

好酸球性副鼻腔炎の病態生理と発症メカニズムの解析

担当責任者	近藤 健二	東京大学耳鼻咽喉科	講師
研究協力者	西畠 大宣	東京大学耳鼻咽喉科	助教
研究協力者	籠谷 領二	東京大学耳鼻咽喉科	大学院生
研究協力者	馬場 信太郎	東京大学耳鼻咽喉科	届出診療医
研究協力者	平野 真希子	東京大学耳鼻咽喉科	病院診療医
研究協力者	菊田 周	東京大学耳鼻咽喉科	助教

研究要旨

好酸球性副鼻腔炎群の鼻茸では非好酸球性副鼻腔炎群の鼻茸、対照群鼻粘膜と比較し IgE 陽性細胞が有意に増多しており、その多くはマスト細胞であった。また好酸球性副鼻腔炎群鼻茸では局所での IgE へのクラススイッチ・産生の存在を示唆する所見が得られた。これらのことより、鼻茸内で産生、集積した IgE が好酸球性副鼻腔炎の病態の形成に関与していることが示唆された。また好酸球性副鼻腔炎群の鼻茸においては好塩基球の浸潤数が有意に増加しており、その浸潤の度合いが臨床における重症度の指標である CT スコアと相関を認めたことから、好塩基球が好酸球性副鼻腔炎の病態生理に関与する可能性が示唆された。

A. 研究目的

1. 好酸球性副鼻腔炎の局所 IgE 産生に関する研究

慢性鼻副鼻腔炎は、鼻副鼻腔の局所炎症性疾患であり、鼻茸を伴うもの (Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyp; CRSwNP) と、鼻茸を伴わないもの (Chronic Rhinosinusitis without Nasal Polyp; CRSsNP) の 2 つに分類される。また CRSwNP は、東アジア諸国では鼻茸組織内における好酸球浸潤の有無から好酸球性副鼻腔炎 (Eosinophilic CRS; 好酸球性副鼻腔炎) と非好酸球性副鼻腔炎 (非 Eosinophilic CRS; 非好酸球性副鼻腔炎) に分けられる。

諸家の報告では CRSwNP の症例は IL-5 等の Th2 系サイトカインの上昇とともに、鼻茸局所の IgE の著明な上昇を認めている。局所 IgE の上昇は皮膚プリックテストや血清総 IgE 量とは相関せず、また局所の総 IgE 濃度は IL-5、eosinophil cationic protein (ECP)、ロイコトリエン leukotriene (LT) C4/D4/E4 と相関があり、局所での IgE 濃度上昇は好酸球性炎症と相関があることが示唆される。さらに、近年局所にポリクローナル IgE の集積を認める CRSwNP 症例に抗 IgE 抗体による治療効果が報告されており、これらの所見は

局所 IgE 増多が CRSwNP の病因に寄与していることを示唆している。

IgE や IgE 陽性細胞はどのようにして作られ、鼻粘膜に存在するのか。アレルギー性鼻炎においては以下の 3 つの経路が提唱されている。

- ①IgE はほかの部位で産生され、血流もしくはリンパ流によって鼻粘膜に供給される。
- ②ほかの場所で IgE にクラススイッチした IgE 産生 B 細胞がリンパ流や血流によって鼻粘膜に動員され、鼻粘膜で IgE 産生を行う。
- ③鼻粘膜局所で IgE へのクラススイッチが誘導され、そこで IgE 産生が行われる。

このうち③の IgE へのクラススイッチは主としてリンパ組織の胚中心で行われるが、近年喘息やアレルギー性鼻炎症例の気道粘膜において ϵ germline gene transcripts (ϵ GLTs) の検出などによる IgE クラススイッチの証明がなされている。

これらの点に鑑み、研究 1 では好酸球性副鼻腔炎、非好酸球性副鼻腔炎症例の鼻粘膜における IgE やそのレセプターの局在を免疫組織学的検討、ELISA、real time-PCR にて検討した。また IgE 陽性細胞の種類を同定するため IgE と種々の細胞マーカー

一を用いて二重染色を施行した。さらに好酸球性副鼻腔炎群の鼻茸内で B 細胞の IgE クラススイッチ、IgE 産生が起こっていることを証明するため、PCR にて Th2 関連サイトカイン (IL-4、IL-5、IL-13)、 ϵ GLTs、IgE mature transcript、IgG mature transcript、AID、RAG1,2 の発現を検討した。

2. 好酸球性副鼻腔炎における鼻茸組織内の好塩基球浸潤と重症度の関係について

近年、好酸球性炎症の導入・維持において好塩基球が重要な役割を果たしていることが他臓器では報告されているが、好酸球性副鼻腔炎における好塩基球の関与についてはこれまで殆ど報告がなされていない。研究2では好酸球性副鼻腔炎の病態生理における好塩基球の関与を検討することを目的として、鼻茸組織内における好塩基球浸潤の程度を T 細胞とともに免疫組織化学的に評価し、副鼻腔 CT 所見を含む臨床的所見と比較検討した。

B. 研究方法

1. 好酸球性副鼻腔炎の局所 IgE 産生に関する研究

1) 対象

東京大学医学部附属病院で慢性副鼻腔炎と診断され手術が施行された症例を解析対象とした。好酸球性副鼻腔炎の診断は病理組織学的に行い、鼻茸の粘膜下組織において好酸球数が 400 倍 1 視野あたり 50 個以上を好酸球性副鼻腔炎とし、これに該当しない鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎を非好酸球性副鼻腔炎とした。また非副鼻腔炎症例の鉤状突起を採取し、対照群とした。

2) 検体の採取

鼻茸および対照群鼻粘膜は内視鏡下鼻副鼻腔手術時に採取した。一部は 10%ホルマリン液で固定し、パラフィン包埋後、厚さ 4 μ m にスライスし、MAS コートスライドガラス(松浪硝子、大阪)に伸展、接着しヘマトキシリン-エオジン染色、免疫染色に用いた。一部は RNA later®(Life Technologies, Carlsbad, CA, US)で処理し、PCR 解析用検体とし、一部は生標本のまま-80℃で凍結させ、ELISA 解析用検体とした。

3) ELISA

採取された鼻粘膜は凍結解凍後、CellLytic™ MT

Cell Lysis Reagent (Sigma-Aldrich Japan)、protease inhibitor cocktail (P8340 Sigma-Aldrich Japan)、benzonase endonuclease (E1014 Sigma-Aldrich Japan)の混合液でホモジェナイズした。ホモジェナイズされたサンプルは 4℃、15,000 回転で 10 分間遠心し、上澄を ELISA 測定に用いた。吸光度は 450nm マイクロプレートリーダーを用いて測定した。

4) 免疫染色と組織解析

組織切片に下記の抗体による免疫染色を施行した。

- ・抗 IgE 抗体 (rabbit polyclonal, against ϵ -Heavy Chain, from Nichirei, Tokyo, Japan)
- ・抗 eosinophil major basic protein (MBP) 抗体 (mouse monoclonal, clone BMK-13, Millipore, CA, USA)
- ・抗 Fc ϵ receptor1 抗体 (mouse monoclonal, clone 9E1, from abcam, Tokyo, Japan)
- ・抗 Fc ϵ receptor2 (CD23) 抗体 (mouse monoclonal, clone 1B12, from Nichirei, Tokyo, Japan)
- ・抗 mast cell tryptase 抗体 (mouse monoclonal, clone AA1, Thermo Fisher Scientific, CA, USA)
- ・抗ヒト形質細胞 (plasma cell) 抗体 (mouse monoclonal, clone VS38c, Dako Cytomation Japan, Kyoto, Japan)
- ・抗 CD3 (T 細胞) 抗体 (rabbit monoclonal, clone SP7, Nichirei, Tokyo, Japan)
- ・抗 CD20 (B 細胞) 抗体 (rabbit monoclonal, clone L26, Nichirei, Tokyo, Japan)

陽性細胞数の計測は染色標本を光学顕微鏡にて高倍率(400 倍)で観察し、無作為に 5 視野で陽性細胞を数え、平均した。

5) 定量 PCR

RNA later®で処理された組織を ISOGEN (Nippon Gene, Tokyo, Japan)で溶解し、総 RNA を抽出した。mRNA 発現は Applied Biosystems 7500 Real Time PCR System (PE Applied Biosystems, Foster City, CA)で測定した。プライマー及びプローブは human β -actin、IL-4、5、13、Fc ϵ R1 α 、CD23 について PE Applied Biosystems で市販されているものを購入し mRNA 発現は TaqMan detection system で測定した。 ϵ GLT、AID、RAG1,2、IgE mature transcripts、IgG mature transcripts の mRNA は SYBR Green

detection system で測定した。RAG1,2 のプライマーについては市販されている製品を使用した(part No. PPH09892A, PPH13159A, SABiosciences, MD, USA)。Nuclease-free water を陰性対照として使用した。

相対的定量のため $\Delta\Delta Ct$ 法を用いた。ハウスキーピング遺伝子(housekeeping gene, HKG) をリファレンスとして mRNA 量の補正を行った。HKG としては β -actin (ACTB)を用いた。サイトカインと HKG の threshold cycle (ΔCt sample, ΔCt control) を測定し、 ΔCt value ($\Delta\Delta Ct$, ΔCt sample - ΔCt control) を計算した。その値より relative quantitation (RQ) value ($RQ = 2^{-\Delta\Delta Ct}$)を計算した。

2. 好酸球性副鼻腔炎における鼻茸組織内の好塩基球浸潤と重症度の関係について

1) 対象

当院にて 2009 年 9 月から 2012 年 12 月までの間に鼻内内視鏡手術を施行された CRSwNP 症例で、術前 1 か月以内にステロイドの全身投与が行われていない 33 例を対象とした。手術により採取した鼻茸組織の Hematoxylin-Eosin 染色切片を作成し、400 倍顕微鏡視野における好酸球数を計数した。400 倍 1 視野あたり平均 50 個以上の症例を好酸球性副鼻腔炎、50 個未満の症例を非好酸球性副鼻腔炎と診断した。

2) 免疫染色と解析

鼻茸組織切片の免疫組織化学染色を行い、好塩基球(ProMBP-1 陽性細胞)、T 細胞(CD3 陽性細胞)、Helper T 細胞(CD4 陽性細胞)、Cytotoxic T 細胞(CD8 陽性細胞)をそれぞれ同定した。これらの細胞を好酸球と同様に計数し、好酸球性副鼻腔炎群と非好酸球性副鼻腔炎群で比較した。ProMBP-1 に関しては、末梢血よりソートした好酸球と好塩基球、鼻茸組織よりソートした好酸球とマスト細胞のスマアをそれぞれ作成し、同抗体で免疫組織化学染色を行うことにより好塩基球のみに発現するマーカーであることを確認した。

術前に施行された副鼻腔 CT 所見から重症度の指標として Lund-Mackey score を算出し、組織所見との関連性を検討した。

(倫理面への配慮)

上記臨床研究は東京大学大学院医学系研究科の倫

理審査委員会に申請し、承認を得て実施した(承認番号 2487、2656)。

C. 研究結果

1. 好酸球性副鼻腔炎の局所 IgE 産生に関する研究

IgE 陽性細胞は好酸球性副鼻腔炎群鼻茸、非好酸球性副鼻腔炎群鼻茸の上皮下層の炎症細胞中に分布していた。IgE 陽性細胞数は好酸球性副鼻腔炎群鼻茸で対照群鼻粘膜、非好酸球性副鼻腔炎群鼻茸と比較し有意に増多していた。

Fc ϵ R1 陽性細胞も IgE 陽性細胞と同様に好酸球性副鼻腔炎群鼻茸、非好酸球性副鼻腔炎群鼻茸の上皮下層の炎症細胞中に分布していた。Fc ϵ R1 陽性細胞数は好酸球性副鼻腔炎群鼻茸、非好酸球性副鼻腔炎群鼻茸でそれぞれ対照群鼻粘膜より有意に増多していた。また、上皮下層の Fc ϵ R1 陽性細胞数は IgE 陽性細胞と有意に正の相関関係にあった。CD23 陽性細胞は血管周囲に主に分布していたが、各群とも非常に細胞数が少なかった。

IgE 陽性細胞種の同定

IgE 陽性細胞種同定のため蛍光二重染色を行った。IgE-マスト細胞二重染色像において、IgE はマスト細胞の表面に局在しており、細胞表面のレセプターに結合している可能性が示唆された。全マスト細胞中の IgE 陽性率は好酸球性副鼻腔炎群鼻茸で 39.7-72.0% (中央値 56.8%, n=7) であり、非好酸球性副鼻腔炎群鼻茸では 0-45.0% (中央値 9.0%, n=6) であった。マスト細胞中の IgE 陽性率は好酸球性副鼻腔炎群で非好酸球性副鼻腔炎群と比較し有意に高率であった(p < .005)。

IgE-形質細胞二重染色像において、IgE は細胞質に局在しており、細胞質内での IgE 産生が示唆された。全形質細胞中の IgE 陽性率は好酸球性副鼻腔炎群鼻茸で 5.6-16.4% (中央値 8.3%, n=10)であり、非好酸球性副鼻腔炎群鼻茸では 0-4.4% (中央値 2.5%, n=10)であった。形質細胞中の IgE 陽性率は好酸球性副鼻腔炎群で非好酸球性副鼻腔炎群と比較し有意に高率であった(p < .005)。また、IgE 陽性形質細胞の絶対数も好酸球性副鼻腔炎群鼻茸で、非好酸球性副鼻腔炎群鼻茸と比較し有意に増多していた(p < .005)。

IgE-CD20 (B 細胞) 二重陽性細胞は好酸球性副

鼻腔炎群、非好酸球性副鼻腔炎共に認められなかった。

IgE-MBP (好酸球) 二重染色もマスト細胞や形質細胞と同様の方法で行ったが、抗 MBP 抗体の抗原賦活化にプロテアーゼを使用したため、抗 IgE 抗体の反応を妨げてしまい、うまく行かなかった。抗 IgE 抗体の単染色では形態学的に好酸球と思われる IgE 陽性細胞を認めたが、数は少ない印象であった。

定量 PCR による IgE クラススイッチ・産生関連分子の発現の解析

ϵ GLT の mRNA は好酸球性副鼻腔炎群鼻茸で 14 例中 8 例、非好酸球性副鼻腔炎群鼻茸で 13 例中 1 例で検出し、対照群では 7 例全てで検出されなかった。また、 ϵ GLT mRNA 定量においては好酸球性副鼻腔炎群鼻茸で対照、非好酸球性副鼻腔炎群鼻茸と比較し有意に増多していた(ともに $p < .05$)。

環状 DNA の nested PCR による検出も試みたが、度重なる施行にもかかわらず、どの群でも検出することができなかった。

B 細胞での IgE 産生の最後の段階での産生物である IgE mature transcript の mRNA は好酸球性副鼻腔炎群鼻茸で 14 例中 10 例、非好酸球性副鼻腔炎群鼻茸で 13 例中 7 例、対照群では 7 例中 3 例に検出された。また、IgG mature transcript の mRNA 定量においては非好酸球性副鼻腔炎群鼻茸で好酸球性副鼻腔炎群鼻茸と比較し有意に増多していた($p < .05$)。

AID の mRNA は好酸球性副鼻腔炎群鼻茸で 11 例中 3 例、非好酸球性副鼻腔炎群鼻茸で 15 例中 5 例、対照群では 5 例中 1 例検出された。mRNA 定量においては各群で有意差を認めなかった。

RAG2 mRNA 定量については好酸球性副鼻腔炎群鼻茸、非好酸球性副鼻腔炎群鼻茸で対照群と比較し有意に増多していた($p < .05$)。

RAG1 については各群で有意差を認めなかった。

2. 好酸球性副鼻腔炎における鼻茸組織内の好塩基球浸潤と重症度の関係について

検討対象 33 例のうち、好酸球性副鼻腔炎は 14 例(男性 13 例、女性 1 例)、非好酸球性副鼻腔炎は 19

例(男性 13 例、女性 6 例)であった。平均年齢は、好酸球性副鼻腔炎群で 57.5 歳、非好酸球性副鼻腔炎群で 58.5 歳であった。平均 Lund-Mackey score は好酸球性副鼻腔炎群で 10.6、非好酸球性副鼻腔炎群で 9.2 であった。

鼻茸組織内の好塩基球数は好酸球性副鼻腔炎群において有意に高く、逆に CD4 陽性 T 細胞数と CD8 陽性 T 細胞数はともに非好酸球性副鼻腔炎群において有意に高かった。T 細胞数は両群間で有意な差を認めなかった。

また好酸球性副鼻腔炎群における好塩基球の浸潤度は単回帰分析および重回帰分析により Lund-Mackey score と有意な相関を認めた。

D. 考察

1. 好酸球性副鼻腔炎の局所 IgE 産生に関する研究

局所での IgE クラススイッチについて

好酸球性副鼻腔炎群鼻茸では、非好酸球性副鼻腔炎群鼻茸、対照群鼻粘膜と比較し、

- 1) Mature IgE transcript mRNA の陽性率が有意に高かった。
- 2) ϵ GLT の mRNA レベルでの有意な上昇を認めた。
- 3) RAG2 の mRNA レベルでの上昇を認めた。

以上の結果より、好酸球性副鼻腔炎群の鼻茸内の B 細胞では IgE へのクラススイッチおよび、局所での IgE 産生が行われていることが示唆される。

諸家の報告では鼻茸形成を伴う慢性副鼻腔炎(CRSwNP)は局所での IgE 産生が病態の形成に関連しているとされており、Bachert らは鼻茸内の IgE 濃度は、血清や非鼻茸粘膜と比較して有意に高く、IL-5、ECP、LTC4/D4/E4 とも関連しており、IgE と好酸球性炎症は強く関連していると報告した。また同じく Bachert らは、アレルギー性鼻炎患者と比較して鼻茸形成を伴う慢性副鼻腔炎(CRSwNP)患者の鼻茸内 IgE は skin prick test における抗原とは関連がなく、このことは IgE の局所産生を示唆するとした。

Bachert らの報告はベルギーをはじめとするヨーロッパの患者を対象とした報告であるが、Sejima らは日本で、Shi らは中国の CRSwNP 症例で篩骨洞粘膜内の IgE が CRSsNP 症例や対照群鼻粘膜と比較し、有

意に増多していると報告した。Sheahan らは CRSwNP 群、CRSSNP 群、対照群で、副鼻腔や下鼻甲介組織の総 IgE に有意差はないが、CRSwNP 症例の副鼻腔粘膜組織には全身的なアトピー素因がなくても、一般の多数の吸入抗原に対する IgE が陽性になっていることを報告した。ごく最近の報告では Gevaert らがヨーロッパの CRSwNP 症例において、IL-4, ϵ GLT, ϵ -mRNA を証明することで、局所での IgE へのクラススイッチを証明した。

我々の渉猟しえた範囲では、本研究はアジアの症例で初めて、鼻茸内での IgE クラススイッチを示唆する報告である。

今回の実験では、IgE 陽性形質細胞は好酸球性副鼻腔炎群、非好酸球性副鼻腔炎群共に鼻茸中の浸潤数が少なかったが、浸潤細胞数は好酸球性副鼻腔炎群で有意に増多していた。さらに、B 細胞 (CD20 陽性) と IgE の二重染色の実験では、二重陽性細胞が皆無であったため、IgE 産生細胞は形質細胞であると考えられる。

非好酸球性副鼻腔炎について

好酸球性副鼻腔炎症例では鼻茸内の IgE 濃度と好酸球浸潤の程度が関連しているのに対し、非好酸球性副鼻腔炎ではその傾向は認めなかった。また、非好酸球性副鼻腔炎群では、好酸球性副鼻腔炎群と比較し鼻茸内の形質細胞数と IgG mature transcripts の発現が増多していた。これらの結果は、好酸球性、非好酸球性副鼻腔炎の病態の違いを示唆していると考えられる。好酸球性副鼻腔炎では欧米の症例同様、局所の IgE 高値が特徴であるが、一方で非好酸球性副鼻腔炎では局所での IgG 増多が特徴である。

近年、鼻茸中で IgE とともに、IgG が増多しているという報告が散見される。しかし、IgG 増多と好酸球浸潤の関連については研究されていない。我々は、非好酸球性副鼻腔炎群鼻茸内で IgG mature transcript が増多していることを示したが、組織内での IgG 増多は慢性関節リウマチや慢性唾液腺炎などの Th1 有意の疾患で認められ、非好酸球性副鼻腔炎は Th1 有意の疾患であることが示唆される。このことについてはさらに検討の必要があると考えられる。

鼻粘膜局所での receptor revision について

Recombinase activating genes (RAG) は B 細胞のレセプターの再構築を司る遺伝子である。胚中心 B 細胞では centroblast 細胞で RAG1/RAG2 分子の発現が見られ、遺伝子再構成が起こっている。RAG1、RAG2 は一般に receptor revision のマーカーとして使用されている。Receptor revision は抗原に対して多様な抗体を構築するとともに、自己抗体の構築を排除するプロセスでもある。その結果としてこれらの酵素は、リンパ球が分化している間には免疫寛容のプロモーターとなる。原則的には一度 T 細胞や B 細胞が成熟すると RAG の発現は消失し、細胞は末梢へ放出される。

局所での receptor revision は B 細胞、T 細胞、形質細胞で RAG1、RAG2 が upregulate することが証明となる。今回我々は、対照群と比較して好酸球性副鼻腔炎群および非好酸球性副鼻腔炎群鼻茸での RAG2 の mRNA レベルでの高発現を証明し、これは鼻茸局所での receptor revision を示唆する所見であった。好酸球性副鼻腔炎群では IgE へのクラススイッチを、非好酸球性副鼻腔炎群では IgG へのクラススイッチを示唆する所見であると考えられた。

2. 好酸球性副鼻腔炎における鼻茸組織内の好塩基球浸潤と重症度の関係について

好塩基球は、IL-33 や TSLP といった上皮性サイトカインに反応して Th2 サイトカインを産生することが知られており、この上皮性サイトカイン—好塩基球—Th2 サイトカイン Axis が好酸球性炎症の導入・維持に関与していることが、気管支喘息や好酸球性食道炎などの疾患で近年報告されている。

好酸球性副鼻腔炎の鼻茸においても組織内の上皮性サイトカインの発現が正常鼻粘膜と比較して上昇していることが報告されており、同様の機序が関与していると推測されるが、今回の結果は、これに合致するものであった。また好酸球性副鼻腔炎の鼻茸組織内における好塩基球の浸潤度が、臨床における重症度の指標である Lund-Mackey score と相関を認めたことから、組織中の好塩基球数は病態の重症度を反映する可能性が示唆された。

今回、CD4 陽性 T 細胞は好酸球性副鼻腔炎症例

において非好酸球性副鼻腔炎症例と比べて有意に減少しており、好酸球性副鼻腔炎では Th2 サイトカインが増加しているという過去報告と一見矛盾する結果であったが、下気道では Th2 サイトカインの主産生源は Th2 細胞ではなく 2 型自然リンパ球 (ILC2) であるという報告があり、鼻茸組織内においても同様である可能性もある。

結論として、今回の検討結果から好塩基球は好酸球性副鼻腔炎の病態生理に関与している可能性が高いと考えられた。

E. 結論

今回我々は IgE 陽性細胞数が好酸球性副鼻腔炎群鼻茸で、非好酸球性副鼻腔炎群鼻茸、対照群鼻粘膜と比較し有意に増多しており、好酸球性副鼻腔炎群鼻茸の IgE 陽性細胞はマスト細胞が多くを占めることを示した。上皮下層の $Fc\epsilon R1$ 陽性細胞数と IgE 陽性細胞数の間には有意な正の相関関係を認めた。これらの結果、好酸球性副鼻腔炎群では IgE がマスト細胞に何らかの作用を及ぼし病態の形成に寄与していることが示唆された。また好酸球性副鼻腔炎群鼻茸においては mature IgE transcript mRNA の陽性率が有意に高い、IL-13 および ϵ GLT の mRNA レベルでの有意な上昇を認める、RAG2 の mRNA レベルでの上昇を認める、などの所見があり、局所での IgE へのクラススイッチおよび IgE 産生が行われていることが示唆された。

また好酸球性副鼻腔炎群の鼻茸において好塩基球の浸潤度が、臨床における重症度の指標である Lund-Mackey score と相関を認めたことから、組織中の好塩基球数は病態の重症度を反映す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) Kagoya R, Kondo K, Baba S, Toma-Hirano M, Nishijima H, Suzukawa K, Kikuta S, Yamasoba T: Basophil Infiltration in Nasal Polyps Correlates with the Severity of Chronic Rhinosinusitis on Computed Tomography. Ann Allergy Asthma Immunol 114:

30-35, 2015.

2) Baba S, Kondo K, Toma-Hirano M, Kanaya K, Suzukawa K, Ushio M, Suzukawa M, Ohta K, Yamasoba T: Local increase in IgE and class switch recombination to IgE in nasal polyps in chronic rhinosinusitis. Clin Exp Allergy 44: 701-12, 2014.

3) Yoshihara S, Kondo K, Kanaya K, Suzukawa K, Baba S, Toma-Hirano M, Kikuta S, Iwasaki Y, Fujio K, Yamasoba T: Tumour necrosis factor inhibitor-associated sinusitis. Rhinology 52: 246-251, 2014

4) Baba S, Kondo K, Kanaya K, Suzukawa K, Ushio M, Urata S, Asakage T, Kakigi A, Suzukawa M, Ohta K, Yamasoba T. Expression of IL-33 and its receptor ST2 in chronic rhinosinusitis with nasal polyp. Laryngoscope 124: 115-22, 2014

2. 学会発表

1) 籠谷領二、近藤健二、馬場信太郎、平野真希子、鈴川佳吾、菊田周、山唄達也:好酸球性副鼻腔炎における鼻茸組織内の好塩基球浸潤と重症度の関係について. 日本鼻科学会学術講演会、2014 年 9 月 26 日、大阪

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

嗅覚障害を呈する慢性副鼻腔炎に関する研究

担当責任者	都築 建三	兵庫医科大学 耳鼻咽喉科・頭頸部外科 准教授
研究協力者	児島 雄介	兵庫医科大学 耳鼻咽喉科・頭頸部外科 助教
研究協力者	雪辰 依子	兵庫医科大学 耳鼻咽喉科・頭頸部外科 病院助手

研究要旨

嗅覚障害を伴う慢性副鼻腔炎における臨床研究を行った。当科で経験した内視鏡下副鼻腔手術(ESS: Endoscopic Sinus surgery)症例について検討した。好酸球性副鼻腔炎(ECRS: Eosinophilic Chronic Rhinosinusitis)は喘息合併例が多く、とくにアスピリン喘息合併例では診断基準の点数、血中好酸球数が高値で、ECRSと高率に診断されることが解った。ESSの術後は、CTおよび嗅覚は有意に改善した。改善しなかった症例については、内視鏡および画像所見と比較検討して予後不良例の要因を求めて、治療成績の向上を目指す。

A. 研究目的

嗅覚障害を伴う慢性副鼻腔炎における臨床研究を行う。慢性副鼻腔炎は上気道疾患の一つで、鼻閉、鼻汁、後鼻漏、咳嗽、痰などの呼吸症状のみならず、嗅覚障害は重要な症候である。特に好酸球性副鼻腔炎(ECRS: Eosinophilic Chronic Rhinosinusitis)では病初期から嗅覚障害を生じる。当科で経験する慢性副鼻腔炎の症例は、内視鏡下副鼻腔手術(ESS: endoscopic sinus surgery)の適応例が多いため、今回はこの手術症例における臨床研究を行った。術前後の嗅覚の変化について、内視鏡および画像所見と比較検討し、嗅覚予後の不良例の要因を求め、治療成績の向上を目指す。

B. 研究方法

研究対象

2007年7月から2014年7月に当科入院して初回の両側鼻手術(ESS)を行ったECRS193症例を対象とした。男性110例、女性83例。平均年齢52歳(23～79歳)。

ECRSの診断

両側(3点)、鼻茸(2点)、篩骨洞優位の病変或いは汎副鼻腔病変(2点)、血中好酸球(2%超5%以下は4点、5%超10%以下は8点、10%超は10点)の合計が、

11点以上であるものをECRSと診断した(藤枝重治研究者代表:好酸球性副鼻腔炎の診断基準と重症度分類 JESREC Study. 厚生労働化学研究費補助金、難治性疾患等克服事業、研究報告書.pp 3-11, 2014)。

検査方法

内視鏡所見

術前は初診時に内視鏡にて中鼻道のみならず上鼻道の鼻茸の有無、嗅裂部の粘膜の状態、鼻中隔彎曲の有無、下鼻甲介粘膜腫脹の程度を観察した。鼻茸があれば、十分なインフォームドコンセントを行って同意が得られた症例には、周術期の投薬の前に、鼻茸の病理組織検査を行った。疾患の病態、好酸球浸潤の程度を把握するためである。

我々は、術後の副鼻腔と嗅裂部を評価するために、内視鏡スコア(E score, %)を提唱した(Tsuzuki, et al, Auris Nasus Larynx 2014; 41: 450-4)。このEスコア(%)は、ESSで開放した各副鼻腔および嗅裂の所見において、異常なし(0点)、開存するも浮腫・ポリープ・分泌物あり(1点)、完全閉塞により観察困難(2点)として、開放した副鼻腔の完全閉塞例に対する割合(百分率)である。また術後評価のためにも同意が得られた症例にはCT検査を行った。

画像検査

術前には副鼻腔 CT 検査により副鼻腔および嗅裂部の状態を精査した。Lund-Mackay system に準じてスコア化した。上顎洞、前・後部篩骨洞、蝶形骨洞、前頭洞、嗅裂において、正常(0 点)、部分混濁(1 点)、完全混濁(2 点)と評価し、両側で 24 点満点とした。CT スコア(%)は、両側 24 点満点の中で病変の占める割合とした。

嗅覚検査

本邦で保険適応のある2種類の嗅覚検査、T&T オルファクトメーターを用いた基準嗅力検査および静脈性嗅覚検査を行った。

T&T オルファクトメーターを用いた基準嗅力検査の平均認知域値の結果から、嗅覚障害の程度は、軽度(1.2~2.4)、中等度(2.6~4.0)、高度(4.2~5.4)、脱失(5.6~5.8)と分類した(日本鼻科学会嗅覚検査検討委員会)。治療の効果判定は、術後の T&T 平均認知域値から以下の4段階に分類した。

- 「治癒」:平均認知域値が 2.0 以下になったもの
- 「軽快」:治癒には至らないが、平均認知域値が 1.0 以上改善したもの
- 「悪化」:平均認知域値が、1.0 以上悪化したもの
- 「不変」:上記のいずれの基準も満たさないもの
- 「治癒」と「軽快」を合わせて「改善」とした。

静脈性嗅覚検査では反応の有無で検討した。静脈性嗅覚検査は、アリナミン注射液®(2mL)を左肘正中静脈から 20 秒かけて注射し、アリナミン臭(ニンニクあるいはオニオン臭)を自覚した潜時と持続時間を求めた。アリナミン臭がわかれば反応群、全くわからなければ無反応群として検討した。

統計学的解析

本研究は臨床検査データに基づくレトロスペクティブの観察研究である。術前後の比較は Wilcoxon 検定の符号付順位検定、群間の比較は Mann-Whitney U 検定、相関性は Spearman 順位相関で統計学的に検定し(StatFlex version 6.0)、p 値<0.05 であるとき統計学的に有意とした。データは平均±標準偏差で表示した。

(倫理面への配慮)

対象症例には十分に病態、治療方法について、

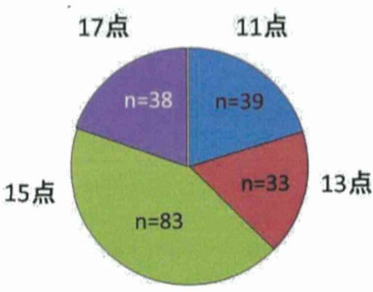
説明して同意を得られた場合に限って本研究を遂行した。当院倫理委員会(承認番号:1512)に基づいて本研究を行った。

C. 研究結果

術前の検討

対象の 193 例での診断基準の点数は、図 1 に示す分布となった。診断基準の点数は、今回の対象症例は両側病変(3 点)であるため、いずれも奇数の点数となった。診断基準の点数下限である 11 点は少なく(20%、39/193 例)、15 点以上が半数以上(63%、121/193 例)を占めた。

図 1. 診断基準の点数分布

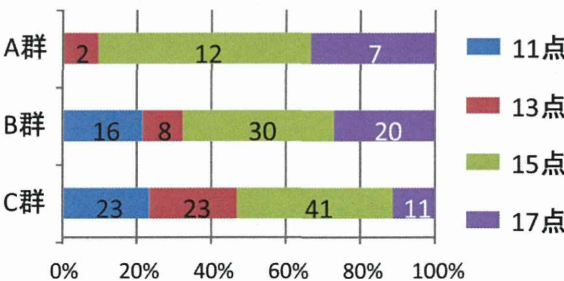


ECRS は喘息を合併する場合が多いため、その既往から以下の3群に分けて検討した。

- A 群:アスピリン喘息(Aspirin-induced Asthma)合併あり(n=21)
- B 群:AIA でない喘息の合併あり(n=74)
- C 群:既往なし(n=98)

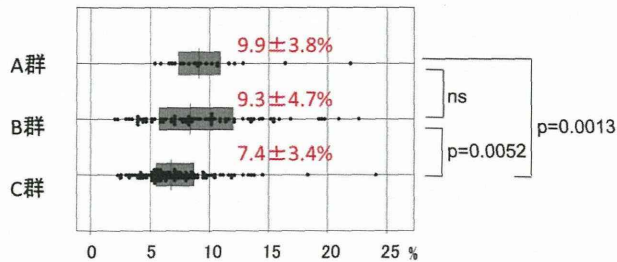
各群間で検討した結果、AIA 症例(A 群)は、ECRS と診断の点数が高値であった(図 2)。A 群の平均点数は、C 群と比較して有意に高値であった(p=0.0003)。

図 2. 喘息既往の有無での診断基準の点数



診断基準に大きな点を占める好酸球数(%)もまた、AIA 症例(A 群)は他群と比較して高値であった。とくに A 群は C 群と比較して有意に高値であった($p=0.0013$ 、図 3)。これにより、AIA 症例は他群よりも高率に ECRS と診断されることが考えられた。

図 3. 術前検査における好酸球数 (%)



術後の検討

対象の ECRS 症例の中で、術後にも CT および嗅覚検査がすべて行えた 14 症例について検討した結果を報告した(都築建三、他、耳鼻咽喉科免疫アレルギー 2014; 32: 1-6)。14 症例の平均 CT スコア(%)は、術前 $71.1 \pm 18.2\%$ から術後 $43.8 \pm 26.2\%$ と有意に改善した($p=0.0026$ 、 $n=14$ 、図 4)。部位別の術前スコアでは、前部篩骨洞 3.9 が最高で、後部篩骨洞 3.4、嗅裂 2.9、前頭洞 2.8、上顎洞 2.2、蝶形骨洞 1.9 の順であった。術後も前部篩骨洞 2.7 が最も高く、前頭洞 2.4、嗅裂 1.7、上顎洞 1.5、後部篩骨洞 1.4、蝶形骨洞 0.8 の順であった。術前と比較して前部($p=0.0180$)および後部篩骨洞($p=0.0033$)、蝶形骨洞($p=0.0152$)、嗅裂($p=0.0280$)は術後に有意な改善を示した(図 5)。

図 4. 術前後の副鼻腔 CT スコアの変化

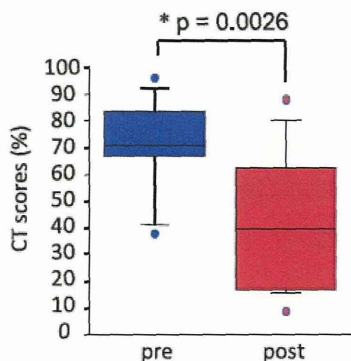
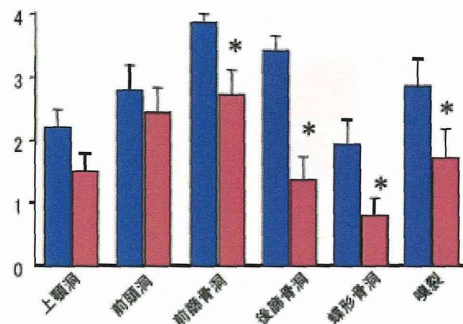


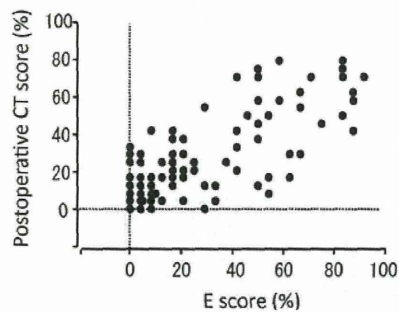
図 5. 部位別にみた CT スコアの変化

副鼻腔CTスコア



我々の提唱した術後の E スコア(Tsuzuki et al, 2014)は、術後 CT スコアと相関認めた($n = 116$, $p < 0.0001$, $rs = 0.755$ 、図 6)。

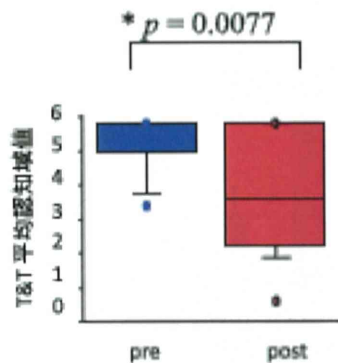
図 6. 術後の E スコアと CT スコアの相関性



術後内視鏡所見(E スコア)が正常であったものは、上顎洞 32%(9/28 側)、前頭洞 21%(6/28 側)、前部篩骨洞 39%(11/28 側)、後部篩骨洞 46%(13/28 側)、蝶形骨洞 46%(13/28 側)、嗅裂 43%(12/28 側)で、術後副鼻腔 CT と同様な傾向を認めた。

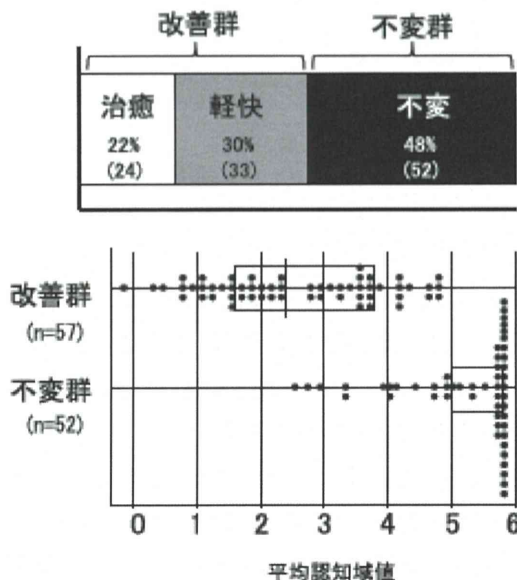
基準嗅力検査による平均認知域値は、術前 (5.3 ± 0.2) から術後 (3.8 ± 0.5) に有意($p=0.0077$)に改善した(図 7)。ECRS の 14 症例の検討では、治癒 2 例、軽快 5 例で、改善率は 50%(7/14 例)となった。

図 7. 術前後の平均認知域値の変化



ECRS と非 ECRS の両者を含めた慢性副鼻腔炎による嗅覚障害の手術治療 (ESS) の効果について検討した結果も報告した (都築建三、他、日鼻誌 2014;53:522-7)。平均認知域値による治療判定効果では、治癒 22% (24 例)、軽快 30% (52 例) で、合わせた改善率は 52% (57/109 例) となった (図 8)。

図 8. 嗅覚障害に対する ESS の治療効果



D. 考察

今回は嗅覚障害を呈する慢性副鼻腔炎の手術症例について検討した。また ECRS の診断基準に該当する症例について、喘息の有無で検討した。アスピリン喘息では好酸球数が高値である症例が多く、その結果 ECRS と診断される可能性が高いことが考えられた。嗅覚障害の手術後の改善率は約 52% であった。嗅覚検査前に副腎皮質ステロイド薬 (以下、ステロイ

ド) を使用すればより良好な結果であったと考えた。このステロイドなど薬物治療による影響も考慮する必要があり、medication score などを考案する必要があると考えられた。より良好な改善率を示した他の施設からの報告もあるが、研究対象の母体とその評価方法が一定でなく、一概に改善率のみでは言及できない。また、呼吸性嗅覚障害単独か嗅粘膜性嗅覚障害も混在するかによる検討も今後の課題である。

術中所見から術後成績を推察できる要因を求めていく。両側蝶形骨洞にニカワ状貯留液 (viscous effusion) がある症例などは、貯留液が全くないものよりも術前所見が不良である傾向があるため、今後はその術後成績を検討していく。今回の検討では、術後の検討を行えている症例が少ないため、今後も追跡を継続して症例数を増やして検討する。内視鏡所見に関しては、副鼻腔炎術後の副鼻腔内の評価として我々が提唱した術後内視鏡スコア (E score) を用いて、呼吸性と嗅粘膜性に分けて嗅覚障害の予後を解明したい。

E. 結論

当科で経験した ECRS 症例の臨床研究を行い、結果は学会および論文で報告した。アスピリン喘息では ECRS と高率に診断されることがわかった。今後は ESS の術中の検討を行い、術中所見のスコア化を試みていく。術中所見から術後成績を推測することができれば、患者により正確な予後を予告できることになるため、その利点は大きいと考えられる。

F. 健康危険情報

G. 研究発表

1. 論文発表

1) 都築建三: 嗅覚障害 今日の治療指針 2014; 1374-5

2) 都築建三: 嗅覚障害時の点鼻法のコツ ENT 臨床フロンティア 耳鼻咽喉科最新薬物療法マニュアル—選び方・使い方 2014; 274-6

3) 都築建三: においの感覚と年齢との関係はあるのか? JOHNS 2014; 30: 872-6

4) 都築建三:慢性副鼻腔炎による嗅覚障害. におい・かおり環境学会誌 2014; 262-9

5) 都築建三, 児島雄介, 雪辰依子, 阪上雅史: 好酸球性副鼻腔炎の手術症例における臨床検討. 耳鼻咽喉科免疫アレルギー 2014; 32: 1-6

6) 都築建三, 児島雄介, 雪辰依子, 岡秀樹, 竹林宏記, 阪上雅史: 慢性副鼻腔炎による嗅覚障害に対する内視鏡下副鼻腔手術の治療効果. 日鼻誌 2014; 53: 522-7

7) Tsuzuki K, Hinohira Y, Takebayasi H, Kojima Y, Yukitatsu Y, Daimon T, Sakagami M: Novel endoscopic scoring system after sinus surgery. Auris Nasus Larynx 2014; 41: 450-4

2.学会発表

1) 都築建三, 児島雄介, 雪辰依子, 齋藤孝博, 阪上雅史: アスピリン喘息を合併した好酸球性副鼻腔の術前検討 第33回日本耳鼻咽喉科アレルギー学会 2015.2 東京

2) 都築建三, 児島雄介, 雪辰依子, 竹林宏記, 岡秀樹, 阪上雅史: 好酸球性副鼻腔炎の術前・術中所見の検討 第25回日本頭頸部外科学会総会・学術講演会 2015.1 大阪

3) 都築建三: 慢性副鼻腔炎による嗅覚障害に対して有効な薬物療法は何か 第2回嗅覚冬のセミナー 2015.1 高知

4) 都築建三, 児島雄介, 雪辰依子, 阪上雅史: 副鼻腔手術後の内視鏡スコアと CTスコア 第53回日本鼻科学会総会・学術講演会 2014.9 大阪

5) 都築建三, 児島雄介, 雪辰依子, 阪上雅史: 慢性副鼻腔炎における篩骨洞の CT 所見と嗅覚障害の関連性 第115回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会 2014.5 福岡

6) Tsuzuki K, Kojima Y, Yukitatsu Y, Oka H,

Sakagami M: Olfactory changes after endoscopic sinus surgery in patients with chronic rhinosinusitis. 15th Korea-Japan Joint Meeting of Otorhinolaryngology- Head and Neck Surgery 2014.4 Seoul

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

Ⅲ. 学会等発表実績

様式第 1 9

学 会 等 発 表 実 績

委託業務題目「重症好酸球性副鼻腔炎に対する新しい治療戦略」

機関名：福井大学医学部 耳鼻咽喉科・頭頸部外科学

1. 学会等における口頭・ポスター発表

発表した成果（発表題目、口頭・ポスター発表の別）	発表者氏名	発表した場所（学会等名）	発表した時期	国内・外の別
好酸球性副鼻腔炎の基礎と臨床. 口頭	藤枝重治	第115回日本耳鼻咽喉科総会・学術講演会	2014年5月	国内
好酸球性副鼻腔炎（JESREC Study）. 口頭	藤枝重治	第26回日本アレルギー学会春季臨床大会	2014年5月	国内
好酸球性副鼻腔炎. 口頭	藤枝重治	第1回 日本総合アレルギー講習会	2014年12月	国内
好酸球性副鼻腔炎の病態形成における好酸球と肥満細胞の相互作用に関する検討. 口頭	高林哲司	第33回日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会	2015年2月	国内
好酸球性副鼻腔炎の病態形成における分子生物学的検討. 口頭	高林哲司	第53回日本鼻科学会総会・学術講演会 好酸球シンポジウム	2014年9月	国内
Excessive fibrin deposition in patents with CRSwNP. 口頭	Takabayashi T, Schleimer, R, Fujieda S.	European Respiratory Society Symposium: Basic research in rhinosinusitis.	2014年6月	国内
好酸球性副鼻腔炎の病態における肥満細胞と気道上皮の相互作用について. 口頭	高林哲司、岡本昌之、富田かおり、藤枝重治	第115回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会	2014年5月	国内
次世代シーケンサーを用いたWhole transcriptome解析（RNA-seq）による好酸球性副鼻腔炎関連遺伝子の同定. 口頭	徳永貴広、意元義政、坂下雅文、藤枝重治	第32回日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会	2014年2月	国内
次世代シーケンサーを用いたWhole transcriptome解析（RNA-seq）による好酸球性副鼻腔炎関連遺伝子の同定（第2報）. 口頭	徳永貴広、意元義政、坂下雅文、藤枝重治	第33回日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会.	2015年2月	国内

2. 学会誌・雑誌等における論文掲載

掲載した論文（発表題目）	発表者氏名	発表した場所（学会誌・雑誌等名）	発表した時期	国内・外の別
Nasal delivery of Japanese cedar pollen Cryj1 by using self-gelling immunostimulatory DNA for effective induction of immune responses in mice.	Ishii-Mizuno Y, Umeki Y, Takahashi Y, Kato Y, Takabayashi T, Fujieda S, Takakura Y, Nishikawa M.	J Control Release. 28:200:52-9	2015. 2	国外

DBZ Regulates Cortical Cell Positioning and Neurite Development by Sustaining the Anterograde Transport of Lis1 and DISC1 through Control of Ndel1 Dual-Phosphorylation.	Okamoto M, Iguchi T, Hattori T, Matsuzaki S, Koyama Y, Taniguchi M, Komada M, Xie MJ, Yagi H, Shimizu S, Konishi Y, Omi M, Yoshimi T, Tachibana T, Fujieda S, Katayama T, Ito A, Hirotsune S, Tohyama M, Sato M.	J Neurosci. 35(7): 2942-58	2015. 2	国外
好酸球性副鼻腔炎（JESREC Study）	藤枝重治、坂下雅文、徳永貴広	アレルギー. 64(1):38-45	2015. 1	国内
好酸球性副鼻腔炎は日本独自の疾患概念なのだろうか？	藤枝重治	アレルギー・免疫 22(1):11-15	2015. 1	国内
好酸球性副鼻腔炎の診断基準	徳永貴広、坂下雅文、二之宮貴裕、意元義政、富田かおり、森川太洋、藤枝重治	アレルギー・免疫. 22(1):22-28	2015. 1	国内
Novel IL36RN gene mutation revealed by analysis of 8 Japanese patients with generalized pustular psoriasis.	Hayashi M, Nakayama T, Hirota T, Saeki H, Nobeyama Y, Ito T, Umezawa Y, Fukuchi O, Yanaba K, Kikuchi S, Nakagawa H, Tsunemi Y, Shibata S, Sato S, Tada Y, Miyatake A, Fujieda S, Tamari M.	J Dermatol Sci. 76(3):267-9,	2014. 12	国外
Dectin-1-mediated signaling leads to characteristic gene expressions and cytokine secretion via spleen tyrosine kinase (Syk) in rat mast cells.	Kimura Y, Chihara K, Honjoh C, Takeuchi K, Yamauchi S, Yoshiki H, Fujieda S, Sada K.	J Biol Chem. 289(45):31565-75	2014. 11	国外
Nasal sensitization with ragweed pollen induces local-allergic-rhinitis-like symptoms in mice.	Kato Y, Akasaki S, Muto-Haenuki Y, Fujieda S, Matsushita K, Yoshimoto T.	PLoS One. 9(8):e103540	2014. 8	国外

Sex-determining region Y-box 2 and GA-binding proteins regulate the transcription of liver receptor homolog-1 in early embryonic cells.	Kanno M, Yazawa T, Kawabe S, Imamichi Y, Usami Y, Ju Y, Matsumura T, Mizutani T, Fujieda S, Miyamoto K.	Biochim Biophys Acta. 1839 (5) : 406-14	2014. 3	国外
Present state of Japanese cedar pollinosis: the national affliction.	Yamada T, Saito H, Fujieda S.	J Allergy Clin Immunol. 133 (3) : 632-9. e5	2014. 3	国外
好酸球性副鼻腔炎の診断と治療	藤枝重治、坂下雅文、意元義政、徳永貴広、二之宮貴裕	日耳鼻. 117 (2) : 96-102	2014. 2	国内
慢性副鼻腔炎	藤枝重治	Progress in Medicine 34 (10) : 1745-1750	2014. 1	国内
好酸球性副鼻腔炎の診断基準 : JESREC Study.	藤枝重治、坂下雅文、徳永貴広、他:	日鼻誌. 53 (1) : 75-76	2014. 1	国内
Effect of Asian sand dust on Japanese cedar pollinosis.	Ogi K, Takabayashi T, Sakashita M, Susuki D, Yamada T, Manabe Y, Fujieda S.	Auris Nasus Larynx. 41 (6) : 518-22	2014. 1	国内
An association study of 36 psoriasis susceptibility loci for psoriasis vulgaris and atopic dermatitis in a Japanese population.	Tamari M, Saeki H, Hayashi M, Umezawa Y, Ito T, Fukuchi O, Nobeyama Y, Yanaba K, Nakagawa H, Tsunemi Y, Kato T, Shibata S, Sugaya M, Sato S, Tada Y, Doi S, Miyatake A, Ebe K, Noguchi E, Fujieda S, Ebihara T, Amagai M, Esaki H, Takeuchi S, Furue M, Hirota T.	J Dermatol Sci. 76 (2) : 156-7	2014. 1	国外

Increased expression of factor XIII-A in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps.	Takabayashi T, Kato A, Peters AT, Hulse KE, Suh LA, Carter R, Norton J, Grammer LC, Tan BK, Chandra RK, Conley DB, Kern RC, Fujieda S, Schleimer RP.	J Allergy Clin Immunol. 132(3):584-592.	2013. 9	国外
Excessive fibrin deposition in nasal polyps caused by fibrinolytic impairment through reduction of tissue plasminogen activator expression.	Takabayashi T, Kato A, Peters AT, Hulse KE, Suh LA, Carter R, Norton J, Grammer LC, Cho SH, Tan BK, Chandra RK, Conley DB, Kern RC, Fujieda S, Schleimer RP.	Am J Respir Crit Care Med. 187(1):49-57.	2013. 1	国外

様式第 19

学 会 等 発 表 実 績

委託業務題目「重症好酸球性副鼻腔炎に対する新しい治療戦略」

機関名：筑波大学 遺伝医学

1. 学会等における口頭・ポスター発表

発表した成果（発表題目、口頭・ポスター発表の別）	発表者氏名	発表した場所（学会等名）	発表した時期	国内・外の別
次世代シーケンサーとアレルギー疾患：どのように使えるのか？（口頭）	野口 恵美子	第26回日本アレルギー学会春季臨床大会	2014年5月	国内
健常人における吸入抗原のアレルギー感作に対するゲノム網羅的関連解析（口頭）	山田英恵, 谷田貝洋平, 増子裕典, 飯島弘晃, 内藤隆志, 透 坂, 野口恵美子	第26回日本アレルギー学会春季臨床大会	2014年5月	国内
スギ花粉症の感作・発症にかかわる遺伝子の機能解析（口頭）	意元義政, 徳永貴広, 野口恵美子, 藤枝重治	第26回日本アレルギー学会春季臨床大会	2014年5月	国内

2. 学会誌・雑誌等における論文掲載

掲載した論文（発表題目）	発表者氏名	発表した場所（学会誌・雑誌等名）	発表した時期	国内・外の別
なし				

様式第 19

学 会 等 発 表 実 績

委託業務題目「重症好酸球性副鼻腔炎に対する新しい治療戦略」

機関名：理化学研究所 統合生命医科学研究センター 呼吸器・アレルギー疾患研究チーム

1. 学会等における口頭・ポスター発表

発表した成果（発表題目、口頭・ポスター発表の別）	発表者氏名	発表した場所（学会等名）	発表した時期	国内・外の別
アレルギー疾患におけるゲノムワイド関連解析（口頭）	玉利真由美	第79回日本インターフェロン・サイトカイン学会学術集会	2014. 6	国内
アレルギー疾患のメカニズム-遺伝子と環境のクロストーク-（口頭）	玉利真由美	第31回日本小児難治喘息・アレルギー疾患学会教育講演	2014. 6	国内
Genome-Wide Association Studies of Allergic Diseases（口頭）	Tamari M	The 24th Congress of Interasma Japan / North Asia 2014	2014. 7	国内
アレルギー疾患関連遺伝子ゲノムワイド関連解析によるアレルギー疾患関連遺伝子の同定（口頭）	玉利真由美	日本アレルギー学会第一回総合アレルギー講習会	2014. 12	国内

2. 学会誌・雑誌等における論文掲載

掲載した論文（発表題目）	発表者氏名	発表した場所（学会誌・雑誌等名）	発表した時期	国内・外の別
Genetic predictors associated with improvement of asthma symptoms in response to inhaled corticosteroids.	Park HW, Dahlin A, Tse S, Duan QL, Schuermann B, Martinez FD, Peters SP, Szeffler SJ, Lima JJ, Kubo M, Tamari M, Tantisira KG.	J Allergy Clin Immunol 133:664-669.	2014	国外
Genetic polymorphism in the TRAF3IP2 gene is associated with psoriasis vulgaris in a Japanese population.	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.	J Dermatol Sci 73:264-265.	2014	国外

Inhaled corticosteroid treatment modulates ZNF432 gene variant's effect on bronchodilator response in asthmatics.	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.	J Allergy Clin Immunol. 133:723-728.	2014	国外
Lung functions of Japanese patients with chronic rhinosinusitis who underwent endoscopic sinus surgery.	Tanaka S, Hirota T, Kamijo A, Ishii H, Hatsushika K, Fujieda S, Ishitoya J, Masuyama K, Tamari M.	Allergol Int. 63:27-35.	2014	国外
An association study of 36 psoriasis susceptibility loci for psoriasis vulgaris and atopic dermatitis in a Japanese population.	Tamari M, Saeki H, Hayashi M, Umezawa Y, Ito T, Fukuchi O, Nobeyama Y, Yanaba K, Nakagawa H, Tsunemi Y, Kato T, Shibata S, Sugaya M, Sato S, Tada Y, Doi S, Miyatake A, Ebe K, Noguchi E, Fujieda S, Ebihara T, Amagai M, Esaki H, Takeuchi S, Furue M, Hirota T.	J Dermatol Sci. 76:156-7.	2014	国外

GLCCI1 variant accelerates pulmonary function decline in patients with asthma receiving inhaled corticosteroids.	Izuhara Y, Matsumoto H, Kanemitsu Y, Izuhara K, Tohda Y, Horiguchi T, Kita H, 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, Ono J, Ohta S, Tamari M, Hirota T, Yokoyama T, Niimi A, Mishima M.	Allergy 69:668-73.	2014	国外
Genomewide association study identifies HAS2 as a novel susceptibility gene for adult asthma in a Japanese population.	Yatagai Y, Sakamoto T, Yamada H, Masuko H, Kaneko Y, Iijima H, Naito T, Noguchi E, Hirota T, Tamari M, Konno S, Nishimura M, Hizawa N.	Clin Exp Allergy 44:1327-34.	2014	国外
Synergistic suppression of poly(I:C)-induced CCL3 by a corticosteroid and a long acting β 2 agonist in nasal epithelial cells.	Tanaka S, Tamari M, Nakayama T, Ishii H, Hatsushika K, Hayashi A, Watanabe H, Kanai M, Osano M, Yonaga T, Tomita K, Fujieda S, Sakuma Y, Shiono O, Ishitoya J, Masuyama K, Hirota T.	Allergol Int in press	2014	国外