

令和 5 年 5 月 31 日現在

機関番号：32643

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2020～2022

課題番号：20K22995

研究課題名（和文）加齢変化がアレルギー性鼻炎の病態生理に及ぼす影響の解明

研究課題名（英文）Elucidating the Effects of Aging Changes on the Pathophysiology of Allergic Rhinitis

研究代表者

吉原 晋太郎（Yoshihara, Shintaro）

帝京大学・医学部・助教

研究者番号：60876712

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,200,000円

研究成果の概要（和文）：本研究の目的は、1型アレルギー疾患であるアレルギー性鼻炎は鼻粘膜の病態を形成する、抗原特異的IgE、免疫担当細胞、サイトカイン、脂質メディエーターについて解析することである。1型アレルギーは加齢により重症度が下がるというデータがあり、高齢者ではアレルギー性鼻炎が軽減すると一般的には考えられているが、近年では実臨床においてアレルギー性鼻炎の有病率が増加している。しかしながら、加齢に伴う鼻粘膜局所での免疫応答や病態生理の変化がアレルギー性鼻炎の病態形成に及ぼす影響についての知見は少なく、これらの未解明な点について検討した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

高齢者は従来アレルギー性鼻炎の有病率は低く、これは幼少時の生育環境に起因すると考えられてきたが、一方中年層の鼻炎有病者が高齢化し、高齢者のアレルギー性鼻炎有病率も増加傾向にある。1型アレルギーは加齢により重症度が下がるといわれているが、アレルギー性鼻炎の加齢による変化を包括的にとらえた取り組みは乏しい。アレルギー性鼻炎の分子病態における加齢の影響結果をもとに炎症メディエーターを人為的に制御する新たな治療法の開発の可能性を探るという点で研究の社会実装にも貢献できる可能性がある。

研究成果の概要（英文）：The purpose of this study is to analyze antigen-specific IgE, immunocompetent cells, cytokines, and lipid mediators that contribute to the pathogenesis of allergic rhinitis, a type I allergic disease, in the nasal mucosa. However, in recent years, the prevalence of allergic rhinitis has been increasing in actual clinical practice. However, little is known about the effects of age-related changes in immune responses and pathophysiology at the local nasal mucosa on the pathogenesis of allergic rhinitis, and these unexplored aspects were examined.

Translated with www.DeepL.com/Translator (free version)

研究分野：耳鼻咽喉科学

キーワード：アレルギー性鼻炎 加齢

アレルギー性鼻炎は鼻粘膜における 型アレルギー疾患であり、抗原特異的IgE、免疫担当細胞、サイトカイン、脂質メディエーターがその病態を形成する。鼻粘膜局所での免疫応答や病態生理の変化に加齢が及ぼす影響についての知見は少なく、未解明な点が残されていることを本研究の着眼点とし、加齢マウスおよび各種の遺伝子改変マウスを用いて、鼻粘膜の炎症細胞浸潤様式やサイトカインプロファイル、脂質プロファイル、抗体産生能を網羅的に解析することを目的とした。

加齢性変化については、C57BL/6マウス（2か月齢、及び16か月齢）を対象とし、両群間での比較検討とした。

最初に、オボアルブミン（100 μ g）を水酸化アルミニウムゲル（4mg）と共に腹腔内投与（day0, day7, day14）して感作させ、その後オボアルブミン（100 μ g/10 μ l）を連日点鼻投与（day21-27）してアレルギー性鼻炎を発症させるモデルの確立を行った。オボアルブミンの投与量は過去の報告（Ueha et al. Front Neurosci 2020）に倣って一部変更した。対照群のマウスにはオボアルブミンの代わりに、同様に生理食塩水を腹腔内投与及び点鼻投与した。

day27の点鼻投与後、5分間のくしゃみ回数を測定する行動実験。day28に血液採取し、血清総IgE、及びオボアルブミン特異的IgEをELISAにより測定。マウスをsacrificeし4%PFAによる還流固定を行った後、鼻腔組織を採取し、4%PFA・脱灰処理後、パラフィン包埋標本を作製し、免疫染色、組織学的評価として、鼻粘膜下好酸球数、杯細胞数、基底膜・粘膜下組織の厚みを測定するなどを行う実験系とした。

その他、今回実装できていないが、鼻粘膜上皮組織からRNAを抽出し、定量的RT-PCRによりIFN- γ 、IL-1 β 、TNF α 、IL-4、IL-5、IL-6、IL-10、IL-13、IL-33、Muc5ac、Muc5bの遺伝子発現レベルの測定。液体クロマトグラフィー質量分析法（LC-MS/MS）により、鼻粘膜中の起炎性メディエーターとしてAA及び代謝物であるPG、LT、LX、TX、抗炎症性メディエーターとしてEPA、DHA及び代謝物であるHEPE、HDHA、EpETE、Resolvin、Protectin等を網羅的定量。また、同組織からtotal RNAを抽出し、次世代シーケンサーにて遺伝子の網羅的解析を行い、特に脂肪酸代謝に関わる酵素の発現のmRNAの発現解析。経口摂取における脂質の質的变化によるアレルギー性鼻炎病態の変化を観察する目的で、過去の報告（Sawane K, et al. Nutrients 2019）に倣って、オメガ3/オメガ6脂肪酸組成の異なる大豆油とアマニ油を含むマウス飼料をそれぞれ2か月間摂取させたアレルギー性鼻炎モデルマウスについての解析。中 長鎖脂肪酸受容体であるG protein coupled receptor（GPR）40、及びGPR120について、鼻粘膜組織での発現の有無を免疫組織染色により確認する。また、GPR40 KOマウス（Stenberg P, et al. Cell Metab 2005）、及びGPR120ノックアウトマウスを用いて（Ichimura A, et al. Nature 2012）、オメガ3/オメガ6脂肪酸組成の異なる飼料をそれぞれ2か月間摂取させたアレルギー性鼻炎モデルマウスについての解析などを検討していたが、最終的にはCOVID-19の感染拡大の影響を受け実験を制限したこと、加齢マウスの育成に要し

た時間などから進捗が遅れ、比較検討、報告に値するデータにまで達しておらず、今後脂質メディエーターによるアレルギー性鼻炎病態形成の関与を中心に、また加齢との変化についてのさらなる解析を検討したいと考えている。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 1件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 石川翔也、吉原晋太郎、近藤健二、山岨達也	4. 巻 Vol.38 No.4
2. 論文標題 ペバシズマブ投与中に骨破壊を伴う副鼻腔放線菌症をきたした1例	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 JOHNS	6. 最初と最後の頁 467-470
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yoshihara S, Suzuki S, Yamasoba T, Kondo K.	4. 巻 47
2. 論文標題 Recurrent facial palsy: The prognostic value of electrophysiological tests according to recurrence interval.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Auris Nasus Larynx	6. 最初と最後の頁 105-110
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.anl.2019.04.010	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計6件（うち招待講演 0件／うち国際学会 0件）

1. 発表者名 吉原晋太郎
2. 発表標題 抗TNF生物学的製剤関連副鼻腔炎
3. 学会等名 第60回鼻科学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 吉原晋太郎、山岨達也
2. 発表標題 内頸静脈血栓症を来したParvimonas micraによる頸部リンパ節膿瘍の1例
3. 学会等名 第34回日本口腔咽頭科学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 久壽米木駿、吉原晋太郎、近藤健二、山岨達也
2. 発表標題 鼻腔多形腺腫に対して腫瘍摘出術を施行した二例
3. 学会等名 第31回頭頸部外科学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 菊田周, Han Bing, 吉原晋太郎, 西嶋大宜, 近藤健二, 山岨 達也
2. 発表標題 ウイルス感染後の嗅覚障害症例における嗅上皮障害様式の検討
3. 学会等名 第60回鼻科学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 西嶋大宜, 近藤健二, 韓冰, 上羽瑠美, 菊田周, 吉原晋太郎, 山岨達也
2. 発表標題 嗅粘膜における α -glutamyl transpeptidaseの役割
3. 学会等名 第60回鼻科学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 帝王切開と鼻出血止血術を同時施行した妊婦の難治性鼻出血2症例
2. 発表標題 山上夏矢子, 吉原晋太郎, 西嶋大宜, 菊田周, 近藤健二, 山岨達也
3. 学会等名 第60回鼻科学会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔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
---------	---------