

## 研究助成 2022 –呼吸器・アレルギー領域–

### 研究成果報告書（最終） <概要>

<b>現 所 属</b>	福井大学 耳鼻咽喉科・頭頸部外科
<b>氏 名</b>	吉田加奈子
<b>研 究 テーマ</b>	ACE2 とその関連分子に着目した好酸球性副鼻腔炎の嗅覚障害メカニズムの解明
<ul style="list-style-type: none"> <li>● 研究助成報告として財団ホームページ等に公表するので、その点を留意すること。</li> <li>● 構成は自由とするが、研究目的、研究手法、研究成果等 1 ページにまとめること。 (図表、写真等の貼付を含む)</li> </ul>	

#### 【研究目的】

好酸球性副鼻腔炎（ECRS）は、再発しやすく難治性の鼻茸による高度な鼻閉と嗅覚障害を特徴とし、気管支喘息を高率に合併する慢性副鼻腔炎である。現行の治療法には、内視鏡下鼻副鼻腔手術やステロイド治療があるが、再発率が高く、長期のステロイド使用には副作用の懸念がある。また、新たな治療法として生物学的製剤が適応となるも、薬剤費の高さや効果が限定的な症例の存在が課題となっている。ECRS の嗅覚障害は、従来の気導性機序のみならず、別のメカニズムが関与している可能性が示唆されている。本研究では、レニン・アンジオテンシン系（RAS）の関連因子が ECRS の病態、特に嗅覚障害に及ぼす影響を解明し、新たな治療ターゲットの探索を目的とする。

#### 【研究手法】

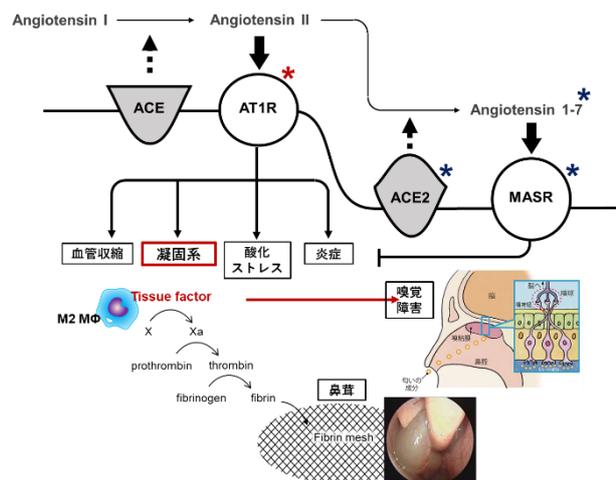
ECRS 患者および non-ECRS 患者の鼻粘膜上皮を採取し、RAS 関連因子の遺伝子およびタンパク発現を real-time PCR、ELISA、免疫組織化学的手法を用いて解析した。また、ヒト単球系培養細胞株 THP-1 を IL-4、IL-13、AngiotensinII、Angiotensin1-7 で刺激し、変動する因子を real-time PCR で解析した。さらに、ECRS 患者の鼻茸組織におけるマクロファージの浸潤と凝固系因子の発現を蛍光免疫染色および real-time PCR で検討した。

#### 【研究成果】

ELISA 解析の結果、ECRS 患者の鼻粘膜上皮では AngiotensinII に有意差は認められなかったが、Angiotensin1-7 が有意に低下していた。さらに、real-time PCR および免疫組織化学解析により、ECRS 患者の鼻粘膜上皮では AT1R が有意に増加し、MASR が有意に低下していることが明らかとなった。また、ACE2 の発現が有意に低下しており、ACE の発現には有意差がなかった。

蛍光免疫染色の結果、ECRS 患者の鼻茸では M2 マクロファージが多く浸潤しており、real-time PCR 解析により CD163、CD206 の発現が有意に上昇していることが判明した。さらに、M2 マクロファージは凝固系の起点である Tissue factor（F3）を発現しており、CD163、CD206 と F3 の発現には正の相関が認められた。in vitro 解析では、AngiotensinII 刺激により M2 マクロファージの F3 発現が増強されることが示唆された。

これらの結果から、ECRS 患者の鼻粘膜では ACE2 と Angiotensin1-7/MASR シグナルが抑制され、AngiotensinII/AT1R シグナルが亢進することで、炎症や凝固系が活性化し、鼻茸形成や嗅覚障害に関与する可能性が示唆された。今後、嗅上皮における RAS の不均衡が嗅覚障害に与える影響の詳細な検討を進めるとともに、RAS 阻害薬の ECRS に対する治療応用の可能性を探索する予定である。



## 研究助成 2022 – 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＞

現 所 属	福井大学 耳鼻咽喉科・頭頸部外科
氏 名	吉田加奈子
<ul style="list-style-type: none"> <li>● 研究助成報告として財団ホームページ等に公表するので、その点を留意すること。</li> <li>● 欄が足りない場合は増やして記入すること。</li> </ul>	
<b>1. 論文発表実績</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>● 掲載年次順（新しいものから）に記入すること。ただし、本研究助成交付後のものに限る。</li> <li>● 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こと。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>を引くこと。</li> <li>● 国内外雑誌を問わない。</li> <li>● 印刷中は in press と記入し、投稿中の論文および学会のabstractは含めない。</li> </ul>	
1	Yuto Miyazaki, Masafumi Sakashita, Tajahiro Tokunaga, Yukinori Kato, <u>Kanako Yoshida</u> , Shigeharu Fujieda, Comparison of Surgical Technique for Opening the Frontal Sinus Drainage Pathway of Patients with Eosinophilic Chronic Rhinosinusitis Undergoing ESS, Practica Oto-Rhino-Laryngologica, 117, 821-828, 2024, 査読有
2	Masafumi Sakashita, Tetsuji Takabayashi, Yoshimasa Imoto, Tetsuya Homma, <u>Kanako Yoshida</u> , Kazuhiro Ogi, Yukihiro Kimura, Atsushi Kato, Whitney W. Stevens, Stephanie S. Smith Kevin C. Welch, James E. Norton, Lydia A. Suh, Roderick G. Carter, Kathryn E. Hulse, Sudarshan Seshadri, Jin-Young Min, Kathryn L. Pothoven, David B. Conley, Bruce K. Tan, Kathleen E. Harris, Robert C. Kern, Shinichi Haruna, Yoshinori Matsuwaki, Ryosuke Ochiai, Shigeharu Fujieda, Robert P. Schleimer, Retinoic acid promotes fibrinolysis and may regulate polyp formation, J Allergy Clin Immunol, 150(5): 1114–1124, 2022, 査読有
3	
4	
5	
6	
7	
8	
9	
10	
11	

<b>2. 学会発表実績</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>● 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。</li> <li>● 発表学会名、発表者名、演題を記入すること。</li> <li>● 国内外を問わない。</li> </ul>		
	<b>発表時期</b>	<b>発表学会名、発表者名、演題</b>
1	2024年10月	第73回日本アレルギー学会学術大会、吉田加奈子、高林哲司、小山佳祐、加藤永一、加藤幸宣、意元義政、坂下雅文、藤枝重治、乳幼児健診におけるアレルギー性鼻炎の疫学調査
2	2024年9月	第63回日本鼻科学会総会・学術講演会、吉田加奈子、高林哲司、加藤幸宣、意元義政、坂下雅文、藤枝重治、鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎に対する Dupilumab の効果と治療効果指標の検討
3	2024年5月	第125回耳鼻咽喉科頭頸部外科学会総会・学術講演会、吉田加奈子、小山佳祐、加藤永一、後沢理佳子、前川文子、清水杏奈、加藤幸宣、意元義政、坂下雅文、高林哲司、藤枝重治、1歳6か月児・3歳児におけるアレルギー性鼻炎の疫学調査報告
4	2024年4月	第4回日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー感染症学会、吉田加奈子、高林哲司、2024年度ダイバーシティ推進委員会企画 躍動する弟子は良い師匠から 一伸ばして広がるダイバーシティー 臨床と研究の持続可能な両立を目指して
5	2024年4月	第4回日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー感染症学会、吉田加奈子、高林哲司、意元義政、加藤幸宣、小山佳祐、坂下雅文、藤枝重治、内臓脂肪とアディポサイトカインが好酸球性副鼻腔炎の病態に与える影響の検討
6	2024年4月	SIAN& IRS 2024, Kanako Yoshida, Keisuke Koyama, Yukinori Kato, Yoshimasa Imoto, Masafumi Sakashita, Tetsuji Takabayashi, Shigeharu Fujieda, Epidemiological Surveys of Allergic Rhinitis in Infants and Young Children
7	2023年10月	第72回日本アレルギー学会学術大会、吉田加奈子、小山佳祐、加藤幸宣、意元義政、坂下雅文、高林哲司、藤枝重治、乳幼児におけるアレルギー性鼻炎疫学調査
8	2023年9月	第62回日本鼻科学会総会・学術大会、吉田加奈子、小山佳祐、加藤永一、後沢里佳子、坪川亜優美、前川文子、清水杏奈、加藤幸宣、意元義政、坂下雅文、高林哲司、藤枝重治、1歳6か月児・3歳児におけるアレルギー性鼻炎の実態調査
9	2023年5月	第53回日本職業・アレルギー学会、吉田加奈子、後沢里佳子、小山佳祐、加藤永一、前川文子、坪川亜優美、清水杏奈、加藤幸宣、意元義政、坂下雅文、高林哲司、藤枝重治、乳幼児におけるアレルギー性鼻炎の実態調査
10	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、吉田加奈子、加藤永一、小山佳祐、後沢里佳子、坪川亜優美、前川文子、清水杏奈、加藤幸宣、意元義政、坂下雅文、高林哲司、藤枝重治、乳幼児におけるアレルギー性鼻炎の疫学調査

11	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、吉田加奈子、高林哲司、小山佳祐、加藤幸宣、意元義政、坂下雅文、藤枝重治、鼻・副鼻腔粘膜におけるレニン・アンジオテンシン系の働きと好酸球性副鼻腔炎の病態への関与
<b>3. 投稿、発表予定</b>		
	<b>投稿/発表時期</b>	<b>雑誌名、学会名等</b>
1	2025年4月	小児科診療 88-3 (アレルギー性鼻炎・小児副鼻腔炎)
2	2025年4月	第5回日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー感染症学会 (Dupilumab の治療効果と鼻腔NOの検討) 発表予定
3	2025年5月	第125回耳鼻咽喉科頭頸部外科学会総会・学術講演会 (教育講演1. 小児アレルギー性鼻炎) 発表予定
4		
5		
6		