

研究分担者 近藤健二 東京大学 准教授

研究要旨

好酸球性副鼻腔炎の治療指針作成に向けて、分担施設として手術治療症例の登録作業を継続した。また好酸球性副鼻腔炎モデルマウスを使用して、嗅粘膜の病態生理の解析を行った。

A. 研究目的

難治性疾患である好酸球性副鼻腔炎は JESREC study で診断基準が定まったが、治療の標準化は今だになされておらず、施設によって成績にも差がみられる。この点に鑑み本研究ではまず国内共同疫学研究で好酸球性副鼻腔炎の保存的療法、手術療法の治療効果の検討を行い、治療の最適化を目指すことを目的とした。東京大学も分担施設として症例データの蓄積を行った。つぎに、好酸球性副鼻腔炎に代表される鼻茸のある副鼻腔炎に対して抗体治療薬が保険適応となり全国で導入が進んでいるが、どのような患者に有効性が高いかという効果予測の情報はまだない。この点を投与患者の背景因子、生体サンプル、投与前後の症状スコア変化の解析により明らかにすることを第2の目的とした。

さらに、好酸球性副鼻腔炎の病態解明の一環として、当科で確立した好酸球性副鼻腔炎モデルマウスの嗅粘膜の解析を行い、好酸球性副鼻腔炎に高率に合併する嗅覚障害の分子メカニズムを調べることを第3の目的とした。

B. 研究方法

1. 好酸球性副鼻腔炎の保存的療法、手術療法の治療効果の検討

2. 抗体治療患者の QOL 評価

本研究は全国 16 施設共同疫学研究であり、好酸球性副鼻腔炎の 2015 年～2019 年の手術症例および 2017 年～2021 年の保存的治療症例の臨床データを蓄積する。データの送付は電子送信システムを用いる。また抗体治療薬の投与症例は新規に登録を開始する。

2. 好酸球性副鼻腔炎モデルマウスにおける嗅粘膜の解析

雄の 8 週令 C57B6 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、その後 OVA を 5 日間点

鼻して好酸球性副鼻腔炎モデルマウスを作成した。同マウスを固定、鼻腔組織切片を作成して、olfactory marker protein (嗅神経細胞)、Ki67 (増殖細胞)、Caspase-3 (アポトーシス)、Siglec-F (好酸球)、Mcpt8 (好塩基球)、CD3 (リンパ球)、F4/80 (マクロファージ) の各細胞マーカーによる免疫染色を行い組織構築と炎症細胞浸潤の度合いを評価した。さらに嗅粘膜から RNA、蛋白を採取し、IL-4、IL-5、IL-13、TSLP、IL-33、IL-25、等の 2 型サイトカイン、上皮性サイトカインの発現を評価した。

(倫理面への配慮)

本研究は東京大学医学部倫理委員会の承認を得て行った。また動物実験は東京大学動物実験委員会の承認を得て施行した。

C. 研究結果

1. 好酸球性副鼻腔炎の保存治療・手術治療の検討

東京大学医学部倫理委員会の承認のもと、症例の登録作業を進めた。現在当院からは合計 62 名の参加者の臨床データの登録を行った。抗体治療薬に関する調査は現在東京大学で研究登録を申請中であり、承認されれば福井大学での一括審査を経て患者登録を開始する予定である。

2. 好酸球性副鼻腔炎モデルマウスにおけるモデルマウスの解析

対照群と比較して好酸球性副鼻腔炎モデルマウスでは嗅神経上皮の菲薄化、成熟嗅神経細胞の数の減少などの組織変化が見られ、また TSLP や 2 型サイトカインの増加が遺伝子レベル、蛋白レベルで認められた。

D. 考察

難治性疾患である好酸球性副鼻腔炎の治療指針作成に向けて、分担施設として症例の登録作業を継続した。また抗体治療薬の調査開始に向けて倫理委員会に

研究登録作業を進めた。

また当科で確立した好酸球性副鼻腔炎モデルマウスでは嗅粘膜にも組織変化や炎症が生じていることが明らかとなったが、嗅粘膜は神経組織のためにヒトからサンプルを採取することが難しい領域であるため今後本モデルを用いた解析が好酸球性副鼻腔炎の嗅神経系に与える影響を解明する上で有用と考えられた。

E. 結論

好酸球性副鼻腔炎の治療指針作成に向けて、分担施設として手術治療症例の登録作業を継続した。また好酸球性副鼻腔炎モデルマウスを使用して、嗅粘膜の病態生理の解析を行った。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Kagoya R, Toma-Hirano M, Yamagishi J, Matsumoto N, Kondo K, Ito K: Immunological status of the olfactory bulb in a murine model of Toll-like receptor 3-mediated upper respiratory tract inflammation. *J Neuroinflammation* 19: 13, 2022

Patel ZM, Holbrook EH, Turner JH, Adappa ND, Albers MW, Altundag A, Appenzeller S, Costanzo RM, Croy I, Davis GE, Dehgani-Mobaraki P, Doty RL, Duffy VB, Goldstein BJ, Gudis DA, Haehner A, Higgins TS, Hopkins C, Huart C, Hummel T, Jitaroon K, Kern RC, Khanwalkar AR, Kobayashi M, Kondo K, Lane AP, Lechner M, Leopold DA, Levy JM, Marmura MJ, Mcllelland L, Miwa T, Moberg PJ, Mueller CA, Nigwekar SU, O'Brien EK, Paunescu TG, Pellegrino R, Philpott C, Pinto JM, Reiter ER, Roalf DR, Rowan NR, Schlosser RJ, Schwob J, Seiden AM, Smith TL, Soler ZM, Sowerby L, Tan BK, Thamboo A, Wrobel B, Yan CH: International consensus statement on allergy and rhinology: Olfaction. *Int Forum Allergy Rhinol.* 12: 327-680, 2022

近藤健二: 感覚器の基礎と臨床 嗅覚障害の基礎と臨

床—最近の話題— *BIO Clinica* 37: 132-136, 2022

近藤健二: 専門家による私の治療 慢性副鼻腔炎. *日本医事新報* 5148: 46-47, 2022

近藤健二: 免疫から診る鼻副鼻腔疾患 抗体療法. *日本耳鼻咽喉科頭頸部外科学会会報* 125: 1609-1612, 2022.

学会発表

近藤健二: 嗅覚障害 研究最前線 分子機構に基づいた嗅覚医学の新規診断・検査法の開発の試み(シンポジウム). 第 61 回日本鼻科学会, 2022.10.13-15, 金沢

Kondo K: Rapid fluorescent vital imaging of olfactory epithelium. *CORLAS2022*, 2022.11.14-16, Santiago, Chile

籠谷領二, 平野真希子, 山岸純也, 近藤健二: TLR3 誘導性上気道炎症モデルにおける嗅球ミクログリア及び炎症性サイトカインの解析. 第 2 回日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー感染症学会, 2022.4.14-16, 弘前

菊田周, Han Bing, 吉原晋太郎, 西嶋大宣, 近藤健二, 山唄達也: 嗅毒性物質による嗅上皮傷害程度と呼吸上皮化生との関連性について. 第 61 回日本鼻科学会, 2022.10.13-15, 金沢

籠谷領二, 岩波朋子, 清水裕也, 平野真希子, 近藤健二: 鼻副鼻腔の好酸球性炎症に対するリポタイコ酸の影響. 第 61 回日本鼻科学会, 2022.10.13-15, 金沢

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

近藤健二(取材協力) 嗅覚障害の原因と治療. *日本経済新聞* 2022年5月28日