

令和 6 年 6 月 18 日現在

機関番号：13401

研究種目：若手研究

研究期間：2022～2023

課題番号：22K16911

研究課題名（和文）肥満が好酸球性副鼻腔炎の難治性鼻茸形成に与える影響

研究課題名（英文）Effect of obesity on refractory nasal polyp formation in eosinophilic chronic rhinosinusitis

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）・特命助教

研究者番号：00773706

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,600,000円

研究成果の概要（和文）：好酸球性副鼻腔炎患者と非好酸球性副鼻腔炎患者の内臓脂肪面積（Visceral Fat Area：VFA）を、Panasonic内臓脂肪計 EW-FA90を用いて腹部生体インピーダンス法で測定した。その結果、好酸球性副鼻腔炎患者ではVFAが有意に大きかった。また、アディポサイトカインの一つであるPAI-1の血中濃度は好酸球性副鼻腔炎患者で有意に高かった。PAI-1の受容体の一つであるLRP-1は鼻粘膜に存在して様々な働きをすることが知られている。内臓脂肪から血中に放出されたアディポサイトカインであるPAI-1が鼻粘膜の受容体で受容され、鼻茸形成に関与している可能性が考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

好酸球性副鼻腔炎の病態解明やエンドタイプの解明を目的とした研究はその重要性から国内外で広く行われてきた。その結果生物学的製剤などの新規治療薬が開発され、一定の効果を発揮している。しかしながら、治療効果に乏しい症例が存在することから、従来のtype1、type2炎症だけでは説明できない何らかのメカニズムの存在が示唆された。本研究により気管支喘息と同様、慢性副鼻腔炎においても肥満の病態因子やアディポサイトカインが病態を就修飾し、疾患の難治性に何らかの影響を与える可能性があることが示唆された。

研究成果の概要（英文）：Visceral Fat Area (VFA) of eosinophilic and non-eosinophilic chronic rhinosinusitis patients was measured by abdominal bioimpedance method using the Panasonic EW-FA90 visceral fatmeter. The results showed that VFA was significantly larger in patients with eosinophilic chronic rhinosinusitis. Blood levels of PAI-1, an adipocytokine, were significantly higher in patients with eosinophilic chronic rhinosinusitis; LRP-1, one of the receptors for PAI-1, is known to exist in the nasal mucosa and perform various functions. It is possible that PAI-1, an adipocytokine released from visceral fat into the bloodstream, is received by receptors on the nasal mucosa and may be involved in nasal mushroom formation.

研究分野：鼻・副鼻腔疾患

キーワード：好酸球性副鼻腔炎 鼻茸形成 内臓脂肪面積（VFA） 肥満 アディポサイトカイン PAI-1

## 様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

慢性副鼻腔炎のなかでも好酸球性副鼻腔炎は副鼻腔粘膜に著しい好酸球の浸潤を認める難治性の疾患である。難治性易再発性の鼻茸や嗅覚障害が特徴であり、高率に気管支喘息を合併する。時に好酸球性中耳炎の合併が認められ、高度の好酸球性炎症によって不可逆的な感音難聴を来すこともあり、耳鼻咽喉科領域で最も治療に難渋する疾患の一つである。好酸球性副鼻腔炎の病態解明やエンドタイプの解明を目的とした研究はその重要性から国内外で広く行われてきた。その結果生物学的製剤などの新規治療薬が開発され、一定の効果を発揮している。しかしながら、治療効果に乏しい症例が存在すること、非好酸球性副鼻腔炎の中でも鼻茸のコントロールに難渋する症例が存在することから、従来の type1、type2 炎症だけでは説明できない何らかのメカニズムの存在が示唆される。

肥満は様々な炎症性疾患の増悪因子であることが報告されている。同じ気道の type2 炎症性疾患である気管支喘息においても、肥満は病態に影響する。慢性副鼻腔炎患者においても肥満患者はより難治性であり、ダイエットによる体重減少が症状の改善に関与することを日常臨床でしばしば経験する事から、肥満が慢性副鼻腔炎の病態に与える影響を検討することは重要である。脂肪組織から産生されるアディポサイトカインは様々な炎症性疾患に影響を与えることが知られているが、慢性副鼻腔炎への関与は今まで報告されていない。アディポサイトカインは主に内臓脂肪から産生されることから body mass index (BMI)ではなく内臓脂肪量を正確に測定し、臨床データ(好酸球数、鼻腔一酸化窒素量、CTスコア、鼻茸スコア)との関連を明らかにし、in vivo、in vitro、の研究によってアディポサイトカインが病態に与える影響を明らかにすることができれば、難治性の慢性副鼻腔炎に対する新たな予防法、治療法の開発に大きく貢献できるはずである。

### 2. 研究の目的

肥満が慢性副鼻腔炎の病態に与える影響、さらに内臓脂肪が産生するアディポサイトカインが鼻副鼻腔の病的粘膜や鼻茸の形成に与える影響を明らかにすることで、既存の治療で制御が難しい慢性副鼻腔炎症例を早期に抽出し、より適した治療選択を可能にすることを目的とする。

### 3. 研究の方法

慢性副鼻腔炎症例の内臓脂肪面積(VFA)を測定する：肥満の評価で一般的なBMIは皮下脂肪量や筋肉量の影響を受けるため、アディポサイトカインの主な産生源である内臓脂肪量を正確に反映できない。一方、CT画像による内臓脂肪面積(Visceral Fat Area: VFA)の測定は正確で再現性はあるが被曝の問題がある。本研究では、当科で手術を行う慢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VFAの測定を行った。

患者血清中の各種サイトカインを測定する：ELISA法でアディポサイトカイン(PAI-1、アディポネクチン)のタンパク量を測定し、VFAとの相関を評価した。

当科で手術を行った慢性副鼻腔炎患者の鼻茸組織中のtenascin-Cの濃度をELISAで測定した。また、鼻茸中のPAI-1遺伝子の発現をreal-time-PCRで、鼻茸上皮における発現を免疫組織化学で検討した。

肥満モデルマウスを用いて好酸球性副鼻腔炎を惹起させ、マウス鼻粘膜組織中の細胞をフローサイトメトリーで測定する：野生型WTマウスと高脂肪食で肥満を誘導した肥満モデルマウスにOVA + papain 点鼻を行い、好酸球性副鼻腔炎を惹起させ(Morikawa T, Int Immunol, 2017)、両者の鼻粘膜組織中の細胞をフローサイトメトリーで比較検討した。

### 4. 研究成果

当科で手術を行った、好酸球性副鼻腔炎患者、非好酸球性副鼻腔炎患者のVFAを測定し、両者を比較検討した。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と比較し有意にVFAが高かった(図1)。特に男性において高いことがわかった。

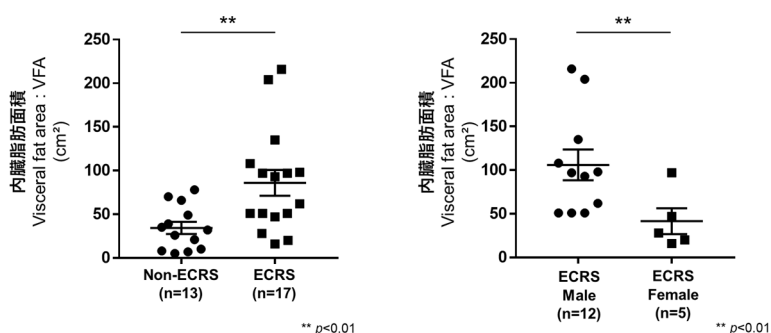


図1. 慢性副鼻腔炎患者における内臓脂肪面積 (VFA)

当科で手術を行った、好酸球性副鼻腔炎患者、非好酸球性副鼻腔炎患者のアディポサイトカイン (Adiponectin と PAI-1) の血中濃度を ELISA で測定し、VFA との関係を検討した。その結果、Adiponectin は有意な負の相関を、PAI-1 は有意な正の相関を認めた (図 2)。さらに、好酸球性副鼻腔炎患者と非好酸球性副鼻腔炎患者で検討を行った結果、Adiponectin は両者で有意差を認めなかったが、PAI-1 は好酸球性副鼻腔炎患者で有意に高かった (図 3)。

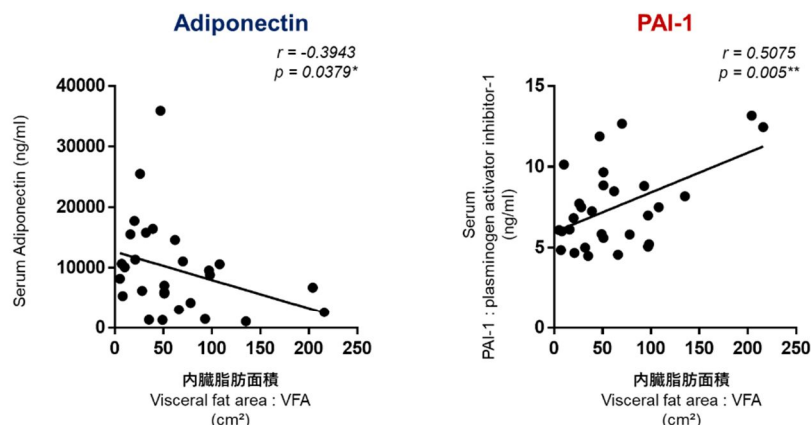


図2. 内臓脂肪面積 (VFA) と血中アディポサイトカインの関係

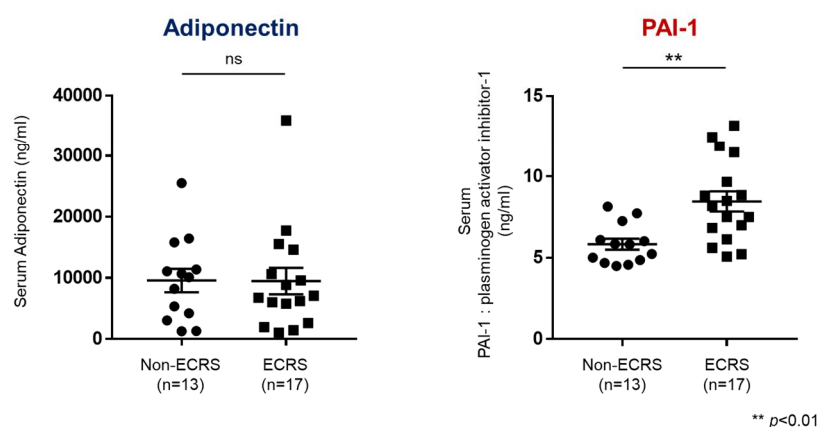


図3. 慢性副鼻腔炎患者における血中アディポサイトカイン

当科で手術を行った慢性副鼻腔炎患者の鼻茸中の tenascin-C の濃度を ELISA で測定した。その結果 tenascin-C は好酸球性副鼻腔炎患者と非好酸球性副鼻腔炎患者で有意な差は認めなかった。一方鼻茸組織中の PAI-1 遺伝子の発現は、好酸球性副鼻腔炎で有意に高かった。また、好酸球性副鼻腔炎患者の上皮において発現が亢進していることを免疫組織化学で確認した (図 4)。

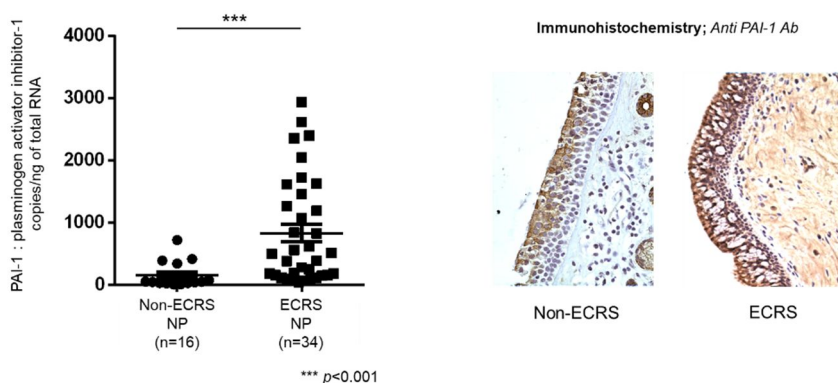


図4. 慢性副鼻腔炎患者の鼻粘膜におけるPAI-1の発現

野生型 WT マウス (C57BL/6J) と高脂肪食で肥満を誘導した肥満モデルマウス (C57BL/6JDI0) に OVA + papain 点鼻を行い、好酸球性副鼻腔炎を惹起させ (Morikawa T, Int Immunol, 2017)、両者の鼻粘膜組織中の細胞をフローサイトメトリーで比較検討した。その結果、肥満モデルマウスでは野生型 WT マウスと比較して、鼻粘膜組織中の好酸球、ILC2 は高い傾向を認めたが、N 数を増やしての検討が今後必要である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 吉田加奈子
2. 発表標題 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
3. 学会等名 第4回日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー感染症学会
4. 発表年 2024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
---------	---------