

組織内の繊維化を促すことは古くから知られているが、繊維化の低形成は好酸球性副鼻腔炎の鼻茸の病理学的な特徴のひとつである。肥満細胞が著しく増加しているにもかかわらず、組織における繊維化が起きない理由として、chymase の発現減少が原因のひとつではないかと考えている。

Chymase は TGF- β の発現および活性化を誘導し、組織の繊維化を促す働きがある。鼻茸上皮に増加していた肥満細胞は、chymase の発現が少ないため繊維化の形成が起きにくい可能性がある。また chymase は Th2 サイトカインを分解し炎症を収束させる事も知られており、chymase の低下が Th2 炎症の遷延化にも関与しているだろう。

今回の検討で発見した鼻茸の腺上皮における肥満細胞の浸潤が増加しており、その肥満細胞が組織型のサブタイプを示していたことは最も重要な所見の一つである。好酸球性副鼻腔炎の臨床症状の一つに粘調性分泌液の貯留があげられるが、これは本疾患を患う患者にとって極めて不愉快な症状である。更に粘液貯留は、様々な治療に抵抗し、本疾患の治療法を考える上で、非常に重要なものであると思われる。組織型肥満細胞は、シクロオキシゲナーゼ経路を介したプロスタグランジン D2 (PGD₂) を産生し、これが MAC5B を誘導するとともに腺組織による粘液産生に関与している。また chymase 自身も腺組織における粘液産生を促す働きがあるという報告もあり、鼻茸腺組織に集積した組織型の肥満細胞が、好酸球性副鼻腔炎における粘調性分泌液の貯留亢進に関与している可能性が高い。

E. 結論

好酸球性副鼻腔炎における鼻茸において上皮と

腺組織に肥満細胞の浸潤が多く見られ。それぞれ発現するプロテアーゼが異なっていた。組織における肥満細胞のサブタイプの違いは好酸球性副鼻腔炎に特徴的な病理組織や臨床症状の形成に深く関与していることが予想された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Tetsuji Takabayashi, Atsushi Kato, Anju Peters, Kathryn E. Hulse, Lydia A. Suh, Roderick Carter, James Norton, Leslie C. Grammer, Seong H. Cho, Bruce K. Tan, Rakesh K. Chandra, David B. Conley, Robert C. Kern, Shigeharu Fijieda, and Robert P. Schleimer: Glandular mast cells with distinct phenotype are highly elevated in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *J Allergy Clin Immunol*, 130(2) 410-25, 2012.

2. 学会発表

1) Tetsuji Takabayashi, Atsushi Kato, Anju Peters, Kathryn E. Hulse, Lydia A. Suh, Roderick Carter, James Norton, Leslie C. Grammer, Seong H. Cho, Bruce K. Tan, Rakesh K. Chandra, David B. Conley, Robert C. Kern, Shigeharu Fijieda, and Robert P. Schleimer: Mast cells with a unique phenotype are highly elevated in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *The American Academy of Allergy, Asthma & Immunology (AAAAI)*, Orlando, 2012, 3.

2) 高林哲司. 好酸球性副鼻腔炎の病態形成における肥満細胞の役割. 第 25 回日本アレルギー学会春季臨床大会 シンポジウム, 横浜, 2013. 5.

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

なし

厚生労働科学研究費補助金
(難治性疾患等克服研究事業 (難治性疾患克服研究事業))
分担研究報告書

RNA-Seq を用いた好酸球性副鼻腔炎関連遺伝子の同定に関する研究

研究分担者	野口 恵美子	筑波大学遺伝医学	准教授
研究協力者	徳永 貴広	福井大学耳鼻咽喉科	大学院生

研究要旨

好酸球性副鼻腔炎は難治性の副鼻腔疾患であるが、その病態についてはいまだ不明な点が多い。本研究では次世代シーケンサーを使用した RNA-Seq を好酸球性副鼻腔炎、慢性副鼻腔炎患者の鼻茸から抽出した RNA を用いて行った。好酸球性副鼻腔炎患者において有意に発現が上昇・低下している複数の遺伝子が同定された。また、慢性副鼻腔炎患者の発現解析パターンは2つに分かれ、同じ慢性副鼻腔炎患者の中にもサブタイプに分かれる可能性が示唆された。

A. 研究目的

好酸球性副鼻腔炎は難治性の副鼻腔疾患であるが、その病態についてはいまだ不明な点が多い。本研究では新しい手法である RNA-Seq を用いて、好酸球性副鼻腔炎と関連する遺伝子を同定し、病態解明にせまることを目的とする。

(倫理面への配慮)

患者に対して研究に対する説明を行い、研究参加に対するインフォームドコンセントを取得した。本研究は福井大学および筑波大学の倫理委員会の承認を得て行われた。

B. 研究方法

手術時に採取された好酸球性副鼻腔炎または慢性副鼻腔炎の鼻茸から RNA を抽出し、リボゾーマル RNA の除去後、SOLiD™ Total RNA-Seq Kit を用いてライブラリの作成を行った。SOLiD5500(Life Technologies)を使用してシーケンスを行い、得られたデータを SOLiD に付属している LifeScope version 2.5(Life Technologies)を用いてマッピングした。得られた Bam ファイルを使用して Avadis NGS (Agilent)による二次解析を行った。

C. 研究結果

慢性副鼻腔炎と比較して、好酸球性副鼻腔炎の鼻茸に有意に高く発現している3遺伝子を同定した。正常鼻上皮細胞との比較では、好酸球性副鼻腔炎で有意に高く発現しているが、末梢血好酸球では発現していない遺伝子は、784存在していた。慢性副鼻腔炎と分類された4サンプルの中で、RNA-Seq において発現プロファイルの異なる2群が認められた。その2群間で発現の異なる遺伝子は、線毛や線毛軸糸に関連する遺伝子群であった。

D. 考察

発現差が認められた遺伝子について、今後別の手法を用いてバリデーションを行う予定である。慢性副鼻腔炎と分類された患者の中で、線毛の構造や機能が異なる2群が存在することが示された。しかし、上記2群間で、症状や診断基準スコアに違いは認められなかった。

線毛に関連した遺伝子の発現が異なる原因としては、以下の可能性がある

- ① 生来発現が異なり、発症に影響を与えている。
- ② 発症するまでの、感染や抗原暴露が発現に影響を与えている。
- ③ 鼻茸形成過程において、発現が変化する。

今後はさらにサンプルサイズを増やして検討する予定である。

E. 結論

慢性副鼻腔炎と比較して、好酸球性副鼻腔炎の鼻茸に有意に高く発現している3遺伝子を同定した。

慢性副鼻腔炎と分類された4サンプルの中でRNA-Seqにおいて発現プロファイルの違う2群が認められた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Hirota T, Takahashi A, Kubo M, Tsunoda T, Tomita K, Sakashita M, Yamada T, Fujieda S, Tanaka S, Doi S, Miyatake A, Enomoto T, Nishiyama C, Nakano N, Maeda K, Okumura

K, Ogawa H, Ikeda S, Noguchi E, Sakamoto T, Hizawa N, Ebe K, Saeki H, Sasaki T, Ebihara T, Amagai M, Takeuchi S, Furue M, Nakamura Y, Tamari M: Genome-wide association study identifies eight new susceptibility loci for atopic dermatitis in the Japanese population. *Nat Genet*, 44:1222-6, 2012.

2) Iijima H, Kaneko Y, Yamada H, Yatagai Y, Masuko H, Sakamoto T, Naito T, Hirota T, Tamari M, Konno S, Nishimura M, Noguchi E, Hizawa N: A Distinct Sensitization Pattern Associated with Asthma and the Thymic Stromal Lymphopoietin (TSLP) Genotype. *Allergol Int*, 2012.

3) Kaneko Y, Masuko H, Sakamoto T, Iijima H, Naito T, Yatagai Y, Yamada H, Konno S, Nishimura M, Noguchi E, Hizawa N: Asthma Phenotypes in Japanese Adults - Their Associations with the CCL5 and ADRB2 Genotypes. *Allergol Int*, 2012.

4) Ono M, Hamada Y, Horiuchi Y, Matsuo-Takasaki M, Imoto Y, Satomi K, Arinami T, Hasegawa M, Fujioka T, Nakamura Y, Noguchi E: Generation of induced pluripotent stem cells from human nasal epithelial cells using a Sendai virus vector. *PLoS One*, 7:e42855, 2012.

5) Saito M, Kamoda T, Nishimura K,

Miyazono Y, Kanai Y, Kato Y, Iwabuchi A, Fukushima H, Hamada H, Arinami T, Sumazaki R, Noguchi E: Association of adiponectin polymorphism with cord blood adiponectin concentrations and intrauterine growth. J Hum Genet, 57:109-14, 2012.

カー 特許第 5176229 号

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

2. 学会発表

1) 意元義政, 野口恵美子, 徳永貴広, 山田武千代, 藤枝重治: 鼻粘膜におけるスギ花粉症発症関連遺伝子の解析. 第 62 回日本アレルギー学会秋季学術大会, 大阪, 2012,11.

2) 谷田貝洋平, 増子裕典, 山田英恵, 金子美子, 透坂, 飯島弘晃, 内藤隆志, 野口恵美子, 藤枝重治, 坂下雅文, 意元義政, 広田朝光, 玉利真由美, 哲今, 西村正治, 檜澤伸之: 日本人血清総 IgE 値のゲノムワイド関連解析. 第 62 回日本アレルギー学会秋季学術大会, 大阪, 2012,11.

3) 徳永貴広, 意元義政, 野口恵美子, 有波忠雄, 藤枝重治: 次世代シーケンサーを用いた Whole Transcriptome 解析によるスギ花粉症関連遺伝子の同定. 第 62 回日本アレルギー学会秋季学術大会, 大阪, 2012,11.

4) 野口恵美子: 次世代シーケンサーのアレルギー疾患研究への応用. 第 24 回日本アレルギー学会春季臨床大会, 大阪, 2012,5.

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得

アレルギー疾患の治療薬且つ治療効果のマー

厚生労働科学研究費補助金
(難治性疾患等克服研究事業 (難治性疾患克服研究事業))
分担研究報告書

好酸球性副鼻腔炎の診断基準作成と網羅的解析に関する研究

研究分担者 玉利 真由美 理化学研究所ゲノム医科学研究センター・呼吸器疾患研究チーム
チームリーダー
研究協力者 広田 朝光 理化学研究所ゲノム医科学研究センター・呼吸器疾患研究チーム
研究員

研究要旨

本研究は好酸球性副鼻腔炎の関連遺伝子群を同定し、病態の科学的な解明を通してより良い予防法、治療法を確立することを目的とする。今回、我々は鼻ポリープのマイクロアレイ解析を行い、正常鼻粘膜組織、非好酸球性副鼻腔炎ポリープと好酸球性副鼻腔炎ポリープとで発現量に差異のある遺伝子群の同定を行った。その結果、POSTN, EGR1, FOS, SGK1遺伝子の発現が正常鼻粘膜組織と比し、鼻ポリープ組織で増加していた。また、CCL18, CST1(cystatin), CCL26遺伝子の発現が非好酸球性鼻ポリープと比し、好酸球性鼻ポリープ組織で増加していた。今後、独立に収集したサンプルで結果を検証し、バイオマーカーとしての有用性などの検討を行なっていく。

A. 研究目的

好酸球性副鼻腔炎は原因不明の鼻粘膜に多数の好酸球浸潤をきたす疾患で、嗅覚障害を主訴とし、気管支喘息を伴い、鼻茸のための鼻閉と粘調な鼻汁を示す副鼻腔炎である。難治再発例が多く、しばしば社会生活に影響をおよぼすことからその科学的な病態解明が待たれている。一方、アジア人において鼻ポリープを伴う慢性副鼻腔炎のうち、好酸球浸潤を伴わないもの(非好酸球性副鼻腔炎)が存在することが知られている。これらの症例はポリープの切除後に再発が少ないことも特徴である。近年、DNAマイクロアレイの手法が確立され、病変部位で重要な役割を果たす遺伝子群の同定が進んでいる。本研究はDNAマイクロアレイの手法を用いて好酸球性副鼻腔炎の関連遺伝子を同定し、病態の科学的な解明を通じ、良い予防法、治療法を確立することを目的とする。

B. 研究方法

手術にて摘出された好酸球性副鼻腔炎ポリープ組織4例、非好酸球性副鼻腔炎ポリープ組織5例、正常鼻粘膜組織3例よりmRNAを抽出し、それらを等量ずつ混合し、3'IVT Express kitを用いcDNAを合成した。マイクロアレイ(Human U133 Plus2.0 Chip)により発現量を比較検討した。

(倫理面への配慮)

本研究は三省合同「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」に準拠して行い、当該実施機関の倫理委員会の承認を受けたうえで研究を行っている。

C. 研究結果

好酸球性副鼻腔炎で高い発現が認められたのはPOSTN (periostin), EGR1 (early growth response 1), FOS (FBJ murine osteosarcoma viral oncogene

homolog), SGK1 (serum/glucocorticoid regulated kinase 1)であった。それぞれコントロールと比較し約 5.0 倍、3.5 倍、4.4 倍、3.1 倍の mRNA の発現増加が認められた。さらに非好酸球性副鼻腔炎との比較では、それぞれ約 2.3 倍、2.6 倍、2.2 倍、2.0 倍高い発現を認めた。

また鼻ポリープ組織において、CCL18, CST1(cystatin), CCL26 の発現が非好酸球性に比し、好酸球性副鼻腔炎の鼻ポリープで高い発現を認めた。(それぞれ 80 倍、67 倍、50 倍)

D. 考察

好酸球性、非好酸球性ポリープで発現が増加している遺伝子群はポリープ形成に、また非好酸球性に比し、好酸球性ポリープで発現が増加している遺伝子群は好酸球浸潤に関連している可能性が高い。ペリオスチンは近年、アレルギー炎症の増幅・遷延化を引き起こす分子として注目されている。EGR1 は転写因子であり、EGFR を介した気道過敏性やリモデリングを抑制することが報告されている。

2012 年に慢性副鼻腔炎ポリープにおいて CCL18 の発現増加していることが報告され、主に M2 macrophage がその産生源であることが報告された。CCL18 は今回の実験系でも、非好酸球性と比し、好酸球性副鼻腔炎ポリープで強く発現していることが確認された。また CCL26 は肺の血管内皮細胞において IL-4 刺激により発現が誘導されるケモカインである。好酸球性副鼻腔炎ポリープはステロイド内服が著効することが多い。内皮細胞における好酸球遊走促進ケモカイン発現の増加は内服治療が著効する一つの要因である可能性が示唆された。

今後、独立に収集したサンプル群において、マイクロアレイの結果の検証、そしてそれらの蛋白産物がバイオマーカーとして好酸球性副鼻腔炎の診断や活動性評価に活用が可能かどうか血清を用いて検討

していく。現在これらの血清は収集中である。

E. 結論

好酸球性副鼻腔炎ポリープ組織、非好酸球性副鼻腔炎ポリープ組織、正常鼻粘膜組織における遺伝子発現について DNA マイクロアレイ法を用いて検討した。その結果、POSTN, EGR1, FOS, SGK1 遺伝子の発現が正常鼻粘膜組織と比し、鼻ポリープ組織で増加していた。また、CCL18, CST1(cystatin), CCL26 遺伝子の発現が非好酸球性鼻ポリープと比し、好酸球性鼻ポリープ組織で増加していた。今後、独立に収集したサンプルで結果を検証し、バイオマーカーとしての有用性を含め、重症気管支喘息におけるこれらの役割など、詳細な検討を行なっていく予定である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Harada M, Hirota T, Jodo AI, Hitomi Y, Sakashita M, Tsunoda T, Miyagawa T, Doi S, Kameda M, Fujita K, Miyatake A, Enomoto T, Noguchi E, Masuko H, Sakamoto T, Hizawa N, Suzuki Y, Yoshihara S, Adachi M, Ebisawa M, Saito H, Matsumoto K, Nakajima T, Mathias RA, Rafaels N, Barnes KC, Himes BE, Duan QL, Tantisira KG, Weiss ST, Nakamura Y, Ziegler SF, Tamari M : TSLP promoter polymorphisms are associated with susceptibility to bronchial asthma. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2011;44:787-93.

2) Tamari M, Tomita K, Hirota T : Genome-Wide Association Studies of Asthma. *Allergol Int.* 2011; 60(3):247-52.

- 3) Masuko H, Sakamoto T, Kaneko Y, Iijima H, Naito T, Noguchi E, Hirota T, Tamari M, Hizawa N : Lower FEV(1) in non-COPD, nonasthmatic subjects: association with smoking, annual decline in FEV(1), total IgE levels, and TSLP genotypes. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2011;6:181-9.
- 4) Okada Y, Hirota T, Kamatani Y, Takahashi A, Ohmiya H, Kumasaka N, Higasa K, Yamaguchi-Kabata Y, Hosono N, Nalls MA, Chen MH, van Rooij FJ, Smith AV, Tanaka T, Couper DJ, Zakai NA, Ferrucci L, Longo DL, Hernandez DG, Witteman JCM, Harris TB, O'Donnell CJ, Santhi K, Ganesh SK, Koichi Matsuda K, Tsunoda T, Tanaka T, Kubo M, Nakamura Y, Tamari M, Yamamoto K, Kamatani N: Identification of nine novel loci associated with white blood cell subtypes in a Japanese population. *PLoS Genet* 2011;7(6):e1002067.
- 5) Tantisira KG, Lasky-Su J, Harada M, Murphy A, Litonjua AA, Himes BE, Lange C, Lazarus R, Sylvia J, Klanderman B, Duan QL, Qiu W, Hirota T, Martinez FD, Mauger D, Sorkness C, Szeffler S, Lazarus SC, Lemanske RF, Peters SP, Lima JJ, Nakamura Y, Tamari M, Weiss ST: Genome-wide association of GLCCI1 with asthma steroid treatment response. *N Engl J Med* 2011;365:1173-1183
- 6) Noguchi E, Sakamoto H, Hirota T, Ochiai TK, Imoto Y, Sakashita M, Kurosaka F, Akasawa A, Yoshihara S, Kanno N, Yamada Y, Shimojo N, Kohno Y, Suzuki Y, Kang MJ, Kwon JW, Soo-Jong Hong SJ, Inoue K, Goto Y, Yamashita F, Asada T, Iwai N, Tomoike H, Hirose H, Saito I, Fujieda S, Hizawa N, Sakamoto T, Masuko H, Nakamura Y, Nomura I, Tamari M, Arinami T, Yoshida T, Saito H, Matsumoto K: Genome-wide association study identifies HLA-DP as a susceptibility gene for pediatric asthma in Asian populations. *PLoS Genet* 2011 Jul;7(7):e1002170.
- 7) Hirota T, Takahashi A, Kubo M, Tsunoda T, Tomita K, Doi S, Fujita K, Miyatake A, Enomoto T, Miyagawa T, Adachi M, Tanaka H, Niimi A, Matsumoto H, Ito I, Masuko H, Sakamoto T, Hizawa N, Taniguchi M, Lima JJ, C. G. Irvin, S. P. Peters, B. E. Himes, Litonjua AA, Tantisira KG, Weiss ST, Kamatani N, Nakamura Y, Tamari M: Genome-wide association study identifies five susceptibility loci for adult asthma in the Japanese population. *Nature Genetics* 2011;43(9):893-6.
- 8) Masuko H, Sakamoto T, Kaneko Y, Iijima H, Naito T, Noguchi E, Hirota T, Tamari M, Hizawa N: An interaction between Nrf2 polymorphisms and smoking status affects annual decline in FEV1: a longitudinal retrospective cohort study. *BMC Med Genet.* 2011;12(1):97.
- 日本語総説
- 9) 玉利 真由美、富田かおり、広田 朝光: III. 診断の進歩、ゲノムワイド関連解析と呼吸器多因子疾患、*Annual Review 呼吸器* 2011 140-146
- 10) 広田朝光、富田かおり、玉利真由美:特集呼吸器疾患とエイジング、綜説 薬剤の効果と遺伝要因呼吸と循環 59 : 597-604, 2011
- 11) 広田朝光、富田かおり、玉利真由美:特集II 食物アレルギー研究の新たな展開、食物アレルギーの遺

伝子多型 臨床免疫・アレルギー科 55 : 629-635, 2011

12) 玉利真由美、富田かおり、広田朝光: 特集インフラマソーム、インフラマソームの NLRP3 遺伝子多型とアレルギー疾患 生体の科学 62 : 233-236, 2011

13) 玉利真由美、富田かおり、広田朝光: 特集 遺伝子解析からアレルギー疾患の治療戦略を考える、アレルギー疾患と大規模遺伝子解析 小児科 52 : 817-822, 2011

14) 玉利真由美、富田かおり、広田朝光: 総説 他領域からのトピックス、アレルギー疾患の発症や重症化への遺伝子多型の関与 日本耳鼻咽喉科学会会報 114 : 477-484, 2011

15) 玉利真由美: 特集 アトピー性疾患のゲノム研究アップデート、序: アレルギー疾患の病態解明・遺伝要因からのアプローチの現況 アレルギー・免疫 18 : 1283-1285, 2011

16) 広田朝光、富田かおり、田中翔太、玉利真由美: 特集 アトピー性疾患のゲノム研究 アップデート、VII: 食物アレルギーのゲノム解明の現況 アレルギー・免疫 18 : 1330-1336, 2011

17) 玉利真由美、富田かおり、広田朝光: 特集 気管支喘息包囲網—喘息死ゼロへ向けた最後の10年へ、トピックス: 自然免疫と気管支喘息 内科 108 : 485-488, 2011

18) Hirota T, Takahashi A, Kubo M, Tsunoda T, Tomita K, Sakashita M, Yamada T, Fujieda S, Tanaka S, Doi S, Miyatake A, Enomoto T,

Nishiyama C, Nakano N, Maeda K, Okumura K, Ogawa H, Ikeda S, Noguchi E, Sakamoto T, Hizawa N, Ebe Kinose D, Ogawa E, Hirota T, Ito I, Kudo M, Haruna A, Marumo S, Hoshino Y, Muro S, Hirai T, Sakai H, Date H, Tamari M, Mishima M: A NOD2 gene polymorphism is associated with the prevalence and severity of chronic obstructive pulmonary disease in a Japanese population. *Respirology*, 17:164-171,2012

19) Hirota T, Saeki H, Tomita K, Tanaka S, Ebe K, Sakashita M, Yamada T, Fujieda S, Miyatake A, Doi S, Enomoto T, Hizawa N, Sakamoto T, Masuko H, Sasaki T, Ebihara T, Amagai M, Ezaki H, Takeuchi S, Furue M, Kamatani N, Nakamura Y, Kubo M, Tamari M: Variants of C-C motif Chemokine 22 (CCL22) are Associated with Susceptibility to Atopic Dermatitis: Case-Control Studies. *PLoS One*, 6:e26987, 2011.

20) Chang WC, Lee CH, Hirota T, Wang LF, Doi S, Miyatake A, Enomoto T, Tomita K, Sakashita M, Yamada T, Fujieda S, Ebe K, Saeki H, Takeuchi S, Furue M, Chen WC, Chiu YC, Chang WP, Hong CH, His E, Hank Juo SH, Yu HS, Nakamura Y, Tamari M: ORAI1 genetic polymorphisms associated with the susceptibility of atopic dermatitis in Japanese and Taiwanese populations. *PLoS One*, 7:e29387, 2012.

21) Himes BE, Jiang X, Hu R, Wu AC, Lasky-Su JA, Klanderman BJ, Ziniti J, Senter-Sylvia J, Lima JJ, Irvin CG, Peters SP, Meyers DA, Bleecker ER, Kubo M, Tamari M, Nakamura Y, Szeffler SJ, Lemanske RF Jr, Zeiger RS, Strunk RC, Martinez FD, Hanrahan JP, Koppelman GH, Postma DS, Nieuwenhuis MA, Vonk JM,

- Panettieri RA Jr, Markezich A, Israel E, Carey VJ, Tantisira KG, Litonjua AA, Lu Q, Weiss ST: Genome-wide association analysis in asthma subjects identifies SPATS2L as a novel bronchodilator response gene. *PLoS Genet*, 8:e1002824, 2012
- 22) Yamaide F, Undarmaa S, Mashimo Y, Shimojo N, Arima T, Morita Y, Hirota T, Fujita K, Miyatake A, Doi S, Sato K, Suzuki S, Nishimuta T, Watanabe H, Hoshioka A, Tomiita M, Yamaide A, Watanabe M, Okamoto Y, Kohno Y, Tamari M, Hata A, Suzuki Y: Association Study of Matrix Metalloproteinase-12 Gene Polymorphisms and Asthma in a Japanese Population. *Int Arch Allergy Immunol*, 160:287-296, 2012.
- 23) Kumasaka N, Aoki M, Okada Y, Takahashi A, Ozaki K, Mushiroda T, Hirota T, Tamari M, Tanaka T, Nakamura Y, Kamatani N, Kubo M: Haplotypes with Copy Number and Single Nucleotide Polymorphisms in CYP2A6 Locus Are Associated with Smoking Quantity in a Japanese Population. *PLoS One*, 7:e44507, 2012.
- 24) K, Saeki H, Sasaki T, Ebihara T, Amagai M, Takeuchi S, Furue M, Nakamura Y, Tamari M: Genome-wide association study identifies eight new susceptibility loci for atopic dermatitis in the Japanese population. *Nat Genet*, 44:1222-1226, 2012.
- 25) Tomita K, Sakashita M, Hirota T, Tanaka S, Masuyama K, Yamada T, Fujieda S, Miyatake A, Hizawa N, Kubo M, Nakamura Y, Tamari M: Variants in the 17q21 asthma susceptibility locus are associated with allergic rhinitis in the Japanese population. *Allergy*, 68:92-100, 2013
- 26) Iijima H, Kaneko Y, Yamada H, Yatagai Y, Masuko H, Sakamoto T, Naito T, Hirota T, Tamari M, Konno S, Nishimura M, Noguchi E, Hizawa N: A distinct sensitization pattern associated with asthma and the thymic stromal lymphopoietin genotype. *Allergol Int*, 2013 in press.
- 27) 田中翔太, 富田かおり, 広田朝光, 玉利真由美: 特集 呼吸器病学 TOPICS 2012 2. アレルギー・免疫・炎症. 呼吸器疾患と自然免疫, 16:34-36, 2012.
- 28) 広田朝光, 富田かおり, 田中翔太, 玉利真由美: 遺伝・ゲノム学 日本人成人気管支喘息のゲノムワイド関連解析. 医学のあゆみ, 240:535-537, 2012.
- 29) 玉利真由美, 広田朝光: 遺伝子解析から考えるアレルギー疾患の治療戦略—アレルギー疾患は克服できるか? 日本医事新報, 4592:81-85, 2012.
- 30) 広田朝光, 田中翔太, 玉利真由美: 解説(基礎) GWAS による疾患遺伝子の解明. 呼吸, 31(7):605-611, 2012.
- 31) 玉利真由美, 田中翔太, 広田朝光: 特集 多遺伝子疾患 呼吸器疾患のゲノムワイド関連解析. *BioClinica*, 27 (11) :1044-1048, 2012.
2. 学会発表
- 1) 玉利真由美、広田朝光、富田かおり: アレルギー最新研究情報. アレルギー週間講演会 2011年2月 青山こどもの城
- 2) 玉利真由美、広田朝光、富田かおり: アレルギー疾患、好酸球関連疾患の遺伝子解析研究の現況. 第16回免疫アレルギーアカデミー 2011年2月 愛知医科大学

- 3) 玉利真由美、広田朝光、富田かおり: 気管支喘息重症化のメカニズム 最新の知見から. 第9回大阪Zensoku懇話会 2011年3月 リーガロイヤルホテル大阪
- 4) 玉利真由美、広田朝光、富田かおり: 気管支喘息の遺伝要因の研究最前線. 第42回御堂筋アズマネットワーク勉強会 2011年3月 大日本住友製薬株式会社本社
- 5) 玉利真由美、広田朝光、富田かおり: 第一回みんなで楽しく学ぼう! アレルギーっ子ライフ! 2011年4月 大阪府立呼吸器アレルギー医療センター
- 6) 玉利真由美、広田朝光、富田かおり: テーマ館フリータイムプログラム 鼻アレルギーの新たな知見 アレルギー疾患と遺伝子. 第23回日本アレルギー学会春季臨床大会 2011年5月 千葉幕張メッセ
- 7) 玉利真由美、広田朝光、富田かおり、田中翔太: アレルギー疾患関連遺伝子研究の現況. 第2回次世代医療システム産業化フォーラム 2011 2011年7月 シティプラザ大阪
- 8) 玉利真由美、広田朝光: 喘息の修飾因子をめぐって 体質(遺伝)基礎. 第31回六甲カンファレンス 2011年7月 ウェスティン都ホテル
- 9) Tamari M, Hirota T: Effects of genetic polymorphisms in allergic diseases. Open Speech in University 2011 Sep, Kaohsiung Medical University, Taiwan
- 10) 玉利真由美、広田朝光: アレルギー疾患関連遺伝子解析. 第29回呼吸器免疫シンポジウム 2011年10月 Top of the square
- 11) Tamari M, Hirota T: Genetic analysis of bronchial asthma. India-Japan Symposium on Global Challenges in Health and Environment 2011 Oct, Indian Embassy Auditorium
- 12) 玉利真由美、広田朝光: アレルギー疾患関連遺伝子・ゲノムワイド関連解析を中心に. 第61回日本アレルギー学会秋季学術大会 2011年11月 グランドプリンスホテル新高輪国際館パミール
- 13) 増子裕典、金子美子、飯島弘晃、内藤隆志、坂本透、野口恵美子、広田朝光、玉利真由美: 健常者における1秒量の経年変化と Nrf2 遺伝子多型の検討. 第61回日本アレルギー学会秋季学術大会 2011年11月 グランドプリンスホテル新高輪国際館パミール
- 14) 富田かおり、坂下雅文、広田朝光、藤枝重治、玉利真由美: アレルギー性鼻炎患者における ORMDL3(ORM1-like 3)の関連解析. 第61回日本アレルギー学会秋季学術大会 2011年11月 グランドプリンスホテル新高輪国際館パミール
- 15) 飯島弘晃、増子裕典、金子美子、坂本透、内藤隆志、広田朝光、玉利真由美、今野哲、西村正治、檜澤伸之: 一般演題 血清 IgE および吸入抗原特異的 IgE を用いた感作パターン解析—茨城県と北海道の比較—. 第61回日本アレルギー学会秋季学術大会 2011年11月 グランドプリンスホテル新高輪国際館パミール
- 16) 広田朝光、富田かおり、田中翔太、玉利真由美: ゲノムワイド関連解析による成人気管支喘息発症に関連する3つの新規ゲノム領域の同定. 第61回日本アレルギー学会秋季学術大会 2011年11月 グランドプリンスホテル新高輪国際館パミール

17) 玉利真由美、広田朝光: アレルギー関連遺伝子と感染. 第 48 回日本小児アレルギー学会第 16 回アジア太平洋小児アレルギー呼吸器免疫学会合同学術大会 2011 年 10 月 福岡国際会議場

18) 山出史也、真下陽一、下条直樹、有馬孝恭、森田慶紀、広田朝光、土居悟、岡本美孝、河野陽一、玉利真由美、羽田明、鈴木洋一: 日本人における喘息とマトリックスメタロプロテアーゼ 12 遺伝子多型との関連. 第 48 回日本小児アレルギー学会第 16 回アジア太平洋小児アレルギー呼吸器免疫学会合同学術大会 2011 年 10 月 福岡国際会議場

19) 玉利真由美 広田朝光 富田かおり 田中翔太: 重症喘息のメカニズム TSLP を中心に. 第 1 回重症喘息研究フォーラム SARF 2011 年 12 月 経団連会館

20) 玉利真由美: アレルギー疾患のゲノムワイド関連解析. 第 85 回日本薬理学会年会, シンポジウム, アレルギー疾患の分子機構の新展開, 京都, 2012.

21) Tamari M: Recent progress in the Pathogenesis and treatment of asthma Genetic factors for adult asthma and asthma severity. 第 52 回日本呼吸器学会学術講演会, International symposium 3, 兵庫, 2012.

22) 玉利真由美: 呼吸器疾患のゲノムワイド関連解析. 第 40 回箱根呼吸討論会, 呼吸器病学における新しいパラダイム New paradigm in the study of respiratory medicine, 滋賀, 2012.

23) 玉利真由美: 好塩基球と皮膚アレルギー疾患 ゲノムワイド関連解析 (GWAS) によるアレルギー関連遺

伝子の同定と好塩基球. 第 42 回日本皮膚アレルギー・接触性皮膚炎学会総会学術大会, 長野, 2012.

24) Tamari M: Genetic and Environmental Factors in Allergic Disorders Genome wide association study of aspirin-intolerant asthma in the Japanese population. 29th Symposium of the Collegium Internationale Allergologicum, 韓国済州島, 2012.

25) 玉利真由美: アレルギーの病態解析の現況—気管支喘息とアトピー性皮膚炎を中心に—, 東大医科研勉強会, 東京, 2012.

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得

一塩基多型に基づくアトピー性皮膚炎の検査方法 (アトピー性皮膚炎の罹患リスク検査方法)

玉利真由美、広田朝光、久保充明: 理化学研究所 特願2012-192247 2013. 8. 31

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金
(難治性疾患等克服研究事業 (難治性疾患克服研究事業))
分担研究報告書

好酸球性副鼻腔炎の診断基準作成と網羅的解析に関する研究

研究分担者 池田 勝久 順天堂大学 耳鼻咽喉科 教授

研究要旨

好酸球性副鼻腔炎の概念は、鼻茸を伴う慢性鼻副鼻腔炎の病理組織学的検討から、好酸球浸潤型かもしくは好中球浸潤型に区別することから生まれた。本研究では、好酸球性副鼻腔炎に関し3つの研究を行った。1) 臨床像・病理像による慢性鼻副鼻腔炎および好酸球性副鼻腔炎の細分類を行った。2) 好酸球性副鼻腔炎の発症機序を解明するためマクロファージ浸潤状態、IL-17A、MAC5AC、HO-1 (Hemogennase-1)、SOD (Superoxide dismutase) を調べた。3) 好酸球性副鼻腔炎で最も予後不良であるアスピリン喘息に伴う鼻茸を治療する方法として、鼻副鼻腔内視鏡手術後に術後アスピリン減感作療法を施行した。その結果、1) 好酸球性鼻茸は血中好酸球の増多、重症、予後不良の病態が確認され、好酸球性、好中球性、非好酸球・非好中球性の細分類は種々の病態生理を反映していることが分かった。2) 好酸球性副鼻腔炎の治療標的因子としてHO-1、SODの可能性が見出された。3) アスピリン減感作療法により嗅覚を含め著しく症状が改善し予後良好症例を認めたが、一方で腹部症状などのためにアスピリン減感作療法の中断を余儀なくされた症例もあった。今後慎重に症例を増やし、検討していきたいと考えている。

A. 研究目的

国際的なコンセンサスのある鼻副鼻腔炎の臨床的分類は①急性化膿性鼻副鼻腔炎、②鼻茸を伴わない慢性鼻副鼻腔炎、③鼻茸を伴う慢性鼻副鼻腔炎、④アレルギー性真菌性鼻副鼻腔炎である。鼻茸を伴う慢性鼻副鼻腔炎の病理組織学所見から、好酸球型と非好酸球型に区別することで慢性鼻副鼻腔炎の亜分類を試みたことから、好酸球性副鼻腔炎の概念が生まれた。近年、アジア人種の鼻茸には白色人種とは異なる生物学的な特徴が示唆されてきている。今回、日本人における鼻茸を伴う慢性鼻副鼻腔炎の細分類を試み、臨床像や病理像を検討した。

また好酸球性副鼻腔炎の発症機序を検討する

ことは、重要なことである。そこで組織に浸潤しているマクロファージ浸潤状態、IL-17A、MAC5AC、HO-1 (Hemogennase-1)、SOD (Superoxide dismutase) を調べ、好酸球性副鼻腔炎との関連を調べた。

さらに治療法の確立としてアスピリン喘息を合併する慢性副鼻腔炎患者に対する手術後の減感作療法の効果について検討した。

B. 研究方法

当院で内視鏡下副鼻腔手術を施行した鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎患者13~80歳の130症例を対象とした。鼻茸組織中の好酸球と好中球数を計測し、好酸球性が400倍視野で100個以上と好酸球

性、好中球性が 400 倍視野で 20 個以上を好中球性と再分類した。それ以下をそれぞれ非好酸球性、非好中球性とした。

また同じく内視鏡下副鼻腔手術 (ESS) を施行し採取した 21 症例 (好酸球性副鼻腔炎 12 例、非好酸球性副鼻腔炎 9 例)、対照群として下垂体腫瘍手術時に採取した蝶形骨洞粘膜 5 症例の組織からパラフィン切片 (3.5 μ m) を作成し HE 染色のほか、マクロファージ (CD68)、好中球エラスターゼ、MUC5AC、IL-17A、IL-8、Cu \cdot Zn-SOD、HO-1 について免疫染色および m-RNA にて検討した。

好酸球性副鼻腔炎を伴うアスピリン喘息患者の ESS 予定の方で術後減感作療法を希望された 7 名の方に ESS 後入院下にアスピリン減感作を施行し、その臨床経過について検討した。

(倫理面への配慮)

本学倫理委員会の承認後、検体の採取と研究の施行にあたり患者に対して十分に説明し承諾を得たのち、倫理委員会の指示に沿って研究をすすめた。

C. 研究結果

鼻茸を伴う慢性鼻副鼻腔炎好酸球性は 42 例、好中球性 27 例、非好酸球・非好中球性 61 例に分類できた。血中好酸球数と再発率は好酸球性で他の 2 群よりも有意に高かった。血中 IgE 値は好酸球性、非好酸球・非好中球性、好中球性の順に高かった。症状スコアと CT スコアは好酸球性が有意に好中球性より高かった。

マクロファージ、IL-17A、MUC5AC は、非好酸球性副鼻腔炎鼻茸より好酸球性副鼻腔炎鼻茸

に有意に多く発現を認めた。さらに IL-17A は、マクロファージと MUC5AC とに有意に正の相関関係を示した。しかし IL-8、好中球については、好酸球性副鼻腔炎鼻茸と非好酸球性副鼻腔炎鼻茸の間には有意差は認めなかった。

Cu \cdot Zn-SO、HO-1 については、逆に好酸球性副鼻腔炎鼻茸に有意に多く発現を認めた。また、Cu \cdot Zn-SOD とマクロファージ、IL-17A、MUC5AC とに有意な負の相関関係を認めた。

アスピリン減感作療法は、症例数は少ないが嗅覚を含めて著しい症状の改善を認め良好な状態が継続している症例がある一方、腹部症状などのために中断を余儀なくされた症例もあった。

D. 考察

E. 結論

好酸球性鼻茸は血中好酸球の増多、重症、予後不良であることが確認され、好酸球性、好中球性、非好酸球・非好中球性の細分類は種々の病態生理を反映していることが分かった。

抗酸化剤である Cu \cdot Zn-SOD は、好酸球性副鼻腔炎の促進因子であるマクロファージ、IL-17A、MUC5AC を抑制する可能性を示唆された。

アスピリン減感作療法の有効性に関しては、明確な判定をできないが、患者背景 (性別、年齢、喘息発症からの期間) のうち予後に関連する因子について症例を増やして検討予定である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Ikeda K, Ono N, Iizuka T, Kase K, Minekawa A, Inoshita A, Kusunoki T: Bacteriologic evaluation of sinus aspirates taken by balloon catheter devices in chronic rhinosinusitis: preliminary study. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec.* 2011;73(5):271-4. Epub 2011 Aug 24.

2) Hirotsu M, Kikuchi K, Kusunoki T, Kase K, Ono N, Ikeda K: Comparison of bacterial examinations between eosinophilic and neutrophilic chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Acta Otolaryngol.* 2011 Sep;131(9):997-1001. Epub 2011 May 25.

3) Ikeda K, Yokoi H, Kusunoki T, Saitoh T, Yao T, Kase K, Minekawa A, Inoshita A, Kawano K: Bacteriology of recurrent exacerbation of postoperative course in chronic rhinosinusitis in relation to asthma. *Auris Nasus Larynx.* 2011 Aug;38(4):469-73. Epub 2011 Jan 8.

4) Ikeda K, Shiozawa A, Ono N, Kusunoki T, Hirotsu M, Honma H, Saitoh T, Murata J: Subclassification of chronic rhinosinusitis with nasal polyp based on eosinophilic and neutrophilic infiltration. *Laryngoscope*, 2013 in press.

5) Kawano K, Kusunoki T, Ono N, Yao T,

Saito T, Yokoi H, Ikeda K: Heme oxygenase-1 expression in chronic rhinosinusitis with eosinophilic infiltration. *Auris Nasus Larynx*, 39:387-392, 2012.

6) Ono N, Kusunoki T, Ikeda K: Relationships between IL-17A and macrophages or MUC5AC in pathological processes of eosinophilic chronic rhinosinusitis. *Allergy & Rhinology*, 3:1-5, 2012.

2. 学会発表

1) 池田勝久, 塩沢晃人, 小野倫嗣, 楠威志, 村田潤子: 鼻茸を伴う好酸球、好中球、非好酸球非好中球鼻副鼻腔炎の臨床と病理像. 第31回日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会 2013.2, 倉敷

2) 村田潤子, 斉藤達矢, 本間博友, 沖崎貴子, 池田勝久: アスピリン喘息合併慢性副鼻腔炎に対するの内視鏡下鼻副鼻腔手術後のアスピリン減感作療法による治療の試み. 第51回鼻科学会 2012.9, 幕張

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

なし

厚生労働科学研究費補助金
(難治性疾患等克服研究事業 (難治性疾患克服研究事業))
分担研究報告書

好酸球性副鼻腔炎患者の好酸球性中耳炎発症のリスク因子の解析

研究分担者	飯野 ゆき子	自治医科大学附属さいたま医療センター	耳鼻咽喉科	教授
研究協力者	吉田 尚弘	自治医科大学附属さいたま医療センター	耳鼻咽喉科	准教授
	金沢 弘美	自治医科大学附属さいたま医療センター	耳鼻咽喉科	臨床助教

研究要旨

気管支喘息を合併した好酸球性副鼻腔炎症例 47 例を対象に好酸球性中耳炎発症の危険因子を調べた。これらの症例を好酸球性中耳炎(EOM)合併例 31 例と非合併例 16 例の 2 群にわけ、臨床像を比較検討した。その結果、EOM 合併例と非合併例では年齢、副鼻腔炎の CT スコア、末梢血好酸球%、血清 IgE 値で有意差を認めなかった。一方両群とも対照群 (健常人) に比較して耳管開放時間が有意に延長しており EOM 群でそれが顕著であった。質問表においても耳管開放症状が EOM 群で有意に多く認められた。よって好酸球性副鼻腔炎症例における好酸球性中耳炎発症の危険因子として耳管の閉鎖不全が重要な役割を演じていると考えられた。

A. 研究目的

好酸球性副鼻腔炎患者では好酸球性中耳炎 (EOM) を合併することがある。本研究班の集計ではその頻度は約 3% と報告された。一方好酸球性中耳炎患者における鼻茸を伴う副鼻腔炎の合併率は 62% であり、組織学的には好酸球優位の鼻茸で、好酸球性副鼻腔炎と考えられる。このように両疾患は非常に密接な関連性を有する。しかし好酸球性副鼻腔炎症例においてどのような機序で中耳炎を発症するのかはいまだ解明されていない。本研究ではその発症の危険因子に関し検討を加えた。

B. 研究方法

対象：47 症例の気管支喘息を合併した好酸球性副鼻腔炎の患者 47 症例を対象とした。これらの好酸球性中耳炎合併の 31 症例 (EOM 合併群：

男性 10 例、女性 21 例) と合併しない 16 例 (EOM 非合併例：男性 7 例、女性 9 例) の 2 群に分けた。なお Churg-Strauss 症候群の症例は除外した。

方法：これらの症例に関し、副鼻腔 CT スコア (Lund-Mackay score)、末梢血好酸球%、血清総 IgE 値を調べた。また音響耳管法による耳管開放時間を測定した。対照として健常人 12 例 (男性 5 例、女性 7 例) に対しても耳管開放時間を測定した。さらに質問表により、気管支喘息、鼻副鼻腔炎、中耳炎の発症時期、および耳、鼻症状の有無、鼻手術の既往、鼻洗浄の実施状況を調べた。

統計学的な解析には t 検定、カイ二乗検定をもちい、*p* value 0.05 未満を有意差ありとした。

本研究を行うにあたっては、あらかじめ個人情報 は守られる事を明記した説明文書を作成の上、同意を得たものに対してのみ行われた。この件に関しては自治医科大学附属さいたま医療センタ

一の臨床研究倫理委員会に計り、許可を得た。

C. 研究結果

EOM 合併群と EOM 非合併群の 2 群間で性別、年齢、副鼻腔 CT スコア、末梢血好酸球%、血清 IgE 値に有意な差は認めなかった。

音響耳管法を用いて測定した耳管開放時間は EOM 合併群は対照群に比較して有意な延長を認めした (P=0.009)。また EOM 非合併群においても対照群に比較して有意に延長していた (P=0.03)。EOM 合併例と非合併例の 2 群間においての有意差は認められないものの、*p*value からより耳管の閉鎖不全が前者において顕著であると考えられた。

質問表による各疾患の発症時期は、気管支喘息と鼻副鼻腔炎がほぼ同時期に前後して発症し、その後約 10 年後に好酸球性中耳炎が発症すると考えられた。また質問表による耳管開放症状は EOM 合併例で有意に多く認められた。さらに鼻洗浄は EOM 合併群、非合併群とも 13 症例で実施されていたが、前者では 10 例において鼻洗浄後に耳症状が悪化、あるいは中耳炎が再燃したため中止していた。一方非合併例では全例が鼻洗浄を継続していた。

D. 考察

気管支喘息を合併する好酸球性副鼻腔炎症例では約 10 年後に好酸球性中耳炎が起こりうる可能性が示された。今回の研究ではその発症の危険因子を検討したが、副鼻腔炎の程度、好酸球性炎症の程度には相関が認められなかった。一方好酸球性中耳炎合併例では耳管開放時間が延長している症例が多く、また質問表による結果でも耳管

の閉鎖不全が存在する可能性が示唆された。このような耳管閉鎖不全状態は程度は軽いものの、非合併例でも証明されたことから好酸球性副鼻腔炎症例では常に好酸球性中耳炎を発症する可能性があると考えられる。耳管閉鎖不全状態では鼻咽腔に存在する好酸球性炎症を惹起する何らかの物質が中耳に到達しやすいものと考えられる。特に鼻副鼻腔手術後の鼻洗浄を契機に発症した症例もあり、耳管の閉鎖不全には十分注意する必要がある。

E. 結論

気管支喘息を合併した好酸球性副鼻腔炎症例において耳管の閉鎖不全状態が好酸球性中耳炎の発症の危険因子と考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Iino Y, et al: Diagnostic criteria of eosinophilic otitis media, a newly recognized middle ear disease. *Auris Nasus Larynx* 38: 456-461, 2011

2) Iino Y: Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of acute otitis media(AOM) in children in Japan. *Auris Nasus Larynx*. Epub 2011 Dec 23.

3) Yoshida N, Kanazawa H, Shinnabe A, Iino Y: Powered endoscopic dacryocysto

rhinostomy with radiowave instruments:
surgical outcome according to obstruction
level. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 270(2):
579-84, 2013.

4) Shinnabe A, Hara M, Hasegawa M,
Matsuzawa S, Kanazawa H, Kanazawa T,
Yoshida N, Iino Y: Differences in middle
ear ventilation disorders between pars
flaccida and pars yensa cholesteatoma in
sonotubometry and patterns of tympanic
and mastoid pneumatization. *Otol Neurotol*,
33(5):765-8, 2012.

5) Shinnabe A, Hara M, Hasetawa M,
Matsuzawa S, Kanazawa H, Yoshida N, Iino
Y: Clinical Characteristics and Surgical
Benefits and Problems of Chronic Otitis
Media and Middle Ear Cholesteatoma on
Elderly Patients Older Than 70 Years.
Otology & Neurotology, 33(7):1213-1217,
2012.

6) Iino Y, Hara M, Hasegawa M,
Matsuzawa S, Shinnabe A, Kanazawa H,
Yoshida N: Clinical Efficacy of Anti-IgE
Therapy for Eosinophilic Otitis Media.
Otology & Neuro Tology, 33(7):1218-1224,
2012.

7) 吉田尚弘, 飯野ゆき子 : 好酸球性中耳炎の
診断と治療-特に局所ステロイドの使い方-.
Monthly Book ENTONI, 139:44-48, 2012.

8) Shinnabe A, Hara M, Hasegawa M,
Matsuzawa S, Kanazawa H, Yoshida N, and
Iino Y: A Comparison of patterns of Disease
Extension in Keratosis Obturans and
External Auditory Canal Cholesteatoma.
Otol Neurotol, 34(1):91-94, 2013.

2.学会発表

1) 飯野ゆき子 : 「喘息の修飾因子をめぐって」合併症(1)副鼻腔炎/中耳炎.第31回六甲カンファレンス,2011年7月30日,神戸.

2) Iino Y :Effectiveness of Macrolide
Therapy for Chronic Rhinosinusitis.
IRS & ISIAN 2011, Japan, Sep.20-23.

3) 飯野ゆき子 : 好酸球性中耳炎の診断と治療.
第21回日本耳科学会総会学術講演会ラン
チオンセミナー4,2011年11月25日, 沖縄.
otol Jpn 21(4):353, 2011.

4) Iino,Y,Yoshida,N.,Kanazawa,H. :Role of
IgE in Eosinophilic Otitis Media. 11th
Japan-Taiwan Conference on
Otolaryngology -Head and Neck
Surgery,Symposium11-4, pp.125. 2011,
Japan,Dec.8-9.

5) 飯野ゆき子 : 好酸球性中耳炎治療 -最新の話題- 第29回呼吸器・免疫シンポジウム, 2011年10月1日,東京.

6) 飯野ゆき子 : 好酸球性中耳炎の外来診療.

第 30 回日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会
ランチョンセミナー 1, 2012 年 2 月 16-17 日,
pp57, 滋賀.

7) 飯野ゆき子: 特別講演 2 「中耳炎に関する最近の話題」クラリス発売 20 周年記念講演会 IN 米子, 2012 年 1 月 20 日, 鳥取.

8) 飯野ゆき子: 「好酸球性中耳炎の外来診療」第 30 回日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会ランチョンセミナー 1, 2012 年 2 月 16-17 日, pp57, 滋賀.

9) 飯野ゆき子, 金沢弘美, 新鍋晶浩, 吉田尚弘: 好酸球性中耳炎に対する抗 IgE 抗体療法の臨床効果. 第 113 回 日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会, 2012 年 5 月 9-12 日, 新潟.

10) Iino Y, Kanazawa H, Yoshida N: Anti-IgE Therapy for Eosinophilic Otitis Media. The First Asian Otology Meeting & The 3rd East Asian Symposium on Otology, Nagasaki, June 2-3, 2012.

11) Kanazawa H, Shinnabe A, Yoshida N, Iino Y: Clinical Characteristics of the Secondary Cholesteatoma of the Middle Ear. The First Asian Otology Meeting & The 3rd East Asian Symposium on Otology, Nagasaki, June 2-3, 2012.

12) Iino Y: Eosinophilic Otitis Media. The 9th international Conference on Cholesteatoma

and Ear Surgery, Panel Discussion 11, Moderator, Nagasaki, June 3-7, 2012.

13) Yoshida N: Patulous Eustachian Tube Develops the Eosinophilic Otitis Media Followed by Chronic Rhinosinusitis. The 9th international Conference on Cholesteatoma and Ear Surgery, Panel Discussion 11, Panellets, Nagasaki, June 3-7, 2012.

14) 飯野ゆき子: one air, one disease からみたアレルギー診療 -耳鼻科領域の立場から-. 第 69 回臨床アレルギー研究会, 東京, 2012, 6.

15) 飯野ゆき子: 難治性中耳炎の臨床. 川口医師会耳鼻科部会学術講演会, 川口市, 2012, 7.

16) 飯野ゆき子: 成人の難治性中耳炎の臨床. 千葉県耳鼻咽喉科医会講演会, 千葉市, 2012, 9.

17) 飯野ゆき子: 難治性アレルギー性疾患に対するアプローチ 好酸球性中耳炎の診断と治療. 第 62 回日本アレルギー学会秋季学術大会, 大阪, 2012, 11.

18) 飯野ゆき子: 気管支喘息に合併する難治性副鼻腔炎・中耳炎. 第 39 回北陸アレルギー研究会, 金沢市, 2012, 12.

19) 飯野ゆき子: 上気道における好酸球性炎症性疾患のエビデンスと今後の展望. 第 31 回日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会, 倉敷,

2013,2.

20) 金沢弘美,吉田尚弘,飯野ゆき子:好酸球性中
耳炎における憎悪因子について. 第 31 回日本
耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会, 倉敷, 2013,2.

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

なし