

で閉塞性換気障害を認めた。

#### D. 考察

避けがたい空中環境真菌であるアルテルナリアへの長期暴露によりインターフェロン誘導遺伝子群が、鼻粘膜上皮細胞において誘導されていた。現在、慢性副鼻腔炎ポリープサンプルを用いてそれらの発現について検討を行っている。

近年、One airway, One diseaseという概念が提唱され、鼻副鼻腔炎と気管支喘息は高率に合併すること、および加療に際しては双方を良好にコントロールしていくことの重要性が指摘されている。慢性副鼻腔炎の内視鏡下副鼻腔手術患者では、気管支喘息の合併が疑われる症例が多数存在していることが明らかとなった。慢性副鼻腔炎の管理に際しては、特に高齢者で診断されていない気管支喘息の合併に留意する必要があると考えられた。

#### E. 結論

鼻粘膜上皮細胞において空中真菌であるアルテルナリアにより誘導される遺伝子群 (*IFIT1*, *IFIT3*, *CXCL10*, *CXCL11*) を同定した。慢性副鼻腔炎の内視鏡下副鼻腔手術患者、とくに高齢者において、気管支喘息が疑われるも診断されていない症例が多く存在していることが示された。鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎患者の管理において、気管支喘息の合併を常に念頭におき、加療していくことは重要と考えられた。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1) Park HW, Dahlin A, Tse S, Duan QL,

Schuemann B, Martinez FD, Peters SP, Szeffler SJ, Lima JJ, Kubo M, Tamari M, Tantisira KG. Genetic predictors associated with improvement of asthma symptoms in response to inhaled corticosteroids. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;133:664-9.

2) Hayashi M, Hirota T, Saeki H, Nakagawa H, Ishiuchi Y, Matsuzaki H, Tsunemi Y, Kato T, Shibata S, Sugaya M, Sato S, Tada Y, Doi S, Miyatake A, Ebe K, Noguchi E, Ebihara T, Amagai M, Esaki H, Takeuchi S, Furue M, Tamari M. Genetic polymorphism in the TRAF3IP2 gene is associated with psoriasis vulgaris in a Japanese population. *J Dermatol Sci.* 2014;73:264-5.

3) Wu AC, Himes BE, Lasky-Su J, Litonjua A, Peters SP, Lima J, Kubo M, Tamari M, Nakamura Y, Qiu W, Weiss ST, Tantisira K. Inhaled corticosteroid treatment modulates ZNF432 gene variant's effect on bronchodilator response in asthmatics. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;133:723-8.

4) Tanaka S, Hirota T, Kamijo A, Ishii H, Hatsushika K, Fujieda S, Ishitoya J, Masuyama K, Tamari M. Lung Functions of Japanese Patients with Chronic Rhinosinusitis Who Underwent Endoscopic Sinus Surgery. *Allergol Int.* 2014;63:27-35.

5) Yatagai Y, Sakamoto T, Masuko H, Kaneko Y,

- Yamada H, Iijima H, Naito T, Noguchi E, Hirota T, Tamari M, Imoto Y, Tokunaga T, Fujieda S, Konno S, Nishimura M, Hizawa N. Genome-Wide Association Study for Levels of Total Serum IgE Identifies HLA-C in a Japanese Population. *PLoS One*. 2013;8:e80941.
- 6) Kanemitsu Y, Matsumoto H, Izuhara K, Tohda Y, Kita H, Horiguchi T, Kuwabara K, Tomii K, Otsuka K, Fujimura M, Ohkura N, Tomita K, Yokoyama A, Ohnishi H, Nakano Y, Oguma T, Hozawa S, Nagasaki T, Ito I, Oguma T, Inoue H, Tajiri T, Iwata T, Izuhara Y, Ono J, Ohta S, Tamari M, Hirota T, Yokoyama T, Niimi A, Mishima M. Increased periostin associates with greater airflow limitation in patients receiving inhaled corticosteroids. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;132:305-12.
- 7) Ellinghaus D, Baurecht H, Esparza-Gordillo J, Rodríguez E, Matanovic A, Marenholz I, Hübner N, Schaarschmidt H, Novak N, Michel S, Maintz L, Werfel T, Meyer-Hoffert U, Hotze M, Prokisch H, Heim K, Herder C, Hirota T, Tamari M, Kubo M, Takahashi A, Nakamura Y, Tsoi LC, Stuart P, Elder JT, Sun L, Zuo X, Yang S, Zhang X, Hoffmann P, Nöthen MM, Fölster-Holst R, Winkelmann J, Illig T, Boehm BO, Duerr RH, Büning C, Brand S, Glas J, McAleer MA, Fahy CM, Kabesch M, Brown S, McLean WH, Irvine AD, Schreiber S, Lee YA, Franke A, Weidinger S. High-density genotyping study identifies four new susceptibility loci for atopic dermatitis. *Nat Genet*. 2013;45:808-12.
- 8) Saeki H, Hirota T, Nakagawa H, Tsunemi Y, Kato T, Shibata S, Sugaya M, Sato S, Doi S, Miyatake A, Ebe K, Noguchi E, Ebihara T, Amagai M, Esaki H, Takeuchi S, Furue M, Nakamura Y, Tamari M. Genetic polymorphisms in the IL22 gene are associated with psoriasis vulgaris in a Japanese population. *J Dermatol Sci*. 2013;71:148-50.
- 9) Himes BE, Sheppard K, Berndt A, Leme AS, Myers RA, Gignoux CR, Levin AM, Gauderman WJ, Yang JJ, Mathias RA, Romieu I, Torgerson DG, Roth LA, Huntsman S, Eng C, Klanderman B, Ziniti J, Senter-Sylvia J, Szeffler SJ, Lemanske RF Jr, Zeiger RS, Strunk RC, Martinez FD, Boushey H, Chinchilli VM, Israel E, Mauger D, Koppelman GH, Postma DS, Nieuwenhuis MA, Vonk JM, Lima JJ, Irvin CG, Peters SP, Kubo M, Tamari M, Nakamura Y, Litonjua AA, Tantisira KG, Raby BA, Bleecker ER, Meyers DA, London SJ, Barnes KC, Gilliland FD, Williams LK, Burchard EG, Nicolae DL, Ober C, DeMeo DL, Silverman EK, Paigen B, Churchill G, Shapiro SD, Weiss ST. Integration of mouse and human genome-wide association data identifies

KCNIP4 as an asthma gene. PLoS One. 2013;8:e56179. 13-16, 2013.

10) 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. 2013;68:92-100.

11) 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. 2013;62:123-30.

#### 英文総説

12) Tamari M, Tanaka S, Hirota T. Genome-wide association studies of allergic diseases. Allergol Int. 2013;62:21-28.

#### 日本語総説

13) 玉利真由美, 広田朝光: ゲノムワイド関連解析と呼吸器疾患 別冊 医学のあゆみ 呼吸器疾患, 61-63, 2013.

14) 広田朝光, 田中翔太, 玉利真由美: 私は思う 遺伝子解析の現在の問題点と今後の展望. アレルギーの臨床, 33(6), 571-574, 2013.

15) 広田朝光, 田中翔太, 玉利真由美: アレルギー疾患発症関連遺伝子のトピックス 喘息, 26(1),

16) 広田朝光, 玉利真由美: ゲノム研究から見たバイオマーカー(専門医のためのアレルギー学講座) アレルギー, 62(5), 532-538, 2013.

17) 広田朝光, 玉利真由美: 疾患概念と病因論: ゲノム解析 最新医学(最新医学社) 68(6), 1072-1078, 2013.

18) 広田朝光, 玉利真由美: 喘息の全ゲノム関連解析 GWASの解説 -日本の報告と世界の報告- 呼吸器疾患最新の治療 2013-2015(南江堂) 32-38, 2013.

19) 玉利真由美, 田中翔太, 角大治朗, 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 呼吸, 32(3), 274 -284, 2013.

#### 2. 学会発表

1) アレルギー疾患のゲノムワイド関連解析-アトピー関連領域と成人喘息関連領域-, 第53回日本呼吸器学会学術講演会 シンポジウム 閉塞性肺疾患の多様性とフェノタイプ 2013, 有楽町 東京. 玉利真由美

2) Genetic Study of Allergic Diseases, Taiwan-Japan Joint Symposium on BioBank and Genomic Medicine in Academia Sinica 2013, 台北 台湾. Mayumi Tamari

3) ゲノムワイド関連解析によるアトピー性皮膚炎関連

遺伝子の同定, 第112回日本皮膚科学会総会 教育講演23 アトピー性皮膚炎:バリア障害による表皮と免疫のクロストーク 2013, 横浜 神奈川. 玉利真由美

児アレルギー学会 2013, 横浜 神奈川. 玉利真由美

4) Genomics in Allergic Disease, Symposium 24 World Allergy Forum, Omics in Allergic Disease, European Academy of Allergy and Clinical Immunology & World Allergy Organization World Allergy & Asthma Congress 2013, ミラノ イタリア. Mayumi Tamari

#### 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

5) アレルギー疾患のゲノムワイド関連解析, 第34回日本炎症・再生医学会 シンポジウム4 炎症性疾患の再生のゲノム・エピゲノム解析の現状と展望 2013, 宝ヶ池 京都. 玉利真由美

6) アトピー性皮膚炎のゲノム解析の現状, 特別講演九州大学皮膚科学教室 かゆみ研究会 2013, 博多 福岡. 玉利真由美

7) Genome-Wide Association Study of Allergic Diseases, 8th RCAI-JSI International Symposium on Immunology 2013, Interface between Immune System and Environment 2013, 横浜 神奈川. Mayumi Tamari

8) アレルギー疾患の遺伝要因 ゲノムワイド関連解析を中心に, 第64回東海小児アレルギー談話会 特別講演 2013, 名古屋 愛知. 玉利真由美

9) Genome-Wide Association Study of Allergic Diseases, Plenary Lecture 1 第50回日本小

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

好酸球性中耳炎における中耳貯留液の抗原特異的 IgE 抗体に関する研究

研究分担者 飯野ゆき子 自治医科大学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 自治医科大学さいたま医療センター 耳鼻咽喉科 助教

・ 研究要旨

難治性中耳炎の一つである好酸球性中耳炎の中耳貯留液中の抗原特異的 IgE 抗体を測定し、血清特異的 IgE 値と比較した。26 名の好酸球性中耳炎患者から血清・中耳貯留液を採取し、特異的 IgE 抗体を測定しコントロール群 9 名(非好酸球性滲出性中耳炎症例)と比較した。同時に細菌・真菌培養も施行し、我々が定義した EOM 重症度指数と比較した。その結果、好酸球性中耳炎群ではコントロール群に比較し、中耳貯留液中の総 IgE 値は上昇しており、特異的 IgE 抗体は各真菌類などにおいて高頻度に検出された( $p < 0.01$ )。この真菌特異的 IgE 抗体は血清中では検出されず、真菌は培養でも同定されなかった。また中耳貯留液の総 IgE 値は重症度指数と相関していた。以上より患者の中耳内において真菌に対する感作がおこり、中耳粘膜内で特異的 IgE 抗体が産生されている可能性が考えられた。

A. 研究目的

気管支喘息を合併した好酸球性中耳炎 (EOM) は難治性中耳炎の一つであり、病態について不明な点が多い。症例によっては重症化し聾になることもあるがその機序についてはまだ解明されていない。本研究班では、中耳貯留液内の特異的 IgE を測定し、重症化因子に関し検討した。

B. 研究方法

対象：EOM 患者 26 症例(男性 13 例、女性 13 例)、コントロール群 9 症例(非好酸球性滲出性中耳炎症例(男性 5 例、女性 4 例))

方法：これらの症例に対し、年齢、血清／中耳貯留液中それぞれの総 IgE 値、特異的 IgE 抗体<sup>\*</sup>を測定した。中耳貯留液においては、細菌・真菌培養も同時に施行した。これらについては当科が定義した EOM 重症度指数<sup>\*\*</sup>と比較した。

<sup>\*</sup>特異的 IgE 抗体：Mite(ダニ), *Aspergillus*, *Alternaria*, *Candida*, *Mucor*, *Penicillium*, *Cladosporium*, *S. aureus enterotoxin A and B*.

<sup>\*\*</sup>EOM 重症度指数<sup>1)</sup>：中耳貯留液もしくは耳漏量(左右)、中耳粘膜肥厚(左右)、トリアムシノロンアセトニド鼓室内投与回数(左右)、内服ステロイド投与回数、抗菌薬投与回数、の 5 項目(それぞれ 0-2 点で点数化)における 3 ヶ月間の合計点数 (16 点満点)

(倫理面への配慮)

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ーの臨床研究倫理委員会に計り、許可を得た。

### C. 研究結果

1) EOM 群における血清総 IgE 値は平均 454 IU/ml であり、抗原特異的 IgE 抗体は 26 人中 20 人で検出された。通年性抗体はダニ 11 人、HD 9 人、*Candida* 2 人で陽性であった。

2) 中耳貯留液中の総 IgE 値はコントロール群に比べて EOM 群で有意に上昇していた ( $p < 0.05$ )。中耳貯留液中の抗原特異的 IgE 抗体は、コントロール群に比較して、EOM 群で高頻度に検出された ( $p < 0.01$ )。以下に具体的な検出結果を示す。

中耳貯留液中 特異的 IgE 抗体

	EOM 群 (n=26)	コントロール群 (n=9)
Positive (1つもしくはそれ以上)	16 (62%) **	1
Mite	13	0
<i>Aspergillus</i>	9	0
<i>Alternaria</i>	9	0
<i>Candida</i>	11	0
<i>Mucor</i>	8	0
<i>Penicillium</i>	7	0
<i>Cladosporium</i>	8	0
<i>Staphyrococcus aureus</i>	7	1
Enterotoxin A		
Enterotoxin B	5	0
Negative	10	8

\*\* P<0.01

3) 上記から EOM 群における中耳貯留液中の抗原特異的 IgE 抗体陽性/陰性例別に、中耳貯留液/血清それぞれにおける総 IgE 値を検討した結果、中耳貯留液の特異的 IgE 抗体陽性例の総 IgE 値は陰性例に比べて有意に上昇していたが、血清総 IgE 値においては有意差がみられなかった。

4) 血清/中耳貯留液内の特異的 IgE 抗体と細菌・真菌培養の結果を以下に示す。通年性のうち、抗ダニ抗体は血清/中耳貯留液両方で検出された。一方各真菌特異的 IgE 抗体は、中耳貯留液中で検出されても血清中では検出されず、真菌培養でも同定されなかった。

血清/中耳貯留液内に検出された特異的 IgE 抗体	血清中		中耳貯留液中	
	陽性	陰性	陽性	陰性
Mite	11	12	0	0
<i>Aspergillus</i>	0	9	0	0
<i>Alternaria</i>	0	9	0	0
<i>Candida</i>	0	11	1	0
<i>Mucor</i>	0	9	0	0
<i>Penicillium</i>	0	7	0	0
<i>Cladosporium</i>	0	9	0	0
<i>Staphyrococcus aureus</i>				
Enterotoxin A			1	4
Enterotoxin B			1	1

5) 当科で定義した EOM 重症度指数と中耳貯留液中総 IgE 値は相関関係を示した。また特異的 IgE 抗体陽性例が陰性例に比べて重症度指数は有意に高値であった ( $p < 0.05$ )。

### D. 考察

各真菌特異的 IgE 抗体は、ダニ特異的 IgE 抗体と異なり、血清中では陰性であったが中耳貯留液内で確認された。EOM 患者の中耳内において真菌に対する感作がおり、中耳粘膜内で特異的 IgE 抗体が産生されている可能性がある。既に好酸球性副鼻腔炎患者の副鼻腔粘膜より採取した好酸球性ムチンにおける真菌の局在は報告されており、*Aspergillus*, *Alternaria*, *Candida* などの真菌に反応して鼻茸から IL-5, -13 が産生されている。下気道においても喘息の重症化因子の一つとしても両者が知られている。中耳貯留液内の総 IgE 値は抗原特異的 IgE の存在とともに EOM 重症度指数と相関しており、喘息や副鼻腔炎など気道における好酸球性炎症性疾患と同様、EOM においても局所の IgE 産生が重症化に関与している可能性がある。

### E. 結論

EOM 患者の中耳内において真菌に対する感作がおり、中耳粘膜内で抗原特異的 IgE 産生が生じ、

EOM の重症化因子として関与している可能性が考えられた。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1) 吉田尚弘, 飯野ゆき子 : 耳症状を初発とした ANCA 関連血管炎性中耳炎症例の臨床像-聴力像を中心に-. *Otol Jpn*23(3):268-274,2013.

2) 飯野ゆき子, 原渕保明, 岸部 幹, 小林茂人, 立山香織, 吉田尚弘 : 成人難治性中耳炎の診断アルゴリズム-ANCA 関連血管炎性中耳炎を正しく診断するために-. *Otol Jpn*23(3):282-284, 2013.

3) Yoshida N, Hara M, Kanazawa H, Iino Y. : Large Carcinoma ex Pleomorphic Adenoma of the Parotid Gland : A Case Report and Review of Literature. *J Oral Maxi Surg.* 2013;71(12): 2196.e1-2196.e6.

4) Shinnabe A, Tamii S, Hara M, Hasegawa M, Matsuzawa S, Kanazawa H, Yoshida N, Iino Y. : Xanthoma in middle ear cavity. *Otol Neurotol.*2013 Aug;34(6):e53-4.

5) Kanazawa H, Yoshida N, Hara M, Hasegawa M, Matsuzawa S, Kodama K, Shinnabe A, Iino, Y. : Risk factors for eosinophilic otitis media in patients

with eosinophilic chronic rhinosinusitis. *Int.Adv.Otol.*2013;9:(3)353-358.

6) Shinnabe A, Yamamoto H, Hara M, Hasegawa M, Matsuzawa S, Kanazawa H, Yoshida N, Iino Y. : Differences in clinical characteristics of fallopian canal dehiscence associated with pars flaccida and pars tensa cholesteatomas. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2013 Sep27. [Epub ahead of print]

7) Shinnabe A, Yamamoto H, Hara M, Hasegawa M, Matsuzawa S, Kanazawa H, Yoshida N, Iino, Y. : Fallopian canal dehiscence at pediatric cholesteatoma surgery. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2013 Oct26. [Epub ahead of print]

8) Yoshida N, Hara M, Hasegawa M, Matsuzawa S, Shinnabe A, Kanazawa H, Iino Y. : Reversible cochlear function with ANCA-associated Vasculitis Initially Diagnosed by Otologic Symptoms. *Otol Neurotol.*2014 Jan;35(1):114-120.

9) Iino Y. : Reply to Comments on "Anti-IgE Therapy for Eosinophilic Disorders". *Otol Neurotol.*2014 Jan;35(1):191.

10) 吉田尚弘, 岸部 幹, 立山香織, 岡田昌浩, 坂口博史, 長谷川賢作, 松井隆道, 森田由香, 村上信五, 原渕保明, 高橋晴雄, 飯野ゆき子 :

ANCA 関連血管炎症中耳炎 90 症例の臨床像-  
ANCA 関連血管炎症中耳炎全国調査ワーキン  
ググループ中間報告-,Otol Jpn24(1): 53-61,  
2014.

11) Iino Y, Hara M, Hasegawa M,  
Matsuzawa S, Shinnabe A, Kanazawa  
H, Yoshida N. :Effect of omalizumab on  
biomarkers in middle ear effusion in  
patients with eosinophilic otitis media.  
Acta Otolaryngol,2014 Apr.;134(4):366-372.

## 2.学会発表

1) Yoshida N.:Reversible Cochlear Function  
with ANCA-associated Vasculitis Initially  
Diagnosed by Otologic Symptoms. COSM  
2013 Sessions,Orlando,April  
10-14,2013,pp.33.

2) 飯野ゆき子 : シンポジウム 11-3 「好酸球性  
中耳炎の発症のメカニズムと治療.第 25 回日  
本アレルギー学会春季臨床大会,横浜,2013 年  
5 月 11-12 日,抄録 p284.

3) 原 真理子,飯野ゆき子,吉田尚弘,金沢弘美,  
新鍋晶浩,長谷川雅世,松澤真吾 : 当科において  
入院加療を行った好酸球性中耳炎症例.第 114  
回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会,2013  
年 5 月 16-18 日,116(4)予稿集 p507,札幌.

4) Iino,Y.:Eosinophilic otitis media. The 7<sup>th</sup>  
International Symposium on Recent  
Advances in Rhinosinusitis and Nasal

Polyposis, 4-6<sup>th</sup> Oct. 2013,pp78,Shimane.

5) 飯野ゆき子 : 難治性中耳炎の診断と治療  
-ANCA 関連血管炎性中耳炎を正しく診断する  
ために-.第 23 回日本耳科学会総会・学術講演  
会ランチョンセミナー、2013 年 11 月 24-26  
日、宮崎.(Otol Jpn 23(4):439,2013)

6) 金沢弘美,原 真理子,松澤真吾,長谷川雅世,  
新鍋晶浩,吉田尚弘,飯野ゆき子 : 好酸球性中耳  
炎を重症・難治化させる危険因子について.第  
23 回日本耳科学会総会・学術講演会、2013 年  
11 月 24-26 日、宮崎(Otol Jpn 23(4):758,2013)

7) 飯野ゆき子 : 好酸球性中耳炎の基礎と臨床.  
第 63 回日本アレルギー学会秋季学術大会 教  
育講演 21,2013 年 11 月 28-30 日,抄録 p.1162,  
東京.

8) 吉田尚弘 : 特集「図でみる免疫学の ABC」  
IgG4 関連疾患.JOHN29(3):541-546,2013.

9) 飯野ゆき子 : 特別講演『成人の難治性中耳  
炎の臨床』第 13 回耳疾患懇話会.2013 年 1 月  
17 日,川崎.

10) 飯野ゆき子 : 特集「図でみる免疫学の  
ABC」序 - 免疫学を学ぼう .JOHN29(3):281,2013.

11) 飯野ゆき子 : 講演「好酸球性中耳炎の病態  
と治療」第 13 回 Early Intervention 研究  
会,2013 年 9 月 14 日,東京.



12) 飯野ゆき子：特別講演「難治性中耳炎の病態と治療」日本耳鼻咽喉科学会山梨県地方部会研修会、2013年10月12日、山梨。

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

慢性副鼻腔炎術後の呼気 NO 濃度に関する研究

研究分担者 春名 眞一 獨協医科大学 耳鼻咽喉・頭頸部外科 教授  
研究協力者 中山 次久 東京慈恵会医科大学 耳鼻咽喉科 講師

**研究要旨**

内視鏡下鼻内手術後に各副鼻腔が十分に鼻腔に開放された状態において、鼻呼気 NO 値と粘液線毛機能の関係を明らかにすることを目的とした。その結果、慢性副鼻腔炎術後の粘液線毛機能と鼻呼気 NO との関連で、鼻呼気 NO が低下している症例は、副鼻腔炎による粘膜障害により、粘液線毛運動が低下していると考えられた。一方、鼻呼気 NO が過剰産生している症例は、NO による細胞障害により粘液線毛運動が障害されていると考えられた。

**A. 研究目的**

下気道において呼気 NO は、喀痰や血中の好酸球と相関を認めることから、気管支喘息における好酸球性炎症を評価するバイオマーカーである。NO 産生は、気管支より副鼻腔から多量生成されているとされる。呼気 NO (一酸化窒素) 濃度の測定は、気管支喘息における病態、重症度の判定のみならず、治療評価においてもその有用性は知られている。一方、上気道においても、好酸球性炎症の評価としてのバイオマーカーとして期待されるが、副鼻腔における呼気 NO 濃度の的確な評価法は難しく、未だその評価に対しては十分確立されていない。今回、内視鏡下鼻内手術後に各副鼻腔が十分に鼻腔に開放された状態において、鼻呼気 NO 値と粘液線毛機能の関係を明らかにすることを目的とした。

**B. 研究方法**

慢性副鼻腔炎に対して内視鏡下鼻内手術を施行して術後 1 年以上経過観察中の患者 41 例を対

象とした。除外症例として片側性副鼻腔炎症例、再手術症例、喫煙者、アスピリン喘息症例、完全鼻閉で NO を測定しえなかった症例とした。検討項目は CT score (Zinreich method), Polyp score (0-4), 血清総 IgE 値, 血中好酸球数, 組織中 MBP 陽性細胞数 (鉤状突起), 気管支喘息, 通年性アレルギー性鼻炎とし、呼気 NO、鼻呼気 NO に影響を与える因子を重回帰分析で解析をした。携帯型 NO 測定器 (Nobreath, Bedfont 社) を用いて oral FeNO (呼気流速 50ml/秒) と nasal FeNO を口を閉じた状態で、呼気流速 50ml/秒で測定した。粘液線毛機能検査として ESS の前後で鼻粘膜にサッカリン顆粒 (2, 5mm x 0.5mm) を用いて、30 秒ごとに嚥下させ、サッカリンが咽頭まで到達して甘みを計測する。ESS 後で、内視鏡手術で大きく開放した膜様部から彎曲した鉗子を用いて、洞底部にサッカリンを置き、咽頭まで運ばれて甘みを感じるまでの時間を計測する。

(倫理面への配慮)

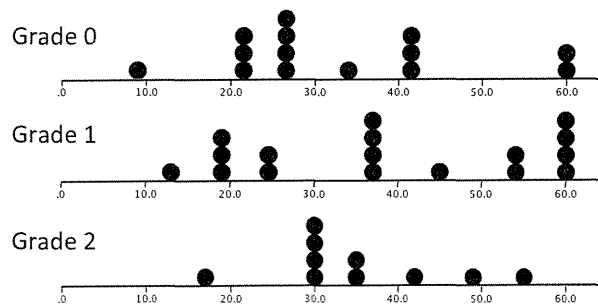
1. 本研究は大学倫理委員会の認可を得ている。
2. 患者には以下の内容を説明し、同意書を得る。①採取組織は、手術時の病的粘膜であり、患者の不利になることはない。
- ②採取した組織は、匿名化番号がつけられ、獨協医大耳鼻咽喉・頭頸部外科教室に保管する。
- ③研究用試料の遺伝子の状態や発現等の遺伝子についての測定ではなく、家系的に遺伝する遺伝子の特徴を見ることもない。
- ④協力に同意されなくても今後の治療や経過観察において、不利益になることはない。

### C. 研究結果

今回の症例の年齢、性差、ポリープの程度、CTスコア、血清総IgE、末梢好酸球数、喘息の割合、過去手術既往歴、follow-up 期間は以下の表のごとくであった。

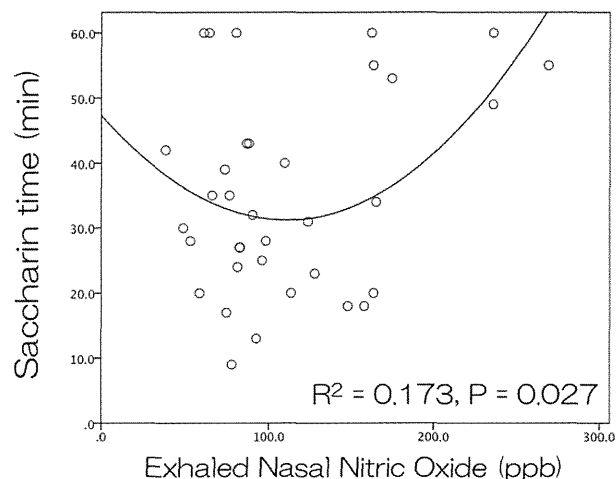
Age (yrs)	61.0 ± 11.3
Gender (M/F)	27/14
Polyp score (0-4)	4.7 ± 1.9
CT score (Lund & Mackay)	17.0 ± 4.4
Total IgE	415.3 ± 578.0
Peripheral eosinophil count	490.9 ± 449.3
Asthma (n, %)	22 (53.7)
AERD (n, %)	7 (17.1)
Past history of surgery (n, %)	11 (26.8)
Follow-up period (months)	41.1 ± 19.2

上顎洞内視鏡所見の重症度を Grade0-3 に分類し (Asai K, Haruna S, et al.. *Laryngoscope*. 2000;110:117-22.)、サッカリン時間と比較した。Grade が高くなるとサッカリン時間が延長する傾向が認められた。



P=0.546 ANOVA

次にサッカリン時間と呼気鼻NO濃度を比較すると直線的ではないが、有意な相関が認められた。



### D. 考察

鼻副鼻腔におけるNOの生理的意義は、生理的恒常性の維持に向かうもの、炎症メディエーターとして細胞障害性に向かうものとされる(竹野幸夫, 他. *JOHNS*. 2003;19:250-252)。本検討においても、NOを過剰産生している症例では、粘液線毛機能の低下が認められ、適度なNOの産生が必要と考えられた。

また、慢性副鼻腔炎術後において、上顎洞内視鏡所見と粘液線毛機能では乖離が認められることがあるとされる(Asai K, Haruna S, et al.. *Laryngoscope*. 2000;110:117-22.)。慢性副鼻腔炎において、線毛細胞の多くでNOS2陽性を示すことを考えると、副鼻腔炎により線毛細胞が障害を

受けている症例では、NO 産生が障害されている。

## E. 結論

慢性副鼻腔炎術後の粘液線毛機能と鼻呼気 NO との関連について検討すると、鼻呼気 NO が低下している症例は、副鼻腔炎による粘膜障害により、粘液線毛運動が低下していると考えられた。一方、鼻呼気 NO が過剰産生している症例は、NO による細胞障害により粘液線毛運動が障害されていると考えられた。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Kuboki A, Haruna S. new technique using an enegy-based device versus conventional technique in open thyroidectomy. ANL 40:558-62,2013.

### 2. 学会発表

- 1) 中山次久、春名眞一. 慢性副鼻腔炎における鼻呼気 NO 濃度の意義. 第 3 1 回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

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

慢性好酸球性炎症疾患の遺伝子解析と蛋白質解析に関する研究

研究分担者	平川 勝洋	広島大学大学院医歯薬保健学研究院 耳鼻咽喉科学・頭頸部外科学教授
研究協力者	竹野 幸夫	広島大学大学院医歯薬保健学研究院 耳鼻咽喉科学・頭頸部外科学准教授
	石野 岳志	広島大学病院 耳鼻咽喉科・頭頸部外科 助教
	野田 礼彰	広島大学病院 耳鼻咽喉科・頭頸部外科 医科診療医
	久保田 和法	広島大学病院 耳鼻咽喉科・頭頸部外科 医科診療医
	樽谷 貴之	広島大学病院 耳鼻咽喉科・頭頸部外科 医科診療医

研究要旨

前年度より継続して慢性副鼻腔炎症例のデータ収集を行ない、提唱した診断基準の妥当性について実地臨床にて評価した。また基礎的研究として、1) 上気道における一酸化窒素 (NO) の産生・代謝機構に注目して、副鼻腔炎病態において NO 濃度を指標とした新たな診断法の確立。ヒト鼻腔の解剖学的特徴をふまえた固有鼻腔内における NO 濃度勾配についての研究、2) 好酸球性副鼻腔炎 (ECRS) の前頭洞炎病態と前頭陥凹粘膜の特徴の解析、3) 副鼻腔炎と逆流性食道炎 (GERD) の関連性を検討するため、培養細胞を用いた人工胃酸刺激モデルの作成実験を行った。その結果、ECRS における NO 産生と代謝機構は non-ECRS のそれと異なっており、これらを検出可能な FeNO のモニタリングは本疾患の診断と治療評価を行う上で有用な指標となる可能性が示唆された。また鼻腔局所 NO (nasal NO) を測定する手技の確立により、下気道など他の要因の影響を受けることなく、鼻甲介表面や鼻腔側壁の個人における解剖学的特徴を加味した解析が可能であった。また ECRS 群では前頭陥凹粘膜においても IL-5 発現が有意に高く、ECRS 症例の前頭洞炎では好酸球性炎症のコントロールが重要であることが示唆された。このことは手術的な前頭洞の換気排泄路の拡大と同時に、術後の薬物療法の必要性も高いことを示している。GERD との関連性を検討した *in vitro* の胃酸刺激モデル研究に関しては、まだ pH 調整や系の樹立に関する設定条件の検討が必要であるが、細胞から産生される TSLP や IL-33 の変化について興味深い結果が得られた。

A. 研究目的

近年、好酸球性副鼻腔炎 (ECRS) と好酸球性中耳炎 (EOM) の疾患概念が提唱され、耳鼻咽喉科領域において非常に注目されている。臨床的に極めて難治であるこれらの疾患はその概念が提唱されて後、まだ研究すべきことは多く、臨床

データの集積も十分ではない。また局所粘膜への好酸球浸潤機序についても基礎的研究が必要である。本年度も引き続き慢性副鼻腔炎症例のデータ収集を行ない、今回の研究で提唱された診断基準の妥当性について実地臨床にて検証した。基礎的研究としては昨年より継続して上気道

における一酸化窒素（NO）の産生・代謝機構に注目して、鼻アレルギーと副鼻腔炎病態において NO 濃度を指標とした新たな診断法の確立を目的としたデータ収集と解析を行った。

また好酸球性副鼻腔炎の特徴として篩骨優位の副鼻腔病変が挙げられており、篩骨洞病変に焦点が当てられている。一方で前頭洞炎に関してはほとんど研究が進んでいない。そこで前頭陥凹粘膜の特徴を研究し ECRS と non-ECRS で病態の違いがあるかどうかを検討した。さらに疫学的に慢性副鼻腔炎と逆流性食道炎（GERD）の関連性が近年示唆されている。そこで ECRS 病態形成における関与を検討するため、培養細胞を用いた人工胃酸刺激モデルを作成し検討を行った。

## B. 研究方法

前年度に引き続き、副鼻腔炎患者に対して、現在の疾患の症状や過去の既往歴、生活歴に対する調査を行った。同時に副鼻腔粘膜における好酸球浸潤の程度、臨床背景（年齢と性別、臨床検査、鼻アレルギー合併、術前画像スコア）、術後経過などについてもデータを収集し、新たに提唱された診断基準との合致性を解析した。

1) NO 濃度測定と NO 産生代謝機構の解析：呼気中 NO 濃度の測定と手術時に採取した副鼻腔炎粘膜の分子生物学的解析を行った。具体的には口呼気 NO (oral FeNO) と鼻呼気 NO (nasal FeNO) の測定値と副鼻腔炎病態との関連性の検討。副鼻腔粘膜における NO 合成酵素 (NOS) と酸化代謝産物の発現・産生に関する分子生物学的解析研究を行った。さらに本年度より新たな試みとして、ヒト鼻腔の解剖学的特徴をふまえた NO 濃度の固有鼻腔内における濃度勾配についても

研究を開始した。この測定には吸引嘴管と医療用シリコンチューブを接続し、流速 50mL/sec に設定した定量吸引ポンプを NO 測定機器に接続して用いた。

2) 前頭陥凹病変の検討：慢性副鼻腔炎症例 (ECRS と non-ECRS) の手術時に鼻茸 (NP)、篩骨洞粘膜 (Eth)、前頭陥凹粘膜 (FR) を亜部位別に採取して、RT-PCR によって各種サイトカインの mRNA 発現量を比較した。対象とするサイトカインは TGF- $\beta$ 、IL-5、IL-6、iNOS などを検討した。

3) 培養細胞を用いた GERD モデルの作成：ヒト気道上皮細胞：BEAS-2B を培養しコンフルエント状態で各規定 pH 調整したペプシン添加 DMEM 培地で刺激した後に cell counting kit (CK01) にて生存細胞数を計測し、細胞障害性を評価した。さらに各種条件下での気道上皮細胞におけるサイトカイン遺伝子発現の検討 (IL-6、IL-8、TSLP、IL-25、IL-33、CysLTR2、TFF1、TFF3、MAC5AC) も行った。

(倫理面への配慮)

本研究計画の骨子についての倫理的内容については、広島大学医学部倫理委員会にて「慢性副鼻腔炎・気管支喘息に関する実態調査並びに病態の研究」(通知番号 第 459 号)、「アレルギー性鼻炎と副鼻腔炎症例における鼻腔由来の一酸化窒素 (NO) 濃度の測定と、手術症例で採取した粘膜組織における NO 合成酵素の発現の研究」(通知番号 第・臨 181 号)、「慢性好酸球性疾患の遺伝子解析と蛋白質解析に関する研究」(通知番号 第 ヒ-50 号) にて承諾が得られている。これらの指針に従い、研究対象となる患者様に対しては、

あらかじめ説明文書と同意文書にて、本研究の目的と趣旨を説明し、インフォームドコンセントを得た。

### C. 研究結果

前年度に引き続いての臨床症例の調査では、好酸球性副鼻腔炎 (ECSR) と診断した割合は、現役世代 (1) で 20%、同 (2) で 31.8%、高齢者世代で 37.2%、後期高齢者世代で 22.2%であった。これは本研究の基準項目案に合致 (15 歳~70 歳に多い) していた。また ECSR 群と non-ECSR 群間の臨床背景の比較では、気管支喘息の合併率 (0% vs. 54.5%)、末梢血の好酸球分画比率 (2.7% vs. 8.5%)、CT 画像スコア (10.3 vs. 15.3, Lund and Mackay) についていずれも ECSR 群で有意に高値であった。

基礎的研究に関しては以下の結果が得られた。

1) NO 濃度測定と鼻副鼻腔における NO 産生代謝機構の解析：

治療前の FeNO の比較では、ECSR 群の oral FeNO 値は、non-ECSR 群、正常群に比較して有意に高値であった。また、non-ECSR 群の nasal FeNO 値は ECSR 群、正常群に比較して有意に低値であった (30.5、53.9、45.5 ppb)。副鼻腔粘膜を用いた real-time PCR の解析では、ECSR 群は non-ECSR 群に比較して、篩骨洞粘膜における iNOS、IL-5 mRNA 発現の有意な亢進を認めた。一方、eNOS、nNOS 発現には有意差を認めなかった。また ECSR 群では粘膜下の好酸球に一致して、nitrotyrosine (NT) の沈着を多く認めた。

また固有鼻腔内の鼻 NO (nasal NO) 測定については、今回は鼻アレルギー (AR) 群と正常群

の比較を行った。その結果 AR 群では下鼻甲介表面で NO 値が有意に高く、中鼻道では差異を認めなかった。このため局所 nasal NO 濃度の比 (中鼻道/下鼻甲介表面) を正常群と AR 群で比較すると、後者でより低値を示し興味深い指標となりえた。

2) 前頭陥凹病変と遺伝子発現：患者背景は non-ECSR 群の平均年齢は 68.1 歳、ECSR 群は 58.1 歳であり、男女比は non-ECSR 群で 11 : 3、ECSR 群で 16 : 8 であった。末梢血好酸球割合は non-ECSR 群が 2.9%、ECSR 群が 8.3%で後者に高い傾向を示した。喘息合併は non-ECSR 群では認めなかったのに対して、ECSR 群では 9 名 (37.5%) に認めた。副鼻腔 CT を用いた陰影スコア (Lund-Mackay system、score range : 0-4) は、篩骨洞において non-ECSR 群 : ECSR 群 = 1.27 : 3.13、前頭洞において non-ECSR 群 : ECSR 群 = 1.06 : 2.43 であった。RT-PCR による検討では、TGF- $\beta$ 、iNOS ではいずれの亜部位においても両群に有意差を認めなかった。IL-5 は篩骨洞粘膜、前頭陥凹粘膜、鼻茸すべての亜部位において ECSR 群で有意な発現上昇を認めた。IL-6 に関しては前頭陥凹にのみで ECSR 群で発現の有意な上昇を認めた。

3) 培養気道上皮細胞に対する pH と胃酸の影響：培養液の酸性環境が高いほど、高度な細胞障害性が観察され、pH2 以下では細胞生存率は 5% 以下 (4 時間後) であった。各種サイトカインの遺伝子発現への影響を検討したところ、IL-6 と IL-8 は弱酸性下の刺激で発現亢進が認められた。TSLP の発現は低 pH グループで発現亢進を認めた。IL-25 については胃酸刺激による発現亢進は認められなかった。IL-33 の発現は低 pH 環境と

ペプシン添加刺激により著明な発現亢進を認め、また TFF1 と MAC5AC についても同様の刺激下で発現亢進が観察された。

#### D. 考察

我が国においても、好酸球性副鼻腔炎という新しい疾患概念の登場・確立（森山、春名，2001）してから 10 年以上が経過しており、待ち望まれていた診断基準の確立が本研究などで進んでいる。好酸球性副鼻腔炎では保存的な薬物療法単独では、中長期的に安定した寛解状態を維持するのが困難な場合も多く、手術療法が選択される場合も多い。この内視鏡下鼻副鼻腔手術（ESS）に関しても、手技の標準化と治療効果の客観的指標の確立の重要性が関連学会で提唱・確立されている。

今回の研究では NO の産生・代謝の立場から、我が国における ECRS と non-ECRS の相違が存在しているかどうかについて検討を行った。慢性副鼻腔炎ではしばしば罹患した副鼻腔洞において著明な NO 濃度の低下が認められており、粘液線毛輸送機能の低下による排泄機能障害の可能性が指摘されている。これにたいして内視鏡下副鼻腔手術（ESS）を施行することにより、粘膜線毛上皮の再生と修復過程が促進され、副鼻腔の換気機能と排泄路が回復する。そして線毛細胞などに局在する iNOS 由来の NO 産生により鼻腔 NO 濃度が上昇するものと解釈されている。この面から一般的に副鼻腔炎からの回復過程においては、生理的に NO が有する線毛運動の賦活作用が重要な役割を果たしているものと推察された。

また ECRS 症例では oral FeNO の有意な上昇、non-ECRS 症例では nasal FeNO の有意な低下が観察された。組織学的検討でも ECRS 症例では好

酸球を主体とする浸潤炎症細胞に iNOS 局在と発現亢進を認め、さらには NO 代謝産物で酸化ストレス障害のマーカーである nitrotyrosine の沈着も顕著であった。このように ECRS における NO 産生と代謝機構は non-ECRS のそれと異なっており、これらを背景とした FeNO のモニタリングは本疾患の診断と治療評価を行う上で有用な指標となる可能性が示唆された。

また本年度より新たな方法として、固有鼻腔から直接定量的にサンプルを吸引し局所 NO (nasal NO) を測定する手技の確立を試みた。この利点としては、下気道など他の要因の影響を受けにくく、かつアレルギー炎症の主座である下鼻甲介表面と、副鼻腔自然孔が開く鼻腔側壁の個々人における解剖学的特徴を加味した解析が可能であった。一般的に上気道と下気道では、NO 産生能力に大きな違いがあり、鼻副鼻腔では NO 濃度の減少（原発性線毛機能不全や鼻ポリープ合併慢性副鼻腔炎）の評価は技術的に容易であるのに対してアレルギー性鼻炎では困難であるとの報告が多い。しかしながら、アレルギー性鼻炎や好酸球性副鼻腔炎での NO の産生増加は、血管拡張、神経伝達物質としての関与、活性化好酸球の浸潤などの病態に深く関与している。引き続き本方法の樹立と臨床応用に向けて研究を継続する予定である。

好酸球性副鼻腔炎症例における前頭洞と前頭陥凹粘膜病変について考察する。慢性副鼻腔炎の分類に関して、粘膜局所におけるサイトカイン発現の相違が指標の一つとして有用であるとの報告は多い。鼻茸の有無を指標とした欧米分類（CRS<sub>w</sub>NP vs. CRS<sub>s</sub>NP）を用いた検討では、TGF- $\beta$ は CRS<sub>s</sub>NP で有意に上昇していることが



報告されている。これに対して今回の分類 (non-ECRS vs. ECRS) では、両群に有意差は見られなかった。好酸球性副鼻腔炎は多くの症例で両側鼻茸を認めるため、欧米でいう CRSwNP に近い病態を示すものと考えられるが、TGF- $\beta$ の結果を踏まえると厳密には異なる疾患群である可能性がある。IL-5 は好酸球の分化、増殖、遊走などに関与するサイトカインである。文献的に CRSwNP 群の副鼻腔粘膜は CRSsNP 群と比較して IL-5 を有意に強く発現していると報告されていた。今回のデータでも前頭陥凹粘膜の IL-5 発現は ECRS 群で有意に高く、ECRS 症例の前頭洞炎では好酸球性炎症のコントロールが重要であることを示唆している。治療では手術的な前頭洞の換気排泄路の拡大もさることながら薬物療法の必要性も高いことを示唆している。

また好酸球性副鼻腔炎の誘因あるいは病状増悪を惹起する原因として、近年 GERD との関連性を指摘する報告が散見される。過去の In vitro の胃酸刺激モデルにおいて (16-HBE)、刺激 20 時間後の測定で低 pH 下の IL-6 と IL-8 の発現が亢進することが報告されているが、今回の結果からは、刺激 8 時間までの上昇が主体であり、刺激後長時間経過すると、発現低下が認められた。このため、比較的短時間で判定の必要性が考えられた。また同様に胃酸暴露が TSLP 発現を亢進させ、アレルギー性炎症を誘導する可能性が考えられた。IL-33 は細胞のネクロシスに伴い、細胞外に分泌されることが知られていることから、より低 pH の胃酸刺激により上皮のネクロシスが誘導された場合、アレルギー性炎症が誘導される可能性が考えられる。また TFF1 と MAC5AC についても同様の刺激で発現亢進が観察されており、

生体防御機構との関連性が考えられる。しかしながら TFF1 の増加は気道上皮の杯細胞への誘導作用があることが報告されており、またアレルギー性鼻炎、喘息などのアレルギー疾患や慢性副鼻腔炎における状態とこれらの発現亢進が類似した傾向を示しており、胃酸刺激が鼻副鼻腔疾患に関与している可能性も考えられた。

## E. 結論

本年度の一連の研究では、疫学的な副鼻腔炎症例のデータ収集と、基礎的研究として好酸球浸潤性疾患の病態成立の鍵となる諸問題の解明を行った。これらの成果は、現在大きくその病態が変貌しつつある副鼻腔炎に対する低侵襲で効果的な手術療法と、同時に臨床的に有用な術後の薬物療法の開発に有用と考えられる EBM の集積に貢献するものと思われる。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Miyahara N, Ishino T, Kono T, Go K, Takeno S, Takumida M, Hirakawa K. Expression of Trefoil factor family peptides in the nasal allergic mucosa. *Rhinology* 50(4): 408-416, 2012. DOI: 10.4193/Rhino11.221
- 2) Takeno S, Taruya T, Ueda T, Noda N, Hirakawa K. Increased exhaled nitric oxide and its oxidation metabolism in

eosinophilic chronic rhinosinusitis. *Auris Nasus Larynx* 40(5): 458-464, 2013. DOI: 10.1016/j.anl.2013.02.001

- 3) 竹野幸夫、平川勝洋：一酸化窒素(NO)と副鼻腔炎病態。耳鼻免疫アレルギー(JJIAO) 31(3): 225-229, 2013.
- 4) 國本優、竹野幸夫、平川勝洋：小児急性副鼻腔炎治療に対する検討—2010年度版ガイドラインをもちいて—。日本耳鼻咽喉科感染症研究会会誌 31(1), 95-100, 2013.
- 5) 加島愛、石野岳志、竹野幸夫、平川勝洋、呉奎真、服部稔：当院におけるスギ・ヒノキ花粉飛散状況と気象データによる飛散数予測。広島医学 66(9): 523-527, 2013.

## 2. 学会発表

- 1) Kazunori Kubota, Sachio Takeno, Katsuhiro Hirakawa: Clinical features of frontal sinus mucosa in eosinophilic rhinosinusitis. The 7th International Symposium on Recent Advances in Rhinosinusitis and Nasal Polyposis (2013/10/4-6, Shimane)
- 2) Kazunori Kubota, Sachio Takeno, Katsuhiro Hirakawa: Clinical features of frontal sinus mucosa in eosinophilic rhinosinusitis. The 12th Taiwan-Japan Conference on Otolaryngology Head and

Neck Surgery (2013/12/5-7, Taipei)

- 3) Takeo S. Clinical effectiveness and therapeutic aspects of posterior nasal neurectomy for the treatment of intractable allergic rhinitis. 16th Asian Research Symposium in Rhinology (Tokyo, Aug. 29-31, 2013)
- 4) Takeo S. Introduction of posterior nasal neurectomy for severe allergic rhinitis: clinical, pathophysiological, and therapeutic aspects. The 12th Taiwan-Japan Conference on Otolaryngology Head and Neck Surgery (Taipei, Taiwan, Dec. 5-7, 2013)
- 5) Yoshimura H, Takeo S, Kubota K, Taruya T, Sasaki A, Hirakawa K. Analysis of nasal nitric oxide (NO) production and its oxidized metabolites in allergic rhinitis patients based on the anatomical feature. The 12th Taiwan-Japan Conference on Otolaryngology Head and Neck Surgery (Taipei, Taiwan, Dec. 5-7, 2013)
- 6) 竹野幸夫：一酸化窒素(NO)のモニタリングと産生代謝からみた副鼻腔炎病態の比較。第31回日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会 ミニシンポジウム (平成25年2月9日、倉敷)
- 7) 竹野幸夫、上妻陽介、佐々木淳、樽谷貴之、野田礼彰、石野岳志、平川勝洋：一酸化窒素

(NO) のモニタリングと産生代謝からみた鼻副鼻腔の炎症病態。第 32 回気道分泌研究会 (平成 25 年 4 月 27 日、盛岡)

8) 竹野幸夫、久保田和法、佐々木淳、樽谷貴之、野田礼彰、石野岳志、平川勝洋：一酸化窒素 (NO) のモニタリングからみた後鼻神経手術の臨床成績。第 52 回日本鼻科学会 (平成 25 年 9 月 26-28 日、福井)

9) 竹野幸夫、久保田和法、樽谷貴之、佐々木淳、平川勝洋：On line 法によるアレルギー性鼻炎患者における鼻腔一酸化窒素 (nasal NO) の測定。第 32 回日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会 (平成 26 年 2 月 6-8 日、徳島)

10) 石野岳志、竹野幸夫、平川勝洋：気道上皮における胃酸刺激の影響について。第 52 回日本鼻科学会 (平成 25 年 9 月 26~28 日、福井)

11) 久保田和法、竹野幸夫、樽谷貴之、野田礼彰、平川勝洋：好酸球性副鼻腔炎症例における前頭洞病変のサイトカイン発現の特徴。第 114 回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会 (平成 25 年 5 月 15~18 日、札幌)

12) 久保田和法、竹野幸夫、樽谷貴之、野田礼彰、平川勝洋：好酸球性副鼻腔炎症例における前頭洞病変のサイトカイン発現の特徴。第 52 回日本鼻科学会 (平成 25 年 9 月 26~28 日、福井)

13) 久保田和法、竹野幸夫、樽谷貴之、野田礼彰、

平川勝洋：好酸球性副鼻腔炎症例における前頭洞病変のサイトカイン発現の特徴。第 32 回日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会 (平成 26 年 2 月 6~8 日、徳島市)

#### 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

イルソグラジンマレイン酸によるヒト鼻粘膜上皮バリア機能の変化に関する研究

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

イルソグラジンマレイン酸は、ギャップ結合細胞間コミュニケーションの活性化作用による粘膜防御型の胃炎・胃潰瘍治療剤である。今回われわれは、ヒト鼻粘膜上皮細胞におけるイルソグラジンマレイン酸による鼻・副鼻腔粘膜バリア機能へのイルソグラジンマレイン酸の影響の検討を行ったのでここに報告する。

A. 研究目的

イルソグラジンマレイン酸 (IM) は、ギャップ結合細胞間コミュニケーション (GJIC) の活性化作用による粘膜防御型の胃炎・胃潰瘍治療剤である。

タイト結合、ギャップ結合は細胞間接着装置に属しており、ギャップ結合は細胞間の連絡をイオンやセカンドメッセンジャーなどによって担っており、タイト結合は Claudin, Occludin, Tricellulin, JAM などの分子によって構成され、バリア機能、フェンス機能、シグナル伝達機能などの機能をもつ。

さらに小腸粘膜上皮細胞において、イルソグラジンマレイン酸による GJIC 活性化によって、タイト結合タンパクが増加し、バリア機能が亢進したことが報告されている。

今回われわれは、ヒト鼻粘膜上皮において、IM によるタイト結合と上皮バリア機能への影響の検討を行った。

B. 研究方法

手術で得られた下甲介粘膜から分離、培養したヒト鼻粘膜上皮細胞を用いた。IM を処置し、タイト結合分子、上皮バリア機能の変化を観察した。

- ① GJIC 阻害剤 (18β-GA, oleamide) や IM, および両者の同時投与後の種々のタイト結合蛋白の変化を見た。
- ② IM 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。
- ③ TLR3 のリガンドである poly(I:C) はヒト鼻粘膜上皮において、タイト結合タンパクの JAM-A の発現を低下させ、炎症性サイトカインの IL-8, TNF-α を上昇させることが知られているが、IM との同時投与後の上記の変化への影響を見た。

(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