

令和 3 年 6 月 8 日現在

機関番号：13401

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2020

課題番号：19K18801

研究課題名(和文) 鼻腔NOに着目した好酸球性副鼻腔炎の病態解明と新規治療への応用

研究課題名(英文) Elucidation of the pathophysiology of eosinophilic chronic rhinosinusitis focused on nasal NO and its application to new treatments

研究代表者

吉田 加奈子 (Yoshida, Kanako)

福井大学・学術研究院医学系部門(附属病院部)・医員

研究者番号：00773706

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：鼻・副鼻腔におけるNO産生メカニズムと好酸球性副鼻腔炎の病態形成への関与機序を解明することを目的に、2つのNO産生経路に着目し本研究を行った。LRP-1(Low density lipoprotein receptor-related protein-1)細胞膜受容体を介する経路においては、鼻粘膜におけるLRP-1の発現局在とNO産生との関係について検討を行い、好酸球性副鼻腔炎の病態と鼻腔NO低値にLRP-1の発現低値が関与する可能性を見出した。内臓脂肪組織が産生するアディポサイトカインを介する経路では、内臓脂肪面積が好酸球性副鼻腔炎の病態と鼻腔NO産生に関与する可能性を見出した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究により、鼻腔NOの低値が好酸球性副鼻腔炎の病態形成に関与することがわかった。そして、LRP-1発現が低値であること、内臓脂肪面積が高値であることが、鼻腔NO低値に関与し、鼻腔NO産生にはLRP-1の発現、内臓脂肪が関与する可能性が示唆された。

鼻・副鼻腔におけるNO産生メカニズムと好酸球性副鼻腔炎の病態形成への関与機序を解明できれば、鼻腔NOを好酸球性副鼻腔炎のバイオマーカーとして確立できると考える。また、鼻副鼻腔においてNOを誘導することが新規治療につながる可能性があると考えられる。

研究成果の概要(英文)：To elucidate the mechanism of NO production in the sinonasal mucosa and the mechanism of nasal NO involved in the pathogenesis of eosinophilic chronic rhinosinusitis, this study focused on two NO production pathways. (1) In the LRP-1 (Low density lipoprotein receptor-related protein-1) cell membrane receptor-mediated pathway; we investigated the relationship between LRP-1 expression localization in the nasal mucosa and NO production. As a result, we found that low LRP-1 expression may be involved in the pathophysiology of eosinophilic chronic rhinosinusitis and low nasal NO production. (2) In the adipocytokine-mediated pathway produced by visceral adipose tissue; we found that the visceral fat area may be involved in the pathophysiology of eosinophilic chronic rhinosinusitis and NO production.

研究分野：鼻・副鼻腔疾患

キーワード：好酸球性副鼻腔炎 鼻腔一酸化窒素(NO) 鼻茸 LRP-1 内臓脂肪

## 様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

好酸球性副鼻腔炎は、難治性易再発性の鼻茸、高度な嗅覚障害を特徴とし、気管支喘息を高率に合併する慢性炎症性疾患である。従来の抗菌薬治療に抵抗性であり、経口ステロイドと外科的治療が選択されるが、術後高率に再発することから、2015年に指定難病に認定された。

本疾患の本態は、鼻副鼻腔粘膜における Type2 炎症を主体としたアレルギー性炎症による好酸球の増加であると考えられている。しかし、詳細な病態機序の解明、難治性易再発性鼻茸の形成メカニズムの解明には至っていない。鼻茸形成や難治化のメカニズムを解明し、術後病態のバイオマーカーを確立し、適切な治療介入を行うことが今後の最大の課題である。

呼気中一酸化窒素 (FeNO) の測定は非侵襲的かつ簡便であり、気管支喘息では病態を反映する重要なバイオマーカーとされている。一方、同じ気道炎症でも副鼻腔炎においては鼻腔 NO の測定に関して一定の見解が得られていない。申請者は、Sierves NOA 280i を用いて nasal FeNO から oral FeNO を引いた値を鼻腔 NO 値として検討を行った。その結果、好酸球性副鼻腔炎患者では、非好酸球性副鼻腔炎患者や健常者と比較し、鼻腔 NO 値が有意に低いことがわかった。また、鼻腔 NO 値が好酸球性炎症を反映することもわかった。さらに、術後に鼻腔 NO 値を高く維持している症例は再発が少ないが、鼻腔 NO 値が低い症例は再発傾向にあることを見出した。これらの結果より、鼻腔 NO 測定が好酸球性副鼻腔炎の臨床的指標となる可能性が考えられた (引用文献 1)。しかしながら、鼻腔 NO が好酸球性副鼻腔炎においてどのように病態形成に関与するかはまだわかっておらず、鼻副鼻腔における詳細な NO 産生メカニズムもまだ解明されていない。

### 2. 研究の目的

本研究の目的は鼻副鼻腔における NO 産生メカニズムと好酸球性副鼻腔炎の病態形成への関与機序を解明することで、鼻腔 NO を好酸球性副鼻腔炎のバイオマーカーとして確立することを目的としている。NO 産生経路について、以下の 2 つの可能性を考えている。

#### (1) LRP-1 (Low density lipoprotein receptor-related protein-1) 細胞膜受容体を介する経路

LRP-1 は中枢神経において NO 産生に関与することが知られており (引用文献 2)、近年、好酸球性炎症への関与も報告されている。申請者は、好酸球性副鼻腔炎患者の鼻粘膜上皮における LRP-1 の発現が、非好酸球性副鼻腔炎患者と比較し低下していることを免疫組織化学で確認した。また、そのリガンドである t-PA (tissue plasminogen activator) も好酸球性副鼻腔炎で有意に発現が低下していた。さらに t-PA は Th2 サイトカインの刺激で発現が低下することが報告されている (引用文献 3)。本研究では、鼻副鼻腔における LRP-1 を介する NO 産生メカニズムを分子生物学的に解明することを目的とする。

#### (2) 内臓脂肪組織が産生するアディポサイトカインを介する経路

近年、肥満 (特に内臓脂肪型) が気管支喘息の増悪因子であることが多数報告されている。肥満では、脂肪組織が蓄積していく過程でアディポサイトカインの分泌異常が生じるが、皮下脂肪よりも内臓脂肪で顕著である。アディポサイトカインは、好酸球や自然リンパ球 (ILC2) を介する Th2 炎症に関与すると共に、NF- $\kappa$ B を介して iNOS の発現を誘導し NO を産生することが報告されている。同じ好酸球性気道炎症である好酸球性副鼻腔炎においても、肥満患者は治療抵抗性の傾向があり、運動している患者は病状が軽快し易い傾向をしばしば経験する。しかしながら、好酸球性副鼻腔炎と肥満、アディポサイトカインの関係を検討した報告はまだない。また、内臓脂肪と Type2 炎症、NO 産生との関連を分子生物学的に検討した報告もない。本研究では、慢性副鼻腔炎患者の BMI および内臓脂肪を測定し、鼻腔 NO 値を含めた様々な臨床所見との関係を検討し、鼻副鼻腔におけるアディポサイトカインを介する NO 産生メカニズムを分子生物学的に解明することを目的とする。

### 3. 研究の方法

#### (1) 鼻粘膜上皮における LRP-1 の局在と鼻腔 NO との関係を検討

耳鼻咽喉科・頭頸部外科 (当科) で手術を行う、好酸球性副鼻腔炎患者、非好酸球性副鼻腔炎患者から、鉤状突起組織、鼻茸組織を採取し、組織中の LRP-1 遺伝子発現を real-time PCR で測定し、疾患における LRP-1 発現量の違い、鼻・副鼻腔の解剖学的局在の違いを検討する。また、鼻腔 NO 測定値との関係性を検討する。

#### (2) 鼻腔 NO と術後再発の関係を検討

慢性副鼻腔炎の術後患者の鼻腔 NO を測定し、術後再発と鼻腔 NO 測定値との関係を検討する。

#### (3) 内臓脂肪 (肥満) と好酸球性副鼻腔炎の臨床所見、鼻腔 NO との関係を検討

当科で手術を行う、好酸球性副鼻腔炎患者、非好酸球性副鼻腔炎患者を対象に、Panasonic 内臓脂肪計 EW-FA90 を用いて、腹部生体インピーダンス法による内臓脂肪面積 (Visceral Fat Area: VFA) の測定を行う。同時に BMI、鼻腔 NO の測定を行う。

#### 4. 研究成果

##### (1) 鼻粘膜上皮における LRP-1 の局在と鼻腔 NO との関係を検討

当科で手術を行った好酸球性副鼻腔炎患者 (E CRS)、非好酸球性副鼻腔炎患者 (non-E CRS)、鼻副鼻腔疾患以外で手術を行った患者 (control) から採取した鼻粘膜組織における LRP-1 遺伝子の発現を real-time PCR で検討した。その結果、control 群と比較し慢性副鼻腔炎群 (E CRS、non-E CRS) では LRP-1 遺伝子発現は有意に低かった。さらに、E CRS 群と non-E CRS 群を比較すると、E CRS 群で LRP-1 遺伝子が低い傾向にあった。さらに、鉤状突起と鼻茸組織における解剖学的な LRP-1 遺伝子発現の違いを real-time PCR で検討した。その結果、鼻茸組織において LRP-1 遺伝子発現が有意に低いことがわかった。申請者は、これまでの研究で E CRS 群では non-E CRS 群、control 群と比較し鼻腔 NO 値が有意に低いことを報告している。したがって、LRP-1 は鼻腔 NO 産生に大きく関与する可能性が示唆された。

##### (2) 鼻腔 NO と術後再発の関係を検討

当科で手術を行った好酸球性副鼻腔炎患者 (E CRS) において、術後 12 か月時点での鼻茸再発の有無と鼻腔 NO 値を検討した。その結果、再発症例の鼻腔 NO 値は非再発症例と比較すると有意に低いことがわかった (図 1)。このことから、鼻腔 NO が低いことが鼻茸再発の病態に関与している可能性が考えられた。さらに、術後状態を反映する臨床マーカーとなる可能性が示唆された。

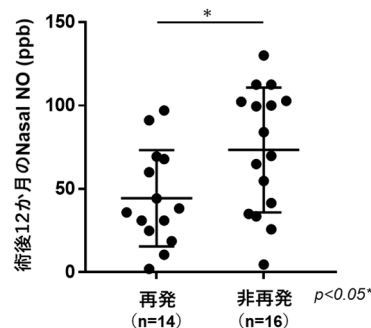


図1 術後再発と鼻腔NO値

##### (3) 内臓脂肪 (肥満) と好酸球性副鼻腔炎の臨床所見、鼻腔 NO との関係を検討

当科で手術を行った好酸球性副鼻腔炎患者 (E CRS)、非好酸球性副鼻腔炎患者 (non-E CRS) を対象に、Panasonic 内臓脂肪計 EW-FA90 を用いて、腹部生体インピーダンス法による内臓脂肪面積 (Visceral Fat Area : VFA) の測定を行った。また同時に BMI も測定し E CRS 群と non-E CRS 群で比較した。その結果、BMI では両群間に有意な差は認めなかったが、VFA は E CRS 群で有意に高かった。さらに、VFA が高いと鼻腔 NO 値が低い傾向があることもわかった (図 2)。

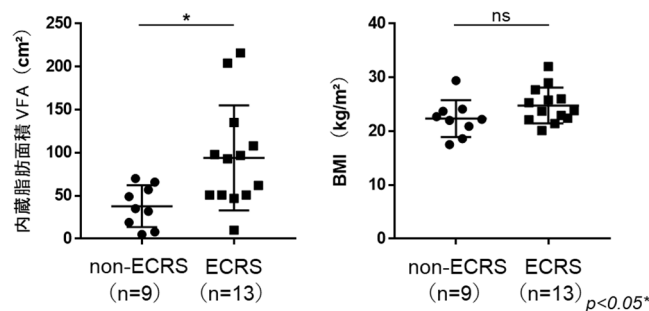


図2 鼻副鼻腔炎における内臓脂肪面積 (VFA) 測定

#### <引用文献>

Yoshida K et al, Reduced nasal nitric oxide levels in patients with eosinophilic chronic rhinosinusitis, Allergol Int. 68(2), 225-232, 2019.

Manuel Yepes et al, Tissue-type plasminogen activator in the ischemic brain: more than a Thrombolytic, Trends Neurosci. 32(1), 48-55, 2009.

Takabayashi T et al, Excessive fibrin deposition in nasal polyps caused by fibrinolytic impairment through reduction of tissue plasminogen activator expression, Am J Respir Crit Care Med. 187(1), 49-57, 2013.

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 7件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 7件）

1. 著者名 Yoshida K, Takabayashi T, Kaneko A, Takiyama M, Sakashita M, Imoto Y, Kato Y, Narita N, Fujieda S	4. 巻 267
2. 論文標題 Baicalin suppresses type 2 immunity through breaking off the interplay between mast cell and airway epithelial cell	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Ethnopharmacol	6. 最初と最後の頁 113492
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jep.2020.113492	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Sakashita M, Tsutsumiuchi T, Kubo S, Tokunaga T, Takabayashi T, Imoto Y, Kato Y, Yoshida K, Kimura Y, Kato Y, Kanno M, Ogi K, Okamoto M, Narita N, Fujieda S	4. 巻 70(1)
2. 論文標題 Comparison of sensitization and prevalence of Japanese cedar pollen and mite-induced perennial allergic rhinitis between 2006 and 2016 in hospital workers in Japan.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Allergology International	6. 最初と最後の頁 89-95
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.alit.2020.07.004	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Imoto Y, Takabayashi T, Sakashita M, Kato Y, Yoshida K, Kidoguchi M, Koyama K, Adachi N, Kimura Y, Ogi K, Ito Y, Kanno M, Okamoto M, Narita N, Fujieda S	4. 巻 10(11)
2. 論文標題 Enhanced 15-Lipoxygenase 1 Production is Related to Periostin Expression and Eosinophil Recruitment in Eosinophilic Chronic Rhinosinusitis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biomolecules	6. 最初と最後の頁 1568
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/biom10111568.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Kidoguchi M, Yoshida K, Noguchi E, Nakamura T, Morii W, Haruna S, Hasegawa M, Yoshida N, Ninomiya T, Imoto Y, Sakashita M, Takabayashi T, Fujieda S	4. 巻 69
2. 論文標題 Association between the NOS2 pentanucleotide repeat polymorphism and risk of postoperative recurrence of chronic rhinosinusitis with nasal polyps in a Japanese population	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Allergology International	6. 最初と最後の頁 619-621
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.alit.2020.04.005	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Fujieda S, Imoto Y, Kato Y, Ninomiya T, Tokunaga T, Tsutsumiuchi T, Yoshida K, Kidoguchi M, Takabayashi T	4. 巻 68 (4)
2. 論文標題 Eosinophilic chronic rhinosinusitis.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Allergology International	6. 最初と最後の頁 403-412
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.alit.2019.07.002.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Takabayashi T, Tanaka Y, Susuki D, Yoshida K, Tomita K, Sakashita M, Imoto Y, Kato Y, Narita N, Nakayama T, Haruna S, Schleimer RP, Fujieda S	4. 巻 74 (7)
2. 論文標題 Increased expression of L-plastin in nasal polyp of patients with nonsteroidal anti-inflammatory drug-exacerbated respiratory disease.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Allergy	6. 最初と最後の頁 1307-1316
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/all.13677.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Yoshida K, Takabayashi T, Imoto Y, Sakashita M, Narita N, Fujieda S	4. 巻 68 (2)
2. 論文標題 Reduced nasal nitric oxide levels in patients with eosinophilic chronic rhinosinusitis.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Allergology International	6. 最初と最後の頁 225-232
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.alit.2018.09.005.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計5件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 吉田加奈子、高林哲司、加藤幸宣、意元義政、坂下雅文、成田憲彦、藤枝重治
2. 発表標題 好酸球性副鼻腔炎における鼻腔一酸化窒素濃度 (NO) 測定の可能性
3. 学会等名 第120回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会
4. 発表年 2019年～2020年

1. 発表者名 吉田加奈子、高林哲司、坂下雅文、意元義政、成田憲彦、藤枝重治
2. 発表標題 黄こん成分 (Baicalin) が好酸球性副鼻腔炎の病態に与える影響の検討
3. 学会等名 第68回日本アレルギー学会
4. 発表年 2019年～2020年

1. 発表者名 吉田加奈子、高林哲司、坂下雅文、意元義政、加藤幸宣、成田憲彦、藤枝重治
2. 発表標題 Baicalinが好酸球性副鼻腔炎の病態に与える影響の検討
3. 学会等名 第58回日本鼻科学会総会・学術講演会
4. 発表年 2019年～2020年

1. 発表者名 藤枝重治、高林哲司、坂下雅文、意元義政、加藤幸宣、木戸口正典、吉田加奈子、小山佳祐、足立直人
2. 発表標題 好酸球性副鼻腔炎の病態解明と新たな治療戦略
3. 学会等名 第121回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会（招待講演）
4. 発表年 2020年～2021年

1. 発表者名 吉田加奈子、高林哲司、坂下雅文、意元義政、加藤幸宣、成田憲彦、藤枝重治
2. 発表標題 Thrombin activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI)がアレルギー炎症に与える影響の検討
3. 学会等名 日本耳鼻咽喉科学会免疫アレルギー学会
4. 発表年 2019年～2020年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計0件

〔取得〕 計2件

産業財産権の名称 アンジオテンシン変換酵素2の発現抑制、および、アンジオテンシン変換酵素2を受容体とするウイルスに対する抗ウイルス剤	発明者 高林哲司、吉田加奈子、意元義政、藤枝重治	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特願2020-146169	取得年 2020年	国内・外国の別 国内

産業財産権の名称 医薬組成物	発明者 藤枝重治、高林哲司、吉田加奈子	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特願PCT/JP2020/035438	取得年 2020年	国内・外国の別 外国

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------