

- Nasopharynx and its Clinical Application for AR & Infections Disease. IRS&ISIAN 2011, Tokyo, 2011.9.21
- 2011.9.26
- 4) Kota Wada, Hiroshi Moriyama, Yuichi Kurono, Katsuhiko Hirakawa, Keiichi Ichimura, Shinichi Haruna, Harumi Suzaki, Hideyuki Kawauchi, Kazuhiko Takeuchi, Kensei Naito, Yasuhiro Kase, Tamotsu Harada, Yuichi Majima: Factors Influencing Clinical Effects in Chronic Patients (Sub-Analysis of GETS Study). IRS&ISIAN 2011, Tokyo, 2011.9.21
- 9) Hideyuki Kawauchi: Eosinophilic Rhinosinusitis in Japan. 6th International Consensus Conference on Nasal Polyposis, Kiev, 2011.9.26
- 5) Aoi Noriaki: Role of TLRs in Upper Respiratory Tract Inflammation. IRS&ISIAN 2011, Tokyo, 2011.9.22
- 10) 清水香奈子, 青井典明, 清水保彦, 川内秀之: 肥満細胞の脱顆粒とサイトカイン産生に及ぼす H₁ 受容体拮抗薬の作用. 第 15 回ヒスタミン学会, 盛岡市, 2011 年 10 月 22 日
- 6) Hideyuki Kawauchi: Nasal Mucosal Immunology and its Clinical Impact –Experimental Skills for Rhinologists-. IRS&ISIAN 2011, Tokyo, 2011.9.22
- 11) 青井典明: 抗ヒスタミン薬の現状と未来. 第 50 回日本鼻科学会総会・学術講演会, 岡山市, 2011 年 12 月 1 日
- 7) Yasuhiko Shimizu, Noriaki Aoi, Ichiro Morikura, Takafumi Fuchiwaki, Yukie Tamura, Qu Yinfei, Hideyuki Kawauchi: Clinical Outcome of Patients with Inverted Papilloma in Nasal Cavity and Paranasal Sinuses. IRS&ISIAN 2011, Tokyo, 2011.9.22
- 12) 清水保彦, 淵脇貴史, 梅原毅, 青井典明, 清水香奈子, 森倉一朗, 川内秀之: 当科における鼻・副鼻腔反性乳頭腫症例の検討. 第 50 回日本鼻科学会総会・学術講演会, 岡山市, 2011 年 12 月 3 日
- 8) Hideyuki Kawauchi: The Role of Toll-like Receptors in the Sinonasal Allergic and Infective Inflammation. 6th International Consensus Conference on Nasal Polyposis, Kiev,
- 13) 川内秀之, 青井典明, 清水保彦, 森倉一朗, 片岡真吾: 鼻副鼻腔内反性乳頭腫症例の臨床的検討. 第 22 回日本頭頸部外科学会総会ならびに学術講演会, 福島市, 2012 年 1 月 26 日
- 14) 清水香奈子, 青井典明, 清水保彦, 川内秀之: 肥満細胞の脱顆粒とサイトカイン産生に及ぼす H₁ 受容体拮抗薬の作用. 第 30 回日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会, 大津市, 2012 年 2 月 18 日
- 15) 梅原毅, Kim K. Chul, 川内秀之: Prevention of lung injuries by Muc1 mucin in a mouse

- model of repetitive Pseudomonas infection. 第 30 回日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会, 大津市, 2012 年 2 月 18 日
- 16) 淵脇貴史, 孫遜, 吉開泰信, 川内秀之: アレルギー性鼻炎における CD30 ligand の役割. 第 113 回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会, 新潟市, 2012,5.
- 17) 清水香奈子, 青井典明, 清水保彦, 川内秀之: 肥満細胞の脱顆粒とサイトカイン産生に及ぼす H1 受容体拮抗薬の作用. 第 24 回日本アレルギー学会春季臨床大会, 大阪市, 2012,5.
- 18) Kawauchi H: Mucosa immunity of nasopharynx and its clinical impact. 15th ASIAN RESEARCH SYMPOSIUM IN RHINOLOGY, Singapore, 2012,5.
- 19) Kanako Shimizu, Noriaki Aoi, Yasuhiko Shimizu, Hideyuki Kawauchi: In Vitro Mast Cell Regulation with H1 Receptor Antagonists. 15th ASIAN RESEARCH SYMPOSIUM IN RHINOLOGY, Singapore, 2012,5.
- 20) Aoi N, Morikura I, Shimizu Y, Shimizu K, Tamura Y, Kawauchi H, Ogino S, Harada T: The efficacy of pretreatment using pranlukast for cedar pollinosis impact on impairment of work productivity and sleepiness in the daytime. 24th ERS – 31st
- antibiotics and its clinical usage. 24th ERS – 31st ISIAN, Toulouse, France, 19 June, 2012
- 22) Kawauchi H: Mucosal immunity of the nasopharynx and its clinical application for downregulating allergic rhinitis. 24th ERS – 31st ISIAN, Toulouse, France, 2012,6.
- 23) Kawauchi H: Sublingual immunotherapy with a rice-based edible vaccine expressing cedar pollen multiple T cell epitopes attenuates the nasal symptoms in murine allergic rhinitis model with pollinosis. 24th ERS – 31st ISIAN, Toulouse, France, 2012,6.
- 24) Kawauchi, H, Yamada T, Tongu M, Aoi, N, Takagi H, Takaiwa F: Sublingual immunotherapy with a rice-based edible vaccine expressing cedar pollen multiple T cell epitopes attenuates the nasal symptoms in murine allergic rhinitis model with pollinosis. European Academy of Allergy and Clinical Immunology Congress 2012 Geneva, Switzerland, 2012,6.
- 25) 清水香奈子, 青井典明, 清水保彦, Qu Yin Fei, 田村優希江, 川内秀之: スギ花粉症患者の薬物療法における抗ヒスタミン薬の位置づけ-臨床効果から見たその有用性と臨床薬理的考察-. 第 16 回日本ヒスタミン学会, 岡山市, 2012,10.
- 26) 清水保彦, 青井典明, 清水香奈子, 淵脇貴史, 森倉一朗, 川内秀之: リポプロテイン刺激による

上皮細胞からの IL-8 産生における抗ヒスタミン薬の抑制効果と臨床的意義. 第 16 回日本ヒスタミン学会, 岡山市, 2012,10.

27) Yin Fei Qu, Miki Tongu, Yukie Tamura, Takaya Yamada, Noriaki Aoi, Ichiro Morikura, Takafumi Fuchiwaki, Hideyuki Kawauchi : Sublingual immunotherapy induces regulatory function of IL-10 expressing CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺T cells of cervical lymph nodes and actually attenuates nasal symptoms upon allergen exposure in murine allergic rhinitis model. 第 31 回日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会, 倉敷市, 2013,2.

28) 青井典明, 萩野敏, 原田保, 兵行儀, 川内秀之: スギ花粉症に対するプラナルカストによる初期療法の有用性-患者満足度調査を含めて (2012 年の検討). 第 31 回日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会, 倉敷市, 2013,2.

29) 川内秀之, 青井典明, 清水保彦, 森倉一朗: 季節性アレルギー鼻炎患者に対するモメタゾンフランカルボン酸エステル水和物点鼻液の投与時期の違いによる有用性の検討. 第 31 回日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会, 倉敷, 2013,2.

30) 青井典明: 作用機序から考えた第 2 世代抗ヒスタミン薬による初期療法の有用性. シンポジウム 23 スギ花粉症治療の最前線, 第 24 回日本アレルギー学会春季臨床大会, 大阪市, 2012,5.

31) AOI N: Toll-like receptors and its role in the

pathogenesis of inflammation in sinonasal mucosa. 24th ERS – 31st ISIAN, Toulouse, France, 2012,6.

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

慢性副鼻腔炎における緑膿菌の感染経路に関する研究

研究分担者	氷見 徹夫	札幌医科大学耳鼻咽喉科 教授
研究協力者	関 伸彦	札幌医科大学耳鼻咽喉科 助教

研究要旨

緑膿菌はさまざまな耳鼻咽喉科疾患で検出され、慢性中耳炎、喀痰、慢性副鼻腔炎の順に多く認められるが、緑膿菌が鼻・副鼻腔粘膜に感染するメカニズムや経路に関しては、不明な点が多い。今回われわれは、ヒト鼻粘膜上皮細胞における緑膿菌による鼻・副鼻腔粘膜バリア機能への影響の検討を行ったのでここに報告する。

A. 研究目的

緑膿菌は弱毒菌であるため健常者に感染を引き起こすことはほとんどないが、免疫不全など全身的、あるいは慢性呼吸器感染症など局所的な感染防御機構が低下した場合に原因菌となることがある。耳鼻咽喉科領域では、さまざまな疾患で緑膿菌を検出することがあるが率は低く、慢性中耳炎、喀痰、副鼻腔炎の順に多く認められる。

緑膿菌は、色素やムコイド、外毒素など、本菌特有の多種類の物質を産生するが、これらの中でもエラスターゼは、菌が宿主細胞に侵入し定着する際に作用すると考えられており、蛋白質を分解するプロテアーゼの一つである。

緑膿菌が産生するエラスターゼは、ヒト気管上皮細胞において、タイト結合の破壊および細胞骨格の再構成により上皮細胞間隙の透過性を増加させ、上皮バリア機能の低下を導くと考えられているが、ヒト鼻粘膜上皮細胞ではその影響及び機序は不明である。

今回われわれは、緑膿菌が鼻副鼻腔に感染する機序を明らかにする目的に、ヒト鼻粘膜上皮細胞のタイト結合におけるエラスターゼによるバリア機能への影響の検討を行った。

B. 研究方法

慢性副鼻腔炎にて手術を行った患者より採取した鼻粘膜を用い、ヒト鼻粘膜上皮細胞を培養した。緑膿菌が産生するエラスターゼで処置し、タイト結合分子 (Claudin, Occludin, Tricellulin など)、上皮バリア機能の維持に重要な S100A7 (psoriasin) の発現の変化を観察した。

- ① 緑膿菌エラスターゼ投与後の経上皮電気抵抗を測定し、タイト結合機能の評価を行った。
- ② 緑膿菌エラスターゼ投与後の種々のタイト結合蛋白の変化を見た。
- ③ 緑膿菌エラスターゼ投与後の Occludin の局在の変化を免疫染色を行って観察した。
- ④ PAR2 を介したシグナル伝達経路の解明をす

るため、各種シグナル伝達経路阻害剤を用いた。

(倫理面への配慮)

本研究は自主臨床研究として札幌医科大学附属病院に認可されており、所定の説明書を用いて説明した後、同意の得られた患者から同意書を取得して行われた。

C. 研究結果

① 緑膿菌産生エラスターゼ投与後一時的に経上皮電気抵抗の低下を認めタイト結合の破綻が起こっていると考えられるが、数時間後には回復している。

② Claudin-1, 4, Occludin, Tricellulin の蛋白において 30 分、1 時間で発現の低下がみられるが、4 時間までに回復している。PAR-2, S100A7 ではタイト結合蛋白と同様に 30 分、1 時間で発現の低下がみられ、4 時間までに回復している。PAR-1, S100A8/9, SPINK5 では変化を認めない。

③ 処置 1 時間後、一部の膜から occludin 蛋白の消失がみられ、その後時間経過とともに回復が認められる。

④ 緑膿菌産生エラスターゼによるタイト結合蛋白の変化は、いくつかのシグナル伝達経路を介していることが示唆された。

D. 考察

緑膿菌から産生されたエラスターゼは PAR2 を活性化し、PKC, MAPK, PI3K, JNK を介して核

内移行シグナルである NF κ B を介し核内に入る。タイト結合に作用する経路、あるいは、エラスターゼが直接的にタイト結合に作用する経路の二つの経路で、タイト結合の破壊をもたらすのではないかと考えられる。

緑膿菌などによりタイト結合機能が一時的に低下した時に細菌やカビが体内に侵入し、二次的感染がおこるのではないかと考えられた。

E. 結論

緑膿菌が原因の慢性副鼻腔炎ではエラスターゼにより一過性に一部のタイト結合蛋白の低下がみられ、その調節機構は分子間で異なる可能性が考えられた。緑膿菌エラスターゼ処置ヒト鼻粘膜上皮細胞において、タイト結合への直接的な作用の他に PAR2 を介した作用があると考えられた。緑膿菌産生エラスターゼによるタイト結合蛋白の変化は、いくつかのシグナル伝達経路を介していることが示唆された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Masaki T, Kojima T, et al : A nuclear factor- κ B signaling pathway via protein kinase C δ regulates replication of respiratory syncytial virus in polarized normal human nasal epithelial cells. Mol Biol Cell. 2011. 22 : 2144-2156.

2) Ogasawara N, Kojima T, et al : PPAR γ

agonists upregulate the barrier function of tight junctions via a PKC pathway in human nasal epithelial cells. *Pharmacol Res.* 2010. 61 : 489-498,

3) Kamekura R, Kojima T, et al : Thymic stromal lymphopoietin induces tight junction protein claudin-7 via NF-kappaB in dendritic cells. *Histochem Cell Biol.* 2010. 133(3) : 339-348.

4) Nomura K, Kojima T, et al. : Regulation of interleukin-33 and thymic stromal lymphopoietin in human nasal fibroblasts by proinflammatory cytokines. *Laryngoscope*, 122(6):1185-92, 2012,6.

5) Shirasaki H, Kanaizumi E, Seki N, et al.: Localization and upregulation of the nasal histamine H1 receptor in perennial allergic rhinitis. *Mediators Inflamm*, 2012. 951316, 2012.

6) Kamekura R, Kojima T, Go M, et al.: The role of IL-33 and its receptor ST2 in human nasal epithelium with allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy*, 42: 218-28, 2012.

7) Shirasaki H, Kanaizumi E, Seki N, et al.: Correlation of local FOXP3-expressing T cells and Th1-Th2 balance in perennial allergic nasal mucosa. *Int J Otolaryngol*, 259867, 2011.

2. 学会発表

1) 野村一颯, 小島隆, 小幡和史, 平川賢史, 宮田遼, 計良宗, 郷充, 近藤敦, 黒瀬誠, 高野賢一, 大國毅, 澤田典均, 氷見徹夫: Elastaseによるヒト鼻粘膜上皮バリア機能への影響. 第101回日本病理学会総会, 東京, 2012, 4.

2) 野村一颯, 小島隆, 小幡和史, 平川賢史, 宮田遼, 計良宗, 郷充, 近藤敦, 黒瀬誠, 高野賢一, 大國毅, 澤田典均, 氷見徹夫: Elastaseによるヒト鼻粘膜上皮バリア機能への影響. 第33回日本再生・炎症学会総会, 福岡, 2012, 7.

3) 野村一颯, 小島隆, 小幡和史, 平川賢史, 宮田遼, 計良宗, 郷充, 近藤敦, 黒瀬誠, 高野賢一, 大國毅, 澤田典均, 氷見徹夫: Elastaseによるヒト鼻粘膜上皮バリア機能への影響. 第51回日本鼻科学会総会・学術講演会, 千葉, 2012, 9.

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

鼻茸における好酸球性炎症の歴史的変遷に関する研究

研究分担者 岡野 光博 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科耳鼻咽喉・頭頸部外科学 准教授
研究協力者 春名 威範 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科耳鼻咽喉・頭頸部外科学 医員
野山 和廉 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科耳鼻咽喉・頭頸部外科学 医員

研究要旨

慢性副鼻腔炎（鼻茸）における好酸球性炎症の頻度や程度は増加傾向にあると思われるが、経時的な変遷については不明な点が多い。そこで今回我々は、1960年代からの鼻茸（n=198）を対象として鼻茸浸潤好酸球数に関する歴史的コホート研究を行った。1960年代、1970年代、1980年代の間では浸潤好酸球数に有意な差を認めなかった。一方、2012年の浸潤好酸球数は1960年代、1970年代、1980年代のいずれと比較しても有意に高かった。2012年の標本のうち22.7%が一視野あたり100個以上の浸潤好酸球を認めたが、1980年代以前の標本ではそのような浸潤好酸球を認めたものはなかった。この要因として、衛生仮説、マクロライド療法の普及、喘息有病率の増加などが考えられた。以上の結果より、慢性副鼻腔炎（鼻茸）における好酸球性炎症は頻度も程度も増加している可能性が示唆された。

A. 研究目的

好酸球性副鼻腔炎の概念は森山らにより2002年に提唱された、比較的新しいものである。従って慢性副鼻腔炎（鼻茸）における好酸球性炎症の頻度や程度は増加傾向にあると思われるが、経時（歴史）的な変遷については不明な点が多い。そこで今回我々は、1960年代からの鼻茸を対象として、鼻茸浸潤好酸球数に関する歴史的コホート研究を行った。

B. 研究方法

岡山大学附属病院もしくは岡山済生会総合病院にて副鼻腔根本術あるいは内視鏡下鼻内副鼻腔手術を行った成人で、病理組織診断名に「鼻茸」と記載のある患者から得られた鼻茸スライド（n=198）を対象とした。ステロイド全身投与を行っている患者は除外した。400倍にて検鏡し、細胞浸潤が最も多くみられた5視野

の平均浸潤好酸球数を計測した。内訳は、1960年代が16例、1970年代が29例、1980年代が56例、2012年が97例であった。統計計算にはMann-WhitneyのU検定を用い、5%未満の危険率を有意とした。

（倫理面への配慮）

2012年の対象に関しては、学術的な意義について十分な説明を行い、同意・協力が得られた患者からの標本のみを使用した。本研究は岡山大学大学院医歯薬学総合研究科・倫理委員会による審査を受け（課題名：慢性副鼻腔炎およびアレルギー性鼻炎患者の鼻腔・副鼻腔内におけるアラキドン酸代謝関連酵素に関する研究、受付番号372）、承認されている。

C. 研究結果

1960年代の標本での平均浸潤好酸球数は6.4+/-3.9、1970年代の標本での平均浸潤好酸

球数は 11.8+/-10.8、1980 年代の標本での平均浸潤好酸球数は 10.1+/-12.3 であった。1960 年代、1970 年代、1980 年代の間では有意な差を認めなかった。一方、2012 年の標本での平均浸潤好酸球数は 61.8+/-65.2 であった。2012 年の平均浸潤好酸球数は 1960 年代、1970 年代、1980 年代のいずれと比較しても有意 ($p < 0.001$) に高かった。2012 年の標本のうち 22 例 (22.7%) が一視野あたり 100 個以上の浸潤好酸球を認めたが、1980 年代以前の標本では一視野あたり 100 個以上の浸潤好酸球を認めたものはなかった。

D. 考察

今回の結果では、近年になり鼻茸の好酸球性炎症が増加していることが示された。特に 1980 年代以前では著明な好酸球浸潤 (一視野あたり 100 個以上) を示す標本がみられなかったことから、いわゆる好酸球性副鼻腔炎は新しい疾患であることが示唆された。

近年になり好酸球性炎症が顕著となった背景としてはいくつかの要因が考えられる。ひとつには、アレルギー性鼻炎の増加と同様に衛生仮説 (hygiene hypothesis) が挙げられる。すなわち微生物への曝露の減少が Th2 型のアレルギーや好酸球性炎症を誘導するというものである。我々は、好酸球性副鼻腔炎における衛生仮説のエビデンスとして、グラム陰性菌の菌体成分であるリポ多糖 (LPS) の前曝露は鼻茸分離細胞による IL-5 の産生を有意に抑制することを最近報告した (Higaki T, Okano M, et al. COX/PGI₂ axis critically regulates effects of LPS on eosinophilia-associated cytokine production in nasal polyps. *Clinical and Experimental Allergy* 42: 1217-1226, 2012.)。特に本邦では、副鼻腔炎はかつて“蓄

膿症 (empyema)”と呼ばれていたように 1980 年代以前の副鼻腔炎では高菌量の細菌曝露により好酸球性炎症が抑制されていた可能性が考えられる。

1980 年代後半からの副鼻腔炎に対するマクロライド療法の普及も好酸球性副鼻腔炎の病態に関与する可能性が考えられる。マクロライド療法は IL-8 の産生抑制作用やバイオフィルム形成抑制作用などを介して好中球性の炎症や細菌の感染や定着を抑制する作用を有している。その結果として、前述した衛生仮説などを介して好酸球性炎症を誘導あるいは増悪させる可能性も示唆される。また好酸球性副鼻腔炎には喘息が合併する頻度が高いことも知られている。喘息の有病率の増加が好酸球性副鼻腔炎の増加に連鎖する可能性も否定できない。

一方、今回の検討では解釈の限界も指摘できる。例えば 1980 年代以前の症例では標本以外の診療情報を入手することが困難であった。標本作製がどのような副鼻腔炎患者を対象に行われていたか不明であり、選択バイアスを生じている可能性は否定できない。今後も好酸球性副鼻腔炎の頻度や程度について、プロスペクティブな疫学研究を進めることが望まれる。

E. 結論

鼻茸の好酸球性炎症は頻度も程度も増加している可能性が示唆された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Okano M, Fujiwara T, Haruna T, Kariya S, Makihara S, Higaki T, Nishizaki K :

Role of fungal antigens in eosinophilia-associated cellular responses in nasal polyps: comparison with enterotoxin. *Clinical and Experimental Allergy* 41: 171-178, 2011.

2) Okano M, Fujiwara T, Higaki T, Makihara S, Haruna T, Noda Y, Kanai K, Kariya S, Yasueda H, Nishizaki K : Characterization of pollen antigen-induced IL-31 production by peripheral blood mononuclear cells in allergic rhinitis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 127: 277-279, 2011.

3) Eguchi M, Kariya S, Okano M, Higaki T, Makihara S, Fujiwara T, Nagata K, Hirai H, Narumiya S, Nakamura M, Nishizaki K : Lipopolysaccharide induces pro-inflammatory cytokines and chemokines in experimental otitis media through the prostaglandin D₂ receptor (DP)-dependent pathway. *Clinical and Experimental Immunology* 163: 260-269, 2011

4) Hosoya K, Satoh T, Yamamoto Y, Saeki K, Igawa K, Okano M, Moriya T, Imamura O, Nemoto Y, Yokozeki H : Gene silencing of STAT6 with siRNA ameliorates contact hypersensitivity and allergic rhinitis. *Allergy* 66: 124-31, 2011.

5) 岡野光博: アレルギー性副鼻腔真菌症に対する治療. *JOHNS* 27: 901-908, 2011.

6) 岡野光博: 耳鼻科における皮下アレルギー免疫療法. *アレルギー・免疫* 18: 21-31,

2011.

7) 岡野光博: 疾患と病態生理: アレルギー性鼻炎. *JOHNS* 27: 1227-1233, 2011.

8) 岡野光博: 上気道慢性炎症における真菌の役割. *臨床免疫・アレルギー科* 56: 58-64, 2011.

9) 岡野光博: 脂質メディエーターと PPAR. *JOHNS* 27: 1745-1750, 2011.

10) 岡野光博: アレルギー性真菌性副鼻腔炎と呼吸器疾患. *アレルギー・免疫* 18: 1644-1650, 2011.

11) Makihara S, Okano M, Fujiwara T, Kimura M, Higaki T, Haruna T, Noda Y, Kanai K, Kariya S, Nishizaki K: Early interventional treatment with intranasal mometasone furoate in Japanese cedar/cypress pollinosis: a randomized placebo-controlled trial. *Allergology International*, 61: 295-304, 2012.

12) Higaki T, Okano M, Fujiwara T, Makihara S, Kariya S, Noda Y, Haruna T, Nishizaki K :COX/PGE2 axis critically regulates effects of LPS on eosinophilia-associated cytokine production in nasal polyps. *Clinical and Experimental Allergy*, 42: 1217-1226, 2012.

13) Ohta N, Makihara S, Okano M, Kurakami K, Ishida A, Furukawa T, Suzuki Y, Watanabe T, Kakehata S, Aoyagi M: Roles of IL-17, Th1, and Tc1 cells in patients with IgG4-related sclerosing

sialadenitis. *Laryngoscope*, 122: 2169-2174, 2012.

14) Okno M, Fujiwara T, Makihara S, Fujiwara R, Higaki T, Kariya S, Noda Y, Haruna T, Nishizaki K: Characterization of IL-18 expression and release in the pathogenesis of chronic rhinosinusitis. *International Archives of Allergy and Immunology*, 160: 275-286, 2012.

15) Higaki T, Okano M, Makihara S, Fujiwara T, Haruna T, Noda Y, Kariya S, Nishizaki K: Early interventional treatment with intranasal corticosteroids is superior to post-onset treatment in pollinosis. *Annals of Allergy Asthma and Immunology*, 109: 458-464, 2012.

16) Kariya S, Okano M, Higaki T, Makihara S, Haruna T, Eguchi M, Nishizaki K. Neutralizing antibody against granulocyte/macrophage colony-stimulating factor inhibits inflammatory response in experimental otitis media. *Laryngoscope*, 2012 (doi: 10.1002/lary.23795).

17) 岡野光博: 代替医療として有効なものに何があるか? *JOHNS*, 28: 85-88, 2012.

18) 岡野光博: ヒノキ花粉症についての知見. *アレルギー・免疫*, 19: 28-35, 2012.

19) 岡野光博: こどものアレルギー性鼻炎. *耳鼻咽喉・頭頸部外科*, 84: 23-28, 2012.

20) 岡野光博: Q29.アレルギー性鼻炎の診断.

小児科学レクチャー, 2: 643-649, 2012.

21) 岡野光博: 抗 PGD₂・TXA₂ 薬. *アレルギーの臨床*, 32: 319-324, 2012.

22) 岡野光博: アレルギー性鼻炎. *日本胸部臨床*, 71: S112-8, 2012.

23) 岡野光博: 序～真菌とアレルギー・炎症～. *アレルギー・免疫*, 19: 1041-1042, 2012.

24) 岡野光博: 慢性副鼻腔炎における真菌の関与. *アレルギー・免疫*, 19: 1080-1087, 2012.

25) 岡野光博: アレルギー性鼻炎における治療の問題点. *アレルギー・免疫*, 19: 1693-1700, 2012.

26) 岡野光博: スギ・ヒノキ花粉症に対する免疫療法. *臨床免疫・アレルギー科*, 58: 689-696, 2012

27) 岡野光博: 好酸球性副鼻腔炎の病態と治療. *日医雑誌*, 141: 2191-2194, 2013.

28) 岡野光博: 鼻噴霧用ステロイド薬の新たな位置付け. *アレルギーの臨床*, 33: 37-41, 2013

29) 岡野光博: 鼻噴霧用ステロイド薬の初期治療としての可能性. *医薬ジャーナル*, 49: 75-82, 2013.

2. 学会発表

1) 岡野光博: 免疫療法の有用性と限界-スギ花粉症治療の救世主となれるか-. 第 23 回日

本アレルギー学会春季臨床大会. 千葉. 2011
(シンポジウム).

2) 岡野光博: 小児アレルギー性鼻炎における治療のポイント. 第 23 回日本アレルギー学会春季臨床大会. 千葉. 2011.

3) 檜垣貴哉、岡野光博、西崎和則: 難治化因子としての黄色ブドウ球菌外毒素とサイトカイン産生機構の解析. 第 50 回日本鼻科学会. 岡山. 2011 (シンポジウム)

4) 岡野光博ほか: 慢性副鼻腔炎における黄色ブドウ球菌 α トキシンによる免疫制御作用. 第 113 回日本耳鼻咽喉科学会総会, 新潟, 2012.

5) 野山和廉、岡野光博ほか: 慢性副鼻腔炎における Th22 関連分子の発現とその意義. 第 51 回日本鼻科学会学術講演会, 千葉, 2012.

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

慢性副鼻腔炎の術後管理と予後に関する研究

研究分担者	吉川 衛	東邦大学医学部耳鼻咽喉科 准教授
研究分担者	鴻 信義	東京慈恵会医科大学耳鼻咽喉科 准教授
研究協力者	松脇 由典	東京慈恵会医科大学耳鼻咽喉科 講師
	浅香 大也	東京慈恵会医科大学耳鼻咽喉科 助教
	大楠 哲史	東京慈恵会医科大学耳鼻咽喉科 助教

研究要旨

慢性副鼻腔炎に対する手術治療のガイドラインを作成することを目的に、東京慈恵会医科大学附属病院および東邦大学医療センター大橋病院で手術を受けた患者を対象として、内視鏡下鼻内副鼻腔手術の予後について前向き検討を行い、術中副損傷および術後合併症の発生頻度とそれらに関わる因子について検討した。さらに、慢性副鼻腔炎患者 425 例の phenotype についてクラスタリング解析を行った結果、慢性副鼻腔炎患者の病態を分類する項目としては、欧米で一般的な鼻腔ポリープの有無だけでなく、副鼻腔粘膜組織中の好酸球浸潤も重要であることが示唆された。

A. 研究目的

慢性副鼻腔炎に対する内視鏡下鼻内副鼻腔手術のガイドラインを作成するためのデータの収集を主な目的として、最終的には慢性副鼻腔炎の術後の予後に関与する要素の解明を行う。

B. 研究方法

東京慈恵会医科大学付属病院および東邦大学医療センター大橋病院で内視鏡下鼻内副鼻腔手術を行った慢性副鼻腔炎患者を対象としてとした。

術後経過観察については、1 年後まで含めて 70%以上の症例を検討できるよう目指し、定期的を受診させ、術後早期（1～3 ヶ月後）、術後晚期（6～18 ヶ月後）に、鼻内所見の画像も含めたデータ収集を行った。また、経過良好例では 6 ヶ月以降に必ず症状、内視鏡所見、術後副鼻腔 CT、

スパイロ、アリナミンテスト、T&T（施設により）を施行した。術前、検査前の内服中止の規定については、抗菌薬、ステロイド、抗ヒスタミン薬はできるだけ 2 週間前に中止とした。ただし、使用する場合は量、期間などを記載する。

術前に検討する項目は、

1. ID、名前（イニシャル）など
2. 術前診断
3. 症状アンケート
4. 問診（既往歴、アレルギー歴）
5. 内視鏡所見
6. CT 所見
7. 血液検査（好酸球数、RIST、RAST）
8. スパイロ
9. アリナミンテスト
10. T&T
11. 皮内テスト

12. 術直前のステロイド、抗菌薬、抗ヒスタミン薬の使用についての記載とした。

また、術中副鼻腔所見は、各副鼻腔の開放の有無を必ず記載し、嗅裂に関しては術中に処置していなくても、ポリープの評価と結肥の有無とともに必ず記載した。開放した副鼻腔では粘膜の評価を記載した。嗅裂に関してはポリープの評価と結肥の有無を必ず記載し、ポリープの評価が1以上の場合はそれを認める部位についてそれぞれ「あり」「なし」を記載する。前頭洞を開放した場合は、前頭洞自然孔のポリープや鼻汁の状態や骨狭窄、閉鎖についての欄も記載する。開放した副鼻腔の分泌物の評価も記載する。分泌物に関しては分泌物の有無および性状についての評価を行い、量の評価は行わない。術中コメント欄に下記の内容など数値化できない内容に関して記入した。術中検体は、基本的に主病変と考えられる部位のポリープを採取する事とする。ポリープのない場合は篩骨洞や上顎洞の粘膜を採取し、必ずひとつは組織を採取し、ホルマリンにて病理に提出した。好酸球浸潤に関してはポリープや粘膜の上皮下で好酸球の最も多く認められる部位を探し、400倍視野にて好酸球数および総細胞浸潤数をカウントした。これを3回行い平均値をとった。細胞診については、基本的に主病変と考えられる部位の分泌物を採取しスメアを行った。分泌地物を認めた場合の採取法については、ムチンや膿汁を採取しスメアを行った。採取部位に関しては特定の部位ではなく最も疑わしい鼻汁を採取するので良い。採取する際は綿棒ではなく、鉗子類や吸引で採取するムチンはできれば組織としてもホルマリン固定で提出した。

分泌物を認めた症例に細菌培養と真菌培養を行った。培養は副鼻腔内より採取し、採取部位は病態の中心とした。

退院後通院中に記入する項目は、

1. 各検査結果考察、術後診断
 2. 術後診察、
 3. 術後治療について
 4. 術後症状
 5. 術後内視鏡所見
 6. 術後CT所見
 7. 術後スパイロ（早期、晩期）
 8. 術後アリナミンテスト（早期、晩期）
 9. 術後T&T
- とした。

（倫理面への配慮）

当研究課題に関しては東京慈恵会医科大学倫理委員会および東邦大学医療センター大橋病院倫理委員会で十分審議され承認を得た。また、患者に対して、術後にも通常の医療行為の一環として血液検査やCT検査を行なう必要があることと、得られた臨床データを解析に用いる旨を手術承諾書に記載し説明した上で、承諾を得て研究を遂行した。

また、患者の個人情報保護のため、臨床データはパスワードで厳重に保護された外部と接続されていないコンピュータで管理した。

C. 研究結果

術中副損傷および術後合併症の発生頻度とそれらに関わる因子について検討したところ、術中副損傷あるいは術後合併症を起こした症例が5.8%あり、過去の報告と同様に眼窩内側壁損傷

の頻度が一番高かった。副損傷/合併症群と非副損傷/合併症群とを比較すると性別、麻酔方法、糖尿病の既往の有無で有意差を認めた。また、多重ロジスティック回帰分析では、患者が男性であること ($p=0.003$, オッズ比 2.50, 95%信頼区間 1.35-4.55)、全身麻酔下での手術 ($p=0.014$, オッズ比 3.21, 95%信頼区間 1.27-8.12) が副損傷/合併症に関わる因子であった。

また、慢性副鼻腔炎患者 425 例の phenotype についてクラスタリング解析を行ったところ、4 つのクラスターに分類された。クラスター1 (180 例) は、血中好酸球数および組織中好酸球浸潤がともに少なく、ポリープスコアも低い群、クラスター2 (129 例) は、血中好酸球数および組織中好酸球浸潤がともに少なく、クラスター1 よりもポリープスコアが高い群、クラスター3 (50 例) は、組織中好酸球浸潤が多いが、ポリープ及び自覚症状スコアが低い群、クラスター4 (66 例) は、ポリープスコアが非常に高い群であった。その結果、病態の phenotype についてクラスタリング解析を行う上では、ポリープスコアと組織中好酸球浸潤が最も重要な因子であることが判明した。

D. 考察

慢性副鼻腔炎の病態は、大別すると本邦においては好酸球性と非好酸球性に分類されるが、欧米においては鼻腔ポリープの有無での分類が広くコンセンサスを得ている。今回の結果から、本邦においては鼻腔ポリープだけではなく、組織中好酸球浸潤の程度も加味して慢性副鼻腔炎を分類するのが適当であると考えた。このよう

な欧米の診断基準との乖離の要因としては、欧米人の鼻腔ポリープの多くは好酸球浸潤が主体であるのに対して、日本人の鼻腔ポリープでは必ずしも好酸球増多が認められるわけではない点にある。

しかし、組織中好酸球増多を認める患者群においても、予後良好な症例も一部存在するため、好酸球増多だけがすべての患者の術後の予後を決定しているわけではなく、術後の予後の予測精度を上げるためには、他の予後不良因子の検索がさらに必要と考える。

E. 結論

今回の検討によって、慢性副鼻腔炎の重症度を評価する上で、鼻腔ポリープの有無だけでなく組織中の好酸球浸潤も重要であることが示唆された。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Nakayama T, Yoshikawa M, Asaka D, Okushi T, Matsuwaki Y, Otori N, Hama T, Moriyama H: Mucosal eosinophilia and recurrence of nasal polyps - new classification of chronic rhinosinusitis. *Rhinology*. 2011; 49(4):392-6.

2) Asaka D, Yoshikawa M, Okushi T, Nakayama T, Matsuwaki Y, Otori N, Moriyama H: Nasal splinting using silicone

- plates without gauze packing following septoplasty combined with inferior turbinate surgery. *Auris Nasus Larynx*. 2012; 39(1):53-8.
- 3) Okushi T, Yoshikawa M, Otori N, Matsuwaki Y, Asaka D, Nakayama T, Morimoto T, Moriyama H: Evaluation of symptoms and QOL with calcium alginate versus chitin-coated gauze for middle meatus packing after endoscopic sinus surgery. *Auris Nasus Larynx*. 2012; 39(1): 31-7.
- 4) 吉川衛, 中山次久, 浅香大也, 大櫛哲史, 松脇由典, 鴻信義, 森山寛: 好酸球性副鼻腔炎における再手術後の自覚症状についての検討. *耳鼻咽喉科展望* 2011; 54(3): 140-5.
- 5) 重田泰史, 大櫛哲史, 吉川衛, 飯田誠, 中山次久, 浅香大也, 濱孝憲, 森恵莉, 小島純也, 吉田拓人, 飯村慈朗, 和田弘太, 松脇由典, 柳清, 森山寛, 鴻信義: 内視鏡下鼻内手術における術中副損傷および術後合併症の検討. *日耳鼻* 2012; 115(1): 22-8.
- 6) Nakayama T, Asaka D, Yoshikawa M, Okushi T, Matsuwaki Y, Moriyama H, Otori N: Identification of chronic rhinosinusitis phenotypes using cluster analysis. *Am J Rhinol Allergy*, 26(3):172-6, 2012.
- 7) Asaka D, Nakayama T, Hama T, Okushi T, Matsuwaki Y, Yoshikawa M, Yanagi K, Moriyama H, Otori N: Risk factors for complications of endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol Allergy*, 26(1):61-4, 2012.
- 8) Asaka D, Yoshikawa M, Nakayama T, Yoshimura T, Moriyama H, Otori N: Elevated levels of interleukin-33 in the nasal secretions of patients with allergic rhinitis. *Int Arch Allergy Immunol*, 158 Suppl 1:47-50, 2012.
- 9) Asaka D, Nakayama T, Hama T, Okushi T, Matsuwaki Y, Yoshikawa M, Yanagi K, Moriyama H, Otori N: Risk factors for complications of endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol Allergy*, 26(1):61-4. 2012.
- 10) Nakayama T, Asaka D, Okushi T, Yoshikawa M, Moriyama H, Otori N: Endoscopic medial maxillectomy with preservation of inferior turbinate and nasolacrimal duct. *Am J Rhinol Allergy*, 26(5):405-8. 2012.
- 11) 吉川 衛: 臨床医のための網羅的遺伝子発現解析 臨床サンプルを用いた解析の展望. *耳展*, 55(5): 274-78, 2012.
- 12) 鴻 信義: 鼻副鼻腔の臨床解剖 より安全な手術・より高度な手術を目指して. *日耳鼻*, 115(5): 530-533, 2012.

13) 重田泰史, 大櫛哲史, 吉川衛, 飯田誠, 中山次久, 浅香大也, 濱孝憲, 森恵莉, 小島純也, 吉田拓人, 飯村慈朗, 和田弘太, 松脇由典, 柳清, 森山寛, 鴻信義: 内視鏡下鼻内手術における術中副損傷および術後合併症の検討. 日耳鼻, 115(1): 22-8, 2012.

2. 学会発表

- 1) Otori N: Concept and Basic Technique of ESS -For Safe and Proper Operation. 14th IRS & 30th ISIAN, Sep. 2011.
- 2) Yoshikawa M: Pre- and Postoperative Macrolide Therapy in Chronic Rhinosinusitis. 14th IRS & 30th ISIAN, Sep. 2011.
- 3) Matsuwaki Y: Differences and Similarities between Western Countries and Asia in Eosinophilic Rhinosinusitis. 14th IRS & 30th ISIAN, Sep. 2011.
- 4) Asaka D: Efficacy of Calcium Alginate Fiber in Patients after Endoscopic Sinus Surgery. 14th IRS & 30th ISIAN, Sep. 2011.
- 5) Okushi T: Surgical Approach to the Frontal Recess and Frontal Sinus using 70-Degree Endoscope. 14th IRS & 30th ISIAN, Sep. 2011.
- 6) Yoshikawa M, Asaka D, Yoshimura T, Okada N, Saito H, Moriyama H: Augmentation of CXCL10 Expression in

Nasal Fibroblasts Derived From Patients with Recalcitrant Chronic Rhinosinusitis Associated with Bronchial Asthma. 22th WAC, Dec. 2011.

- 7) 浅香大也, 中山次久, 吉村剛, 大櫛哲史, 松脇由典, 吉川衛, 鴻信義, 森山寛: 鼻副鼻腔手術後における soft dressing の有用性について日耳鼻 2011; 114(4): 441. 第 112 回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会, 2011 年 5 月.
- 8) 大櫛哲史, 中山次久, 浅香大也, 松脇由典, 吉川衛, 鴻信義, 森山寛: 慢性副鼻腔炎手術症例における前頭窩および前頭洞へのアプローチ法について. 日耳鼻 2011; 114 (4): 330. 第 112 回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会, 2011 年 5 月.
- 9) 中山次久, 大櫛哲史, 浅香大也, 松脇由典, 吉川衛, 鴻信義, 森山寛: 当院における Endoscopic Modified Lothrop Procedure の検討. 日耳鼻 2011; 114(4): 329. 第 112 回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会, 2011 年 5 月.
- 10) 中山次久, 浅香大也, 大櫛哲史, 松脇由典, 吉川衛, 鴻信義, 森山寛: 慢性副鼻腔炎における組織中好酸球数・鼻茸が予後に与える影響について. アレルギー 2011; 60: 9-10 . 第 61 回日本アレルギー学会秋季学術大会, 2011 年 11 月.
- 11) 浅香大也, 中山次久, 大櫛哲史, 松脇由典, 吉川衛, 鴻信義, 森山寛: Frontal recess の解剖

学的検討と内視鏡下鼻内手術後の前頭洞口開存度について. 日鼻誌 2011; 50(3): 389. 第 50 回日本鼻科学会総会・学術講演会, 2011 年 11 月.

12) 大前祥子, 中山次久, 大櫛哲史, 浅香大也, 松脇由典, 吉川衛, 鴻信義, 森山寛: 喘息を合併した慢性副鼻腔炎患者における呼吸機能の検討. 日鼻誌 2011; 50(3): 351. 第 50 回日本鼻科学会総会・学術講演会, 2011 年 11 月.

13) 中山次久, 鴻信義, 浅香大也, 大櫛哲史, 松脇由典, 吉川衛, 森山寛: 上顎洞乳頭腫に対する Endoscopic modified medial maxillectomy. 日鼻誌 2011; 50(3): 380. 第 50 回日本鼻科学会総会・学術講演会, 2011 年 11 月.

14) 大櫛哲史, 鴻信義, 中山次久, 浅香大也, 松脇由典, 吉川衛, 森山寛: 術後性上顎嚢胞に対する Endoscopic modified medial maxillectomy. 日鼻誌 2011; 50(3): 404. 第 50 回日本鼻科学会総会・学術講演会, 2011 年 11 月.

15) 大村和弘, 大櫛哲史, 中山次久, 浅香大也, 松脇由典, 吉川衛, 鴻信義, 森山寛: アルギン酸カルシウムを用いた中鼻道パッキングの内視鏡下鼻内手術後創傷治癒に与える影響について. 日鼻誌 2011; 50(3): 407. 第 50 回日本鼻科学会総会・学術講演会, 2011 年 11 月.

16) Yoshikawa M, Yoshimura T, Asaka D, Moriyama H: CXCL10 expression in nasal fibroblasts derived from patients with

chronic rhinosinusitis. 24th ERS & 31th ISIAN. June. 2012.

17) Otori N: Endoscopic frontal surgery. 24th ERS & 31th ISIAN. June. 2012.

18) Otori N: Revision surgery for CRS pearls & pitfalls. 24th ERS & 31th ISIAN. June. 2012.

19) Asaka D, Nakayama T, Okushi T, Matsuwaki Y, Yoshikawa M, Otori N, Yanagi K, Moriyama H: Risk factors for complications of endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis. 24th ERS & 31th ISIAN. June. 2012.

20) Okushi T, Otori N, Yoshikawa M, Matsuwaki Y, Asaka D, Yoshida T, Moriyama H, Nakayama T: Endoscopic endonasal surgery of postoperative maxillary cysts using mucoperiosteal flap technique. 24th ERS & 31th ISIAN. June. 2012.

21) Nakayama T Haruna S, Okushi T, Asaka D, Yoshikawa M, Moriyama H, Otori N: Endoscopic modified medial maxillectomy for the odontogenic maxillary cysts and tumors. 24th ERS & 31th ISIAN. June. 2012.

22) 吉川 衛, 和田弘太, 浅香大也, 吉村 剛,

森山 寛：喘息を合併した慢性副鼻腔炎患者由来の線維芽細胞における IP-10/CXCL10 の発現について。第 62 回日本アレルギー学会秋季学術大会，2012, 11.

23) 鴻 信義：安全な内視鏡下鼻内手術を行うために 副損傷の回避と起こった際の対処頭蓋底損傷。第 51 回日本鼻科学会総会・学術講演会，2012, 9.

24) 大櫛哲史，大村和弘，中山次久，吉田拓人，浅香大也，松脇由典，宮脇剛司，鴻 信義，森山 寛：前彎を伴った鼻中隔彎曲症に対する手術工夫について。第 51 回日本鼻科学会総会・学術講演会，2012, 9.

25) 浅香大也，中山次久，吉田拓人，大櫛哲史，松脇由典，鴻 信義，森山 寛：Frontal recess における前篩骨神経管の走行と Suprabullar cell の新規分類の試み。第 51 回日本鼻科学会総会・学術講演会，2012, 9.

26) 吉田拓人，浅香大也，大櫛哲史，鴻 信義，森山 寛：片側性副鼻腔炎の自覚症状についての検討。第 51 回日本鼻科学会総会・学術講演会，2012, 9.

27) 浅香大也，中山次久，吉村剛，大櫛哲史，松脇由典，吉川衛，鴻信義，森山寛：Frontal recess に対する内視鏡下鼻内手術 Building Block Concept と Area Management。第 113 回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会，2012, 5.

28) 大櫛哲史，中山次久，浅香大也，松脇由典，吉川衛，鴻信義，森山寛。術後性上顎嚢胞に対する粘膜弁の応用について。第 113 回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会，2012, 5.

29) 中山次久，大櫛哲史，浅香大也，松脇由典，吉川衛，鴻信義，森山寛：歯源性嚢胞・腫瘍に対する Endoscopic modified medial maxillectomy。第 113 回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会，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

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

好酸球性鼻茸病態における IDO (Indoleamine 2, 3-dioxygenase) と各種サイトカインの関与

研究分担者	谷口正実	国立病院機構相模原病院臨床研究センター病態総合研究部	部長
研究協力者	東憲孝	国立病院機構相模原病院臨床研究センター病態総合研究部	特別研究員
	三田晴久	国立病院機構相模原病院臨床研究センター病態総合研究部	特別研究員
	石井豊太	国立病院機構相模原病院	耳鼻科医長
	梶原景一	国立病院機構相模原病院臨床研究センター病態総合研究部	研究員
	三井千尋	国立病院機構相模原病院臨床研究センター病態総合研究部	流動研究員
	伊藤潤	国立病院機構相模原病院アレルギー科	医師
	渡井健太郎	国立病院機構相模原病院アレルギー科	医師
	南崇史	国立病院機構相模原病院アレルギー科	医師
	林浩昭	国立病院機構相模原病院アレルギー科	医師
	伊藤伊津子	国立病院機構相模原病院臨床研究センター病態総合研究部	研究員

研究要旨

IDO は種々の炎症性サイトカイン等やウイルス感染により誘導され、制御性 T 細胞の誘導など免疫抑制作用(免疫寛容)の成立に非常に重要な役割を果たしている酵素である。今回、好酸球性鼻茸、特にアスピリン喘息の鼻茸において、Th2 サイトカイン濃度の増加だけでなく、IDO 活性の有意な増加を初めて確認した。IDO 増加の機序は不明であるが、好酸球性炎症、IL5、IL10 濃度と有意な強い関連を示したことから、アスピリン喘息や好酸球性鼻茸の基本的病態に関係している可能性がある。

A. 研究目的

インドールアミン-2,3-ジオキシゲナーゼ (indoleamine 2,3-dioxygenase、IDO) は、トリプトファン代謝酵素の一つで、トリプトファン + $O_2 \rightleftharpoons N$ -ホルミル-キヌレニン を触媒する酸化還元酵素である。IDO は種々の炎症性サイトカイン等により酵素誘導され、抗原提示細胞 (マクロファージや樹状細胞等) をはじめ種々の上皮細胞や腫瘍細胞において強発現することで知られている。この酵素 (IDO) は制御性 T 細胞の誘導など免疫抑制作用(免疫寛容)の成立において非常に重要な役割を果たしており、多くの癌では IDO の高発現が認められ、がん細胞はその免疫抑制作用を巧みに利用して宿主の免疫監視機構を回避しつつ増殖していることが判明している。また近

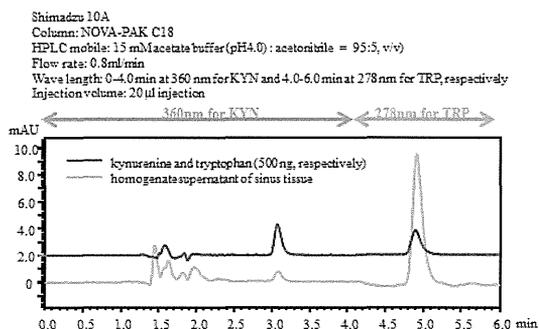
年ではウイルス感染での発現亢進、制御性 T 細胞の強力な調整作用の報告も増えている。今回我々は、IDO 活性が、好酸球性鼻茸病態へいかに関与しているかを、各種サイトカイン濃度との関連も含めて検討した。

B. 研究方法

副鼻腔手術を施行した 31 例 (AIA n=9, 非 AIA n=7, 非喘息 n=15) による前向き研究。ホモジネートした組織抽出物を Bioplex で測定し、局所蛋白濃度で補正した。IDO 活性は、HPLC にて、kynurenine/tryptophan の濃度比より算出した。可能な限り左右の鼻茸を別々に分けて検討を行い、合計サンプル数は 53 検体であった。

図1は IDO 酵素活性の測定方法を示した。鼻茸組織を生理食塩水を加えてホモジネート後、超遠心した上清を用いて、HPLCで測定した。測定波長は Kyn は、360nm, Trp は 278nm を用いた。

図1: IDO活性測定法



(倫理面への配慮)

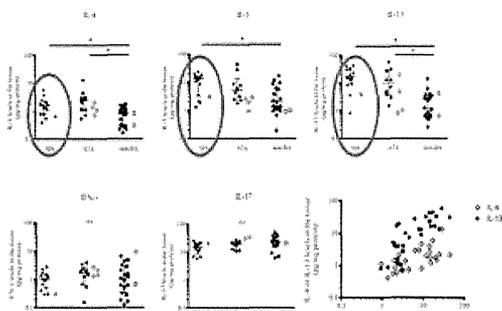
- ・倫理委員会の審査了解を得るのはもちろん、十分な倫理的配慮と個人情報の保護に努める。
- ・患者へは十分な説明をした上で、文書同意を得る。

C. 研究結果

表1: 対象症例の背景

	AIA	ATA	non-BA
Subjects, female: male, n	4:5	4:3	6:9
Sample, n	16	14	23
Age	49.2 (15.2)	56.6 (12.8)	59.2 (13.1)
Periph. eosinophil, /ml	740 (380-780)*	340 (305-395)	200 (180-305)
CRSwNP:CRSeNP	14:2	10:4	20:3
Eosinophilic vs non-eosinophilic severe eosinophilic, n (%)	14:2 (75.0)*	12:2 (21.4)	2 (8.7)

図2: サイトカイン局所産生の比較 - AIA vs ATA vs non-BA

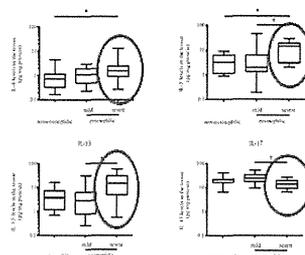


AIAでは、Th2サイトカイン (IL-4, IL-5, IL-13) の有意な上昇を認められた。

図2に示すように、サイトカインの局所濃度を

左から、AIA、非 AIA、非喘息群の順にプロットすると、(すべての濃度は 組織中の蛋白濃度で補正済み)、上段の Th2 サイトカイン濃度において AIA では有意な上昇を認め、更に非 AIA 群においても 非喘息群と比較して IL-4 と IL-13 では有意な上昇も認められた。これら Th2 サイトカインは 有意な相関関係も認められた。一方、IFN-g, TNF-a では 3 群間では有意差は認めなかった。

図3: サイトカイン局所産生の比較 eosinophilic vs non-eosinophilic



CRSwNP重症例では、Th2サイトカイン濃度の有意な上昇と同時に、IL-17局所濃度の有意な低下を認めた。

図3は好酸球性炎症 (好酸球浸潤の程度) と各種サイトカイン濃度の関連を見ているが、Th 2 サイトカイン濃度は好酸球性炎症が強度な鼻茸ほど高濃度であり、Th17 はその逆に低下していた。

図4: IDO (Indoleamine 2,3-dioxygenase)

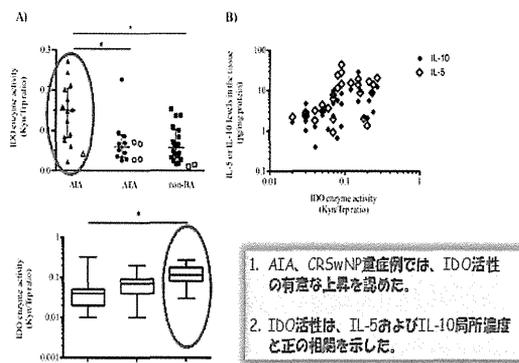


図4は IDO 活性と AIA、非 AIA、非喘息鼻茸の関連を示した。AIA 群では 非 AIA 群と比較し