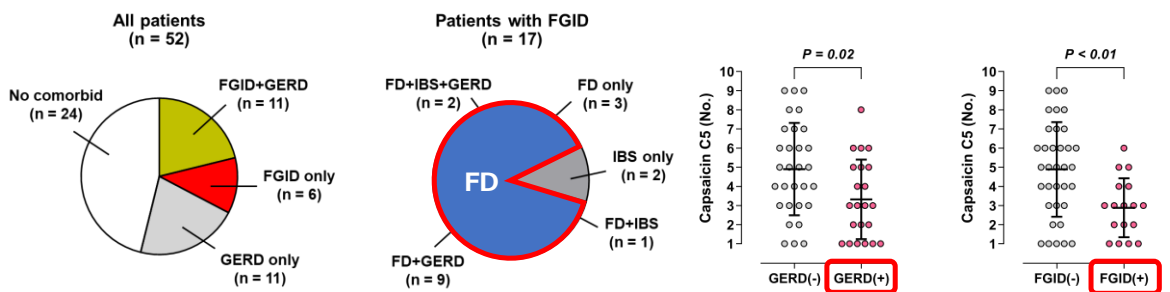


研究助成 2021 –呼吸器・アレルギー領域– 研究成果報告書（最終） <概要>

所 属	名古屋市立大学大学院医学研究科呼吸器・免疫アレルギー内科学
氏 名	金光 禎寛
研 究 テーマ	神経生理学的アプローチに基づく喘息と機能性ディスペプシアの相互関係に関する病態探索研究

- 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）

背景：喘息は気道の慢性炎症を本態とし、背景因子や特徴的な臨床像に基づいて様々なフェノタイプに分類される症候群である。大きく Th2 リンパ球/自然 2 型リンパ球を介したアレルギーや好酸球が関与する Type2 性気道炎症と、Th1/Th17 リンパ球や好中球を介した非 Type2 性気道炎症に分けられ、喘息の病態や難治化に関与する。我々は、気道の求心性知覚神経終末に発現しているイオンチャネルである Transient receptor potential vanilloid 1 (TRPV1) と喘息との関連に注目し、TRPV1 アゴニストであるカプサイシンに対する咳感受性(カプサイシン咳感受性：C-CS)の亢進と喘息の病態の関連について一貫して研究を進めており、未治療喘息患者における昼間の咳の吸入ステロイド(ICS)抵抗性に対する関与、重症喘息(特に非アトピー型)における喘息コントロール不良、増悪との関連を見出し、長時間型抗コリン薬(LAMA)であるチオトロピウム、抗 IL-5 抗体・IL-5α 受容体抗体、気管支熱形成術が C-CS 亢進の改善を介して喘息性咳嗽の改善をもたらすことを報告した。加えて、機能性消化管障害、特に機能性ディスペプシア(FD)が重症喘息患者における C-CS 亢進を反映する併存症になる可能性を報告している(下図)。FD は消化管運動機能異常や内臓知覚過敏を主要な病因とし、その病態にも TRPV1 を介した消化管の知覚神経過敏が示唆されている。実際に FD 患者ではカプサイシンに対する消化管の知覚感受性の上昇が見られ、消化管粘膜における TRPV1 遺伝子発現の亢進も報告されている。これらの知見から、喘息と FD はそれぞれ気道と消化管の知覚神経過敏を共通の病態とし互いに関連し合っている可能性がある。しかしながら、気道疾患と消化管疾患の知覚神経過敏を介した相互作用を検討された研究はなく、さらにその病態相関の存在は分子病態的にも示されていない。本研究では、喘息患者を対象とした臨床研究に加えて 2 型気道炎症マウスモデルを用いて 2 型気道炎症と消化管輸送能の変化を検証することで、臨床、基礎の両面から気道と消化管の病態相関の存在を解明することを目的に本研究を実施した。



	C2		C5		C5 ≤2.44 μM	
	F value	P value	F value	P value	F value	P value
GERD (+/-)	0.56	0.460	1.43	0.237	1.14	0.292
FGIDs (+/-)	4.41	0.041	6.36	0.015	6.45	0.014
FGIDs and GERD (+/-)	1.21	0.276	1.71	0.197	0.42	0.522

Analysis of covariance (ANCOVA)
Ito K, Kanemitsu Y, et al. *Allergol Int* 2023

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	名古屋市立大学大学院医学研究科呼吸器・免疫アレルギー内科学
氏	名	金光 禎寛

1. 論文発表実績

- 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、自分の名前に下線を引く。
- 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	Nishiyama H, Kanemitsu Y, Hara J, Fukumitsu K, Takeda N, Kurokawa R, Ito K, Tajiri T, Fukuda S, Uemura T, Ohkubo H, Maeno K, Ito Y, Oguri T, Takemura M, Niimi A. Bronchial thermoplasty improves cough hypersensitivity and cough in severe asthmatics. <i>Respiratory medicine</i> 216 107303 - 107303 2023、査読あり。IF 4.3.
2	Ito K, Kanemitsu Y, Fukumitsu K, Tajiri T, Nishiyama H, Mori Y, Fukuda S, Uemura T, Ohkubo H, Maeno K, Ito Y, Oguri T, Takemura M, Niimi A. Targeting the IL-5 pathway improves cough hypersensitivity in patients with severe uncontrolled asthma. <i>Annals of allergy, asthma & immunology</i> . 査読あり。IF 5.9.
3	Fukumitsu K, Kanemitsu Y, Kurokawa R, Takeda N, Tajiri T, Nishiyama H, Ito K, Inoue Y, Yamamoto S, Mori Y, Fukuda S, Uemura T, Ohkubo H, Maeno K, Ito Y, Oguri T, Takemura M, Niimi A. Tiotropium for refractory cough in asthma via cough reflex sensitivity: A randomized, parallel, open-label trial. <i>Annals of allergy, asthma & immunology</i> . 査読あり。IF 5.9.
4	Kanemitsu Y, Kurokawa R, Akamatsu T, Fukumitsu K, Fukuda S, Ito Y, Takeda N, Nishiyama H, Ito K, Tajiri T, Mori Y, Uemura T, Ohkubo H, Takemura M, Maeno K, Ito Y, Oguri T, Shirai T, Niimi A. Decreased capsaicin cough reflex sensitivity predicts hospitalisation due to COPD. <i>BMJ Open Respir Res</i> . 2023 Jan;10(1):e001283. 査読あり。IF 4.1.
5	Kanemitsu Y, Niimi A. Risk factors contributing to impaired cough-specific quality of life at the time of admission for coronavirus disease 2019 treatment. <i>J Thorac Dis</i> ;14:5075-5086. 2022. 査読あり。IF 2.5.
6	Niimi A, Kanemitsu Y, Tajiri T, Sumi K, Mikami T, Kondo N. Real-life effectiveness of indacaterol/glycopyrronium/mometasone for symptomatic relief of cough after switching from ICS/LABA therapy in patients with asthma: REACH study design. <i>ERJ Open Research</i> ; DOI: 10.1183/23120541.00452.2022. 査読あり。IF 4.6.
7	Ito K, Kanemitsu Y, Kamiya T, Fukumitsu K, Takeda N, Tajiri T, Kurokawa R, Nishiyama H, Yap J, Fukuda S, Uemura T, Ohkubo H, Maeno K, Ito Y, Oguri T, Takemura M, Niimi A. Functional gastrointestinal disorders are associated with capsaicin cough sensitivity in severe asthma. <i>Allergol Int</i> . 72 :271-278. 2023. 査読あり。IF 6.8.
8	Kurokawa R, Kanemitsu Y, Fukumitsu K, Takeda N, Tajiri T, Nishiyama H, Yap JM, Ito K, Fukuda S, Uemura T, Ohkubo H, Maeno K, Ito Y, Oguri T, Takemura M, Niimi A. Reflux-related symptoms reflect poor asthma control and the presence of airway neuronal dysfunction. <i>Allergol Int</i> ; 71: 318-324. 2022. 査読あり。IF 6.8.
9	Yap JMG, Ueda T, Kanemitsu Y, Takeda N, Fukumitsu K, Fukuda S, Uemura T, Tajiri T, Ohkubo H, Maeno K, Ito Y, Oguri T, Ugawa S, Niimi A. Human Lung Fibroblasts Exhibit Induced Inflammation Memory. <i>Front Immunol</i> ; 13: 921728. 2022. IF 7.3.
10	Kurokawa R, Kanemitsu Y, Fukumitsu K, Takeda N, Yap JM, Ozawa Y, Masaki A, Ono J, Izuhara K, Nishiyama H, Fukuda S, Uemura T, Tajiri T, Ohkubo H, Maeno K, Ito Y, Oguri T, Takemura M, Suzuki M, Niimi A. Nasal polyp eosinophilia and FeNO may predict asthma symptoms development after endoscopic sinus surgery in CRS patients without asthma. <i>J Asthma</i> ; 59: 1139-1147. 2022. IF 1.9.
11	Abdulqawi R, Satia I, Kanemitsu Y, Khalid S, Holt K, Dockry R, Woodcock AA, Smith JA. A Randomized Controlled Trial to Assess the Effect of Lidocaine Administered via Throat Spray and Nebulization in Patients with Refractory Chronic Cough. <i>J Allergy Clin Immunol Pract</i> ; 9: 1640-1647. 2021. 査読あり。IF 9.4.

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	金光禎寛、黒川良太、赤松泰介、福田悟史、福光研介、天草勇樹、鈴木達朗、伊藤圭馬、森佑太、上村剛大、田尻智子、小澤良之、伊藤穰、白井敏博、新実彰男。気腫型/非気腫型 COPD における咳関連 QoL に影響する因子の検討。第 25 回日本咳嗽学会学術大会。2023。宇都宮。
2	2023年9月	金光禎寛、西山裕乃、原文介、福光研介、武田典久、黒川良太、伊藤圭馬、田尻智子、福田悟史、上村剛大、大久保仁嗣、前野健、伊藤穰、小栗鉄也、竹村昌也、新実彰男。気管支熱形成術の重症喘息による咳に対する効果。第 25 回日本咳嗽学会学術大会。2023。宇都宮。
3	2023年5月	金光禎寛、黒川良太、赤松泰介、伊藤圭馬、福田悟史、福光研介、森佑太、上村剛大、田尻智子、伊藤穰、白井敏博、新実彰男。COPD 患者における黄色ブドウ球菌エンテロトキシン感作の臨床的意義の検討。第 53 回日本職業・環境アレルギー学会総会・学術大会。2023。東京。
4	2023年4月	金光禎寛。咳優位型フェノタイプ喘息の病態生理と治療戦略。第 63 回日本呼吸器学会学術講演会。2023。東京。
5	2022年10月	金光禎寛、伊藤圭馬、西山裕乃、武田典久、福光研介、田尻智子、上村剛大、森佑太、福田悟史、大久保仁嗣、前野健、伊藤穰、小栗鉄也、竹村昌也、新実彰男。喘息は COVID-19 による咳関連 QoL の低下に影響する。第 71 回日本アレルギー学会学術大会。
6	2022年10月	金光禎寛、伊藤圭馬、西山裕乃、福光研介、田尻智子、新実彰男。COVID-19 急性期の咳関連 QoL 低下に関連する臨床因子の検討。第 24 回日本咳嗽学会。2022。旭川。
3. 投稿、発表予定		
	投稿/発表時期	雑誌名、学会名等
1	2024年1月	Kanemitsu Y, Fukumitsu K, Niimi A. Relevant factors associated with the development of chronic cough after recovery from COVID-19. Respiratory Investigation. Accepted.
2	2024年1月	Ito K, Kanemitsu Y, et al. The Comorbid Functional Dyspepsia Reflects IL-33-mediated Airway Neuronal Dysfunction in Asthma. Revision. (本研究助成を受け実施した)
3	2024年1月	Kanemitsu Y, et al. Staphylococcus aureus Enterotoxins sensitization on the pathophysiology of chronic obstructive pulmonary disease.投稿準備中
4		
5		
6		