

好酸球性副鼻腔炎における手術治療および抗体治療患者の QOL 評価と重症化予防に関する研究

研究代表者 藤枝 重治 福井大学 教授

研究要旨

生物学的製剤のデュピルマブは日本人の好酸球性副鼻腔炎にも有用であるが、実際にはどのような患者に使用されているか調べると、治験時の適応条件（SINUS-24, 52）よりも軽症の症例に使用されていたが、欧米で使用されている患者よりも重症であった。治療前の QOL も日本人症例は重症であった。好酸球性副鼻腔炎患者の鼻腔では、*Fusobacterium* 菌の一種である *Fusobacterium nucleatum* が減少しており、この菌の LPS は上皮細胞由来好酸球遊走因子の産生を抑制していた。また細菌叢全体では、LPS の産生酵素が減少し、LPS 代謝酵素が促進している状態であった。副鼻腔炎 CT を自動で読影し、診断するシステムが順調に開発でき、実用化のめどが立ってきた。

A. 研究目的

好酸球性副鼻腔炎（eCRS）のコントロールに関してステロイド使用は、長期予後の悪化を考慮して国際的には使用抑制の機運がある。その背景には eCRS に対して保険適応となった生物学的製剤の使用がある。これらの難治性副鼻腔炎治療に関する国際的な変化の中にあって、国内の現況を適切に捉えた調査は重要である。JESREC スタディ報告以後の予後調査では、術後管理の全国の現況を調査解析する。

本研究班の共同研究機関が参加した国際治験 SINUS-52 において用いられた抗体製剤、ヒト IL-4 受容体モノクローナル抗体（デュピルマブ）の国際治験 SINUS-52 に参加した日本人 45 名のデータを解析する。同国際治験 SINUS-52 の被験者情報から好酸球性炎症の程度が治療効果の予測因子となるかどうかを解析するために事後解析を行う。被験者を JESREC スタディの診断基準により改めて層別化を行い、重症度別に解析する。ヒト IL-5 受容体 α モノクローナル抗体（ベンラリズマブ）についての第 2 相試験を日本人 56 名の参加のもとに実施する。

令和 2 年 4 月から抗体薬（dupilumab）が、好酸球性副鼻腔炎を含む鼻茸を有する慢性副鼻腔炎に保険適応となった。抗体薬使用には適正使用ガイドラインに従うことが必須であるが、その治療効果は、これまで類を見ない程著効する症例が多い。かなり dupilumab が使用されるようになってきたが、現在どのような臨床背景を持つ患者に使用されているかは不明である。そのため本研究では、抗体治療を行った患者を登録し、臨床背景、臨床データを登録しその特徴を解析するとともに、新規投与患者では投与前後の SNOT-22 による QOL 評価を行う。好酸球性副鼻腔炎の病態解明は、極めて重要である。

アトピー性皮膚炎においては、便の細菌叢に多様性が少ないとの報告がなされている。好酸球性副鼻腔炎においては、まだ細菌叢の検討は行われていない。そこで鼻腔、口腔、便の細菌叢を次世代シーケンサーを用いたマイクロバイーム解析で明らかにし、好酸球性副鼻腔炎、非好酸球性副鼻腔炎、健康人との違いを解析する。

慢性副鼻腔炎鼻茸には、浸潤している細胞や上皮細胞、線維芽細胞の種類によって、エンドタイプが異なる。ほとんどの鼻茸は、内視鏡下鼻副鼻腔炎手術によって摘出される。そこで摘出された鼻茸組織から RNA を抽出し、RNAseq によって遺伝子を解析し、内視鏡下鼻副鼻腔炎手術予後との関連を求める。

好酸球性副鼻腔炎は、専門医には容易に診断がつくが、非専門医においては副鼻腔 CT の読影がやや難しく、その読影に確実性が伴わないことが多い。そこで Artificial Intelligence (AI) を用いて、副鼻腔 CT を読影して、好酸球性副鼻腔炎の診断を可能とするシステムを構築すると非常に有用性が高く、医師および患者にとっても公益性のあるプロジェクトと考えられる。

B. 研究方法

1) 国際医療福祉大学を主施設とする多施設共同研究で、鼻茸を伴う慢性鼻副鼻腔炎に対して抗体医薬である Dupilumab を使用した患者に対し、包括的な薬物治療満足度評価票である TSQM-9（Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication-9）を用いて、Dupilumab に対する薬物治療満足度を評価した。

2) 関西医科大学において令和 5 年 1 月から 12 月に

かけて好酸球性副鼻腔炎に対して抗Dupilumab投与を継続している症例を対象に、後方視的に検討を行った。嗅覚脱失や鼻閉などの患者の訴えがなく、鼻茸スコアが3点以下、1年以上増悪がなく、併存症の増悪もない状態を1年以上全身性ステロイド投与がない状態で維持できていることを寛解とし、検討した。

3) 兵庫医科大学において2007年4月から2021年7月の期間、成人ECRS症例で、初回の両側ESSを受けた339例を対象とした。男性193例、女性146例。年齢中央値52歳(22~82歳)。ECRSの診断は、後方視的にJESREC診断基準を満たしたものとした。すべての症例において、十分なインフォームド Consentの上、全身麻酔下にESS(汎副鼻腔手術:IV型)を行った。当施設では、ECRS確定診断例に対して、まず①手術(ESS)により汎副鼻腔および嗅裂部の開放と洗浄を行い、術後経過に応じて、②局所または全身(経口)ステロイド薬(ステロイド治療)、さらに③ステロイド治療に抵抗する鼻茸再発例には生物学的製剤あるいは再手術の順に選択して行う治療を原則としている。対象症例の術後治療を後方視的に調査し、その治療別に3群(A, B, C群)に分けた(図1)。

A群:術後に追加の治療が必要なく良好に維持できた例

B群:術後にステロイド治療を要した例

C群:ステロイド治療(B群)にもコントロールが不良なため、生物学的製剤(dupilumab)または再手術を要した例

本研究は後方視的シリーズデザインである。検討内容は、治療前の患者背景として、年齢、性別、JESRECスコア、末梢血好酸球(%),喘息合併率、基準嗅力検査を用いた平均認知域値による嗅覚障害の重症度、Lund-Mackayスコアリンシステムに基づくCTスコアについて群間比較した。統計解析はMann-Whitney U testを用いて、 $p < 0.05$ を有意差ありと判定した。

4) 味覚受容体の発現と局在の解析、鼻副鼻腔のNO産生とのクロストーク展望

鼻副鼻腔疾患で手術施行した症例のT2R14, 38のmRNA発現をRT-PCRにて測定した。口腔(舌乳頭、陽性対照)と鼻副鼻腔組織を免疫染色により発現を確認した。これらの測定結果と疾患(control, AR, non-ECRS, ECRS)における関係を解析した。

5) Type2炎症における神経原性炎症の関与具体的標的分子として、Oncostatin M(OSM)と血小板活性化因子(Platelets activating factor, PAF)を候補に検討した。OSMはIL-6ファミリーに属するサイトカインの一員であり、好中球や好酸球、T細胞等の造血系細胞で多く発現している。またOSM受容体(OSMR)はOSMRbとgp130から構成されている。そこでCRS患者

の副鼻腔粘膜試料におけるOSMおよびOSMRの発現と分布を観察し、同時に炎症性サイトカインレベルと臨床的特徴(phenotype)との関連性を解析した。

6) 血小板活性化因子(PAF)はリン脂質由来の炎症性メディエータであり、好酸球の活性化や遊走などさまざまな炎症状態を引き起こす。本研究では、PAF代謝に関連する遺伝子、i)合成に関与する酵素(LPCAT1、LPCAT2、LPCAT3、およびLPCAT4)、ii)PAF分解に関与する酵素(PAFAH1B2、PAFAH1B3、およびPAFAH2)に加えて、iii)PAF受容体の遺伝子(PTAFR)の発現を、CRSの臨床病態と階層分析に基づいた分類によって解析した。CRSwNP(ECRS(n=9)、非ECRS(n=8)、アスピリン喘息合併ECRS(n=3)、正常コントロール(n=6))を用いたバルクRNAバーコーディングおよびシーケンス(BRB-seq)を用いたトランスクリプトーム解析を行った。

7) 好酸球性副鼻腔炎モデルマウスにおいてリポタイコ酸が好酸球性炎症に及ぼす影響の解析。雄の8週令Balb/cマウスの耳介皮膚に活性化型ビタミンD3アナログであるMC903とOVAを14日間塗布してTSLPを誘導したECRS群、耳介にMC903の溶媒のみを塗布したcontrol群を作成した。ECRS群はさらにOVAを5日間点鼻した群(ECRS群)とOVA+リポタイコ酸を点鼻した群(ECRS+LTA群)を作成した。Control群は生理食塩水を5日間点鼻した群(control群)およびリポタイコ酸のみを点鼻した群(LTA群)を設定した。マウスを固定、鼻腔組織切片を作成して、好酸球(Sirius red染色)、好塩基球(Mcpt8)、マクロファージ(F4/80)の各細胞マーカーによる免疫染色を行い炎症細胞浸潤の度合いを評価した。また上皮細胞の核におけるリン酸化NF- κ Bとリン酸化JNKの発現を定性的に評価した。

8) ESS症例を電子登録システム利用により登録して予後調査を行う。手術症例と術後の再発率、ステロイド使用について調査する。共同研究機関においてESSを施行した症例の予後評価を行う。現在、レジストリーは1422例となっている。

9) 2022年から日本で抗体薬・Dupilumabと投与された症例、同じく米国、イタリア、カナダ、ドイツ、オランダで投与された症例を検討する。検討内容は、年齢、性別、BMI、総IgE、喘息・NSAID-ERDの合併率、副鼻腔手術の既往歴の結果、抗菌薬の使用歴とする。さらに投与時の鼻閉スコア、嗅覚障害スコア、客観的嗅覚検査、QOL評価(SNOT-22)を調べる。

10) 内視鏡下副鼻腔の手術を受けた(好酸球性副鼻腔炎、非好酸球性副鼻腔炎)を対象に鼻ぬぐい液、唾液、便サンプル中に含まれる細菌性DNAを抽出し、次世代シーケンサーにて測定しマイクロバイオー

ム解析する。

1 1) 好酸球性副鼻腔炎と非好酸球性副鼻腔炎の内視鏡下鼻副鼻腔手術時採取した鼻茸病理検体 (FFPE) 250 例から、RNeasy FFPE kit を用いて RNA を抽出し、nCounter® SPRINT により、FKN-panel を用いて約 600 遺伝子の発現量を測定した。

1 2) 診断支援システム・診断判定処理装置の試作品を完成させ、関連特許を出願した。(i) CT 画像のアノテーション、(ii) 疾患 CT 画像の病変部濃淡パターンの数値化 (重症度スコア)、(iii) 副鼻腔の骨が受ける疾患変化の数値化、(iv) 対応する疾患データ入力の 4 つの行程から教師データを作成し、CT 画像と鼻・副鼻腔疾患との関係を学習させ、CT 画像と鼻・副鼻腔疾患との関係を学習させ、診断疾患名を提示するようにした。

(倫理面への配慮)

平成 30 年 4 月 1 日から施行された「臨床研究法」に則って、登録システムを作成した。情報管理は万全の体制をとった。患者登録は、各施設において倫理委員会の承認を受けたのちに行うこととした。福井大学において平成 29 年 10 月に倫理委員会の承認を受け、共同研究施設に通知し、順次承認をうけている。実際の登録時には、患者からの同意を文書で得たのち、登録することとした。その他の研究は、各大学の倫理委員会の承認を経て行った。

C. 研究結果

電子登録システムには手術症例 1422 名が登録され、順調に機能している。

1) 鼻茸を伴う慢性鼻副鼻腔炎に対する Dupilumab の薬物治療満足度調査

全施設で 124 例の患者より回答を得た。各ドメインの平均スコアは、有効性ドメインで 82.3、利便性ドメインで 74.3、全般満足度ドメインで 81.6 であった。通院間隔は 8 週間隔の方が 4 週間隔よりも有効性ドメインスコアが高値で、注射間隔は 4 週間隔の方が 2 週間隔よりも利便性ドメインスコアが高値であった。また血中好酸球比率が 10%以上の患者や若年者で全般満足度ドメインが高値であった。Dupilumab 使用により全身ステロイドなどの薬物使用率は減弱し、59.3%の患者では Dupilumab 以外の薬物使用は不要となった。

2) Dupilumab 投与 1 年継続時点で 51 症例中 40 症例 (78%)、2 年継続時点で 35 症例中 27 症例 (77%) と高い寛解率を示した。一方で 3 年継続では 21 症例中 11 症例 (52%)、4 年では 10 症例中 4 症例 (40%) と下がる傾向であった。

3) 全体の 65% (221/339 例) は、初回 ESS により良好な術後経過を維持できた (A 群) (図 1)。残りの 35%

(118/339 例) は、術後にステロイド治療を要した (B 群)。さらに 10% (34/339 例) は、生物学的製剤 (dupilumab) の投与または再手術を受けた (C 群)。B 群の内訳は、局所ステロイド治療例 31% (106/339 例)、経口ステロイド薬の投与例 14% (47/339 例) であった (重複含む)。C 群の内訳は、dupilumab 投与例 6% (19/339 例)、再手術 5% (18/339 例) であった (重複含む)。喘息の合併率は、全体の 49% (166/339 例) に認めた。A 群 (39%、87/221 例)、B 群 (68%、80/118 例)、C 群 (71%、24/34 例) となり、追加治療を要するにつれて合併率が上昇した。A 群と比較して、B 群 ($p = 0.00001$) および C 群 ($p = 0.0008$) の合併率は有意に高率であった。治療前の嗅覚障害の重症度は、3 群ともに平均認知域値の中央値が 5.8 (scale out) であったが、A 群が B 群 ($p = 0.0039$) および C 群 ($p = 0.0205$) よりも有意に良好であった。ECS の重症度は、A 群と比較して B 群の軽症 ($p = 0.0136$) および中等症 ($p = 0.0216$) の患者の割合が有意に高率であった。重症患者の割合は、A 群と比較して B 群 ($p = 0.00001$) および C 群 ($p = 0.0094$) において有意に高率であった (表 2)。鼻腔内の状態が術後治療の決定に及ぼす影響を分析するために、PEAS (%) を用いて検討した。A 群および B 群における PEAS の ROC 分析では、術後 (中央値 5 か月) のステロイド治療を必要とした PEAS の最適カットオフ値は 30% であった (ROC-AUC = 0.8725、感度 0.8118、特異度 0.7971、陽性的中率 0.8313、陰性的中率 0.7747) (図 2)。B 群における PEAS は、ステロイド治療前 (中央値 50%、33~83%、 $n = 106$) から治療後 13% (0~25%、 $n = 106$) に改善した。A 群および C 群における PEAS の ROC 分析では、術後中央値 69 か月の時点で、PEAS のカットオフ値を 65% と設定すると (ROC-AUC = 0.7895、感度 0.8947、特異度 0.4762、陽性的中率 0.6296、陰性的中率 0.8462)、dupilumab または再手術の必要性を予測しうることが実証された (図 3)。C 群における PEAS は、dupilumab による投与前 83% (50.0~100%、 $n = 19$) から投与後 25% (0~67%、 $n = 19$) に改善した。

4) 味覚受容体の発現と局在の解析

疾患群ごとの比較では、組織由来の mRNA レベルにおいて T2R14、38 の発現を確認した。Non-ECS の篩骨粘膜と ECS の鼻茸組織において、T2R38 mRNA 発現量は有意差をもって低下を認め、病態との関連性が示唆された。また鼻呼吸 NO (nasal FeNO) 測定値との間にも有意な相関を確認した。

5) 副鼻腔粘膜試料における OSM および OSM 受容体 (OSMR) の発現と分布

CRS 患者では篩骨洞粘膜における OSM mRNA レベルが有意に増加しており、同時に OSM 遺伝子レベルは、

TNF- α 、IL-1 β 、IL-13、およびOSMR- α 遺伝子発現と正の相関が確認された。さらにヒト気管支上皮細胞株 BEAS-2B を用い、OSM の刺激効果によるサイトカイン受容体発現レベルを検討した。その結果 OSM 処理により OSMR- α 、IL-1R1、および IL-13Ra mRNA レベルが有意に増加した。これらの結果は OSM が Type1 および Type2 炎症の両者を介した CRS 病態に関与しており、同時に上皮間質相互作用 (epithelial stromal interactions) の修飾作用も有していることを示唆している。OSM シグナル経路は潜在的な CRS 病態の治療標的として考えられる。

6) 鼻副鼻腔疾患と PAF 代謝解析

CRSwNP (ECSR (n=9)、非 ECSR (n=8)、アスピリン喘息合併 ECSR (n = 3)、正常コントロール (n = 6)) を用いたバルク RNA バーコーディングおよびシーケンス (BRB-seq) を用いたトランスクリプトーム解析を行った。PTAFR は ECSR および非 ECSR で上昇していた。低中程度の Type2 炎症レベルを示すクラスター1 および高レベル Type2 炎症を示すクラスター2 を反映する分析では、クラスター1 では LPCAT2 の有意な down regulation と PTAFR 発現の上昇、クラスター2 では LPCAT1、PAFAH1B2、および PTAFR の上昇、および PAFAH2 発現の down regulation が認められた。重度の Type2 炎症群に密接に関連した PAF 代謝を理解することは、CRSwNP の治療と管理に新たに貴重な情報を提供する可能性がある。

7) 好酸球性副鼻腔炎モデルマウスにおいてリポタイコ酸が好酸球性炎症に及ぼす影響の解析。Control および LTA 群では呼吸上皮下の好酸球浸潤は認められなかった。ECSR 群では呼吸上皮下の好酸球浸潤が認められ、ECSR+LTA 群では ECSR 群に比べ好酸球浸潤が有意に増加した。好塩基球についても同様で、Control および LTA 群では呼吸上皮下の好塩基球浸潤は認められなかった。ECSR 群では呼吸上皮下の好塩基球浸潤が認められ、ECSR+LTA 群では ECSR 群に比べ好塩基球浸潤が有意に増加した。マクロファージの呼吸上皮下の浸潤は4群のいずれにも認められたが、ECSR+LTA 群に最も多く、次いで ECSR 群で多かった。上皮細胞の核におけるリン酸化 NF- κ B とリン酸化 JNK の発現については、呼吸上皮では Control 群以外の3群においてリン酸化 NF- κ B とリン酸化 JNK 陽性の核を持つ上皮細胞が認められ、ECSR+LTA 群で多い傾向が見られた。

8) 患者登録システムは順調に機能している。1500 例に到達した段階で予後調査を解析する予定である。

9) 2022 年から日本で抗体薬・Dupilumab が処方された 50 例と米国 173 例、イタリア 68 例、カナダ 9 例、ドイツ 2 例、オランダ 1 例の症例、計 303 例に関して検討した。その結果、日本の 50 例では、平均年齢 50

歳、男性 46%、BMI: 22.7、総 IgE: 200、喘息の合併: 86%、NSAID-ERD の合併: 34%、副鼻腔炎手術の既往: 78%、抗菌薬の処方歴: 74%であった。これは外国の症例、BMI: 28.0、喘息の合併: 71%、NSAID-ERD の合併: 26%、副鼻腔炎手術の既往: 62%、抗菌薬の処方歴: 45%に比べると、日本で抗体薬を投与される症例は、より重症の慢性副鼻腔炎であった。しかし日本の症例においても、治験のデータ (SINUS-24 および SINUS-52) と比べると鼻閉スコア、嗅覚障害スコアにおいて、いずれもスコアが低い症例および客観的嗅覚検査、QOL 評価 (SNOT-22) において軽度の症例に導入されていた。

10) 内視鏡下鼻副鼻腔の手術を受けた 143 名 (好酸球性副鼻腔炎患者 65 名、非好酸球性副鼻腔炎患者 45 名、その他の手術患者 33 名) を対象に、鼻の中のぬぐい液を採取し、細菌由来 DNA を抽出し、次世代シーケンサーにて測定しマイクロバイーム解析した。その結果、好酸球性副鼻腔炎と非好酸球性副鼻腔炎は異なる細菌組成であり、好酸球性副鼻腔炎では特定の菌種系統が減少していることが示唆された。そこで、それらを構成する菌種について詳細に分析したところ、好酸球性副鼻腔炎では *Corynebacterium*、*Staphylococcus*、*Moraxella*、*Propionibacterium* 菌が増加しており、*Fusobacterium*、*Porphyromonas*、*Parvimonas*、*Treponema*、*Prevotella* 菌が減少していた。その中でも、*Fusobacterium* 菌の減少が最も顕著であった。さらに細かな菌種まで確認したところ、*Fusobacterium* 菌の一種である *Fusobacterium nucleatum* であることが判明した。細菌データベースを参考にして細菌機能について予測し、好酸球性副鼻腔炎と非好酸球性副鼻腔炎の細菌機能を比較したところ、多数の細菌機能が異なっていることを確認し、その中でも好酸球性副鼻腔炎においてリポ多糖 (LPS) 生合成の低下が最も顕著であった。*Fusobacterium nucleatum* はリポ多糖 (LPS) を生成する菌種として広く知られており、*Fusobacterium nucleatum* 由来の LPS の機能について検証を行った。*Fusobacterium nucleatum* を培養し、精製した LPS を用いてヒト気管上皮細胞へのはたらきについて検討した。*Fusobacterium nucleatum* 由来の LPS を前刺激した場合は、2 型炎症において重要な役割を果たす *ALOX15* 遺伝子の発現を抑制することが確認された。この効果はほかの菌 (大腸菌) が産生する LPS では認められなかった。つまり、*Fusobacterium nucleatum* 由来の LPS には保護的な働きがあり、好酸球性副鼻腔炎では *Fusobacterium nucleatum* 由来の LPS が減少していることで保護的な働きが欠落し、発症の原因となっている可能性が示唆された。

1 1) nCounter によるエンドタイプの検討については、手術後の再発の状態を比較検討することで、600 遺伝子のうち 15 の遺伝子の発現量で、5 つのエンドタイプに分類できることが判明し、極めて活用性が高いことが解った(論文作成中)。この遺伝子パネルを用いて抗体薬使用患者の鼻茸を解析する予定である。

1 2) 慢性副鼻腔炎患者の CT を自動で読影して、診断するシステムに関しては、現在順調に成果を上げ、約 3 年以内に完成できると考えている。

D. 考察

研究により得られた成果の今後の活用・提供：抗体薬・Dupilumab が日本および欧米でどのような症例に投与されているのか、判明した。日本においては、最適使用ガイドラインが発表され、専門医はそれを忠実に守っている様子が判明した。しかし一部重症気管支喘息に伴う慢性副鼻腔炎に使用されている症例が存在した。日本と保険制度が異なる欧米では、その使用基準は日本に比べてかなり緩かった。これまで Dupilumab が上市されてから、日本の有効率の方が、欧米の有効率よりも高いことが報告されていたが、適切な患者の選択をしていることが、今回の比較でも判明した。今後は、登録症例の抗体薬効果を調べる。

難治性である好酸球性副鼻腔炎は非好酸球性の副鼻腔炎とは異なるマイクロバイームであることが確認され、鼻腔マイクロバイームを構成する細菌種やその代謝産物が増えることにより難治性副鼻腔炎(好酸球性副鼻腔炎)を発症、増悪する可能性が示された。今後は、鼻腔マイクロバイームを改善させることによる好酸球性副鼻腔炎の治療効果を検証し、生活習慣の予防やプロバイオティクスなど新規治療薬の開発へと繋げたいと考えている。好酸球性副鼻腔炎で減少していた *Fusobacterium* 菌は、主に口腔内に存在する嫌気性菌で、非好酸球性副鼻腔炎の場合に検出されやすくなる。40 年前の日本と比較すると非好酸球性副鼻腔炎であろうと考えられる好中球優位の慢性副鼻腔炎は減少するとともに、上顎癌の罹患率も有意に減少した。*Fusobacterium nucleatum* は、大腸癌の原因とも言われており、もしかすると上顎癌とも関連性があるのかもしれない。このような菌の存在が好酸球遊走を抑制していたが、それがなくなること好酸球浸潤が起こり、好酸球主体の炎症が誘導され、好酸球性副鼻腔炎を起こしている可能性もあると思われる。

副鼻腔 CT における診断支援・診断判定処理システムの有用性は高く、総合診療、内科、鼻科を専門としない耳鼻咽喉科で汎用されると思われる。現在順調に成果を上げ、約 3 年以内に完成できると考えている。

E. 結論

予後調査の症例集積を進めつつ、生物学的製剤の使用に関する臨床情報を集積する。nCounter によるエンドタイプ決定、生物製剤が効果のある症例の選択、RNA 発現とマイクロバイーム解析とのマルチオミックス解析に発展させていく。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Takeuchi K, Abo M, Date H, Gotoh S, Kamijo A, Kaneko T, Keicho N, Kodama S, Koinuma G, Kondo M, Masuda S, Mori E, Morimoto K, Nagao M, Nakano A, Nakatani K, Nishida N, Nishikido T, Ohara H, Okinaka Y, Sakaida H, Shiraishi K, Suzaki I, Tojima I, Tsunemi Y, Kainuma K, Ota N, Takeno S, Fujieda S. Practical guide for the diagnosis and management of primary ciliary dyskinesia. *Auris Nasus Larynx*. 2024 Jun;51(3):553-568. doi: 10.1016/j.anl.2024.02.001.

2) Kidoguchi M, Imoto Y, 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. Middle meatus microbiome in patients with eosinophilic chronic rhinosinusitis in a Japanese population. *J Allergy Clin Immunol*. 2023 Dec;152(6):1669-1676.e3. doi: 10.1016/j.jaci.2023.06.029.

3) Tsuda T, Suzuki M, Kato Y, Kidoguchi M, Kumai T, Fujieda S, Sakashita M. The current findings in eosinophilic chronic rhinosinusitis. *Auris Nasus Larynx*. 2024 Feb;51(1):51-60. doi: 10.1016/j.anl.2023.08.002.

4) Imoto Y, Ueki S, Kato Y, Yoshida K, Morikawa T, Kimura Y, Kidoguchi M, Tsutsumiuchi T, Koyama K, Adachi N, Ito Y, Ogi K, Sakashita M, Yamada T, Schleimer RP, Takabayashi T, Fujieda S. Elevated Serum Leptin Levels in Patients With Eosinophilic Chronic Rhinosinusitis. *Front Pharmacol*. 2022 3:12:793607. doi: 10.3389/fphar.2021.793607.

5) Saito K, Orimo K, Kubo T, Tamari M, Yamada A, Motomura K, Sugiyama H, Matsuoka R, Nagano N, Hayashi Y, Arae K, Hara M, Ikutani M, Fukuie T, Sudo K, Matsuda A, Ohya Y, Fujieda S, Saito H, Nakae S, Matsumoto K, Akdis CA, Morita H. Laundry detergents and surfactants-induced eosinophilic airway inflammation by increasing IL-33 expression and activating ILC2s. Allergy. 2023 Jul;78(7):1878-1892. doi: 10.1111/all.15762.

2. 学会発表

1) Baseline Disease Burden Among Patients with Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps in Global AROMA Registry. Peters AT, Buchheit KM, Shah R, Heffler E, Fujieda S, Xia C (Stats), De Prado Gomez L, Nash S. ACAAI 2023 Anaheim 2023/11/10 国際、口頭

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得

慢性副鼻腔炎の患者を分類するためのデータの取得

方法、およびその利用 特願 2021-163583 藤枝重治、木戸口正典、小山佳祐、野口恵美子

副鼻腔疾患判定補助プログラム、副鼻腔疾患判定学習プログラム、情報処理装置、副鼻腔判定補助方法および副鼻腔疾患判定学習法 特願 2022-181463 坂下雅文、張潮、藤枝重治、吉田寿人、扇和弘、足立直人

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし