

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認することは、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 EEetosis について測定する。EEetosis 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 EEetosis 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 EEetosis 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 EEetosis の程度と難聴の程度との関連性を検討し、EEetosis 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 EEetosis 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 EEetosis が確認された。EEetosis 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と示唆された。

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 EEetosis 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 EEetosis 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) Okano M, Fujieda S, Gotoh M, Kurono Y, Matsubara A, Ohta N, Kamijo A, Yamada T, Nakamaru Y, Asako M, Sakurai D, Terada T, Yonekura S, Sakashita M, Okubo K. Executive summary: Japanese guidelines for allergic rhinitis 2020 *Allergol Int* 2023 Jan;72(1):41-53. doi: 10.1016/j.alit.2022.11.003. Epub 2022 Dec 9.

2) Izuhara K, Fujieda S, Ohta N The functional role and the clinical application of periostin in chronic rhinosinusitis. *Expert Rev Clin Immunol* 2023; 30;1-10. doi: 10.1080/1744666X.2023.2192928. Online ahead of print.

3) Sato T, Ikeda H, Murakami K, Murakami K, Shirane S, Ohta N. Periostin is an aggravating factor and predictive biomarker of eosinophilic chronic rhinosinusitis. *Allergol Int* 2023;72(1):161-168. doi: 10.1016/j.alit.2022.08.006. Epub 2022 Sep 13.

4) Ohta N, Suzuki T, Noguchi N, Shirane S, Ansai N, Sato T, Ishida Y, Murakami K, Murakami K, Nakamura Y. A facelift procedure for resection of a branchial cleft cysts. *Auris Nasus Larynx* 2023 Apr;50(2):272-275. doi: 10.1016/j.anl.2022.06.009.

5) Tateda Y, Ikeda R, Kakuta R, Izuhara K, Ogawa T, Ise K, Shimada H, Murakami K, Murakami K, Nakamura Y, Katori Y, Nobuo

Ohta N. Immunohistochemical Localization of D-β-Aspartic Acid and Periostin in Vocal Fold Polyps.

Tohoku J Exp Med 2023;260(3):223-230. doi: 10.1620/tjem.2023.J035.

6) Sato T, Tareishi Y, Suzuki T, Ansai N, Asaka C, Ohta N. Effect of second-generation antihistamines on nighttime sleep and daytime sleepiness in patients with allergic rhinitis. *Sleep Breath.* 2023;in press doi: 10.1007/s11325-023-02857-6.

7) Ikushima H, Suzuki J, Hemmi T, Ikeda R, Kobayashi Y, Ohta N, Katori Y. Effects of zinc deficiency on the regeneration of olfactory epithelium in mice. *Chem Senses.* 2023;bjad023. doi: 10.1093/chemse/bjad023. Online ahead of print.

8) Yamazaki M, Kawase T, Hino-Fukuyo N, Morimoto T, Metoki H, Takahashi H, Fukuchi N, Takanashi Y, Ohta N.

Functional hearing loss and developmental imbalances. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2023 Aug 16;173:111700. doi: 10.1016/j.ijporl.2023.111700.

9) Tateda Y, Sato T, Ikeda R, Kakuta R, Izuhara K, Ogawa T, Ise K, Shimada H, Katoh M, Murakami K, Murakami K, Nakamura Y, Katori Y, Ohta N. Immunohistochemical localization of CD31, CD34, and periostin in vocal fold polyps. *Acta Otolaryngol.* 2023 Oct 30:1-8. doi: 10.1080/00016489.2023.2263483. Online ahead of print. PMID: 37902571

10) 権太浩一, 太田伸男, 東海林 史, 鈴木貴博 顔面神経麻痺評価法のあるべき姿と、新旧整合的な柳原法の修正. *Nacial N Res Jpn* 2024;43:165-169

11) 太田 伸男, 岡野光博, 湯田厚司 ;【スギ・ヒノキ花粉症診療の現況と展望 2024 年、そして 10 年先の未来へ】. *鼻アレルギーフロンティア* 2024;24(1):7-14

12) 太田伸男:実践！花粉症治療マニュアル 2024 小児花粉症への対応. *耳鼻咽喉科・頭頸部外科* 2024;96(2):166-172

13) 太田伸男;調査で知る！臨床医の View Point 花粉症編. *臨床のあゆみ* 2023;114:12-13 耳鼻咽喉科

14) 北谷 葉, 太田 伸男 ;【スポーツと顔面外傷】顔面の部位別外傷 鼻、頬 鼻骨骨折、頬骨骨折.

臨床スポーツ医学 2023;40(3):244-248

15) 太田 伸男, 竹野 幸夫, 竹内 万彦, 大原 浩達, 沖中 洋介, 上條 篤, 児玉 悟, 洲崎 勲夫, 常見 泰弘, 戸嶋 一郎, 仲野 敦子, 西田 直哉, 増田 佐和子, 森 恵莉, 坂井田 寛, 森本 耕三, 慶長 直人, 後藤 慎平, 近藤 光子, 阿保 未来, 金子 猛, 肥沼 悟郎, 錦戸 知喜, 長尾 みづほ, 中谷 中, 伊達 洋至, 白石 晃司, 藤枝 重治, 貝沼 圭吾, 線毛機能不全症候群の診療の手引き作成委員会 線毛機能不全症候群の診療の手引き(解説) 日本鼻科学会会誌 2023;62(1): 1-108

16) 太田伸男; 治療法の再整理とアップデートのために 専門家による私の治療 副鼻腔嚢胞. 日本医事新報 2023;5154:57-58

17) 鈴木貴博, 佐藤輝幸, 太田伸男 高齢者の疑問にどう答えるか 唾液腺の手術を受けると, 唾液は減るのでしょうか? JHONS 2023;39(9):1159-1162

18) 太田伸男; 副鼻腔嚢胞. 日本医事新報 2023;(5154): 57-58

19) 太田伸男, 佐藤輝幸, 野口直哉 好酸球性副鼻腔炎とペリオスチン 日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー感染症学会誌 2023;3(4): 189-193

2. 学会発表

1) Nobuo Ohta: Symposium Fungal Sinusitis. Acute invasive fungal disease of the sinuses. 29th Congress of European Rhinologic Society, Sofia, Bulgaria ; 2023 年 6 月 20 日

2) Nobuo Ohta: Round Table Discussion Antigen Immunotherapy for allergic rhinitis in Japan. How we became an advanced country on AIT. Overview; History of AIT in Japna. 40th Congress of the International Society of Inflammation an Allergy of the Nose (ISIAN), Sofia, Bulgaria ; 2023 年 6 月 21 日

3) Nobuo Ohta: Round Table Discussion Antigen Immunotherapy for allergic rhinitis in Japan. How we became an advanced country on AIT. Overview; History of AIT in Japna. 40th Congress of the International Society of Inflammation an Allergy of the Nose (ISIAN), Sofia, Bulgaria ; 2023 年 12 月 21 日

4) 太田伸男: シンポジウム 新型コロナ感染症流行期のアレルギー診療 COVID-19 感染症下の鼻アレルギー診療 post・with コロナのアレルギー性鼻炎診療. 第 3 回日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー感染症学会, 和歌山 ; 2023 年 4 月 15 日

5) 太田伸男: ランチョンセミナー みんなが知りたい鼻アレルギー診療のノウハウ・ドゥハウ 押さえておきたい! スギ花粉症の診療のコツと落とし穴. 第 124 回日本耳鼻咽喉科頭頸部外科学会総会 博多 ; 2023 年 5 月 20 日

6) 館田 豊, 佐藤 輝幸, 香取 幸夫, 太田 伸男 帯ポリープにおける CD31, CD34 とペリオスチンの発現の検討. 第 4 回日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー感染症学会, 枚方;2024 年 4 月 13 日

7) 太田伸男, 野口直哉, 鈴木祐輔, 鈴木貴博, 東海林史: 上顎洞血腫の臨床的および病理組織学的な検討. 第 124 回日本耳鼻咽喉科頭頸部外科学会, 福岡; 2023 年 5 月 20 日第 196 回日本耳鼻咽喉科頭頸部外科学会 第 196 回例会・学術講演会, 仙台; 2024 年 3 月 4 日

8) 館田豊, 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 D-アスパラギン酸およびペリオスチンの発現の検討. 第 124 回日本耳鼻咽喉科頭頸部外科学会, 福岡; 2023 年 5 月 20 日

9) 佐藤輝幸, 池田浩己, 野口直哉, 館田豊, 山崎宗治, 鈴木貴博, 太田伸男 術後鼻茸再発マーカーとしてのペリオスチン. 第 71 回日本耳鼻咽喉科東北連合学会, 仙台;2023 年 7 月 15 日

10) 石田雄介, 太田伸男 In vivo 電気生理実験でラットの上喉頭神経の応答をとる. 第 71 回日本耳鼻咽喉科東北連合学会, 仙台;2023 年 7 月 15 日

11) 生島寛享, 鈴木 淳, 逸見朋隆, 太田伸男, 香取幸夫 マウス嗅上皮の組織傷害後再生における亜鉛欠乏の影響. 第 71 回日本耳鼻咽喉科東北連合学会, 仙台;2023 年 7 月 15 日

12) 佐藤輝幸, 鈴木貴博, 浅香力, 野口直哉, 山崎宗治, 東海林史, 太田伸男 第 2 世代抗ヒスタミン薬脳内占拠率の差がアレルギー性鼻炎患者の睡眠に与える影響. 第 62 回日本鼻科学会, 津;2023 年 9 月 29 日

13) 太田伸男, 野口直哉, 佐藤輝幸, 東海林史, 鈴木貴博, 鈴木祐輔 副鼻腔血腫の臨床的および組織学的な検討. 第 62 回日本鼻科学会, 津;2023 年 9 月 29 日 14)

14) 北沢博, 阿部聖, 佐藤輝幸, 宮坂智充, 高橋秀肇, 中村豊, 川上民裕, 大野勲, 太田伸男 当院アレルギーセンターを受診した小児科からの紹介患者の分析・成人移行の問題の検討. 第 72 回日本アレルギー学会, 東京;2023 年 10 月 21 日

15) 佐藤輝幸, 池田浩己, 太田伸男 好酸球性副鼻腔炎増悪因子と再発予測因子としてのペ

リオスチン． 第 72 回日本アレルギー学会，東京；2022 年 10 月 7 日

16) 舘田豊，佐藤輝幸，鈴木貴博，野口直哉，山崎宗治，白鳥秋菜，中角美穂，東海林史，太田伸男 声帯ポリープにおけるペリオスチンの免疫組織学的局在． KTENT クロスカンファランス，仙台；2023 年 10 月 28 日

17) 佐藤輝幸，太田伸男 漢方教育に対する本学の取り組み． 第 38 回日本耳鼻咽喉科漢方研究会，東京；2023 年 11 月 11 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