

難治性副鼻腔炎(好酸球性副鼻腔炎)の鼻腔マイクロバイオーームから フソバクテリウム菌の低下が関係することを見出した

〈本研究成果のポイント〉

- ◆近年増加している難治性副鼻腔炎(好酸球性副鼻腔炎)の鼻腔細菌叢(マイクロバイオーーム、注1)を調べたところ、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オーームであることが判明した
- ◆難治性副鼻腔炎(好酸球性副鼻腔炎)の鼻の中には *Fusobacterium nucleatum* 菌が減少しており、その菌が産生するリポ多糖(Lipopolysaccharide, LPS)の減少が原因の一つであることを世界で初めて見出した
- ◆鼻腔マイクロバイオーームを構成する細菌種やその代謝産物が増加することにより難治性副鼻腔炎(好酸球性副鼻腔炎)を発症する可能性がある

〈概要〉

慢性副鼻腔炎は、蓄膿(ちくのう)症と呼ばれる鼻の病気です。かぜをきっかけに副鼻腔に細菌感染をきたすことで発症することが一般的ですが、近年、2型炎症と呼ばれる特徴を持つ難治性の慢性副鼻腔炎が増加しており、鼻の中に多数の鼻腔ポリープができることによって鼻づまりと嗅覚低下が出現します。好酸球という白血球が多くみられ、好酸球性副鼻腔炎の病名がつけられました。

好酸球性副鼻腔炎の特徴としては、成人から発症し、気管支喘息や鎮痛薬アレルギーを合併する患者が多く、治療は免疫抑制剤であるステロイドの内服が一時的に奏功しますが、長期使用による副作用が問題となります。手術を行っても5年のうちに約半数が再発するため、指定難病として登録されました。日本には200万人の慢性副鼻腔炎患者がいると推定され、そのうち2万人が難治性と考えられ、近年増加傾向であるとされます。この疾患の病態は未だ不明であり、基礎研究と共に新規治療法の研究が望まれています。

今回、福井大学 医学系部門 医学領域耳鼻咽喉科・頭頸部外科学 木戸口正典助教、藤枝重治教授、筑波大学 医学医療系 遺伝医学 野口恵美子教授らの研究グループは、好酸球性副鼻腔炎の病態の原因の一つとして、*Fusobacterium nucleatum* 菌の減少が疾患と関連していることを見出しました。また、細菌叢がもつ機能解析を行ったところ、好酸球性副鼻腔炎においてリポ多糖(Lipopolysaccharide, LPS、注2)が減少していました。さらに、好酸球性副鼻腔炎に減少していた *Fusobacterium nucleatum* 菌が産生するLPSによる2型炎症の抑制効果を確認しました。環境的な要因として鼻腔マイクロバイオーームが好酸球性副鼻腔炎の病態に関与している可能性が示唆されます。

この研究はアレルギー・免疫関係の米国科学雑誌「The Journal of Allergy and Clinical Immunology」の2023年9月26日の電子版に掲載しました。

〈研究の背景と経緯〉

慢性副鼻腔炎（蓄膿症）は、12週間以上続く鼻づまりと鼻汁を特徴とする疾患です。これまで、福井大学は全国多施設共同研究（JESREC Study）を行い1,716例の患者を調査し、慢性副鼻腔炎の再発・難治性の危険因子を明らかにしました。これらの危険因子に基づいて診断基準を作成し、国内における難治性副鼻腔炎（好酸球性副鼻腔炎）の診断に広く用いられています。近年日本では、難治性副鼻腔炎（好酸球性副鼻腔炎）が増加傾向であるとされていますが、本疾患の原因やなぜ増加しているかについては不明です。

私たちは、疾患の原因としてライフスタイルの変化などの環境的な要因があるのではないかと考えてきました。環境的な要因のひとつとして、近年、ヒトと共存する常在細菌叢（マイクロバイオーーム）の重要性が報告されており、特に消化管や皮膚疾患では免疫系疾患との関連などが多数報告されてきています。私たちは、免疫疾患のひとつである好酸球性副鼻腔炎についても鼻腔内のマイクロバイオーームと関連しているのではないかと考え、鼻腔マイクロバイオーーム研究を行いました。

鼻腔の写真

健常人（左）と好酸球性副鼻腔炎患者（右）



〈研究の内容〉

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（注3）にて測定し解析しました。さらに、細菌由来代謝産物を用いてヒト気管上皮細胞に対する反応を検証しました。

〈研究の成果〉

好酸球性副鼻腔炎患者は非好酸球性副鼻腔炎患者と異なるマイクロバイオーームをもつ

慢性副鼻腔炎患者について、鼻腔マイクロバイオーームとどのような因子が関連しているか調べたところ、好酸球性副鼻腔炎（診断スコア11点以上）、鼻腔ポリープの有無、アスピリン増悪呼吸器疾患（AERD）、CT重症度スコアとの関連が確認され、その中でも好酸球性副鼻腔炎（診断スコア11点以上）が最も高い統計値を示しました。このことから、好酸球性副鼻腔炎と非好酸球性副鼻腔炎のマイクロバイオーームは異なることが示唆されました。

好酸球性副鼻腔炎ではフソバクテリウム菌の一種が減少

次に、好酸球性副鼻腔炎と非好酸球性副鼻腔炎のマイクロバイオーームについて比較したところ、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ました。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* 菌が減少していました（**図 1**）。その中でも、*Fusobacterium* 菌の減少が最も顕著でした。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ました。

好酸球性副鼻腔炎では細菌代謝産物であるリポ多糖が減少

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した（**図 2**）。*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、私たちは *Fusobacterium nucleatum* 由来の LPS のはたらきについて検証しました。

Fusobacterium nucleatum 由来 LPS の保護的なはたらき

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ました。*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（**注 4**）の発現を抑制することが確認されました（**図 3**）。この効果はほかの菌（大腸菌）が産生する LPS では認められませんでした。つまり、*Fusobacterium nucleatum* 由来の LPS には保護的なはたらきがあり、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はたらきが欠落し、発症の原因となっている可能性が示唆されました。

〈今後の展開〉

本研究にて、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オーームであることが確認され、鼻腔マイクロバイオーームを構成する細菌種やその代謝産物が増加す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ました。今後は、鼻腔マイクロバイオー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ます。

〈参考図〉

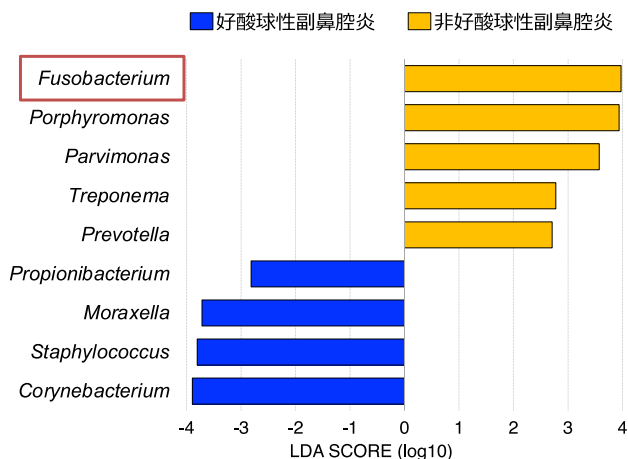


図 1 : 好酸球性副鼻腔炎で増加・減少している細菌種。好酸球性副鼻腔炎ではフソバクテリウム菌の減少（赤枠）が最も顕著であった。

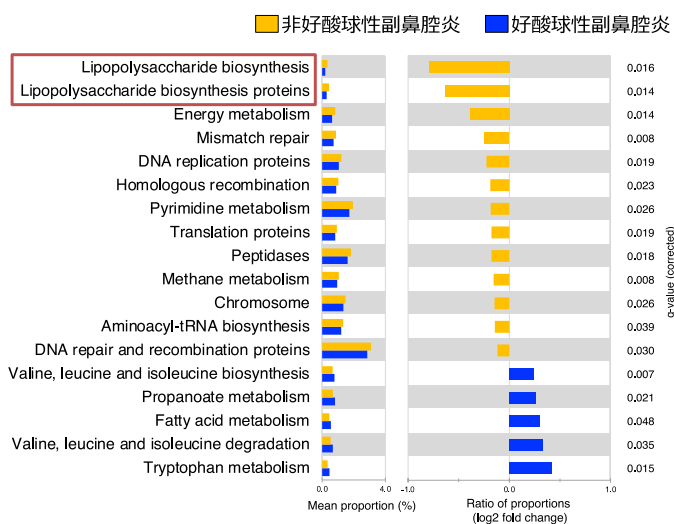


図 2 : 好酸球性副鼻腔炎で増加・減少している細菌機能。好酸球性副鼻腔炎ではリポ多糖 (LPS) 合成の減少（赤枠）が最も顕著であった。

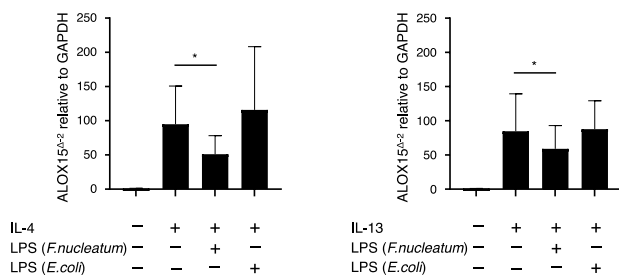


図 3 : LPS を用いたヒト気管上皮細胞の炎症抑制効果。フソバクテリウム菌より抽出した LPS を前投与すると 2 型炎症における ALOX15 遺伝子の発現を抑制した。

〈用語解説〉

【注1】マイクロバイオーーム

ヒトの体に共生する微生物（細菌など）の総体。これらの微生物が消化器・皮膚、口腔など人体が外部環境に接するあらゆる場所には、それぞれ特徴的な微生物群集が常在している。近年の研究からヒトマイクロバイオーームが健康や疾患に密接に関係することが明らかになっている。

【注2】リポ多糖（Lipopolysaccharide, LPS）

グラム陰性菌の細胞壁外膜の構成成分であり、脂質 A、コアオリゴ糖、O 抗原の構造をもつ。内毒素として多様な生物活性をもつ。

【注3】次世代シーケンサー

ヒトや細菌の設計図である DNA の塩基配列を高速かつ大量に解読できる装置。

【注4】ALOX15 遺伝子

15-L0X-1 をコードする遺伝子で、多価不飽和脂肪酸であるアラキドン酸代謝に関連し、2 型炎症において重要な役割を果たしており、好酸球性副鼻腔炎では多く発現している。

〈論文タイトル〉

Middle meatus microbiome in patients with eosinophilic chronic rhinosinusitis in a Japanese population

「日本人における好酸球性副鼻腔炎の中鼻道マイクロバイオーーム」

〈著者〉

Masanori Kidoguchi; Yoshimasa Imoto; Emiko Noguchi; Takako Nakamura; Wataru Morii; Naoto Adachi; Rieko Ii; Keisuke Koyama; Satoshi Aoki; Keisuke Miyashita; Yu Hosokawa,; Kazuhiro Omura; Yasuhiro Tanaka; Kaori Tanaka; Yukio Hida; Takahiro Ninomiya; Yukinori Kato; Masafumi Sakashita; Tetsuji Takabayashi; and Shigeharu Fujieda

筆頭著者：木戸口 正典

（福井大学 医学系部門医学領域（附属病院部）耳鼻咽喉科・頭頸部外科学 助教）

責任著者：野口 恵美子

（筑波大学 医学医療系遺伝医学 教授）

〈発表雑誌〉

「The Journal of Allergy and Clinical Immunology」（ジャーナルオブアラジーアンドクリニカルイムノロジー）

（2023年9月26日に電子ジャーナルに掲載）

J Allergy Clin Immunol. 2022 Nov;150(5):1114-1124.e3.

ウェブ URL : URL: <https://www.jacionline.org/article/S0091-6749>

DOI 番号: 10.1016/j.jaci.2023.06.029

〈お問い合わせ先〉

（研究に関すること）

木戸口 正典（きどぐち まさのり）助教

藤枝 重治（ふじえだ しげはる）教授

国立大学法人福井大学 医学系部門医学領域部 耳鼻咽喉科・頭頸部外科学

〒910-119 福井県吉田郡永平寺町松岡下合月 23-3

TEL : 0776-61-8407 E-mail : kidoguti@u-fukui.ac.jp

（報道担当）

国立大学法人福井大学 広報センター

〒910-8507 福井市文京 3 丁目 9 番 1 号

TEL : 0776-27-9733 E-mail : sskoho-k@ad.u-fukui.ac.jp

国立大学法人筑波大学 広報局

〒305-8577 茨城県つくば市天王台 1-1-1

TEL : 029-853-2040 E-mail : kohositu@un.tsukuba.ac.jp