

C 研究結果

- 1) 外分泌液中サイトカイン 鼻咽腔液中からはすべての症例で IL-8 が検出され、その濃度を鼻咽腔からのインフルエンザ菌検出の有無で比較すると、インフルエンザ菌検出例は非検出例と比較して有意に高値であった。VEGF は鼻分泌液ならびに中耳貯留液からも検出され、鼻分泌液ではアレルギー性鼻炎、アレルギー性鼻炎を合併する副鼻腔炎、化膿性副鼻腔炎の順で高値を示した。中耳貯留液中の VEGF は粘液性貯留液のほうが漿液性貯留液よりも高値であり、乳突蜂巣の発育が不良なものより高値を示した。
- 2) アデノイド上皮細胞、線維芽細胞における IL-8 の産生 アデノイド上皮細胞ならびに線維芽細胞はエンドトキシン、IL-1 β 刺激のいずれにおいても濃度および時間依存性に遺伝子レベルそして蛋白レベルで IL-8 の産生が確認された。この IL-8 産生には NF- κ B が関与し、その特異的活性抑制薬である TPCK および 14 員環系マクロライド薬によってその濃度依存性に NF- κ B 活性が抑制された。
- 3) 鼻線維芽細胞における VCAM-1 の発現 TNF- α 、IL-4 刺激によって鼻線維芽細胞の培養上清から可溶性 VCAM-1 が検出され、その濃度は TNF- α と IL-4 を同時に加えることによってさらに高値を示した。TNF- α 刺激による VCAM-1 の発現は NF- κ B の活性化と相関したが、IL-4 刺激では NF- κ B そして AP-1 の活性化は認められなかった。
- 4) VEGF の発現 鼻線維芽細胞をエンドトキシンで刺激するとその培養上清中の IL-8、RANTES の産生が有意に上昇し低酸素下の培養では VEGF 産生のみ有意に上昇し IL-8 と RANTES の産生は逆に低下した。一方エンドトキシンと低酸素

の両者で刺激すると、VEGF 産生においては相乗効果が認められた。さらにこれら因子の産生、発現はステロイドそして抗アレルギー薬によって有意に抑制された。

D 考察

上気道感染症の重要な起炎菌のひとつであるインフルエンザ菌に含まれるエンドトキシンは鼻咽腔や鼻腔における好中球走化因子である IL-8 そして好酸球走化因子である RANTES の産生を促し、また TNF- α 産生を誘導することによって VCAM-1 の発現を亢進し、上気道粘膜のアレルギー性炎症や好酸球性炎症を修飾していることが示唆される。さらにこれらの発現には転写活性因子である NF- κ B が重要な役割を演じていることが証明された。さらに閉鎖腔である中耳腔や副鼻腔においてはアレルギー性炎症によってもたらされる換気不全によって VEGF が産生され、高度の粘膜浮腫や腫脹が生じると考えられる。

E. 結論

アレルギー性鼻炎およびアレルギー性炎症反応は上気道粘膜における VCAM-1、VEGF、そして IL-8 の産生を亢進し、粘膜局所への好酸球浸潤や粘膜浮腫をもたらす、中耳炎や副鼻腔炎など上気道感染症の遷延化、難治化に関与していると考えられる。

F 健康危険情報

特になし。

G 研究発表

1 発表論文

- 1) 孫 東、松根彰志、大堀純一郎、牛飼雅人、黒野祐一 低酸素刺激下における培養鼻茸線維芽細胞からの VEGF 産生と制御 耳鼻免疫アレルギー 2003, 21 (1) 19-22
- 2) 黒野祐一 アレルギー性副鼻腔炎の病態に関する考察 耳鼻臨床 2003, 96 (8)

657-663

(VEGF) 第53回日本アレルギー学会総
会 岐阜、2003/10

- 3) Matsune S, Kono M, Sun D, Ushikai M, Kurono Y Hypoxia in paranasal sinuses of patients with chronic sinusitis with or without the complication of nasal allergy Acta Otolaryngol 2003, 123(4) 519-23
- 4) Takaki M, Ushikai M, Deguchi K, Nishimoto K, Matsune S, Kurono Y The role of nuclear factor-kappa B in interleukin-8 expression by human adenoidal fibroblasts Laryngoscope 2003, 113(8) 1378-85

H 知的財産権の出願登録状況
なし

2 学会発表

- 1) Yuichi Kurono The mechanism in the expression of IL-8 and its role in the nasopharynx 8th International Symposium on Recent Advances in Otitis Media, Florida, USA 2003/6
- 2) 林 多聞、牛飼雅人、高木 実、黒野祐一 上咽頭細菌叢とIL-8 および滲出性中耳炎の関連について 第33回日本耳鼻咽喉科感染症研究会、第27回日本医用エアロゾル研究会 仙台 2003/9
- 3) Yuichi Kurono Expression of VCAM-1 in Nasal Mucosa and the Role in Eosinophilic Accumulation 10th IRS, Seoul, Korea, 2004/10
- 4) Dong Sun, S Matsune, J Ohori, H Ohshiro, M Ushikai, Y Kurono Synergic effect of Hypoxia and TNF- α /Endotoxin on producing VEGF from cultured human fibroblast from nasal polyps 10th IRS, Seoul, Korea, 2003/10
- 5) 積山幸祐、松根彰志、孫 東、牛飼雅人、黒野祐一 アレルギーを背景とした滲出性中耳炎と血管内皮細胞増殖因子

研究成果の刊行に関する一覧

発表論文

- 1 Park, EJ , Takahashi, I , Ikeda J , Kawahara, K , Okamoto, T , Kweon, M-N , Fukuyama, S , Groh, V , Spies, T , Obata, Y , Miyazaki, J and Kiyono, H 2003 Clonal expansion of double-positive (DP) IELs by MICA expressed in mouse small intestinal epithelium *J Immunol* 171 4131-4139
- 2 Tamagawa, H , Takahashi, I , Furuse, M , Yoshitake-Kitano, Y , Tsukita, S , Itoh, T , Matsuda, H and Kiyono, H 2003 Characteristics of claudin expression in follicle-associated epithelium of Peyer's patches Preferential localization of claudin-4 at the apex of the dome region *Lab Invest* 83 1045-1053
- 3 Kweon, M-N and Kiyono, H 2003 Eosinophilic gastroenteritis a problem of the mucosal immune system? *Curr Allergy Asthma Rep* 3 79-85
- 4 Okuda, Y , Takahashi, I , Kim, J-K , Ohta, N , Iwatani, K , Kai, Y , Tamagawa, H , Hiroi, T , Kweon, M-N , Kawano, S , Sasaki, Y , Hori, M , Takeda, K , Akira, S and Kiyono, H 2003 Development of colitis in STAT6-deficient TCR $\alpha^{-/-}$ mice A potential of STAT6-independent IL-4 signaling for the generation of Th2-biased pathologic CD4 $^{\beta}\beta$ Tcells *Am J Pathol* 162 263-271
- 5 Kobayashi, M , Kweon, M-N , Kuwata, H , Schreiber, R D , Kiyono, H , Takeda, K , and Shizuo, A 2003 Toll-like receptor-dependent production of IL-12p40 causes Chronic enterocolitis in myeloid cell-specific Stat3-deficient mice *J Clin Invest* 111 1297-1308
- 6 Hagiwara, Y , McGhee, J R , Fujihashi, K , Kobayashi, R , Yoshino, N , Kataoka, K , Etani, Y , Kweon, M-N , Tamura, S , Kurata, T , Takeda, Y , Kiyono, H , and Fujihashi, K 2003 Protective mucosal immunity in aging is associated with functional CD4 $^+$ T cells in nasopharyngeal-associated lymphoreticular tissue *J Immunol* 15 1754-1762
- 7 Boyaka, P N , Ohmura, M , Fujihashi, K , Koga, T , Yamamoto, M , Kweon, M-N , Takeda, Y , Jackson, R J , Kiyono, H , Yuki, Y and McGhee, J R 2003 Chimeras of labile toxin one and cholera toxin retain mucosal adjuvanticity and direct Th cell subsets via their B subunit *J Immunol* 170 454-462

- 8 Yukı, Y and Kiyono, H 2003 New generation of mucosal adjuvants for the induction of protective immunity *Rev Med Virol* 13 293-310
- 9 Jang, MH , Kweon, M-N , Hiroı T, Yamamoto, M , Takahashi, I and Kiyono, H 2003 Induction of cytotoxic T lymphocyte responses by cholera toxin-treated bone marrow-derived dendritic cells *Vaccine* 21 1613-1619
- 10 Hino, A , Kweon, M-N , Fujihashi, K , McGhee, Jerry R , and Kiyono, H 2004 Pathological role of large intestinal IL-12p40 for the induction of Th2-type allergic diarrhea *Am J Pathol* 164 1327-1333
- 11 Takaki, S , Y Tezuka, K Sauer, C Kubo, S-M kwon, E Armstead, RM Perlmutter, and K Takatsu 2003 Impaired expansion of lymphoid precursors and altered distribution of peripheral B cell subpopulations *J Immunol* 170 703-710
- 12 Suzuki, H , S Matsuda, Y Terauchi, M Fujiwara, T Ohteki, T Asano, W T Behrens, T Kouro, K Takatsu, T Kadowaki, and S Koyasu PI3K and Btk differentially regulate B cell antigen receptor-mediated signal transduction 2003 *Nat Immunol* 4 280-286
- 13 Takatsu, K , and A Kariyone Immunogenic peptide for the Th1 development 2003 *Int Immunopharmacol* 3 783-800
- 14 Kariyone, A , H Kano, T Tamura, Y Iwakura, and K Takatsu Immuno-genicity of Peptide-25 of Ag85B in Th1 development role of IFN- 2003 *Int Immunol* 15 1183-1194
- 15 Nobuhisa, I , M Takizawa, S Takaki, H Inoue, K Okita, M Ueno, K Takatsu, and T Taga Regulation of hemato-poietic development in the aorta-gonad-mesonephros region mediated by Lnk adaptor protein 2003 *Mol Cell Biol* 23 8486-8494
- 16 Minami, A , M Iseki, K Kishi, M Wang, N Furukawa, M Ogura, S Hayashi, M Yamada, T Obata, Y Takeshita, Y Nakaya, Y Bando, K Izumi, S A Moodie, K Takatsu, S Takaki, and Y Ebina Increased insulin sensitivity and hypoinsulinemia in APS knockout mice 2003 *Diabetes*, 52 2657-2665
- 17 Hiraı, H , H Abe, K Tanaka, Y Nakno, T Takashi, K Takatsu, K Sugamura, S Takano, M Nakamura, and K Nagata Gene structure and pharmacological properties of the mouse CRTH2, a prostaglandin D2 receptor *Biolchem Biophys Res Commun Biochem Biophys Res Commun* 2003 307 797-802

- 18 Nobuhisa I, M Takizawa, S Takaki, H Inoue, K Okita, M Ueno, K Takatsu, and T Taga Regulation of hematopoietic development in the Aorta-gonad-mesonephros region mediated by Lnk adaptor protein 2003 *Mol Cell Biol* 23 8486-8494
- 19 Kubo-Akashi, C, M Iseki, S-M Kwon, H Takizawa, K Takatsu, and S Takaki Roles of conserved family of adaptor proteins, Lnk, SH2-B and APS for mast cell development, growth and functions. APS-deficiency causes impaired degranulation 2004 *Biochem Biophys Res Commun* 315 356-362
- 20 Iseki, M, C Kubo, S-M Kwon, A Yamaguchi, Y Kataoka, M Yoshida, K Takatsu, and S Takaki Negative regulatory role of APS, adaptor molecule containing PH and SH2 domains in B-1 cells and B cell receptor-mediated proliferation 2004 *Mol Cell Biol* 24 2243-2250
- 21 Matsune, S, Kono, M, Sun, D, Ushikai, M, and Kurono Y Hypoxia in paranasal sinuses of patients with chronic sinusitis with or without the complication of nasal allergy 2003 *Acta Otolaryngol* 123(4) 519-23
- 22 Takaki, M, Ushikai, M, Deguchi, K, Nishimoto, K, Matsune, S, and Kurono, Y The role of nuclear factor-kappa B in interleukin-8 expression by human adenoidal fibroblasts 2003 *Laryngoscope* 113(8) 1378-85

20030661

以降は雑誌/図書等に掲載された論文となりますので、
「研究成果の刊行に関する一覧表」をご参照ください。