

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 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) 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*. 2022;77(1):186-196. doi: 10.1111/all.14906. Epub 2021 Jun 4.
- 2) Ohta N, Shirane S, Fukase S, Kawata R, Sato T, Satani N, Suzuki T. OK-432 Treatment of Ranula Intruding into the Cervical Region. *Clin Pract*. 2022;12(2):215-218. doi: 10.3390/clinpract12020025.
- 3) Tateda Y, Ikeda R, Kakuta R, Ono J, Izuhara K, Ogawa T, Ise K, Shimada H, Murakami K, Murakami K, Nakamura Y, Katori Y, Ohta N. Expression of Periostin in Vocal Fold Polyps. *Tohoku J Exp Med*. 2022; 258(1):55-62. doi: 10.1620/tjem.2022.J055. Epub 2022 Jul 7.
- 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*. 2022 Jul 13;S0385-8146(22)00185-7. doi: 10.1016/j.anl.2022.06.009.
- 5) 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*. 2022 Dec 9;S1323-8930(22)00128-9. doi: 10.1016/j.alit.2022.11.003. Online ahead of print.
- 6) 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*. 2022 Sep 12;S1323-8930(22)00093-4. doi: 10.1016/j.alit.2022.08.006.
- 7) Kitaya S, Ikeda R, Suzuki J, Oshima H, Nomura Y, Kusano Y, Ohta N, Kawase T, Ise K, Murakami K, Nakamura Y, Sasano H, Katori Y. Immunohistochemical localization of d-β-aspartic acid in congenital and acquired middle ear cholesteatoma. *Laryngoscope Investig Otolaryngol*. 2022;7(4):1155-1163. doi: 10.1002/lio2.856. eCollection 2022 Aug.
- 8) 佐藤輝幸, 太田伸男, 湯田厚司, 小川由紀子, 鈴木貴博, 東海林史, 野口直哉, 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 スギ花粉症に対する舌下免疫療法の小児と成人における比較調査. *日本耳鼻咽喉科頭頸部外科学会会報* 2022;125;876-883
- 9) 太田伸男:厄介な花粉症の治療戦略 合併症と重症例の対応・コツと落とし穴. *日本医事新報* 2022;5101;1:22-37
- 10) 鈴木貴博, 太田伸男:CT 典型所見アトラス まずはここを診る! 咽喉頭頸部領域 口腔疾患. 舌がん/ガマ腫/唾石/口腔底膿瘍. *耳鼻咽喉科・頭頸部外科* 2022; (4);1:342-345
- 11) 太田伸男, 白根しおん, 佐藤輝幸;【花粉症診療は変わったか?】鼻アレルギー診療ガイドライン 2020年版のポイント アレルギー性鼻炎の新分類 *JOHNS* 2022;38(1):5-7

- 12) 鈴木貴博, 太田伸男; 結果の読み方がよくわかる! 耳鼻咽喉科検査ガイド V 口腔・咽頭・唾液腺の検査 唾液腺分泌検査. 耳鼻咽喉科・頭頸部外科 2022;94(5):174-177
- 13) 太田伸男;鼻アレルギー診療ガイドライン 2020 COVID-19 感染症下のアレルギー性鼻炎のマネージメント. アレルギー 2022;71(3):186-190

2. 学会報告

(1) 国際学会シンポジウム

- 1) Nobuo Ohta: Educational Seminar Steroid resistant rhinosinusitis. Closs Talk with Basic and Clinics- 18th Japan-Korea Joint Meeting of Otorhinolaryngology - Head and Neck Surgery, 大阪; 2022年4月7日
- 2) Nobuo Ohta: Educational Seminar Eosinophilic chronic rhinosinusitis (ECRS) -updated informations on clinicopathological features and treatment strategy- Diagnosis and Management of ECRS Steroid resistant rhinosinusitis. 4th Japan IndoRhino Makassar conference, Makassar; 2022年8月6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 COVID-19 感染症下の鼻アレルギー診療の Up to date. 第2回日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー感染症学会, 弘前; 2022年4月1日
- 2) 太田伸男: 教育講演 好酸球性副鼻腔炎・中耳炎. 第3回日本喘息学会総会学術大会 名古屋; 2022年7月17日
- 3) 太田伸男: イブニングシンポジウム スギ花粉ダニアレルギー性鼻炎に対する舌下免疫療法 -小児科耳鼻科の視点から-. 舌下免疫療法-up to date-. 第71回日本アレルギー学会 東京; 2022年10月7日
- 4) 太田伸男, 山崎宗治, 佐藤輝幸, 北沢博, 高橋秀肇, 中村豊, 川上民裕, 高梨芳崇, 大野勲: ミニシンポジウム 好酸球中耳炎における eosinophil extracellular DNA trap cell death (EETosis). 第71回日本アレルギー学会 東京; 2022年10月7日
- 5) 太田伸男: ランチョンセミナー 上気道難治性好酸球性炎症の下気道病変に及ぼす影響 -その病態とマネージメント-. 第61回日本鼻科学会, 金沢; 2022年10月13日

ii) 一般演題

- 1) 白根しおん, 野口直哉, 舘田豊, 佐藤輝幸, 東海林史, 太

田伸男: 頭頸部組織における D アミノ酸. 第2回耳鼻咽喉科免疫アレルギー感染症学会, 弘前; 2022年4月15日

- 2) 太田伸男, 深瀬滋, 白根しおん, 野口直哉, 舘田豊, 角田利紗子, 北谷栞, 佐藤輝幸, 東海林史: 耳介血腫に対する OK-432 局所注入療法 臨床効果と作用機序. 第2回耳鼻咽喉科免疫アレルギー感染症学会, 弘前; 2022年4月15日
- 3) 佐藤輝幸, 太田伸男, 湯田厚司, 東海林史, 野口直哉, 鈴木直弘, 草刈千賀志, 柴原義博, 稲村直樹, 香取幸夫, 岡本美孝 スギ花粉症に対する舌下免疫療法の小児と成人における比較調査. 第2回耳鼻咽喉科免疫アレルギー感染症学会, 弘前; 2022年4月15日
- 4) 北谷栞, 太田伸男, 鈴木 淳, 池田 怜吉, 大島 英敏, 野村有理, 草野 佑典, 川瀬 哲明, 香取 幸夫: 先天性真珠腫および後天性真珠腫におけるアスパラギン酸の発現の検討. 第123回日本耳鼻咽喉科頭頸部外科学会, 神戸; 2022年5月25日
- 5) 佐藤輝幸, 鈴木貴博, 野口直哉, 山崎宗治, 舘田豊, 白根しおん, 石田雄介, 太田伸男: 学生臨床実習への Covid-19 の影響. 第123回日本耳鼻咽喉科頭頸部外科学会, 神戸; 2022年5月25日
- 6) 太田伸男, 松谷幸子, 石田雄介, 白根しおん, 野口直哉, 山崎宗治, 佐藤輝幸, 高梨芳崇, 八木沼裕司, 東海林史, 鈴木貴博, 川瀬哲明: 好酸球性中耳炎における eosinophil extracellular DNA trap cell death (EETosis). 第123回日本耳鼻咽喉科頭頸部外科学会, 神戸; 2022年5月25日
- 7) 山崎宗治, 東海林史, 鈴木貴博, 野口直哉, 太田伸男 呼吸障害を呈した小児喉頭嚢胞の1例. 第84回耳鼻咽喉科臨床学会, 広島; 2022年7月8日
- 8) 太田伸男, 佐藤輝幸, 東海林史, 野口直哉, 舘田 豊, 山崎宗治, 鈴木貴博 ガマ腫に対する高濃度 OK-432 局所注入療法. 第84回耳鼻咽喉科臨床学会, 広島; 2022年7月8日
- 9) 鈴木貴博, 野口直哉, 山崎宗治, 佐藤輝幸, 太田伸男 頸部リンパ節腫脹 183 例の検討. 第84回耳鼻咽喉科臨床学会, 広島; 2022年7月8日
- 10) 佐藤輝幸, 鈴木貴博, 野口直哉, 山崎宗治, 舘田 豊, 太田伸男 最近経験した Facelift approach により摘出した

側頸嚢胞の2例. 第84回耳鼻咽喉科臨床学会, 広島;
2022年7月8日

- 11) 白根しおん, 鈴木貴博, 佐藤輝幸, 山崎宗治, 野口直哉, 舘田豊, 安斎奈々子, 太田伸男, 松岡孝幸, 川本俊輔, 大井康平 術後縦隔炎による両側反回神経麻痺の一例. 第70回日本耳鼻咽喉科頭頸部外科学会東北地方部会連合学術講演会, 山形; 2022年7月23日
- 12) 太田伸男, 白根しおん, 野口直哉, 東海林史, 山崎宗治, 鈴木貴博 副咽頭間隙に進展したガン腫に対するOK-432局所注入療法. 第35回日本口腔咽頭科学会, 倉敷; 2022年9月8日
- 13) 白根しおん, 草野佑典, 鈴木貴博, 安齋菜々子, 太田伸男 HIV関連唾液腺疾患の3症例. 第35回日本口腔咽頭科学会, 倉敷; 2022年9月8日
- 14) 山崎宗治, 太田伸男, 川瀬哲明 当科における小児機能性難聴の検討. 第67回日本聴覚医学会, 山形; 2022年10月7日
- 15) 北沢博, 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に紹介された成人食物アレルギー症例の検討. 第71回日本アレルギー学会, 東京; 2022

年10月7日

- 16) 太田伸男, 藤枝重治, Bachert C, Khan AH, Fokkens WJ, Hopkins C, Gevaert P, Han JK, Hellings PW, Lee SE, 竹内まき子, Mshid J, Nash S, Siddiqui S, Jacob-Nara JA, Deniz Y, Rowe PJ 鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎(CRSwNP)におけるデュピルマブの効果発現,維持,および持続性の検討. 第61回日本鼻学会, 金沢; 2022年10月30日
- 17) 太田伸男, 鈴木貴博: 副咽頭間隙に進展したガン腫に対するOK-432局所注入療法. 日本唾液腺学会, 東京; 2022年11月26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