

令和 4 年 4 月 28 日現在

機関番号：15401

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2019～2021

課題番号：19K09846

研究課題名（和文）上気道好酸球性炎症の表現型解析による精密医療の開発

研究課題名（英文）Precision medicine for eosinophilic inflammation in human upper airways based on phenotype analysis

研究代表者

竹野 幸夫（Takeno, Sachio）

広島大学・医系科学研究科（医）・教授

研究者番号：50243556

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,500,000円

研究成果の概要（和文）：上気道好酸球性炎症の表現型解析による精密医療の開発を目的として、一連の研究を遂行した。鼻副鼻腔における一酸化窒素（NO）濃度測定と代謝機構と、局所ステロイドの臨床効果について解析した。NO産生とレドックス制御からみた組織障害機序を、スカベンジャー受容体（SRs）であるLOX-1に注目して遺伝子解析した。日本人におけるNO合成酵素（NOS）の遺伝子多型と、副鼻腔炎表現型（phenotype）と病態型（endotype）との関連性の検討をNOS2のプロモーター領域のCCTTT反復数をもとに解析した。JESREC studyによる診断基準の妥当性について、上下気道病変から統合的に解析した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

「蓄膿症」として呼ばれていた副鼻腔炎も実際は、癌と同じように単一の疾患（表現型）ではないことが明らかになっています。特に「好酸球性副鼻腔炎」という難治ですぐに再発する一群が存在して、患者数も増加しています。本研究では鼻茸を伴い“鼻の喘息”と呼ばれる「好酸球性副鼻腔炎」について、「病態分類に基づいた効率的で有効性の高い治療法を提供する」ことを目的に研究しました。その結果、鼻腔内の一酸化窒素（NO）濃度が、臨床効果の判定に有効なこと。鼻茸の形成には活性酸素を介した組織障害が関与していること。日本人ではNO合成酵素（NOS）の遺伝子多型があり、副鼻腔炎の表現型に関連していること、などがわかりました。

研究成果の概要（英文）：The purposes of the study were to elucidate and establish theoretical evidence for therapeutic application based on precision medicines for eosinophilic inflammation in human upper airways. They include; 1) Prospective analysis of nasal nitric oxide levels in human nasal cavity surface and significant relation with clinical efficacy of intranasal steroids in allergic rhinitis patients. 2) Elucidation of functional roles of scavenger receptors (SRs) involved in the inflammatory processes of the NO-mediated redox mechanisms. Increased tissue expression of Lectin-like oxidized LDL receptor-1 (LOX-1) was associated with disease severity in chronic rhinosinusitis (CRS) with nasal polyps. 3) Nitric oxide synthase-2 (CCTTT)n polymorphism was associated with local gene expression and clinical manifestations in CRS patients. 4) Observational studies were conducted to describe the population of with bronchial asthma (BA) patients. We assessed available clinical outcomes for both BA and CRS.

研究分野：耳鼻咽喉科学

キーワード：慢性副鼻腔炎 好酸球 一酸化窒素（NO） 上下気道 NO合成酵素（NOS） 遺伝子多型 スカベンジャー受容体（SR）

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

わが国では鼻副鼻腔並びに中耳粘膜への好酸球浸潤を著明に伴い、難治・再発性である好酸球性副鼻腔炎 (eosinophilic chronic rhinosinusitis, ECRS) と好酸球性中耳炎 (eosinophilic otitis media, EOM) とが本世紀初頭より増加してきている。好酸球性副鼻腔炎については、我々の施設も参加し、全国多施設共同で疫学症例解析と予後調査を行った結果 (Japanese Epidemiological Survey of Refractory Eosinophilic Chronic Rhinosinusitis Study, JESREC 研究) をもとにして、臨床スコア (JESREC スコア) が作成され、厚生労働省の指定難病 (306) に登録されている。また好酸球性中耳炎に関しても、2011 年に大項目一つと 4 つの小項目からなる独立した診断基準が作成された。そして現在 ECRS と ECRS の両者は上気道の好酸球性炎症に関連した、臨床的に難治性・再発性の one airway, one disease として一元的に理解されている。しかしながら、ECRS あるいは EOM と実地臨床において診断された後に、実際に推奨される治療法 (薬物療法、抗体製薬の適応、手術術式など) あるいは治療を行う上で指標となる客観的バイオマーカーの確立、などに関する統一見解はいまだ得られていない。

好酸球性副鼻腔炎の疫学研究に関して、私たちは平成 22 年度より厚生労働省の難治性疾患克服研究事業の「好酸球性副鼻腔炎の疫学、診断基準作成等に関する研究」、「好酸球性副鼻腔炎の診療ガイドライン作成と実態調査」、などに参加し、難病指定に至るデータの収集と組織学的解析の作成事業などを携わってきた。このような背景のもと今回の研究では、好酸球性副鼻腔炎と中耳炎の難治性・再発性因子について、表現型と基盤病態についての一連の解析を行うとともに、診療ガイドライン作成の臨床データの収集に努めた。これらの研究はとりもなおさず我が国の慢性鼻副鼻腔炎におけるプレジジョン・メディシン (精密医療) の開発に繋がるものと思われる。すなわち、「慢性副鼻腔炎の (確立途上の) 病態分類にフィッティングした、最も効率的で有効性の高い治療法を患者さんに提供する」ことを意味している。

### 2. 研究の目的

バイオマーカー、特に多機能分子である一酸化窒素 (NO) を用いた上気道好酸球性炎症の病態制御機構の解明

精密医療の開発へ向けた難治性上気道好酸球性炎症の解析と EBM に基づいた効果的な治療法の開発。

One tract one disease の観点からみた、下気道病変が上気道好酸球性炎症に及ぼす影響の解析

COVID-19 pandemic の outbreak を受けた鼻副鼻腔炎症病態と SARS-Cov2 受容体発現機序の解析

### 3. 研究の方法

1) 鼻副鼻腔における一酸化窒素 (NO) 濃度測定と NO 産生代謝機構の解析

気道好酸球性炎症の良い指標である鼻腔 NO (nasal NO) の鼻副鼻腔における濃度均衡の変化、点鼻ステロイド (INS) による効果について検討した。

2) レドックス制御からみた副鼻腔炎粘膜における組織障害について、スカベンジャー受容体 (SRs) 特 に LOX-1 と副鼻腔炎重症度を中心とした検討

標的 SRs の遺伝子 (MSR1、SCARB1、LOX-1) 発現、産生と局在を real-time RT-PCR 法、ELISA 法、免疫組織染色にて検討した。また臨床背景と副鼻腔炎重症度との関連性を検討した。さらに活性酸素種 (ROS) 産生による粘膜下炎症細胞の活性化を CD68 陽性マクロファージを指標として検討した。

3) NO 合成酵素 (NOS) の遺伝子多型と副鼻腔炎病態との関連性の検討

NOS isoform と関連サイトカインの発現を RT-PCR 法により検討した。また NOS2 のマイクロサテライトを標的としたプライマーを用いて PCR を行い、PCR 産物をフラグメント解析し、CCTTT 反復数を解析した。

4) ECRS に対する標準術式の確立を目的とした前頭洞病変の処理と下鼻甲介遊離粘膜弁の狭窄予防効果

難治性前頭洞病変に対する単洞化手術と下鼻甲介遊離粘膜弁の臨床効果について、術後の粘膜状態と排泄路の温存性について検討した。

5) 下気道病変、特に重症気管支喘息症例からみた ECRS 病態についての検討

当院呼吸器内科と診療連携し加療中の気管支喘息患者を対象に、抗体製薬の有効性を検討した。同時に喘息 (症状, 呼吸機能) の改善効果と鼻副鼻腔病変の重症度との関連性を評価した。

## 6) 鼻副鼻腔粘膜における SARS-CoV-2 関連受容体の発現と分布の解析

ACE2、TRPMSS2 の遺伝子発現と局在を real-time RT-PCR 法、ELISA 法、蛍光二重免疫組織染色と共焦点レーザー顕微鏡 (LSCM) にて検討した。また臨床背景と副鼻腔炎のエンドタイプ、重症度、Type1・Type2 サイトカイン炎症との関連性を解析した。

## 4. 研究成果

### 1) 鼻腔 NO 濃度勾配の検討

中鼻道 (MM area) と下鼻甲介表面 (IT area) の 2 か所でおこない経時的な変動を検討した。その結果点鼻ステロイド (INS) 投与後 2 カ月で、鼻アレルギー (AR) 症例では IT area で健常者より高値であったものが、2 カ月後には著明に低下したが、MM area においては変化がなかった。

### 2) 鼻副鼻腔における一酸化窒素 (NO) 産生とレドックス制御からみた副鼻腔炎粘膜における組織障害に関する研究

標的 SRs の中でも、LOX-1 遺伝子が対照群に比較して、ECRS の鼻茸・篩骨洞粘膜で有意に発現亢進を認めた。同時に組織中の蛋白レベルでも有意差が存在していた。免疫組織化学染色では、マクロファージのマーカーである CD68 陽性の炎症細胞、並びに血管内皮に LOX-1 発現所見を認めた。また LOX 発現と臨床重症度 (CT スコアなど) には有意な正の相関が見られた。一方で、患者血清中 LOX-1 値は群間で差異を認めなかった。この結果については Ox-LDL が取り込まれることで、内皮細胞機能不全や NO バイオアベイラビリティの低下を引き起こすことが知られている。今回の成果は慢性副鼻腔炎における虚血状態に由来する炎症反応における LOX-1 の機能的役割を示唆しているものと推察される。

### 3) NO 合成酵素 (NOS) の遺伝子多型と関連遺伝子発現、副鼻腔炎表現型 (phenotype) と病態型 (endotype) との関連性の検討

NOS isoform の genotype の相違に対応して、副鼻腔炎症例における mRNA 発現が異なる傾向を認めた。すなわち NOS2 のプロモーター領域における CCTTT 反復数を同定した。反復数 14 回以下を S, 15 回以上を L と定義し、L/L もしくは L/S 群と S/S 群で比較を行った。その結果 Non-ECRS 群と比較して ECRS 群では下鼻甲介における NOS2 発現が有意に上昇していた。また篩骨洞粘膜とポリープにおける NOS2 発現を L 群と S 群で比較したところ、ECRS と AR において相違が認められた。

NOS2 遺伝子多型に関しては、下気道の喘息病態において NOS2 が高いほど FeNO が高いという報告や、S 群よりも L 群のほうが FeNO が高かったという報告、また ECRS は non-ECRS と比較して FeNO が高く、篩骨洞 粘膜の NOS2 が亢進していたという報告がある。これらは NO が好酸球性炎症を反映していると考えられる。今回の検討で、好酸球性炎症と関連している疾患である ECRS と AR において L 群のほうが 有意に NOS2 が発現していたという興味深い結果を得ることができた。このことは、NOS2 遺伝子における CCTTT 反復数は ECRS と喘息の共通の遺伝的危険因子の 1 つであり、NO 濃度自体に加えて好酸球性疾患の診断や分類に役立つ可能性があるかと推察される。

### 4) ECRS に対する標準術式の確立と再発予防目的とした術式の検討

前頭洞病変の処理と下鼻甲介遊離粘膜弁の狭窄予防効果を検討すると同時に、neo-ostium での鼻茸再発の有無と抗体製剤併用による開存性の変化を観察した。graft からの鼻茸再発は認められなかったが neo-ostium の形態と開存性は残存粘膜から発生した鼻茸により変化し、閉塞しうることが判明した。開存度合いを大きくし、ステロイド添加鼻洗浄での管理が有効な場合と有効でない場合があり、後者の場合は抗体製剤の使用で状態の改善が得られることを認めた。

拡大前頭洞手術において neo-ostium の狭窄は癒着形成、傷癒着、骨増生が長期的な狭窄を誘導する因子となるために、これを予防することが良好な鼻腔形態の維持に重要である。また遊離 graft の厚さ自体により狭窄することも報告されており、より良い形態の維持にはこれらの因子を考慮する必要がある。我々が考案した Free IT graft は鼻中隔粘膜と比較し骨膜および軟骨膜が付着しておらず、厚さ 1mm 以下の非常に薄い graft を容易に作成できるため、neo-ostium の形態維持に有効であることが想定される。

### 5) 下気道病変から見た ECRS 病態と抗体製剤の有用性

当院呼吸器内科での投薬実績をもとに、抗 IL-5、IL-5R 抗体製剤と抗 IL-4/13 抗体製剤の有効性の違いについて検討を行った。抗 IL-5 系抗体製剤では組織中好酸球数を著明に減少させる効果が認められたが、重症 ECRS 症例においては無効症例も存在した。また有効性が発揮される場合でも半年程度の時間軸で評価を行う必要例も認められた。これに対して、抗 IL-4/13 抗体製剤では有効性の割合が高く、効果反映までの時間も短縮する傾向が認められた。

One airway one disease の概念の元、上気道と下気道の病態を包括的に俯瞰することにより、ECRS の治療戦略においても気管支喘息への対応が重要であることが想定される。

近年、Type2 炎症あるいは好酸球性炎症を標的とした各種抗体医薬品の臨床応用が進んでいる。

一方で気管支喘息と異なり、ECRS における鼻茸形成とサイズ維持における好酸球浸潤以外の複合的な要因が関与していることと、また症状改善のため機能手術介入（ESS）が重要であることが知られている。しかしながら、各種抗体製薬投与前後の鼻茸組織中における好酸球関連サイトカインの変化についての報告は少ない。今回の検討からも、生物学的製剤の適切な使用と普及には、下気道とは異なったエンドタイプ分類の発展とともに著効例を予測できるバイオマーカーの探索にも重要であると言える。

#### 6) 鼻副鼻腔粘膜における SARS-CoV-2 関連受容体の発現制御の解析

ACE2 と TMPRSS2 の mRNA 発現は、ECRS 群が non-ECRS 患者とコントロール群に比べて有意に低下していた。また両者の発現量には、密な正の相関を認めた。ACE2 は、TNF- $\alpha$  や IL-1 $\beta$  の Th1 由来のサイトカインと有意に正の相関があった。反対に Th2 由来の eotaxin-3、IL-13 の間には負の相関があった。免疫組織学的に ACE2 は上皮層、炎症細胞を主体に発現していた。蛋白レベルでも ACE2 の発現は、non-ECRS 群 > コントロール群 > ECRS 群の順に亢進していた。また線毛上皮細胞において ACE2 と TMPRSS2 の共発現が観察された。

鼻副鼻腔におけるウイルスの感染・侵入と複製を可能にする宿主細胞の同定と機能解析は、その感染予防対策に不可欠なテーマである。SARS-CoV-2 はエンベロープウイルスであるため、その放出に細胞溶解を必要としない。従って臨床症状を伴わない初期段階で鼻粘膜細胞が有する既存の分泌経路を利用している可能性がある。これらの事象は同時に NO による生理的防御機構の構築と局所治療の標的とする早期介入の理論的根拠となりうると考えられる。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計15件（うち査読付論文 11件 / うち国際共著 1件 / うちオープンアクセス 7件）

1. 著者名 Kawasumi T, Takeno S, Nishimura M, Ishino T, Ueda T, Hamamoto T, Takemoto K, Horibe Y.	4. 巻 135
2. 論文標題 Differential expression of angiotensin-converting enzyme-2 in human paranasal sinus mucosa in patients with chronic rhinosinusitis.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Laryngol Otol	6. 最初と最後の頁 773-778
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1017/S0022215121001225.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する
1. 著者名 Ogawa Y, Kunimoto M, Takeno S, Sonoyama T, Ishino T, Hamamoto T, Ueda T.	4. 巻 7
2. 論文標題 Pneumococcal conjugate vaccines reduce myringotomy with tympanostomy tube insertion in young children in Japan.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Laryngoscope Investig Otolaryngol	6. 最初と最後の頁 259-265
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/lio2.710.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Takemoto, Kota; Takeno, Sachio; Ishino, Takashi; Ueda, Tsutomu; Hamamoto, Takao; Horibe, Yuichiro; Takahara, Daisuke; Kawasumi, Tomohiro.	4. 巻 -
2. 論文標題 Nitric oxide synthase-2 (CCTTT)n polymorphism is associated with local gene expression and clinical manifestations in patients with chronic rhinosinusitis.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 EUROPEAN JOURNAL OF INFLAMMATION	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1177/20587392211052948	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Kawasumi T, Takeno S, Ishino T, Ueda T, Hamamoto T, Takemoto K, Horibe Y, Takashi O	4. 巻 -
2. 論文標題 Co-Expression and Localization of Angiotensin-Converting Enzyme-2 (ACE2) and the Transmembrane Serine Protease 2 (TMPRSS2) in Paranasal Ciliated Epithelium of Patients with Chronic Rhinosinusitis.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Am J Rhinol Allergy	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1177/19458924211059639.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Nishida M, Takeno S, Takemoto K, Takahara D, Hamamoto T, Ishino T, Kawasumi T	4. 巻 10
2. 論文標題 Increased Tissue Expression of Lectin-Like Oxidized LDL Receptor-1 (LOX-1) Is Associated with Disease Severity in Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Diagnostics	6. 最初と最後の頁 246
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/diagnostics10040246	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 堀部裕一郎、竹野幸夫	4. 巻 241
2. 論文標題 鼻腔生理とはなづまりの病態	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Monthly Book ENTONI	6. 最初と最後の頁 1-8
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 竹本浩太, 西田 学, 築家伸幸, 石野岳志, 竹野幸夫	4. 巻 38
2. 論文標題 誘導型一酸化窒素合成酵素 (NOS2) の遺伝子多型と副鼻腔炎・アレルギー性鼻炎との関連性について.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 耳鼻免疫アレルギー (JJIAO)	6. 最初と最後の頁 149-150
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 竹野幸夫、川住知弘	4. 巻 40
2. 論文標題 慢性副鼻腔炎overview - その現状とデュピルマブ登場の意義 -	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Prog Med	6. 最初と最後の頁 673-678
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 伊藤 周、堀部裕一郎、竹野幸夫、高原大輔、竹本浩太、佐々木淳、河野崇志、樽谷貴之、石野岳志、濱本隆夫、上田 勉、川住知弘、西田 学、園山 徹	4. 巻 113
2. 論文標題 広島におけるスギ・ヒノキ花粉の飛散状況と患者の抗原感作の経年的変化 過去23年間の解析結果	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 耳鼻臨床	6. 最初と最後の頁 481-486
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 隅田良介、堀部裕一郎、竹野幸夫、小田尊志、川住知弘、竹本浩太、西田 学、石野岳志	4. 巻 73
2. 論文標題 ベンラリズマブ投与中に内視鏡下副鼻腔手術を施行した重症好酸球性副鼻腔炎例。	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 広島医学	6. 最初と最後の頁 482-486
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Takahara Daisuke, Kono Takashi, Takeno Sachio, Ishino Takashi, Hamamoto Takao, Kubota Kazunori, Ueda Tsutomu	4. 巻 46
2. 論文標題 Nasal nitric oxide in the inferior turbinate surface decreases with intranasal steroids in allergic rhinitis: A prospective study	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Auris Nasus Larynx	6. 最初と最後の頁 507 ~ 512
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.anl.2018.11.005	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 竹本浩太、竹野幸夫、大谷厚子、高原大輔、西田 学、石野岳志	4. 巻 37
2. 論文標題 一酸化窒素 (NO) の産生・代謝機構からみた鼻副鼻腔炎症。	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 耳鼻免疫アレルギー (JJIAO)	6. 最初と最後の頁 233-239
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 西田 学、竹野幸夫	4. 巻 36
2. 論文標題 酸化ストレスと気道炎症。	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 JOHNS	6. 最初と最後の頁 301-305
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 石野岳志、川住知広、高原大輔、西田学、園山徹、竹本浩太、河野崇志、樽谷貴之、濱本隆夫、上田勉、竹野幸夫	4. 巻 123
2. 論文標題 拡大前頭洞手術における遊離下鼻甲介粘膜graftとシリコンシート留置の有用性。	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 日本耳鼻咽喉科学会会報	6. 最初と最後の頁 145-151
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Nishida M, Takeno S, Takemoto K, Takahara D, Hamamoto T, Ishino T, Kawasumi T	4. 巻 10
2. 論文標題 Increased Tissue Expression of Lectin-Like Oxidized LDL Receptor-1 (LOX-1) Is Associated with Disease Severity in Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Diagnostics (Basel).	6. 最初と最後の頁 E246
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/diagnostics10040246	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計23件 (うち招待講演 6件 / うち国際学会 2件)

1. 発表者名 竹野幸夫、藤枝重治、A.T. Peters, Z. M. Solar, R. C. Kern, E. Heffler, J. F. Masper, L. Crampette, A. P. Lane, 井上知之、藤田浩之、H. Zhang, S. Nash, A. H. Khan, S. Siddiqui, J. A. Jacob-Nara, P. J. Rowe, Y. Deniz
2. 発表標題 鼻茸を伴う慢性鼻副鼻腔炎における患者報告による味覚と嗅覚に対するDupilumabの効果 (SINUS-24/52)
3. 学会等名 第60回日本鼻科学会
4. 発表年 2021年



1. 発表者名 竹野幸夫
2. 発表標題 シンポジウム「鼻副鼻腔疾患から見たNOの多機能性」
3. 学会等名 第21回日本NO学会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 小田 尊志，竹野 幸夫，竹本 浩太，西田 学，築家 伸幸，石野 岳志
2. 発表標題 当科における生物学的製剤（Benralizumab および Dupilumab）の臨床経験。
3. 学会等名 第 1 回日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー感染症学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 前田文彬、石川知慧、堀部裕一郎、石野岳志、竹野幸夫
2. 発表標題 広島におけるスギ・ヒノキ花粉や、ハウスダスト・ダニの重複感作例の経年的変化について。
3. 学会等名 第46会日耳鼻中国四国連合学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 小田尊志，石野岳志，岩本博志，高原大輔，堀部裕一郎，竹本浩太，西田学，竹野幸夫，服部登
2. 発表標題 当院における好酸球性副鼻腔炎を合併した重症喘息症例に対する生物学的製剤の有効性についての検討
3. 学会等名 第60回日本鼻科学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 前田文彬、竹野幸夫、堀部裕一郎
2. 発表標題 広島県におけるアレルギー重複感作例の増加とダニとハウスダスト抗原感作の低年齢化について。
3. 学会等名 第4回日本アレルギー学会中国・四国地方会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 小田 尊志, 竹本 浩太, 西田 学, 築家 伸幸, 竹野 幸夫
2. 発表標題 ECRS を合併した重症喘息症例に対するベンラリズムブの有効性についての検討。
3. 学会等名 第2回耳鼻咽喉科免疫アレルギー感染症学会。
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Takashi Ishino*, Daisuke Takahara, Yuichiro Horibe, Kota Takemoto, Manabu Nishida, Takashi Oda, Sachio Takeno.
2. 発表標題 Combination flap technique for choanal atresia.
3. 学会等名 the 20th Asian Research Symposium in Rhinology (ARSR) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 竹野幸夫
2. 発表標題 シンポジウム 「副鼻腔炎治療のEBM：鼻洗浄、ネブライザー」
3. 学会等名 第59回 日本鼻科学会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 竹野幸夫
2. 発表標題 好酸球性上気道炎の診断と治療「好酸球性副鼻腔炎」
3. 学会等名 第1回 日本耳鼻咽喉科学会秋季大会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 竹野幸夫
2. 発表標題 鼻腔生理とスギ・ヒノキ花粉症
3. 学会等名 第3回日本アレルギー学会中国・四国地方会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 竹野幸夫
2. 発表標題 耳鼻科医からみたOne Airway One Disease
3. 学会等名 Total Airway Inflammation Management summit in HIROSHIMA（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 石野岳志
2. 発表標題 バイオ製剤のbench-to-bedside
3. 学会等名 第59回 日本鼻科学会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 高原大輔、竹野幸夫、石野岳志、竹本浩太、川住知弘、堀部裕一郎、上田 勉
2. 発表標題 重症アレルギー性鼻炎に対する内視鏡下での後鼻神経切断におけるAPLNの管理。
3. 学会等名 第59回日本鼻科学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 高原大輔、竹野幸夫、上田 勉、石野岳志、濱本隆夫、樽谷貴之、河野崇志、堀部裕一郎、園山 徹
2. 発表標題 後鼻神経切断術の術後成績とaccessory posterolateral nerves (APLN) の機能的役割。
3. 学会等名 第82回耳鼻臨床学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 小田尊志、竹野幸夫、竹本浩太、西田 学、築家伸幸、石野岳志
2. 発表標題 Benralizumab 投与前後における鼻茸の組織学的変化
3. 学会等名 第38回耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 竹本浩太、西田 学、築家伸幸、竹野幸夫
2. 発表標題 誘導型一酸化窒素合成酵素 (NOS2) の遺伝子多型と副鼻腔炎との関連性について。
3. 学会等名 第38回耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Kawasumi T, Ishino T, Takahara D, Nishida M, Horibe Y, Takeno S.
2. 発表標題 Free mucosal grafting of the inferior turbinate facilitates drainage pathways after extended frontal sinus surgeries.
3. 学会等名 15th Japan-Taiwan Conference on Otolaryngology-Head and Neck Surgery (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 堀部裕一郎, 竹野幸夫, 石野岳志, 樽谷貴之, 河野崇志, 佐々木淳, 高原大輔
2. 発表標題 広島県におけるスギ・ヒノキ花粉の飛散状況の変化と, アレルギ-疾患患者の感作の時代変化。
3. 学会等名 第58回日本鼻科学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 石野岳志, 西田学, 竹本浩太, 高原大輔, 堀部裕一郎, 竹野幸夫
2. 発表標題 Transglutaminase isoformと慢性副鼻腔炎との関連性。
3. 学会等名 第58回日本鼻科学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 高原大輔, 國本 優, 石野岳志, 竹野幸夫
2. 発表標題 アレルギー性鼻炎患者への点鼻ステロイド治療に対する効果判定としての鼻腔NOの有用性。
3. 学会等名 第58回日本鼻科学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 石野岳志 高原大輔、竹野幸夫
2. 発表標題 慢性副鼻腔炎鼻茸組織におけるトランスグルタミナーゼの発現と好酸球数との関連性について。
3. 学会等名 第68回日本アレルギー学会学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 川住知弘、石野岳志、竹野幸夫
2. 発表標題 拡大前頭洞手術における遊離下鼻甲粘膜弁の有用性について。
3. 学会等名 第120回日本耳鼻咽喉科学会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計2件

1. 著者名 竹野幸夫	4. 発行年 2022年
2. 出版社 医学書院	5. 総ページ数 2
3. 書名 第7章 鼻の発生・解剖・生理。標準耳鼻咽喉科・頭頸部外科学	

1. 著者名 竹野幸夫、平位知久	4. 発行年 2022年
2. 出版社 医学書院	5. 総ページ数 3
3. 書名 第10章 鼻副鼻腔の主要疾患、良性腫瘍。	

〔産業財産権〕

〔その他〕

研究紹介 広島大学大学院耳鼻咽喉科学・頭頸部外科学  
<https://home.hiroshima-u.ac.jp/jibika/research/index.html>

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	石野 岳志  (Ishino Takashi)  (80363068)	広島大学・病院(医)・講師    (15401)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------