

研究分担者 太田 伸男 東北医科薬科大学 教授

研究要旨

好酸球性副鼻腔炎は、気管支喘息の合併や嗅覚障害や聴覚障害を引き起こし患者の QOL を著しく低下させる疾患である。近年、炎症組織で認められる好酸球の脱顆粒を伴う細胞死の本態が、Extracellular trap cell death (ETosis) という新しいプログラム細胞死であることが報告されている。しかし、ETosis の好酸球性副鼻腔炎などの好酸球性炎症における役割についてはまだ十分な検討がなされておらず、この点を明らかにすることが本研究の目的である。

A. 研究目的

難治性である好酸球性副鼻腔炎から得られた分泌物を用いて、ETosis との関連を明確にすることが本研究の目的である。また、ETosis を誘導・増悪する分子を同定することも重要なテーマであり、ETosis によって生じる DNA traps の好酸球性炎症疾患における存在や、その性状について検討を加える予定である。ETosis に関与する分子を明確にすることで、関与する分子を標的とした治療方法の独創的で新規性のある治療戦略の展開が期待される。

好酸球性炎症の病態における ETosis の役割を明らかにし関与する分子を標的とする治療方法を確立することは、好酸球性副鼻腔炎だけでなく難治性気管支喘息などの致死的な疾患の病態の解明と新しい治療方法への波及効果が期待される。

B. 研究方法

好酸球性副鼻腔炎患者から得られた組織標本の EEtosis について測定する。EEtosis は DNA を染色し、共焦点顕微鏡にてその局在と核崩壊の程度を評価する。好酸球性炎症疾患の疾患活動性と EEtosis との関連性について検討を行う。特に、好酸球性副鼻腔炎症例で特に薬物抵抗性かつ術後に早期に再発を来した症例から得られた鼻粘膜組織中の EEtosis の様式や好酸球性炎症が中耳から内耳へ進展した症例の中耳組織の EEtosis の程度と難聴の程度との関連性を検討し、EEtosis が好酸球性副鼻腔炎の再発あるいは好酸球性中耳炎の内耳障害のバイオマーカーとなる可能性についても検討する。

（倫理面への配慮）

検体（鼻腔洗浄液、耳漏、血液など）の採取に関しては患者に研究内容と安全性について十分に説明し、同意を得られた場合に行うが、治療の

ために行う治療であり患者に悪影響を及ぼす可能性は極めて低い。また、この同意は同意後いつでも取り消すことができ、同意しない場合も不利益がないこと、さらに結果について報告される可能性があるが、その際に氏名や個人が特定されるような情報が公表されることはなくプライバシーと人権が守られることを対象者に周知させる。

C. 研究結果

極めて粘調性の高い貯留液は、好酸球由来の DNA の塊と考えられる。これらの点を踏まえて、好酸球性副鼻腔炎患者から得られた血液、鼻腔粘液および耳漏の EEtosis の程度と臨床的な重症度との関連性を検討した結果、好酸球性副鼻腔炎および好酸球性中耳炎の鼻腔粘液と中耳貯留液では EEtosis が確認された。EEtosis を誘導する因子としてペリオスチンが関与している可能性が示唆された。さらに術前に得られた血中のペリオスチンの濃度が $130 \mu\text{g/ml}$ 以上の症例で有意に再発が高い傾向があり、予後診断のバイオマーカーの可能性があることが示唆された。

D. 考察

炎症の遷延化の機序としてアポトーシスと異なる新しいプログラム細胞死である EEtosis が注目されている。プログラム細胞死の一つであるアポトーシスでは、細胞膜は保たれ、核の濃縮がり、表面に Eat me サインが発現されていることから貪食細胞に捕捉され炎症は速やかに終息する。一方、新しいプログラム細胞死である EEtosis では、好酸球は刺激によって活性化され、細胞膜は破れ、核の崩壊が生じて DNA と組織障害性蛋白である ECP などが細胞外に放出される。EEtosis では Eat me サインは発現されず、組織障害性蛋白を含めた細胞の貪食が進まないため好酸球性炎症の遷延化と重症化が生じ

るものと推測される。

E. 結論

好酸球性副鼻腔炎における炎症の重症化及び遷延化に EEtosis が関与している可能性が示唆された。EEtosis の関与分子であるペリオスチンと DNA を標的とした治療法を新しく展開することで好酸球性副鼻腔炎だけでなく気管支喘息などの治療への波及効果が期待される。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Ohta N, Noguchi N, Shinohara S, Murakami K, Nakazumi M, Suzuki T, Sato T, Ise K, Kagaya Y, Tamura R, Murakami K, Nakamura Y. Endoscopic Treatment of Sinonasal Leiomyosarcoma: A Case Report in Light of the Literature. *Yonago Acta Med.* 2021;64(2):217-221. doi: 10.33160/yam.2021.05.008. eCollection 2021 May.
- 2) Kawakami K, Miyasaka T, Ohno I, Ohta N, Masuda-Suzuki C, Tateda Y, Kusano Y, Shoji F, Kitaya S, Nakamura Y, Arikawa T, Kawano T, Takayanagi M, Takahashi T. Altered Immune Regulation of Dendritic Cells and Enhanced Cytokine Production of T Cells in the Pathogenesis of Eosinophilic Chronic Rhinosinusitis. *Int Arch Allergy Immunol.* 2021;182(6):535-545 doi: 10.1159/000512591.
- 3) Yajima M, Kakuta R, Saito Y, Kitaya S, Toyoda A, Ikuta K, Yasuda J, Ohta N, Kanda T. A global phylogenetic analysis of Japanese tonsil-derived Epstein-Barr virus strains using viral whole-genome cloning and long-read sequencing. *J Gen Virol.* 2021 ;12. doi: 10.1099/jgv.0.001549.
- 4) Fujieda S, Matsune S, Takeno S, Ohta N, Asako M, Bachert C, Inoue T, Takahashi Y, Fujita H, Deniz Y, Rowe P, Ortiz B, Li Y, Mannent LP. Dupilumab efficacy in chronic rhinosinusitis with nasal polyps from SINUS-52 is unaffected by eosinophilic status. *Allergy.* 2021; 77(1):186-196. doi: 10.1111/all.14906. Epub 2021 Jun 4.
- 5) Kusano Y, Ikeda R, Saito Y, Yamazaki M, Tateda Y, Kitaya S, Shoji F, Suzuki T, Noguchi N, Seki M, Ohta N. Treatment of oral ranula in HIV-positive patient. *Auris Nasus Larynx.* 2021;48(1):171-174. doi: 10.1016/j.anl.2020.02.009.
- 6) Kitaya S, Ohta N, Yuta A, Ogawa Y, Suzuki Y, Ichihara S, Ikeda R, Enomoto T, Kouzaki H, Shimizu T, Ono J, Kenji Izuhara, Okamoto Y. Serum Concentrations of Antigen-Specific IgG4 in Patients with Japanese Cedar Pollinosis. *Allergies* 2021, 1(3), 140-149; <https://doi.org/10.3390/allergies1030013>
- 7) Suzuki J, Ikeda R, Kato K, Kakuta R, Kobayashi Y, Ohkoshi A, Ishii R, Hirano-Kawamoto A, Ohta J, Kawata R, Kanbayashi T, Hatano M, Shishido T, Miyakura Y, Ishigaki K, Yamauchi Y, Nakazumi M, Endo T, Tozuka H, Kitaya S, Numano Y, Koizumi S, Saito Y, Unuma M, Hashimoto K, Ishida E, Kikuchi T, Kudo T, Watanabe K, Ogura M, Tateda M, Sasaki T, Ohta N, Okazaki T, Katori Y. Characteristics of aspiration pneumonia patients in acute care hospitals: A multicenter, retrospective survey in Northern Japan. *PLoS One.* 2021;30;16(7):e0254261. doi: 10.1371/journal.pone.0254261. eCollection 2021.
- 8) Ohta N, Matsuura K, Osafune H, Suzuki T, Noguchi N, Hirabayashi H, Kitaya S, Kusano Y, Saito Y, Kawata R, Ikeda R, Ishida Y, Shimada H, Murakami K, Murakami K, Nakamura Y, Wada A. K Facelift Procedure for Resection of Benign Parapharyngeal Tumors. *Otolaryngol Pol* 2021; 75 (3): 28-32; DOI: 10.5604/01.3001.0014.1614
- 9) Sato T, Ohta N, Tareishi Y, Yamada T. Taste and acoustic reflex after recovery from facial muscle paralysis in patients with facial nerve palsy. *Acta Otolaryngol.* 2021 Oct 27:1-6. doi: 10.1080/00016489.2021.1992499. in press.
- 10) 宮坂 智充, 川上 佳織, 大野 勲, 太田 伸男, 高橋 知子

女性の性成熟に依存して活性化する免疫応答軸の制御と治療応用のための基礎研究。女性健康科学研究会受賞研究報告集 9;1:32-35, 2020

- 11) 野口 直哉, 太田 伸男, 湯田 厚司, 小川 由起子, 草野 佑典, 東海林 史, 北谷 栞, 鈴木 直弘, 草刈 千賀志, 田畑 邦次, 郭 冠宏, 沖津 尚弘, 長谷川 純, 柴原 義博, 中林 成一郎, 稲村 直樹, 大井 聖幸, 高梨 芳崇, 鈴木 淳, 菅原 充, 野村 和弘, 香取 幸夫, 岡本 美孝; スギ舌下免疫療法3シーズン目の効果 皮下免疫療法との比較。日本耳鼻咽喉科学会会報 2021;124 巻5号: 748-755
- 12) 太田伸男:【好酸球性副鼻腔炎 up-to-date-病態解明と最適な治療をめざして】保存治療 抗体療法への期待と今後の課題。耳鼻咽喉科・頭頸部外科 2021;93;1:34-39, 2021
- 13) 太田伸男, 鈴木貴博:【“口腔咽頭・頸部”私の day & short stay surgery-コツと経験-】ガマ腫に対する硬化療法と手術。ENTONI 2021;259:7-11
- 14) 太田伸男:COVID-19 蔓延化のアレルギー疾患診療;その実際と問題点 耳鼻咽喉科領域:アレルギー性鼻炎のマネージメントのコツと落とし穴。アレルギーア 2021;50:14-18
- 15) 太田伸男, 佐藤輝幸:【副腎皮質ステロイド-どこに注意し, どう使う?】ステロイド投与の実際 アレルギー性鼻炎。耳鼻咽喉科・頭頸部外科 2021;93 巻9号:714-720

2. 学会発表

- 1) Nobuo Ohta: Educational Seminar Steroid resistant rhinosinusitis. Closs Talk with Basic and Clinics- XXVII World Allergy Congress conjoint with the APAPARI 2020 Congress 京都; 2020年9月17日
 - (2) 国内の学会
 - i) シンポジウム
 - 1) 太田伸男: ランチョンセミナー 新ガイドラインから紐解く鼻アレルギー診療のUp to date. 第122回日本耳鼻咽喉科学会, 京都; 2021年5月14日
 - 2) 舘田豊, 池田怜吉, 角田梨紗子, 小川武則, 香取幸夫, 太田伸男: 声帯ポリープにおけるペリオスチンの発現。第69回日本耳鼻咽喉科学会東北地方部会連合学術講演会 Research Forum, 福島; 2021年7月17日
 - 3) 太田伸男: イブニングセミナー COVID-19 感染

症下の鼻アレルギー診療 Up-to-Date. 第1回日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー感染症学会 金沢; 2021年7月1日

- 4) 太田伸男: シンポジウム One airway one disease の再考。耳鼻科からみた One airway one disease. 第70回日本アレルギー学会 横浜; 2021年10月8日
- 5) 太田伸男: ミニシンポジウム 内視鏡鼻副鼻腔手術の下気道に及ぼす影響について。第70回日本アレルギー学会 横浜; 2021年10月8日
 - ii) 一般演題
 - 1) 河田怜, 鈴木貴博, 野口直哉, 東海林史, 北谷栞, 山崎宗治, 太田伸男: 耳下腺腫瘍 105 例の術前診断および手術術式、術後合併症についての検討。第83回耳鼻咽喉科臨床学会, 札幌; 2021年6月27日
 - 2) 川村 善宣, 植木 重治, 池田 怜吉, 堀 亨, 佐々木 高綱, 宮部 結, 福地 峰世, 坂元 和宏, 太田伸男, 川瀬 哲明, 香取 幸夫: 線維素性唾液管炎の原因として好酸球細胞外トラップによる唾液管閉塞が示唆された一症例。
 - 3) 北谷 栞, 鈴木 淳, 池田 怜吉, 大島 英敏, 草野 佑典, 川瀬 哲明, 太田 伸男, 小林 俊光, 香取 幸夫: 真珠腫性中耳炎におけるペリオスチンならびにアスパラギン酸の発現の検討。第回日本耳鼻咽喉科学会, 京都; 2021年 月 日
 - 4) 河田怜, 鈴木貴博, 野口直哉, 東海林史, 北谷栞, 山崎宗治, 太田伸男: 耳下腺腫瘍 105 例の術前診断および手術術式、術後合併症についての検討。第83回耳鼻咽喉科臨床学会, 札幌; 2021年6月27日
 - 5) 太田伸男, 野口直哉, 斎藤雄太郎, 鈴木貴博, 舘田豊, 河田怜, 北谷栞, 山崎宗治, 東海林史: 耳介血腫に対する OK-432 局所注入療法の有効性とメカニズムの検討。第83回耳鼻咽喉科臨床学会, 札幌; 2021年6月27日
 - 6) 中角 美穂, 湯田 厚司, 草野 佑典, 東海林 史, 舘田 豊, 鈴木 祐輔, 柴原 義博, 中林 成一郎, 稲村直樹 香取 幸夫, 太田 伸男, 岡本 美孝 スギ花粉症に対する舌下免疫療法の副反応に関

するアンケート。

第 1 回日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー感染症学会, 金沢; 2021 年 6 月 30 日

- 7) 北谷 栞, 太田伸男, 鈴木直弘, 東海林史, 柴原義博, 草刈千賀志, 榎本雅夫, 岡本美孝, 湯田厚司
スギ花粉症に対する舌下免疫療法の効果判定は可能か? 第 1 回日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー感染症学会, 金沢; 2021 年 6 月 30 日
- 8) 太田伸男, 竹野幸夫, 藤枝重治, Claus Bachert, Martin Desrosiers, Stella E. Lee, Peter W. Hellings, Wytske Fokkens, 井上知之, 藤田浩之, Nicolas Duverger, Chunpeng Fan, Benjamin Ortiz, Michel Djandji, Leda P. Mannent, Asif H. Khan, Isabelle Guillemin, Siddhesh Kamat
鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎 (CRSwNP) の鼻閉症状および嗅覚症状改善の種々のレスポンス閾値における dupilumab の効果. 第 1 回日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー感染症学会, 金沢; 2021 年 6 月 30 日
- 9) 舘田豊, 太田伸男, 香取幸夫
声帯ポリープにおけるペリオスチンの発現. 第 1 回日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー感染症学会, 金沢; 2021 年 6 月 30 日
- 10) 佐藤輝幸, 東海林史, 鈴木貴博, 野口直哉, 山崎宗治, 舘田豊, 白根しおん, 太田伸男
末梢性顔面神経麻痺表情筋回復後の電気味覚検査および耳小骨筋反射について. 第 38 回耳鼻咽喉科ニューロサイエンス研究会, 秋田; 2021 年 8 月 21 日
- 11) 鈴木貴博, 東海林史, 野口直哉, 山崎宗治, 中角美穂, 太田伸男
唾液腺管内視鏡導入前後での顎下腺唾石摘出法の推移. 第 34 回日本口腔・咽頭科学会, 大阪; 2021 年 9 月 3 日
- 12) 太田伸男, 中角美穂, 鈴木貴博
ガン腫に対する高濃 OK-432 注入療法. 第 34 回日本口腔・咽頭科学会, 大阪; 2021 年 9 月 3 日
- 13) 中角美穂, 斎藤雄太郎, 白根しおん, 野口直哉, 山崎宗治, 鈴木貴博, 東海林史, 太田伸男
当科における口蓋扁桃摘出術の合併症の検討.

第 34 回日本口腔・咽頭科学会, 大阪; 2021 年 9 月 2 日

- 14) 太田伸男, 湯田厚司, 鈴木祐輔, 稲村直樹, 東海林史, 山崎宗治, 柴原義博, 佐藤輝幸, 野口直哉, 香取幸夫, 岡本美孝
スギ花粉症に対する舌下免疫療法に関する小児と大人の比較検討. 第 60 回日本鼻科学会, 大津; 2021 年 9 月 23 日
- 15) 佐藤輝幸, 太田伸男, 浅香力, 東海林史, 鈴木貴博, 野口直哉, 山崎宗治, 山田武千代
オマリツマブにて加療したスギ季節性アレルギー性鼻炎患者の臨床効果と次年度追跡調査. 第 60 回日本鼻科学会, 大津; 2021 年 9 月 23 日
- 16) 佐藤輝幸, 太田伸男
漢方薬の耳鳴治療に対する副次効果. 第 36 回日本耳鼻咽喉科漢方研究会, 東京; 2021 年 10 月 9 日
- 17) 宮坂智充, 川上佳織, 太田伸男, 増田千愛, 舘田豊, 草野佑輔, 東海林史, 北谷栞, 中村豊, 有川智博, 河野資, 高柳元明, 高橋智子, 大野勲
本邦の好酸球性副鼻腔炎患者の末梢血 T 細胞および樹上細胞の免疫学的特徴. 第 70 回日本アレルギー学会 横浜; 2021 年 10 月 8 日
- 18) 太田伸男, 松谷幸子, 北谷栞, 草野佑典, 鈴木直弘, 東海林史, 柴原義博, 草刈千賀志, 植木重治, 稲村直樹, 藤枝重治
好酸球性中耳炎における Eosinophil extracellular DNA trap cell death (ETosis) -慢性中耳炎との比較- 第 31 回日本耳科学会, 東京; 2021 年 10 月 16 日
- 19) 佐藤輝幸, 太田伸男
地域総合病院が関わる補聴器購入の状況. 第 31 回日本耳科学会, 東京; 2021 年 10 月 16 日

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