

研究助成 2021 –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 |
| 氏 名 | 加藤幸宣 |
| 研 究 テーマ | モデルマウスを用いた花粉-食物アレルギー症候群の病態解明と治療戦略 |

<研究目的>

花粉-食物アレルギー症候群 (Pollen-Food Allergy Syndrome : PFAS) は原因食物摂取後、数分以内に口唇・口腔の掻痒感、しびれ、粘膜浮腫をきたす疾患である。近年罹患率は上昇傾向にあり、生活の質に多大な影響を与えることから注目されている。PFAS に関する基礎的研究は、他のアレルギー疾患に比べて報告が乏しく、これまで PFAS に関するモデルマウスは存在しなかった。しかし、アレルギー疾患の病態解明・治療開発においてモデルマウスの作製は必須である。研究代表者は、シラカンバ感作陽性マウスにリンゴエキスを経口投与することで全く報告例のない新規 PFAS モデルマウスの作製に成功した(Kato Y. et al., J Immunol. 2021)。本研究ではこのモデルマウスを用いて PFAS の発症機序・病態解明を行う。これまでほとんど研究されていなかった PFAS の病態を解明し、感作・発症への早期介入に有効的な分子を同定することで、新規治療薬・根治治療の可能性を追求し、原因食物の摂取が可能となることを目的とする。

<研究手法>

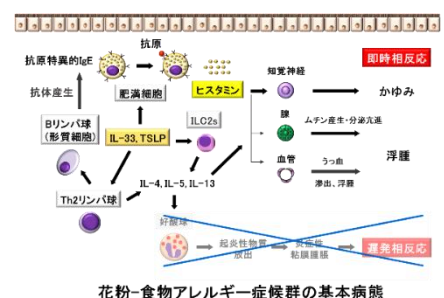
研究代表者が作製した新規 PFAS モデルマウスでは、シラカンバ花粉で免疫したマウスにリンゴエキスを経口投与することにより、口かき回数の上昇を認める。本研究では、遺伝子組換えマウス (FcεR1 欠損マウス・WBB6F1/Kit-Kit^W/Kit^{W-v} マウス・Mas-TRECK マウス・IL-33 欠損マウス・TSLPR 欠損マウス) を PFAS モデルマウスに適用し、リンゴエキス経口投与後の口かき回数の変動を野生型マウスと比較検証する。また、PFAS モデルマウスにおける口腔粘膜での局所 Th2/好酸球性炎症を検証する。

<研究成果>

IgE シグナリングが抑制されている FcεR1a 欠損マウス、肥満細胞欠損マウスである WBB6F1/Kit-Kit^W/Kit^{W-v} マウス・Mas-TRECK マウスでは、野生型マウスに比べて口かき回数は有意に低下した。IL-33 欠損マウスと TSLPR 欠損マウスでは、野生型マウスに比べて口かき回数・血清特異的 IgE・頸部リンパ節由来の T 細胞刺激による Th2 サイトカイン産生の有意な低下を認めた。シラカンバ花粉で免疫したマウスへのリンゴエキス経口投与は、口腔粘膜への好酸球浸潤や、口腔粘膜局所の Th2 細胞活性化を認めなかった。

PFAS モデルマウスでは、シラカンバ特異的 IgE とリンゴエキス由来のアレルゲンとの交差反応による IgE シグナリングを介した肥満細胞の活性化が、PFAS の即時相としての口腔症状を誘発する。一方で一般的なアレルギー反応でみられる遅発相としての口腔粘膜局所での Th2/好酸球性炎症は、アレルゲンの刺激によって誘導されない。IL-33 や TSLP は頸部リンパ節における Th2 細胞の分化や IgE 抗体産生、口腔粘膜における肥満細胞の脱顆粒反応促進によって PFAS の病態に関与し得る。

現在 PFAS に対する有効な治療法は存在せず、発症を防ぐには原因食物摂取の回避が唯一の方法というのが現状である。モデルマウスを用いた PFAS の病態解明によって、PFAS の原因食物の特定法や花粉症患者に対する PFAS 発症予防策、PFAS 患者に対する治療方法を確立することが期待される。



研究助成 2021 – 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 |
| 氏 | 名 | 加藤幸宣 |

| 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 | <u>Yukinori Kato</u> and Shigeharu Fujieda; Elucidating the pathogenesis of pollen-food allergy syndrome and a therapeutic strategy in a novel mouse model; Allergol Int. 投稿中 |
| 2 | Masanori Kidoguchi, Yoshimasa Imoto, Emiko Noguchi, Takako Nakamura, Wataru Morii, Naoto Adachi, Rieko Ii, Keisuke Koyama, Satoshi Aoki, Keisuke Miyashita, Yu Hosokawa, Kazuhiro Omura, Yasuhiro Tanaka, Kaori Tanaka, Yukio Hida, Takahiro Ninomiya, <u>Yukinori Kato</u> , Masafumi Sakashita, Tetsuji Takabayashi, Shigeharu Fujieda; Middle meatus microbiome in patients with eosinophilic chronic rhinosinusitis in a Japanese population; J Allergy Clin Immunol. 152(6):1669-1676.e3. 2023 (査読有) |
| 3 | <u>加藤幸宣</u> ; 好酸球性副鼻腔炎における TRPV3 の発現と機能解析; アレルギーの臨床. 43(9):63-67. 2023 (査読無) |
| 4 | Takeshi Tsuda, Masanobu Suzuki, <u>Yukinori Kato</u> , Masanori Kidoguchi, Takumi Kumai, Shigeharu Fujieda, Masafumi Sakashita; The current findings in eosinophilic chronic rhinosinusitis; Auris Nasus Larynx. S0385-8146(23)00148-7. 2023 (査読有) |
| 5 | <u>加藤幸宣</u> ; 好酸球性副鼻腔炎における TRPV3 の発現と機能解析; アレルギーの臨床. 43(4):45-49. 2023 (査読無) |
| 6 | Yoshimasa Imoto, Shigeharu Ueki, <u>Yukinori Kato</u> , Kanako Yoshida, Taiyo Morikawa, Yukihiro Kimura, Masanori Kidoguchi, Toshiki Tsutsumiuchi, Keisuke Koyama, Naoto Adachi, Yumi Ito, Kazuhiro Ogi, Masafumi Sakashita, Takechiyo Yamada, Robert P Schleimer, Tetsuji Takabayashi, Shigeharu Fujieda; Elevated Serum Leptin Levels in Patients With Eosinophilic Chronic Rhinosinusitis; Front Pharmacol. 12:793607. 2022 (査読有) |
| 7 | <u>加藤幸宣</u> ; 花粉-食物アレルギー症候群モデルマウス; 臨床免疫・アレルギー科. 77(3):381-388. 2022 (査読無) |

| 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 | 2023年9月30日 | 第62回日本鼻科学会；加藤幸宣、加藤永一、小山佳祐、吉田加奈子、意元義政、坂下雅文、高林哲司、藤枝重治；マウスを用いた鼻のアレルギー性炎症における ILC2s の関与検証 |
| 2 | 2023年10月20日 | 第72回日本アレルギー学会；加藤幸宣、加藤永一、小山佳祐、吉田加奈子、意元義政、坂下雅文、高林哲司、藤枝重治；マウスを用いた鼻のアレルギー性炎症における ILC2s の関与検証 |
| 3 | 2023年11月30日 | 富山県呉西地区耳鼻咽喉科症例研究会；加藤幸宣；鼻アレルギーにおける臨床と基礎 |
| 4 | 2023年9月14日 | 第36回日本口腔・咽頭科学会；加藤幸宣、大澤陽子、藤枝重治；モデルマウスを用いた花粉-食物アレルギー症候群の病態解明と治療戦略 |
| 5 | 2023年6月16日 | 第47回日本頭頸部癌学会；加藤幸宣、菅野真史、成田憲彦、藤枝重治；当科における鼻副鼻腔悪性腫瘍の臨床的検討 |
| 6 | 2023年5月19日 | 第124回日本耳鼻咽喉科頭頸部外科学会；加藤幸宣、成田憲彦、菅野真史、高林哲司、藤枝重治；甲状腺未分化癌に対するレンバチニブの効果検討 |
| 7 | 2023年4月14日 | 第3回日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー感染症学会；加藤幸宣、加藤永一、森川太洋、小山佳祐、吉田加奈子、木戸口正典、意元義政、坂下雅文、大澤陽子、高林哲司、藤枝重治；モデルマウスを用いた花粉-食物アレルギー症候群の病態解明と治療戦略 |
| 8 | 2023年1月20日 | 第32回日本頭頸部外科学会；加藤幸宣、成田憲彦、菅野真史、佐々木千愛、高林哲司、藤枝重治；甲状腺未分化癌に対するレンバチニブの効果検討 |
| 9 | 2022年10月15日 | 第61回日本鼻科学会；加藤幸宣、加藤永一、吉田加奈子、木戸口正典、意元義政、坂下雅文、高林哲司、藤枝重治；マウスのアレルギー炎症における鼻 ILC2s の役割 |
| 10 | 2022年10月9日 | 第71回日本アレルギー学会；加藤幸宣、加藤永一、森川太洋、吉田加奈子、意元義政、坂下雅文、大澤陽子、高林哲司、藤枝重治；新規モデルマウスを用いた花粉-食物アレルギー症候群の病態解明 |
| 11 | 2022年9月8日 | 第35回日本口腔・咽頭科学会；加藤幸宣；モデルマウスを用いた花粉-食物アレルギー症候群の病態解明と治療戦略 |
| 12 | 2022年4月16日 | 第2回日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー感染症学会；加藤幸宣、森川太洋、加藤永一、吉田加奈子、木戸口正典、意元義政、坂下雅文、高林哲司、藤枝重治；マウスのアレルギー炎症における鼻 ILC2s の役割 |
| 3. 投稿、発表予定 | | |
| | 投稿/発表時期 | 雑誌名、学会名等 |
| 1 | 2024年3月16-17日 | 第10回総合アレルギー講習会 発表 |

| | | |
|---|----------------|---|
| 2 | 2024年4月4-6日 | The 42nd ISIAN and the 24th IRS 2024 発表 |
| 3 | 2024年4月11-13日 | 第4回日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー感染症学会 発表 |
| 4 | 2024年5月15-18日 | 第125回日本耳鼻咽喉科頭頸部外科学会 発表 |
| 5 | 2024年5月31-6月3日 | The European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) 2024 発表 |
| 6 | 2024年9月5-6日 | 第36回日本口腔・咽頭科学会 発表 |
| 7 | 2024年9月26-28日 | 第62回日本鼻科学会 発表 |
| 8 | 2024年10月18-20日 | 第72回日本アレルギー学会 発表 |