

**表5: 細菌感染と呼吸器ウイルス感染との関係**

	細菌 DNA(+)	細菌 DNA(-)	
呼吸器ウイルス ゲノム (+)	22 (43%)	13 (59%)	35
呼吸器ウイルス ゲノム (-)	29 (57%)	9 (41%)	38
	51	22	73

This difference in the incidence of respiratory genome detection was not significant ( $P=0.211$ ).

表6: ヘルペスウイルス感染と中耳炎の予後

	ヘルペスウイルスDNA (+), n=16	ヘルペスウイルスDNA (-), n=57	P value
中耳貯留液 (N=41)	12 (75%)	29 (51%)	0.086
反復性中耳炎 (N=25)	7 (44%)	18 (32%)	0.365
滲出性中耳炎 (N=36)	12 (75%)	24 (42%)	0.020

中耳貯留液: 治療後1ヶ月の時点で中耳に貯留液を認めるもの  
 滲出性中耳炎: 3ヶ月以上継続して中耳貯留液が認められるもの  
 反復性中耳炎: 6ヶ月間に急性中耳炎の再発を3回以上繰り返したものの

表7:呼吸器ウイルス感染と予後

	呼吸器ウイルス ゲノム (+), n=35	呼吸器ウイルス ゲノム (-), n=38	P value
中耳貯留液 (N=41)	21 (60%)	20 (53%)	0.526
反復性中耳炎 (N=25)	14 (40%)	11 (30%)	0.320
滲出性中耳炎 (N=36)	17 (49%)	19 (50%)	0.903

中耳貯留液:治療後1ヶ月の時点で中耳に貯留液を認めるもの  
 滲出性中耳炎:3ヶ月以上継続して中耳貯留液が認められるもの  
 反復性中耳炎:6ヶ月間に急性中耳炎の再発を3回以上繰り返したものの

**表8：細菌感染と中耳炎の予後**

	細菌 DNA (+), n=51	細菌 DNA (-), n=22	P value
中耳貯留液 (N=41)	32 (75%)	9 (51%)	0.084
反復性中耳炎 (N=25)	20 (39%)	5 (23%)	0.173
滲出性中耳炎 (N=36)	28 (55%)	8 (36%)	0.146

中耳貯留液;治療後1ヶ月の時点で中耳に貯留液を認めるもの  
 滲出性中耳炎;3ヶ月以上継続して中耳貯留液が認められるもの  
 反復性中耳炎;6ヶ月間に急性中耳炎の再発を3回以上繰り返かえたもの

## 厚生科学研究費補助金（感覚器障害研究事業）分担研究報告書

## 小児急性中耳炎の予後における鼓膜切開の効果

分担研究者 矢野 純

日赤医療センター耳鼻咽喉科部長

研究要旨 小児急性中耳炎患者59名に対し、鼓膜切開を行った群〔36例〕と行わなかった群〔23例〕にわけ、中耳炎の予後を比較検討した。両群とも経口抗生物質が投与された。早期再燃（1ヶ月以内に急性症状が再燃したもの）、反復性中耳炎（6ヶ月以内に急性中耳炎の再発を3回以上繰り返した症例）、滲出性中耳炎（3ヶ月以上中耳貯留液をみとめたもの）への移行の3項目を予後の評価の指標とした。早期再燃と反復性中耳炎の頻度においては鼓膜切開群と非切開群との間に有意の差はなかった。滲出性中耳炎に移行率においては鼓膜切開群において有意に高かった。したがって、鼓膜切開は、急性中耳炎後の滲出性中耳炎を予防に有効であると考えられた。

## A. 研究目的

小児急性中耳炎の治療における鼓膜切開の有用性については、長い間論議的である。急性中耳炎において中耳貯留液が認められる場合においては、初回治療として鼓膜切開をすべきであるといういくつかの報告がなされている。今まで、鼓膜切開は小児急性中耳炎において疼痛を軽減させることができるという意味において有用とされているが、中耳炎の経過と予後における鼓膜切開の効果については明らかではない。本報告では小児急性中耳炎患者59名に対し、鼓膜切開を行った群と行わなかった群にわけ、中耳炎の予後を比較検討した。

## B. 研究方法

対象とした症例

1999年10月から2000年3月まで

2000年10月から2001年3月までに日赤医療センター耳鼻科を急性中耳炎で受診した小児のうち、初診時に鼓膜の膨隆や中耳貯留液が認められ、予後について情報が得られた59例を対象とした。急性中耳炎の診断は37度以上の熱発、啼泣や耳痛があり、鼓膜の発赤や膨隆を認めるものとした。全例において両親より鼓膜切開の承諾を得た。年齢は7ヶ月から59ヶ月まで、平均年齢は22ヶ月で、男児29、女児30である。症例は治療方法により無作為に2群に分類した。A群においては初診時において鼓膜切開がなされ中耳貯留液は吸引除去され、経口抗生物質が投与された〔36例；男児17、女児19〕。B群においては鼓膜切開がされずに経口抗生物質が投与された〔23例；男児12、女児11〕。投与された抗生物質はcefditoren

pivoxilか cefcapene pivoxil hydrochlorideで、初診から5、10、15、30日および12週目に、耳鼻科専門医が臨床経過を観察した。

#### 臨床経過の評価について

1ヶ月以内に急性症状が再燃したものを早期再燃 (early recurrence)、6ヶ月以内に急性中耳炎の再発を3回以上繰り返した症例を反復性中耳炎 (recurrent otitis media, ROM)、急性症状や急性の所見がなく3ヶ月以上中耳貯留液をみとめたものを滲出性中耳炎とした。早期再燃、反復性中耳炎、滲出性中耳炎への移行の3項目を予後の評価の指標とした。

#### 統計学的方法

統計学的方法として、Student-t test と  $\chi^2$  test を用いた。解析にはSPSS 10 software [SPSS Inc, イリノイ州、米国] を用いた。 $p$ -value が 0.05 以下を有意とした。

#### C. 研究結果

A群とB群の平均年齢はそれぞれ22±15月と20±13月であり、両者の間に有意の差はなかった

( $P=0.528$ )。A群においては6例(16.7%)が滲出性中耳炎に移行し、11例(30.6%)が早期再燃し、9例(25.0%)が反復性中耳炎となった。B群においては10例(43.5%)が滲出性中耳炎に移行し、8例(34.8%)が早期再燃し、

3例(13.0%)が反復性中耳炎となった〔表1〕。早期再燃と反復性中耳炎の頻度においてはA群とB群との間に有意の差はなかった。しかし、滲出性中耳炎に移行率においてはA群〔鼓膜切開群〕において有意に高かった( $P=0.036$ ; 表1)。

#### D. 考察

近年、小児の難治性急性中耳炎の存在が問題となっている。原因としてペニシリン耐性肺炎球菌の増加が挙げられてきたが、倍量のペニシリンやセフェム系抗生剤など、感受性のある抗生剤の投与を行っても反復性中耳炎や滲出性中耳炎への転帰をとる症例も多い。耐性菌以外の中耳炎難治化のファクターとしては、低IgG、母乳投与の無、DAYCAREへの参加、親の喫煙、おしゃぶりの使用などが指摘されており、このような背景から、小児急性中耳炎の治療については現在もまだ議論が多い。

現在、米国のCenters for Disease Control (CDC)公認の急性中耳炎治療ガイドラインではamoxicillin内服による治療が第一選択とされており、amoxicillin内服を3日間続けても効果がない場合に鼓膜穿刺を、10日後も改善のない場合は鼓膜切開を、としている。しかし鼓膜切開の意義は菌の同定であるとして、治療効果には否定的な報告が多い。

本研究においては、中耳貯留液を伴う小児急性中耳炎に対して、初診時に鼓膜切開を行った群と切開を行わなかった群の予後を比較した。早期再燃や反復性中耳炎の発生率には有意差がないが、12週間以上継続する滲出性中耳炎の発生率は鼓膜切開群において有意に低いという結果が得られ、鼓膜切開が滲出性中耳炎の予防に何らかの役割を果たすことが示唆された。これに対し、Kaleidaらの報告では、長期経過観察において鼓膜切開群と非切開群間では反復性中耳炎および滲出性中耳炎の発生率に有意差はなかったとしている。この報告では、高熱や強い疼痛を伴う重症例に限定している点、切開の際中耳貯留液の吸引を行ったという記載がない点が、本研究とは

異なる。したがって、この報告では、何らかの他の要因が関与して重症化していたことが影響した可能性や、切開の際に中耳液の排出が十分に行われなかった可能性が考えられ、これらの影響が治癒率に及んだと考えることができる。これまでの報告で、中耳腔における滲出液の持続には、耳管閉塞だけでなく、局所免疫反応が関与していることが明らかになっている。細菌の代謝産物であるpeptidoglycan-polysaccharide (PG-PS)

やendotoxinによりTumor necrosis factor-alpha (TNF- $\alpha$ ) とinterleukin-1beta (IL-1 $\beta$ ) などのサイトカインの局所産生が誘導され、TNF- $\alpha$  とIL-1 $\beta$  が好中球浸潤、毛細血管透過性亢進、上皮下浮腫及び結果として生じる滲出液を誘発することが示されてきた。また、TNF- $\alpha$  が中耳内のmucous cellの異形成や過形成の発生において重要な役割を持つ可能性や、IL-1betaとTNF- $\alpha$  がgoblet cells をtarget cells として、mucin 分泌を増大させて滲出性中耳炎発生の原因を作り、ここにIL-8による刺激が加わるとgoblet cells からのmucin分泌を延長して疾患が慢性化させているという可能性も示されている。これらのことから、急性中耳炎後の滲出性中耳炎を予防するには、早期に除菌を行うだけでなく、除菌後も貯留液内に残存しているendotoxinおよびendotoxinに誘導されるTNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  およびIL-8の持続的発生を防ぐ必要があり、そのため、切開と滲出液の確実な除去は効果的であると考えられる。よって、本研究においては、切開の際に滲出液の確実な除去を行ったことが滲出性中耳炎発生率を有意に低くした可能性が示唆された。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

Monobe H, Ishibashi T, Fujishiro Y, Shinogami M, Yano J Factors associated with poor outcome in children with acute otitis media. Acta Oto-Laryngologica (in press).

表 1. Clinical outcomes of pediatric acute otitis media compared between groups with and without myringotomy.

	Age (months)	p value	Early recurrence† (%)	p value	Recurrent AOM# (%)	p value	OME†† (%)	p value
Group A (n=36) (With myringotomy)	22 ± 15	0.528	11/36 (30.6)	0.780	9/36 (25.0)	0.334	6/36 (16.7)	0.036*
Group B (n=23) (Without myringotomy)	20 ± 13		8/23 (34.8)		3/23 (13.0)		10/23 (43.5)	

AOM=acute otitis media, OME=otitis media with effusion

†Early recurrence was defined as the return of pretreatment signs and symptoms within 1 month after initial improvement.

#Recurrent AOM was defined as three or more episodes of AOM occurring during a 6-month period.

††OME was defined as an accumulation of middle ear fluid persisting for more than 3 months without any acute symptoms or signs.



滲出性中耳炎における中耳貯留液と上咽頭粘液の細菌学的検討

分担研究者 丹生 健一 神戸大学医学部耳鼻咽喉科教授

A. 研究目的

滲出性中耳炎は日常診療において我々が最もよく遭遇する疾患のひとつであるが、その病態は未だあきらかではない。今回我々は細菌培養およびPCR法により滲出性中耳炎への細菌感染の関与について検討したので報告する。

B. 研究方法

対象：

0～12歳で滲出性中耳炎に対して全身麻酔科に鼓膜換気チューブ留置術を行った16症例（27耳、12上咽頭）

方法：

鼓膜換気チューブ留置術の際に中耳滲出液と上咽頭粘液を採取し、培養検査

とPCR法により細菌の検出を行った。PCR法ではこれまでの報告で検出率が高いとされている肺炎球菌、インフルエンザ桿菌、ブランハメラの3大起炎菌を対象とし、肺炎球菌については更にpbp遺伝子を解析しペニシリンへの耐性についても検討した。

C. 研究結果

27耳のうち細菌培養検査で常在菌を除き陽性であったのは、2耳のみで1耳は黄色ブドウ球菌のみの検出、もう1耳は黄色ブドウ球菌とモラキセラの2菌種であった。PCR法では5耳において3大起炎菌のいずれかが検出され、すべて粘稠な貯留液より検出されていた。肺炎球菌が検出された2耳に

ついてpbp遺伝子の解析を行った結果、2耳はPRSPであった。上咽頭粘液においては、採取できた12症例すべてにおいて細菌培養検査ならびにPCR法において3大起炎菌のいずれかが検出された。

D. 考察

これら結果より急性中耳炎の既往のない滲出性中耳炎においても、その成因にインフルエンザ桿菌、ブランハメラ、ペニシリン耐性肺炎球菌などの細菌感染が関与していることが示唆された。

F. 研究発表

学会発表

滲出性中耳炎における中耳貯留液と上咽頭粘液の細菌学的検討  
濱本由記子、後藤友佳子、下屋聡子、中上佳美、丹生健一、香山智佳子

第12回日本耳科学会総会、東京、平成14年10月10-12日

感音難聴をともなう急性中耳炎の中耳貯留液中に存在する病原微生物

分担研究者 篠上雅信

日赤医療センター耳鼻咽喉科

A. 研究目的

急性中耳炎は一般に伝音難聴を示す疾患と認識されているが、時に感音難聴を合併することがある。感音難聴の成因についてはウイルス感染が疑われているが、定かではない。今回われわれは、急性中耳炎による内耳障害の原因にアプローチするために、感音難聴をともなう成人の急性中耳炎症例より、中耳貯留液を採取し、呼吸器ウイルスゲノム、ヘルペスウイルスゲノム、細菌DNAをPCR法で検索した。

B. 研究方法

1999年12月から2002年10月に社会保険中央総合病院および日赤医療センター耳鼻科を受診した成人の急性化膿性中耳炎症例で、感音難聴を伴っている症例を対象とした。初診時に、鼓膜切開により中耳貯留液を採取し、細菌検査の後、ウイルス検査用検体として、-80度で保存しておいた。聴力検査は鼓膜切開の前後で施行した。全例において、抗生物質およびステロイド剤が投与され、耳鼻咽喉科医によって、経過観察、治療がなされた。呼吸器ウイルスゲノム、ヘルペスウイルスゲノム、細菌DNAの検索方法については、今年度の篠上の報告のとおり、4種類のヘルペスウイルスゲノム、10種類の呼吸器ウイルスゲノム、3大耳炎起炎菌（肺炎球菌、インフルエンザ菌、モラキセラカタラーリス）のDNAについて検索した。

C. 研究結果

全例において、平均骨導聴力は30 db以上であり、中耳貯留液は黄色膿性で、中耳の炎症はきわめて強かった。3例にめまいがあり、うち2例は方向固定性の水平回旋性の眼振が認められた。1例にRSウイルスA型が検出されたが、他の6例はいずれのウイルスも検出されなかった。全例において細菌DNAが検出された。

E. 考察および結論

呼吸器ウイルスの検出率が低く、ヘルペスウイルス全例において陰性であったことから、感音難聴は細菌の強い炎症の内耳への波及によるものの可能性が示唆された。

ラット中耳における肺炎球菌感染後の遺伝子発現の変化

分担研究者 増田 道明 獨協医科大学微生物学講座教授

**研究要旨** 急性中耳炎の分子生物学的な病態解明にアプローチするため、1176個のラット遺伝子のcDNAがスポットされたcDNA arrayを用いて、肺炎球菌注入後6時間後、24時間後、72時間後のラット中耳粘膜とコントロール粘膜の発現パターンの比較を行った。肺炎球菌注入耳において発現上昇が認められた遺伝子群のうち、めだって発現上昇が認められたものはmacrophage inflammatory protein (MIP) 1A、MIP2、IL-1betaといった炎症性サイトカインと転写因子Ikappa-B alpha chainであり、いずれも、6時間後に既に発現が亢進し、24時間後にピークとなっていた。これらは、細菌感染による中耳粘膜の炎症と生体防御に関連した発現誘導である可能性が考えられた。

A. 研究目的

肺炎球菌は代表的な急性中耳炎の起炎菌である。肺炎球菌による急性中耳炎はインフルエンザ菌によるものよりも発症はゆっくりしているが、より重篤で遷延化しやすい。これは肺炎球菌の細胞壁のポリマー（ペプチドグリカンポリサッカライド）が体内で分解されにくいため、長く体内にとどまり、滲出性中耳炎などの慢性炎症をひきおこしやすいためであると考えられる。肺炎球菌性の中耳炎に関与する遺伝子はTNF-a, IL-1b, IL-8などいくつかの遺伝子が報告されているが、実際には中耳の炎症反応にはさらに多くの遺伝子が関与しているものと思われる。生体内でさまざまな生物学的プロセス遺伝子の役割を理解するため

に重要なステップは、正常組織や病態組織における発現パターンの比較を行うことである。このような実験は、RT-PCR、RNaseプロテクションアッセイあるいはノーザンブロット解析を用いて行うことができる。しかし、このような方法を用いた場合、一度にごく少数の遺伝子にしか注目できない。今回われわれは、肺炎球菌性の中耳炎に関与する数多くの遺伝子を同時に解析するために1176個のラット遺伝子のcDNAがスポットされたcDNA arrayを用いて、肺炎球菌注入後のラット中耳粘膜とコントロール粘膜の発現パターンの比較を行った。

B. 研究方法

実験モデルの作成および中耳粘膜の採取

成熟した60匹(体重230~250g)のウイスターラット(以後ラット)のオスを対象とした。鼓膜穿孔モデル作成に際してはペントバルビタールナトリウム(ネンプタール)を腹腔内投与(0.2ml/kg)を行い、全身麻酔を施行した後、清潔操作下に手術用顕微鏡(Karl Zeiss, Berlin, Germany)を用いて両側の鼓膜を観察した。この際、外耳炎、中耳炎を認めたラットは実験から除外して正常の鼓膜を有しているラットのみ実験に用いた。22ゲージ針を用いて経鼓膜的に肺炎球菌(6型、 $2.5 \times 10^6$  cfu/earを50 microliterのPBSに溶解したもの)を30匹のラットの両耳の鼓室内に注入し、残りの30匹のラットの両耳の鼓室内にはコントロールとして50 microliterのPBSを注入した。

6時間後、24時間後、72時間後に、肺炎球菌注入群およびコントロール群のラットをそれぞれ10匹ずつ犠牲にし、20耳より得た中耳粘膜をプールし、 $-70$ 度で凍結保存した。

cDNA arrayによる中耳粘膜における遺伝子発現の検索  
遺伝子発現の検索にはAtlas rat cDNA expression arrays (rat 1.2; clontech, Tokyo, Japan)を用いた。氷結した各標本からacid guanidinium-phenol-chloroform法によりtotal RNAを抽出し、mRNAは標準的なoligo dT法を用いて精製し、cDNAプローブはAtlas rat cDNA expression arrays kit(Clontech, Tokyo, Japan)のcDNA Synthesis Primer Mixを用いて $^{32}$ PdATPのラベリングをおこなった。肺炎球菌処理した中耳粘膜のRNAから作成した標識したプローブはAtlas arrays membraneと一晚ハイブリダイゼーションを行い、高いストリンジエンシーの洗浄を行った後、ホスフォイメージングを行った。

ストリッピングによりAtlas arrays membraneからcDNAプローブを除去した後、コントロールプローブで同様にハイブリダイゼーションを行い、ホスフォイメージングを行った。AtlasImage Softwareを用いて、検体とコントロールとのシグナルの強さの比を測定し、1.7倍以上のものをリストアップした。

#### C. 研究結果

肺炎球菌注入6時間、24時間、72時間後およびそれぞれのコントロールの中耳粘膜における遺伝子の発現をAtlas rat cDNA expression arraysによって解析した結果を図1-3に示す。AtlasImage Softwareを用いて、検体とコントロールとのシグナルの強さの比を測定し、1.7倍以上のものをリストアップした結果を表4-6に示す。

#### D. 考察とまとめ

1. 肺炎球菌注入耳においてmacrophage inflammatory protein (MIP)1A、MIP2、IL-1betaといった炎症性サイトカインの発現上昇がめだって認められた。いずれも、6時間後に既に発現が亢進し、24時間後にピークとなっていた。これらは、細菌感染による急性炎症の初期の反応にcompatibleな所見かと思われる。

2. Ikappa-B alpha chainの上昇も6時間後に既に発現が亢進し、24時間後にピークとなっていた。この発現上昇は中耳粘膜の炎症と生体防御に中心的役割を果たしている転写因子であるNF-kappa Bをコントロールするための発現誘導である可能性が考えられた。

3. 一方、これらの遺伝子発現の変化が生体防御だけでなく肺炎球菌

による中耳炎病態の遷延化に寄与している可能性もあり、今後の検討を要すると思われる。

#### F. 研究発表

##### 学会発表

Microarray Analysis of Gene Expression in Rat Middle Ear after Bacterial Pathogen Challenge. Yoshinori Fujishiro, M.D. Toshio Ishibashi, M.D. Kimitaka Kaga, M.D. Association for Research in Otolaryngology, 2003 MidWinter Meeting, St. Petersburg, FL, USA, Feb 23-27, 2003

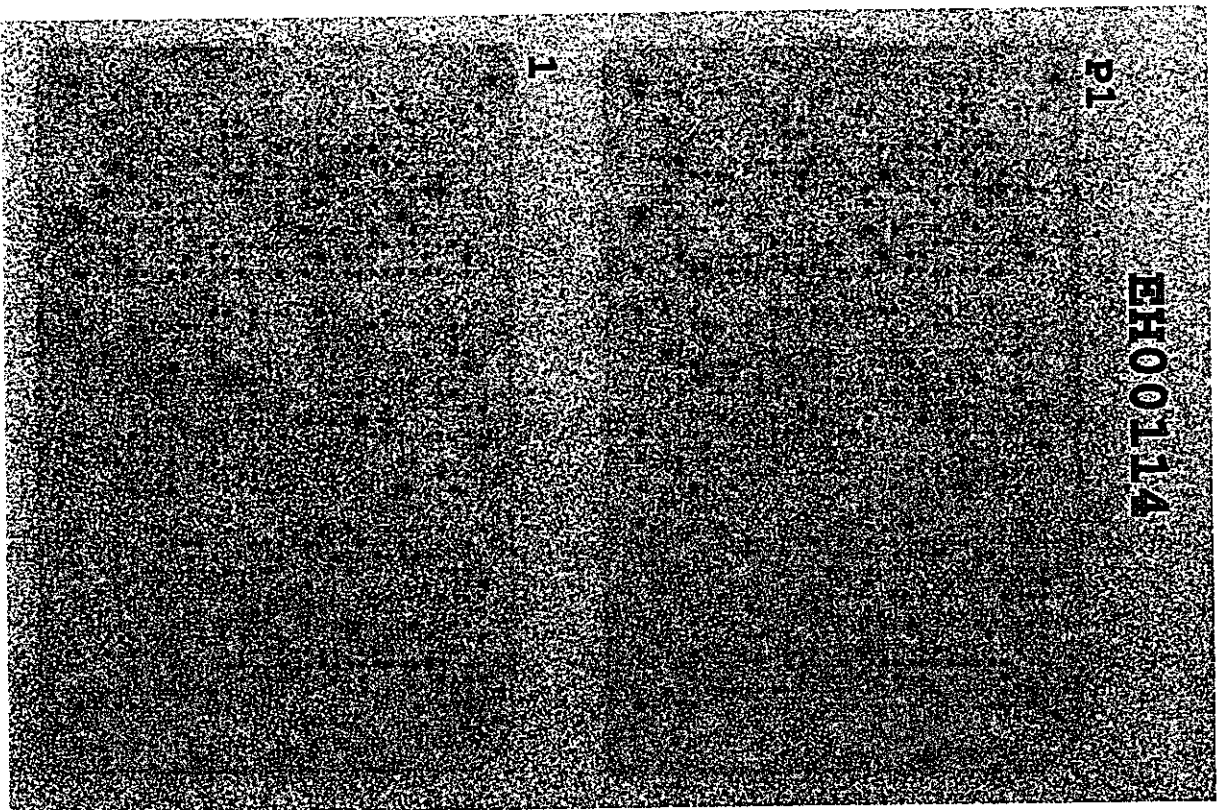


図 1  
肺炎球菌注入6時間後の中耳粘膜  
における遺伝子の発現の比較  
P1;肺炎球菌処理  
1:コントロール

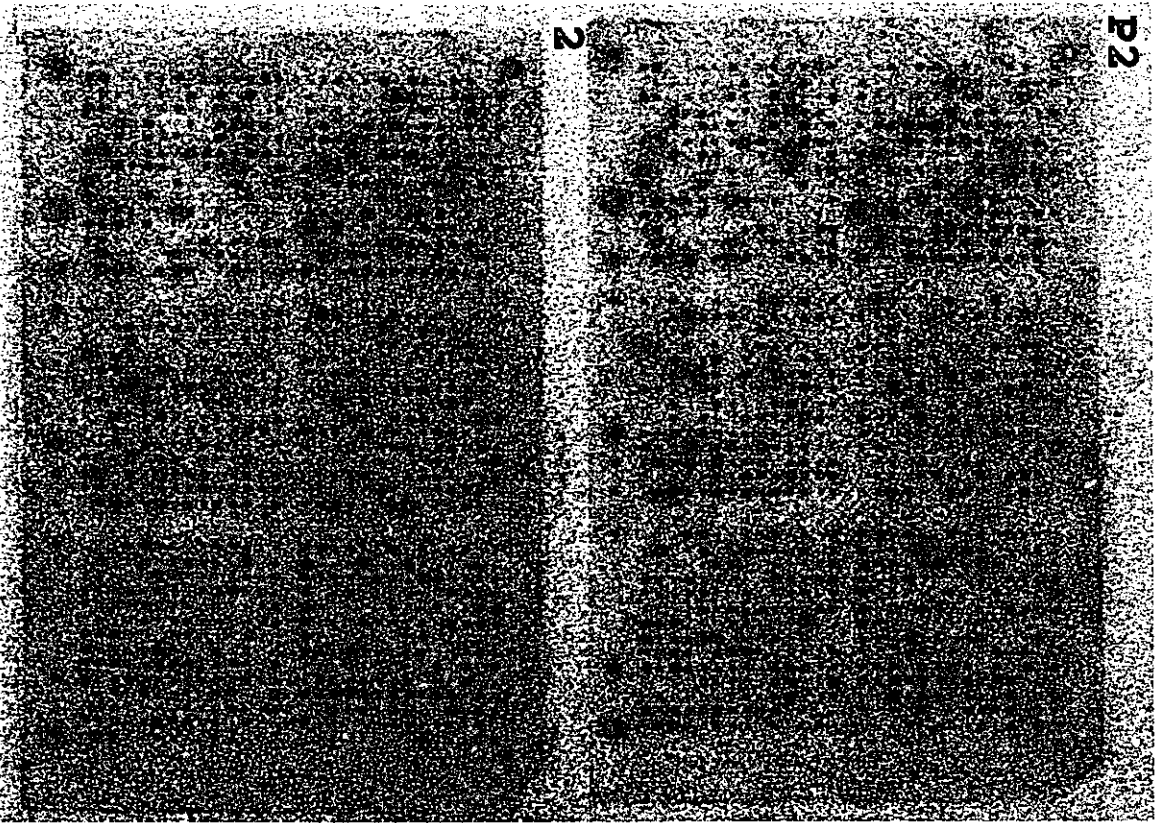


図 2  
肺炎球菌注入24時間後の中耳粘膜  
における遺伝子の発現の比較  
P2;肺炎球菌処理  
2:コントロール

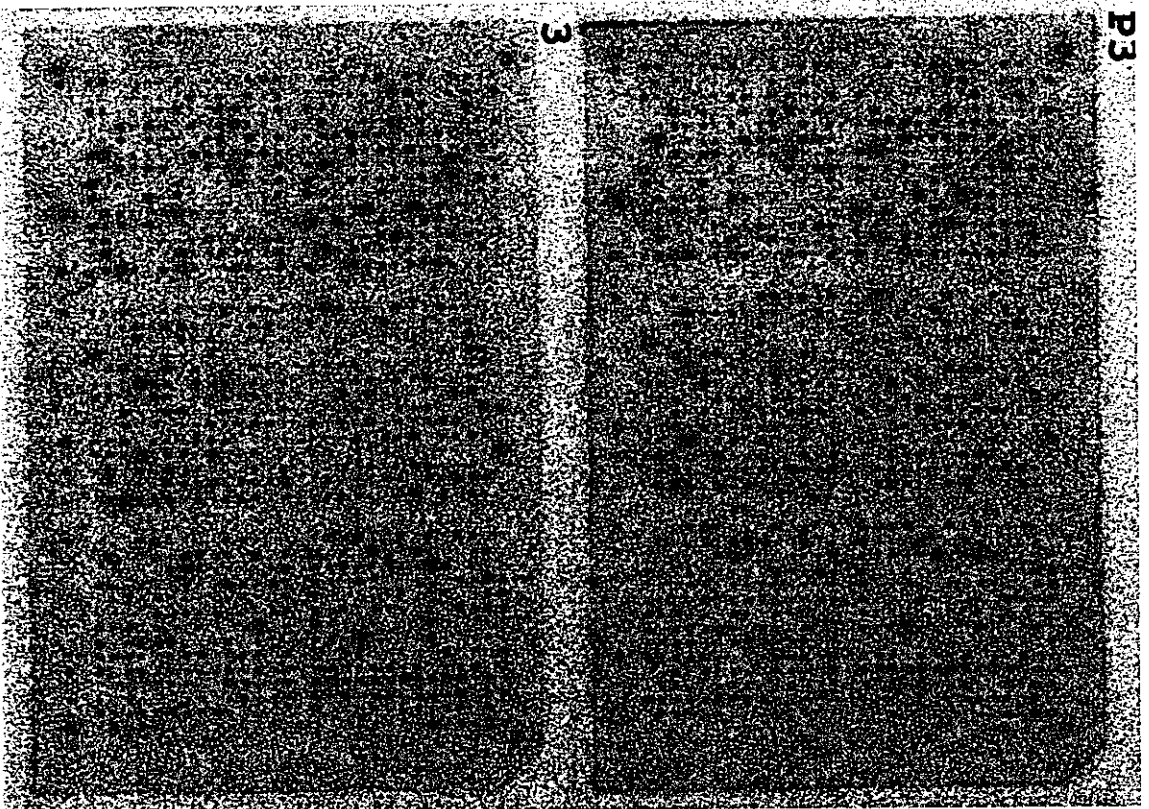


図 3  
肺炎球菌注入72時間後の中耳粘膜  
における遺伝子の発現の比較  
P3:肺炎球菌処理  
3:コントロール



表 1 : 肺炎球菌注入6時間後に中耳粘膜において  
発現が上昇した遺伝子

coordinate	Spot Intensity		Ratio	Difference	RATIO		Gene
	1	P1			UP		
A05i	27	47	1.74	20	1.7		I-kB (I-kappa B) alpha chain; RLI/F-1 gene product
A07d	23	39	1.70	16	1.7		G1/S-specific cyclin E (CCNE)
C08b	10	19	1.90	9	1.9		cytochrome P-450 4F6
C09a	9	17	1.89	8	1.9		liver arginase 1 (ARG1)
D14k	12	93	7.75	81	7.8		macrophage inflammatory protein-2 precursor
E01f	31	58	1.87	27	1.9		CXC chemokine LIX
E02k	6	108	18.00	102	18.0		small inducible cytokine A3 precursor (SCYA3); macrophage inflammatory protein 1 alpha precursor (MIP1-alpha; MIP1A)
E04n	23	59	2.57	36	2.6		interleukin 1, beta
E06d	11	20	1.82	9	1.8		early growth response protein 1 (EGR1); nerve growth factor-induced protein A (NGF-A)
E11k	23	41	1.78	18	1.8		Syp; SH-PTP2; adaptor protein tyrosine phosphatase
F03a	8	15	1.88	7	1.9		adenylyl cyclase 4
F11a	21	87	4.14	66	4.1		tissue inhibitor of metalloproteinase 2 (TIMP2)
G27	36	61	1.69	25	1.7		glyceraldehyde 3-phosphate dehydrogenase (GAPDH)
G43	15	27	1.80	12	1.8		cytoplasmic beta-actin (ACTB)

5

表 2 : 肺炎球菌注入24時間後に中耳粘膜において  
発現が上昇した遺伝子

coordinate	Spot Intensity		Ratio	Difference	RATIO		Gene
	2	P2			UP		
A05e	11	29	2.64	18	2.6		Jun-B; c-jun-related transcription factor
A05i	28	172	6.14	144	6.1		I-kB (I-kappa B) alpha chain; RL/I-F-1 gene product
A08a	11	20	1.82	9	1.8		proliferating cell nuclear antigen (PCNA); cyclin
B02c	18	38	2.11	20	2.1		glucose transporter type 1 (erythrocyte/brain)
B14c	17	30	1.76	13	1.8		epidermal fatty acid-binding protein (E-FABP); cutaneous fatty acid-binding protein (C-FABP); DA11; FABP5
C09a	33	64	1.94	31	1.9		liver arginase 1 (ARG1)
D06f	23	39	1.70	16	1.7		somatostatin receptor 2
D14c	10	25	2.50	15	2.5		leukemia inhibitory/cholinergic neuronal differentiation factor (LIF/DIF)
D14k	14	178	12.71	164	12.7		macrophage inflammatory protein-2 precursor
E01f	6	38	Up	32	Up		CXC chemokine LIX
E02k	11	204	18.55	193	18.5		small inducible cytokine A3 precursor (SCYA3); macrophage inflammatory protein 1 alpha precursor (MIP1-alpha; MIP1A)
F01e	10	24	2.40	14	2.4		RaIGDSB; GTP/GDP dissociation stimulator for a ras-related GTPase
F01k	26	45	1.73	19	1.7		FKBP-rapamycin-associated protein (FRAP); rapamycin target protein (RAFT1)
F06j	29	50	1.72	21	1.7		dipeptidase (DPEP1)
F09h	16	31	1.94	15	1.9		cathepsin B

表 3 : 肺炎球菌注入72時間後に中耳粘膜において  
発現が上昇した遺伝子

coordinate	Spot Intensity		Ratio	Difference	RATIO	Gene
	3	P3				
A05i	17	81	4.76	64	4.8	I-kB (I-kappa B) alpha chain; RLU/F-1 gene product
A08f	11	26	2.36	15	2.4	inducible nitric oxide synthase (iNOS); type II NOS
A12d	15	26	1.73	11	1.7	casein kinase II beta subunit (CKII; CSNK2B; CK2N); phosphoin
B09l	23	43	1.87	20	1.9	Nat+/K+ ATPase alpha 1 subunit
B13c	18	42	2.33	24	2.3	annexin I (ANX1); lipocortin I; calpactin II; chromobindin 9; P35; phospholipase A2 inhibitory protein
B13f	14	28	2.00	14	2.0	lipocortin 2
B14c	11	22	2.00	11	2.0	epidermal fatty acid-binding protein (E-FABP); cutaneous fatty acid-binding protein (C-FABP); DA11; FABP5
C01n	15	26	1.73	11	1.7	rab GDI, beta species, ras related GTPase
C12a	19	33	1.74	14	1.7	40S ribosomal protein S17 (RPS17)
C12l	96	304	3.17	208	3.2	clusterin (CLU); testosterone-repressed prostate message 2 (TRPM2); apolipoprotein J; sulfated glycoprotein 2 (SGP2); dimeric acid glycoprotein (DAG)
D14k	13	100	7.69	87	7.7	macrophage inflammatory protein-2 precursor
E01f	2	21	Up	19	Up	CXC chemokine LIX
E02k	5	89	Up	84	Up	small inducible cytokine A3 precursor (SCYA3); macrophage inflammatory protein 1 alpha precursor (MIP1-alpha; MIP1A)
E14k	22	40	1.82	18	1.8	rab14, ras related GTPase
F09g	41	96	2.34	55	2.3	cathepsin L
F09h	12	28	2.33	16	2.3	cathepsin B
F11a	21	37	1.76	16	1.8	tissue inhibitor of metalloproteinase 2 (TIMP2)
F13n	31	53	1.71	22	1.7	cofilin

73