

**医学奨励賞 2022 – 呼吸器・アレルギー領域 –**  
**研究成果報告書（追加助成） < 概要 >**

<b>現 所 属</b>	福井大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科学
<b>氏 名</b>	意元義政
<b>研究テーマ</b>	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
<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>	
<p><b>研究目的：</b>本研究では、好酸球性副鼻腔炎の鼻茸における好酸球炎症と凝固因子が、鼻茸の難治化にどのように関与するかを検討する。また、細菌叢が生成する短鎖脂肪酸が、type2 サイトカインや好酸球炎症に抑制的に機能するか、そして短鎖脂肪酸やその類似物質が好酸球性副鼻腔炎の治療のターゲットとなりうるかを調べる。好酸球性副鼻腔炎の難治化因子（気管支喘息、末梢血好酸球増加）が、局所（鼻副鼻腔）の type2 炎症にどのように関与するかを調べ、全身性素因から好酸球性副鼻腔炎の適正化治療に貢献できるかを検討する。</p> <p><b>研究手法：</b>鼻茸組織中のトロンピン（thrombin-anti thrombin complex: TATc）と C3a、C5a、Galectin-10（CLC）の濃度を ELISA で測定した。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) の変化と、好酸球から産生される tissue factor (TF) について検討した。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 細胞からのサイトカイン産生と EoL-1 細胞の生存率について検討した。福井大学で鼻副鼻腔の手術を行った患者の、術前呼吸機能と末梢血好酸球、血清中の好酸球炎症に関連するタンパクについて ELISA で、そして術中採取した鼻茸のサイトカイン発現量を定量 real time-PCR 法で調べ、全身性素因との関連を調べた。</p> <p><b>研究成果：</b>好酸球性副鼻腔炎患者由来の鼻茸組織中では、TATc、C3a、C5a は有意に上昇していた。それらの濃度は鼻茸中の Galectin-10 濃度と有意な相関を認めた。鼻茸組織における CLC の mRNA 発現量は、IL-4、IL-5 そして IL-13 と強い相関を示し、局所の type2 炎症と凝固系の関連が示唆された。さらに、鼻茸組織 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。その過程で、好酸球が生成する TF の発現量が増加した。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。しかしながら、好酸球遊走に関与する、CCL11、CCL26、Cysytatin SN(CST1) の発現には影響はなかった。短鎖脂肪酸の受容体である、GPR43 について、鼻茸組織を用いて免疫組織化学で検討したところ、好酸球に GPR43 が発現していることを見出した。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。好酸球性副鼻腔炎患者において、一秒率と v25 が低下し、呼気 NO (FeNO) が有意に上昇していた。気管支喘息未診断においても検討したところ、同様の傾向を認め、好酸球性副鼻腔炎における潜在性の末梢気道病変の可能性が示唆された。末梢血好酸球 5% 以上の患者では、鼻茸組織中の type2 炎症サイトカインの mRNA が有意に高く、全身性の難治化因子が、鼻副鼻腔の type2 炎症に関わっていることが証明された。血清中の Leptin と Galectin-10 濃度は、好酸球性副鼻腔炎患者で有意に上昇していた。</p>	

## 医学奨励賞 2022 – 呼吸器・アレルギー領域 –

## 研究成果報告書（追加助成）＜発表実績/予定一覧＞

現 所 属	福井大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科学
氏 名	意元義政
<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>● 論文の PDF を添付すること。</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アブストラクトは含めない。</li> </ul>	
1	<u>Imoto Y</u> , Sakashita M, Tokunaga T, Kanno M, Saito K, Shimizu A, Maegawa A, Fujieda S. Recent prevalence of allergic rhinitis caused by house dust mite (HDM) among the pediatrics in Japan. World Allergy Organ J. 17;17(7):100932,2024. 査読あり
2	正木 克宜, 坂下 雅文, 小川 靖, 猪俣 武範, 貝沼 圭吾, 神尾 敬子, 佐藤 さくら, 玉利 真由美, 中島 沙恵子, 森田 英明, 倉島 洋介, 二村 昌樹, 高橋 浩一郎, 春田 淳志, 百武 美沙, 門川 俊明, 石塚 全, <u>意元 義政</u> , 尾山 徳孝, 神崎 晶, 木戸口 正典, 福島 敦樹, 福永 興壱, 藤枝 重治, 安富 素子, 足立 剛也. アレルギー領域における診療科・職種横断的リカレント教育の重要性:「出前授業による教育の機会創出事業」参加者データの分析. アレルギー. 73(4). 329-339,2024. 査読あり
3	Murata K, Maegawa A, <u>Imoto Y</u> , Fujieda S, Fukazawa Y. Endogenous opioids in the olfactory tubercle and their roles in olfaction and quality of life. Front Neural Circuits. Front Neural Circuits. 30;18:1408189,2024. 査読あり
4	Kidoguchi M, <u>Imoto Y</u> , Noguchi E, Nakamura T, Morii W, Adachi N, Ii R, Koyama K, Aoki S, Miyashita K, Hosokawa Y, Omura K, Tanaka Y, Tanaka K, Hida Y, Ninomiya T, Kato Y, Sakashita M, Takabayashi T, Fujieda S. J Allergy Clin Immunol. 152(6):1669-1676.e3,2023. 査読あり
5	Kimura J, Narita N, Imamura Y, Tokunaga T, Mori M, Matsukawa H, Furuichi K, Ito Y, <u>Imoto Y</u> , Takabayashi T, Fujieda S. Pathol Res Pract.248:154582,2023. 査読あり
6	
7	
8	

9	
10	

様式 4-3②

2. 学会発表実績		
<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>● アブストラクト、プログラム等の PDF を添付すること。</li> <li>● 国内外を問わない。</li> </ul>		
	発表時期	発表学会名、発表者名、演題
1	2024 年 10 月	第 75 回日本気管食道科学会総会。意元義政、森川太洋、小山佳祐、佐藤 諒、藤枝重治。好酸球性副鼻腔炎患者における末梢血好酸球数と関連因子の検討。
2	2024 年 9 月	第 63 回日本鼻科学会総会・学術講演会。意元義政、坂下雅文、加藤幸宜、小山佳祐、吉田加奈子、高林哲司、藤枝重治。鼻茸局所の遺伝子発現と好酸球性副鼻腔炎に関わる全身性素因との関連。
3	2024 年 9 月	第 63 回日本鼻科学会総会・学術講演会。清水杏奈、意元義政。基礎ハンズオンセミナー：ELISA の基礎。
4	2024 年 5 月	EAACI Congress 2024. Imoto Y, Sakashita M, Tokunaga T, Kanno M, Saito K, Shimizu A, Maegawa A, Fujieda S. The survey of perennial allergic rhinitis caused by house dust mites among the elementary school students in Fukui, Japan.
5	2024 年 5 月	第 125 回日本耳鼻咽喉科頭頸部外科学会総会・学術講演会。意元義政、坂下雅文、加藤幸宜、小山佳祐、吉田加奈子、高林哲司、藤枝重治。全身性の因子は好酸球性副鼻腔炎の鼻茸局所にどのような影響を及ぼすか
6	2024 年 4 月	ISIAN (International Society of Inflammation and Allergy of the Nose) & IRS (International Rhinologic Society) 2024 Approaching the insights into the pathogenesis of eosinophilic chronic rhinosinusitis. Imoto Y.
7	2024 年 2 月	2024 AAAAI Annual Meeting. Imoto Y, Sakashita M, Takabayashi T, Kidoguchi M, Fujieda S. Elevated Lipid mediators metabolized by 15-lipoxygenase in eosinophilic chronic rhinosinusitis with nasal polyps.
8	2023 年 11 月	第 74 回日本気管食道科学会。意元義政。上気道 type2 炎症性疾患の特徴と下気道との関連。
9	2023 年 10 月	第 72 回アレルギー学会学術大会。意元義政、坂下雅文、高林哲司、加藤幸宜、木戸口正典、吉田加奈子、藤枝重治。好酸球性副鼻腔炎の鼻茸中 lipoxygenase と多価不飽和脂肪酸について。
10	2023 年 9 月	第 62 回日本鼻科学会総会・学術講演会。意元義政。このような症状に注意～好酸球性副鼻腔炎～

11	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. <u>意元義政</u> 、坂下雅文、高林哲司、加藤幸宜、木戸口正典、吉田加奈子、藤枝重治. 鼻茸における多価不飽和脂肪酸とリポキシゲナーゼの発現.
12	2023年5月	124回日本耳鼻咽喉科頭頸部外科学会 総会・学術講演会. <u>意元義政</u> . CRSwNPにおける鼻茸形成のメカニズム up-to-date.

### 3. 投稿、発表予定 (投稿中の論文も含める)

	投稿/発表時期	雑誌名、学会名等
1	2025年2月	J Allergy Clin Immunol (投稿予定). (好酸球性副鼻腔炎の補体と凝固系との関連について)
2	2025年2月	J Allergy Clin Immunol in Practice (投稿予定). (好酸球性副鼻腔炎患者における下気道炎症との関連について)
3	2025年2月	日本鼻科学会誌 (投稿予定). (基礎ハンズオンセミナー: 2022年及び2023年分)
3	2025年2月	Allergology International (投稿予定). (ダニ舌下免疫錠溶解液を用いた鼻誘発試験について)
4	2025年3月	Acta Oto-Laryngologica (投稿予定). (帯電粒子水によるスギ抗原の不活化の検討について)
5	2025年4月	Rhinology (投稿予定). (アレルギー性鼻炎手術症例の後ろ向き検討について)
6	2025年4月	Laryngoscope (投稿予定). (短鎖脂肪酸による好酸球炎症に対する応用について)
7	2025年4月	J Allergy Clin Immunol in Practice (投稿予定). (上気道好酸球炎症疾患と神経伝達物質について)
	2025年5月	日本鼻科学会誌 (投稿予定). (基礎ハンズオンセミナー: 2024年分)