

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潮流駅では 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。

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) Kakuta R, Nakano R, Yano H, Ozawa D, Ohta N, Matsuoka T, Motoyoshi N, Kawamoto S, Saiki Y, Katori Y, Kaku M.: First Two Cases of Infected Aortic Aneurysm Caused by Non-Vaccine Streptococcus pneumoniae Serotype 23A. *Ann Lab Med.* 2020 May;40(3):270-273. doi: 10.3343/alm.2020.40.3.270.
- 2) Kakuta R, Shimizu T, Goto H, Endo S, Kanamori H, Ohta N, Nakano R, Yano H, Katori Y, Kaku M. Abdominal Aortic Graft Infection Caused by stG485.0, ST29 Streptococcus Dysgalactiae Subsp. Equisimilis *Jpn J Infect Dis* 2020, 73 (1):65-67
- 3) Gotoh M, Okubo K, Yuta A, Ogawa Y, Nagakura H, Ueyama S, Ueyama T, Kawashima K, Yamamoto M, Fujieda S, Sakashita M, Sakamoto H, Iwasaki N, Mori E, Endo T, Ohta N, Kitazawa H, Okano M, Asako M, Takada M, Terada T, Inaka Y, Yonekura S, Matsuoka T, Kaneko S, Hata H, Hijikata N, Tanaka H, Masuyama K, Okamoto Y. Safety profile and immunological response of dual sublingual immunotherapy with house dust mite tablet and Japanese cedar pollen tablet. *Allergol Int.* 2020, 69 (1):104-110 pii: S1323-8930(19)30108-X. doi: 10.1016/j.alit.2019.07.007.
- 4) Ohta N, Suzuki Y, Ikeda H, Noguchi N, Kakuta R, Suzuki T, Ikeda R, Yamazaki M, Saito Y, Kusano Y, Ishida Y, Shoji F, Yoshioka H, Ono J, Takahashi T, Ohno I, Izuhara K: Efficacy of endoscopic sinus surgery for eosinophilic chronic rhinosinusitis with asthma. *Allergology International* 2020, 69 (1), 144-145 pii: S1323-8930(19)30133-9. doi: 10.1016/j.alit.2019.08.004.
- 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*, 2020 Apr 5:S0385-8146(20)30040-7. doi: 10.1016/j.anl.2020.02.009.
- 6) Ohta N, Waki T, Ito Tsukasa, Suzuki Y, Kakehata S, Aoyagi M: Brain Abscess as a Rare Complication of Primary Extranodal Nasal-type Natural Killer/T-cell Lymphoma. *Yonago Acta Med.* 2020 Feb 20;63(1):88-91. doi: 10.33160/yam.2020.02.010. eCollection 2020 Feb.
- 7) Kawamura Y, Ikeda R, Hori T, Sasaki T, Miyabe Y, Fukuchi M, Sakamoto K, Ohta N, Kawase T, Katori Y, Ueki S. Sialodochitis fibrinosa: Salivary duct obstruction by eosinophil extracellular traps? *Oral Dis.* 2020 26(7):1459-1463
- 8) Ohta N, Matsuura K, Osafune H, Suzuki T, Noguchi N, Hirabayashi R, Kitaya S, Kusano Y, Saito Y, Kawata R, Ikeda R, Ishida Y, Shimada H, Murakami K, Murakami K, Nakamura Y, Wada K A Facelift Procedure for Resection of Benign Parapharyngeal Tumors. *Pol. J. Otolaryngol.* 2020;74(5):1-5
- 9) Ikeda R, Hidaka H, Kikuchi T, Ohta N, Kawase T, Katori Y, Kobayashi T. Systematic Review of Surgical Outcomes Following Repair of Patulous Eustachian Tube. *Otol Neurotol* 2020;41(8):1012-1020
- 10) Shoji F, Ohta N, Murakami K, Noguchi N, Suzuki T, Saito Y, Kitaya S, Tateda Y, Yamazaki M, Kusano Y, Nakazumi M, Ishida Y, Ise K, Kagaya Y, Tamura R, Murakami K, Nakamura Y: Metastatic Renal Cell Carcinoma to the Left Sphenoid Sinus: A Case Report in Light of the Literature. *Yonago Acta Med.* 2020;63(4):368-371
- 11) 鈴木 貴博, 東海林 史, 野口 直哉, 山崎 宗治, 太田 伸男, 渡邊 健一, 小倉 正樹 頸部壊死性軟部組織感染症の 4 例. *耳鼻咽喉科臨床*

2020;113(3):183-192

- 12) 草野佑典, 太田伸男, 湯田厚司, 小川由起子, 東海林史, 栗田口敏一, 鈴木直弘, 千葉敏彦, 陳志傑, 草刈千賀志, 武田広誠, 神林潤一, 志賀伸之, 大竹祐輔, 柴原義博, 中林成一郎, 稲村直樹, 長船大士, 和田弘太, 欠畑誠治, 香取幸夫, 岡本美孝 スギ花粉症に対する舌下免疫療法 of 1 から 4 シーズン目のアンケート調査. 日本耳鼻咽喉科学会会報 2020;123:469-475
- 13) 北谷栞, 太田伸男, 斎藤雄太郎, 舘田豊, 野口直哉, 山崎宗治, 高梨芳崇, 鈴木貴博, 東海林史, 高橋由紀子, 八木沼裕司, 松谷幸子, 草野佑典, 池田怜吉, 鈴木淳, 角田梨紗子, 野村和弘, 菅原充, 香取幸夫 当科における鼻骨骨折の臨床的な検討. 日本耳鼻咽喉科学会会報 2020;123:1283-1289
- 14) 熊谷 園香, 大場 千夏子, 吉田 祐子, 藤村 聡子, 東海林 史, 太田 伸男 顔面神経麻痺後リハビリテーション「びっくり顔」の有用性の検討. Facial Nerve Research 2020;39:75-76
- 15) 北谷栞, 太田伸男:【スポーツ医学と耳鼻咽喉科】スポーツと耳鼻咽喉科疾患 スポーツと鼻骨・眼窩骨骨折 JOHNS 2020;36 巻 5 号 :615-619
- 16) 太田伸男:【病気とくすり 2020 基礎と実践 Expert's Guide】感覚器・皮膚の病気とくすり 耳鼻咽喉疾患 急性喉頭蓋炎 薬局 2020;71 巻 4 号 : 1683
- 17) 太田伸男:【病気とくすり 2020 基礎と実践 Expert's Guide】感覚器・皮膚の病気とくすり 耳鼻咽喉疾患 中耳炎 薬局 2020;71 巻 4 号:1680
- 18) 太田伸男:【病気とくすり 2020 基礎と実践 Expert's Guide】感覚器・皮膚の病気とくすり 耳鼻咽喉疾患 副鼻腔炎 薬局 2020;71 巻 4 号:1678-1679
- 19) 太田伸男:【病気とくすり 2020 基礎と実践 Expert's Guide】感覚器・皮膚の病気とくすり 耳鼻咽喉疾患 口内炎、咽頭炎、扁桃炎 薬局 2020;71 巻 4 号:1681-1682
- 20) 太田伸男:耳鼻咽喉科診療 QA 術後性上顎嚢胞や副鼻腔ムツレなどには OK-432 の局所注入療法は有効でしょうか? JOHNS

2020;36(9):1200-1202

- 21) 太田伸男:慢性副鼻腔炎治療の新展開-生物学的製剤デュピルマブの登場 生物学的製剤の登場 慢性副鼻腔炎治療におけるデュピルマブの位置づけ 適応となる患者像と副作用. Progress in Medicine 2020;40 巻 7 号:717-721
- 22) 太田伸男:耳鼻咽喉科免疫アレルギー疾患の Up to date. 高崎医学 2020;70 巻 Page33-38
- 23) 太田伸男:鼻アレルギー診療ガイドライン改訂のポイントと最新の話 アレルギー性鼻炎の分類. Progress in Medicine 2020;40 巻 11 号:1125-1127
- 24) 鈴木 貴博, 東海林 史, 太田 伸男: 鼻用硬性内視鏡観察下に口内法で摘出した顎下腺移行部唾石例. 耳鼻咽喉科臨床 2020;113 巻 10 号:602-603

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) 太田伸男: ランチョンセミナー アレルギー性鼻炎診療の Up to date. 第30回日本頭頸部外科学会, 那覇; 2020年1月30日
- 3) 北谷栞, 北谷栞, 太田伸男, 草野佑典, 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免疫療法の効果判定は可能か? 第67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, 盛岡; 2020年7月20日
- 4) 太田伸男: Air Way Web 慢性副鼻腔炎診療の新展開 -その病態とマネージメントの Up to date- 東京; 2020年6月23日
- 5) 太田伸男: 慢性副鼻腔炎診療の新展開 -その病態とマネージメントの Up to date- 南東北3県 Nasal Polyp Meeting 仙台; 2020年8月27日
- 6) 太田伸男: 特別講演 上気道好酸球性炎症の下気道に及ぼす影響 その病態とマネージメント.

- 埼玉喘息アレルギー研究会 浦和：2020年8月29日
- 7) 太田伸男：ランチョンセミナー 慢性副鼻腔炎の病態 Up to date 第38回日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会 横浜；2020年9月15日
- 8) 太田伸男：モーニングセミナー アレルギー性鼻炎診療の Up-to-Date 日本鼻科学会 東京；2020年10月11日
- 9) 太田伸男：：パネルディスカッション アレルギー性鼻炎の EBM 抗原回避. 日本鼻科学会 東京；2020年10月10日
- 10) 河田怜, 野口直哉, 斎藤雄太郎, 館田豊, 鈴木貴博, 東海林史, 北谷栞, 山崎宗治, 太田伸男：上顎洞海綿状血管腫. 第30回日本頭頸部外科学会, 沖縄；2020年1月30日
- 11) 太田伸男, 野口直哉, 斎藤雄太郎, 鈴木貴博, 館田豊, 河田怜, 北谷栞, 山崎宗治, 東海林史：好酸球性副鼻腔炎に合併する喘息に及ぼす内視鏡下鼻副鼻腔手術の効果. 第30回日本頭頸部外科学会, 沖縄；2020年1月30日
- 12) 山崎宗治, 鈴木貴博, 東海林史, 野口直哉, 斎藤雄太郎, 草野佑典, 太田伸男：顔面壊死性軟部組織感染症の1例. 第30回日本頭頸部外科学会, 沖縄；2020年1月30日
- 13) 太田伸男, 草野佑典, 鈴木祐輔, 東海林史, 柴原義博, 草刈千賀志, 鈴木直弘, 稲村直樹, 藤枝重治：好酸球副鼻腔炎に合併する喘息に及ぼす内視鏡下鼻副鼻腔手術の効果とペリオスチン. 第38回日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会, 横浜；2020年2月27日
- 14) 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, 稲村直樹, 藤枝重治：好酸球性中耳炎における eosinophilic extracellular DNA trap cell death (EETosis) -慢性中耳炎との比較-. 第38回日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会, 横浜；2020年2月27日
- 15) 北谷栞, 太田伸男, 草野佑典, 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免疫療法の効果判定は可能か？. 第38回日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会, 横浜；2020年2月27日
- 16) 北谷栞, 太田伸男, 斎藤雄太郎, 野口直哉, 山崎宗治, 鈴木貴博, 東海林史：緊急手術を要した下咽頭異物の1例. 第33回日本口腔・咽頭科学会, 仙台；2020年9月3日
- 17) 鈴木貴博, 東海林史, 野口直哉, 斎藤雄太郎, 太田伸男：鼻用硬性鏡観察下に唾液腺管内視鏡補助下口内法で摘出した顎下腺唾石症例. 第33回日本口腔・咽頭科学会, 仙台；2020年9月3日
- 18) 草野佑典, 北谷栞, 斎藤雄太郎, 鈴木貴博, 太田伸男：HIV感染を伴う舌下型ガマ腫症例に対してOK-432硬化療法を施行した一例. 第33回日本口腔・咽頭科学会, 仙台；2020年9月3日
- 19) 河田怜, 太田伸男, 北谷栞, 草野佑典, 斎藤雄太郎, 野口直哉, 山崎宗治, 東海林史, 鈴木貴博：顎下部から鎖骨上窩にまで進展した顎下型ガマ腫の1例. 第33回日本口腔・咽頭科学会, 仙台；2020年9月3日
- 20) 斎藤雄太郎, 太田伸男, 北谷栞, 野口直哉, 山崎宗治, 鈴木貴博, 東海林史：当科における口蓋扁桃摘出術の術後出血の検討. 第33回日本口腔・咽頭科学会, 仙台；2020年9月3日
- 21) 草野佑典, 湯田厚司, 太田伸男, 鈴木直弘, 東海林史, 柴原義博, 草刈千賀志, 岡本美孝：スギ花粉舌下免疫療法の開始時期に関する検討. 第38回日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会, 横浜；2020年9月15日
- 22) 鈴木祐輔, 倉上和也, 川合唯, 渡邊千尋, 太田伸男, 欠畑誠治：山形県での他科医療機関における舌下免疫療法の現状. 第38回日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会, 横浜；2020年9月15日
- 23) 太田伸男, 草野佑典, 鈴木祐輔, 東海林史, 柴原義博, 草刈千賀志, 鈴木直弘, 稲村直樹, 藤枝重治：好酸球性副鼻腔炎に合併する喘息に及ぼす内視鏡下副鼻腔手術の影響とペリオスチン. 第38回日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会, 横浜；2020年9月15日
- 24) 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 38 回日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会, 横浜;2020 年 9 月 15 日
- 25) 太田伸男, 草野佑典, 鈴木祐輔, 東海林史, 柴原義博, 草刈千賀志, 鈴木直弘, 稲村直樹, 藤枝重治:好酸球性副鼻腔炎に合併する喘息に及ぼす内視鏡下副鼻腔手術の影響とペリオスチン. 第 38 回日本鼻科学会, 東京;2020 年 10 月 15 日
- 26) 北谷栞, 太田伸男, 斎藤雄太郎, 舘田豊, 山崎宗治, 野口直哉, 鈴木貴博, 東海林史, 八木沼裕司:当科における顔面骨骨折の検討. 第 121 回日本耳鼻咽喉科学会, 岡山;2020 年 10 月 7 日
- 27) 山崎宗治, 高梨芳崇, 川瀬哲明, 鈴木淳, 太田伸男:第 VIII 脳神経に対する神経血管圧迫症候群の I 例. 第 121 回日本耳鼻咽喉科学会, 岡山;2020 年 10 月 7 日
- 28) 太田伸男, 斎藤雄太郎, 北谷栞, 舘田豊, 山崎宗治, 野口直哉, 鈴木貴博, 東海林史, 八木沼裕司:耳介血腫に対する OK-432 局所注入療法有効性と作用機序. 第 121 回日本耳鼻咽喉科学会, 岡山;2020 年 10 月 7 日
- 29) 石田雄介, 太田伸男:マウス翼口蓋神経節におけるセロトニン 3 受容体の遺伝子発現について. 第 121 回日本耳鼻咽喉科学会, 岡山;2020 年 10 月 7 日
- 30) Suzuki Y, Abe Y, Kurakami K, Kawai Y, Watanabe C, Nouchi Y, Asano T, Ohta N, Kakehata S. The treatment results of selective resection of the posterior nasal narve for intractable allergic rhinitis. XXVII World Allergy Congress, Kyoto;2020 September 17
- 31) Fujieda S, Matsune S, Takeno S, Ohta N, Asako M, Bachert C, Desrosiers M, Inoue T, Takahashi Y, Fujita H, Ortiz B, Li Y, Amin N, Mannet LP. Impact of eosinophilic status on efficacy of dupilumab in the JESREC subpopulations of phase 3 SINUS-52 study for severe chronic rhinosinusitis with nasal polyyps. XXVII World Allergy Congress, Kyoto;2020 September 17
- 32) 北谷栞, 太田伸男, 斎藤雄太郎, 山崎宗治, 野口直哉, 鈴木貴博, 東海林史, 八木沼裕司:当科における鼻骨骨折の検討. 第 82 回耳鼻咽喉科臨床学会, 京都;2020 年 12 月 25 日
- 33) 鈴木貴博, 東海林史, 野口直哉, 山崎宗治, 太田伸男:頬部に発生した多形型脂肪肉腫の 1 例. 第 82 回耳鼻咽喉科臨床学会, 京都;2020 年 12 月 25 日
- 34) 權太浩市, 高地崇, 舘一史, 太田伸男, 東海林史, 鈴木貴博: サリルマブ投与による IL-6 シグナル系遮断環境下での遊離皮弁術～頻発する動脈攣縮との関連. 第 25 回日本形成外科手術手技学会 浜松; 2020 年 2 月 8 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