報資料に掲載される点を留意すること。
- 概要の構成は自由とするが、研究目的、研究手法、研究成果などを、1 ページにまとめること。
(図表、写真などの貼付を含む)

研究目的：常在菌の変化（Dysbiosis）は局所免疫に影響を与えることで病態に関与すると考えられている。しかしながら、好酸球性副鼻腔炎では、どのような細菌叢が、好酸球炎症や難治化に関わっているかが未だにわかっていない。本研究では、病変に存在する微生物叢のマイクロバイオームの解析と、鼻腔組織の遺伝子発現解析による好酸球性副鼻腔炎のエンドタイプ決定、短鎖脂肪酸の機能解析と、凝固系と好酸球炎症との関連を調べる。

研究手法：慢性副鼻腔炎患者の鼻腔内の細菌叢について、次世代シーケンサーを用いて調べた。鼻茸のホルマリン固定パラフィン包埋検体を用いて、nCounter による遺伝子発現解析を行い、好酸球性副鼻腔炎のエンドタイプ分類を行った。正常ヒト気道上皮細胞（NHBE 細胞）とヒト好酸球細胞株（EoL-1 細胞）に短鎖脂肪酸を作用させ、NHBE 細胞からの TSLP 産生と EoL-1 細胞の生存率について検討した。鼻茸組織中のトロンビン（thrombin-anti thrombin complex: TATc）と補体成分である C3a と C5a の濃度を測定し、好酸球性副鼻腔炎と非好酸球性副鼻腔炎で比較した。末梢血から分離した好酸球に対し、補体（C3a、C5a）と IL-5 に刺激による eosinophil extracellular trap cell death (EETosis) の変化について検討した。

研究成果：好酸球性副鼻腔炎患者の鼻茸表面の細菌叢は、非好酸球性副鼻腔炎患者の鼻茸と比較して *Corynebacterium*、*Staphylococcus* が多く、*Fusobacterium* が少ないことが分かった。nCounter による遺伝子発現解析の結果、鼻茸は 5 つのクラスターに分類することができた。そのなかで、術後の再発率が高い群では、*ALOX-15*、*CST-1*、*NOS2A* が高発現していた。プロピオン酸と酪酸を NHBE 細胞に作用させると、Poly(I:C) 単独刺激と比較して、濃度依存性に TSLP の発現量が有意に抑制されることを見出した。プロピオン酸は、濃度依存性に EoL-1 細胞の生存を有意に抑制することを見出した。鉤状突起粘膜と比較して、鼻茸組織中の TATc、C3a、C5a は有意に上昇していた。特に好酸球性副鼻腔炎鼻茸組織中の C5a は、非好酸球性副鼻腔炎と比較して有意に上昇していた。C5a/C3a と IL-5 による共刺激で、多くの細胞から細胞外トラップが広範囲に放出され、EETosis が C5a/C3a と IL-5 により誘導されることを見出した。これらの結果より、鼻茸における細菌叢の違いが、鼻茸局所（上皮周囲）の細胞の遺伝子発現に影響を与え、好酸球炎症の増強とフィブリンの沈着、そして難治化に関わっている可能性が示唆された。また上皮細胞において、短鎖脂肪酸による TSLP 抑制機能を認めたことより、短鎖脂肪酸やその受容体をターゲットとした治療の可能性を見出すことができた。



研究助成 2020－呼吸器・アレルギー領域－

研究成果報告書（最終）＜発表実績/予定一覧＞

所	属	福井大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科学
氏	名	意元義政

1. 論文発表実績	
<ul style="list-style-type: none"> ● 研究助成報告として広報資料に掲載される点を留意すること。 ● 掲載年次順（新しいものから）に記入すること。ただし、本研究助成金交付後のものに限る。 ● 著者名、論文名、掲載誌名、巻、最初と最後の頁、発表年（西暦）、査読の有無について記入する。 なお、著者名は省略せず、全てを記入し、自分の名前に<u>下線</u>を引く。 ● 国内外雑誌を問わない。 ● 印刷中は in press と記入、投稿中の論文はその旨を記載すること。なお学会のアブストラクトは含めない。 ● 欄が足りない場合は、増やして記入すること。 	
1	戸嶋 一郎, 桑田 文彦, 細矢 慶, 鈴木 正宣, 中園 彬, 清水 志乃, <u>意元 義政</u> , 尹 泰貴, 清水 猛史, 原渕 保明. 鼻科基礎ハンズオンセミナーの取り組み（第 8 報）. 日鼻誌 61（4）：601～606. 2022. 査読有
2	Sakashita M, Takabayashi T, <u>Imoto Y</u> , Homma T, Yoshida K, Ogi K, Kimura Y, Kato A, Stevens W, Shintani-Smith S, Welch K, Norton JE, Suh LA, Carter RG, Hulse KE, Seshadri S, Min JY, Pothoven KL, Conley DB, Tan BK, Harris KE, Kern RC, Haruna S, Matsuwaki Y, Ochiai R, Fujieda S, Schleimer RP. Retinoic acid promotes fibrinolysis and may regulate polyp formation. J Allergy Clin Immunol. 150(5):1114-1124.e3.2022. 査読有
3	Kidoguchi M, Morii W, Noguchi E, Yuta A, Ogawa Y, Nakamura T, Kikuoka H, Kouzaki H, Arai H, Ii R, Adachi N, Koyama K, Ninomiya T, Imoto Y, Sakashita M, Fujieda S. HLA-DPB1*05:01 genotype is associated with poor response to sublingual immunotherapy for Japanese cedar pollinosis. Allergy. 77(5):1633-1635, 2022. 査読有
4	<u>意元義政</u> . 好酸球性慢性鼻副鼻腔炎における 15-lipoxygenases-1（15-LOX-1）の発現. 日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー感染症学会誌 2(2): 35-40, 2022. 査読有
5	Takabayashi T, Yoshida K, <u>Imoto Y</u> , Schleimer RP, Fujieda S. Regulation of the Expression of SARS-CoV-2 Receptor Angiotensin-Converting Enzyme 2 in Nasal Mucosa. Am J Rhinol Allergy. 36(1):115-22, 2022. 査読有
6	Imoto Y, Ueki S, Kato Y, Yoshida K, Morikawa T, Kimura Y, Kidoguchi M, Tsutsumiuchi T, Koyama K, Adachi N, Ito Y, Ogi K, Sakashita M, Yamada T, Schleimer RP, Takabayashi T, Fujieda S. Elevated Serum Leptin Levels in Patients With Eosinophilic Chronic Rhinosinusitis. Front Pharmacol. 12:793607, 2021. 査読有
7	Yoshida K, Takabayashi T, Imoto Y, Sakashita M, Kato Y, Narita N, Fujieda S. Increased Thrombin-Activatable Fibrinolysis Inhibitor in Response to Sublingual Immunotherapy for Allergic Rhinitis. Laryngoscope. 131(11):2413-20, 2021. 査読有
8	<u>Imoto Y</u> , Sakashita M, Hayama M, Nakamaru Y, Suzuki M, Miyabe Y, Yamada T, Saito H, Yonekura S, Kondo K, Higaki T, Kawashima K, Urashima M, Fujieda S. The clinical features of intractable allergic rhinitis based on a questionnaire administered to clinicians. Allergol Int. 70(3):373-5, 2021. 査読有

9	Kato Y, Morikawa T, Kato E, Yoshida K, <u>Imoto Y</u> , Sakashita M, Osawa Y, Takabayashi T, Kubo M, Miura K, Noguchi E, Fujieda S. Involvement of Activation of Mast Cells via IgE Signaling and Epithelial Cell-Derived Cytokines in the Pathogenesis of Pollen Food Allergy Syndrome in a Murine Model. J Immunol. 206(12):2791-802, 2021. 査読有
10	<u>意元 義政</u> , 尹 泰貴, 熊井 琢美, 河野 通久, 林 隆介, 小山 佳祐, 木戸口 正典, 神田 晃, 岩井 大, 藤枝 重治, 清水 猛史, 原渕 保明. 鼻科基礎ハズオンセミナーの取り組み (第7報). 日鼻誌 60 (4) : 566~570. 2021. 査読有
11	Yoshida K, Takabayashi T, Kaneko A, Takiyama M, Sakashita M, <u>Imoto Y</u> , Kato Y, Narita N, Fujieda S. Baicalin suppresses type 2 immunity through breaking off the interplay between mast cell and airway epithelial cell. J Ethnopharmacol. 267:113492, 2021. 査読有
12	Sakashita M, Tsutsumiuchi T, Kubo S, Tokunaga T, Takabayashi T, <u>Imoto Y</u> , Kato Y, Yoshida K, Kimura Y, Kato Y, Kanno M, Ogi K, Okamoto M, Narita N, Fujieda S. Comparison of sensitization and prevalence of Japanese cedar pollen and mite-induced perennial allergic rhinitis between 2006 and 2016 in hospital workers in Japan. Allergol Int. 70(1):89-95, 2021. 査読有

2. 学会発表実績		
<ul style="list-style-type: none"> ● 発表年順（新しいものから）に記入すること。ただし、本研究助成金交付後のものに限る。 ● 発表学会名、発表者名、演題を記入する。 ● 国内外を問わない。 ● 欄が足りない場合は、増やして記入すること。 		
	発表時期	発表学会名、発表者名、演題
1	2022年11月5日	第36回日本耳鼻咽喉科頭頸部外科学会 秋季大会. 意元義政. 好酸球性副鼻腔炎における type 2 炎症の制御の重要性.
2	2022年10月14日	第61回日本鼻科学会. 意元義政. 鼻副鼻腔 type2 炎症の発症因子と増悪因子の解明.
3	2022年10月13日	第61回日本鼻科学会. 意元義政, 高林哲司, 坂下雅文, 加藤幸宜, 木戸口正典, 吉田加奈子, 藤枝重治. 好酸球性副鼻腔炎における補体と好酸球炎症について.
4	2022年10月8日	第71回日本アレルギー学会. 意元義政. 好酸球性副鼻腔炎における上皮周囲の炎症が及ぼす再発・難治化への影響.
5	2022年9月22日	Thai Rhinologic Society 2022 meeting. Yoshimasa Imoto. Management of type2 CRS.
6	2022年4月14日	第2回日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー感染症学会. 意元義政, 高林哲司, 坂下雅文, 加藤幸宜, 木戸口正典, 吉田加奈子, 藤枝重治. 好酸球性副鼻腔炎とレプチンの関連.
7	2022年4月8日	18th Japan-Korea Joint Meeting of Otorhinolaryngology - Head and Neck Surgery (JKJM2022). Yoshimasa Imoto. The significance of adipokines in eosinophilic chronic rhinosinusitis.
8	2022年3月3日	第31回日本頭頸部外科学会. 意元義政. アレルギー性鼻炎に対する手術を受ける患者の臨床的因子.
9	2021年10月10日	第70回日本アレルギー学会. 意元義政, 高林哲司, 坂下雅文, 加藤幸宜, 木戸口正典, 吉田加奈子, 藤枝重治. 好酸球性副鼻腔炎における Arachidonate 15-Lipoxygenase (ALOX-15) の重要性.
10	2021年9月25日	The 20th Asian Research Symposium in Rhinology. Yoshimasa Imoto. Hands-on Seminar on Basic Research for Clinicians in The Japanese Rhinologic Society.
11	2021年9月24日	第60回日本鼻科学会. 意元義政. 英語論文の作成, 国際的レベルでの研究の進め方.
12	2021年9月24日	第60回日本鼻科学会. 意元義政, 高林哲司, 坂下雅文, 加藤幸宜, 木戸口正典, 吉田加奈子, 藤枝重治. 好酸球性副鼻腔炎における凝固・線溶系と補体がひきおこす好酸球炎症のメカニズム.

13	2021年7月1日	第1回日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー感染症学会. 意元義政, 高林哲司, 坂下雅文, 加藤幸宜, 木戸口正典, 吉田加奈子, 藤枝重治. 好酸球性副鼻腔炎における Arachidonate 15-Lipoxygenase (ALOX-15)の発現.
3. 投稿、発表予定		
	投稿/発表時期	雑誌名、学会名等
1	2022年9月	J Allergy Clin Immunol. 投稿・revise 中 (鼻腔中の細菌叢の解析)
2	2023年3月	J Allergy Clin Immunol. 投稿予定 (鼻茸組織のトロンビン、C3a、C5aの濃度とEETosisについて)
3	2023年4月	第3回日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー感染症学会. (気道上皮細胞から産生されるサイトカインに及ぼす短鎖脂肪酸の機能について) 発表予定.
4	2023年5月	Allergy. 投稿予定 (好酸球性副鼻腔炎のエンドタイプ分類)
5	2023年5月	Clin Exp Allergy. 投稿予定 (短鎖脂肪酸の機能解析)
6	2023年5月	第124回日本耳鼻咽喉科頭頸部外科学会 総会・学術講演会. (多価不飽和脂肪酸代謝と好酸球性副鼻腔炎の病態について) 発表予定.