

令和 6 年 6 月 4 日現在

機関番号：31305

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K09563

研究課題名（和文）難治性好酸球炎症における新しいプログラム細胞死を標的とした治療法の開発

研究課題名（英文）The study of New cell death in eosinophilic inflammation

研究代表者

太田 伸男（Ohta, Nobuo）

東北医科薬科大学・医学部・教授

研究者番号：20282212

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,100,000円

研究成果の概要（和文）：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。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。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。

研究成果の学術的意義や社会的意義

EETosis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。EETosis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。

研究成果の概要（英文）：In EOM, EETosis-derived DNA traps/cytolytic Eo are common feature and major structural components within the middle ear effusions. These findings may allow us to speculate that excess formation of extracellular DNA traps might contribute to the increased viscosity of the middle ear effusions and potential therapeutic target.

研究分野：耳鼻咽喉科

キーワード：好酸球性副鼻腔炎 好酸球性中耳炎 EETOSIS DNA traps ペリオスチン

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

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。

### 2. 研究の目的

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。

### 3. 研究の方法

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。

### 4. 研究成果

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 µg/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。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。

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。

### 5. 主な発表論文等

#### 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-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 菜, 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 and 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) 舘田 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: 上顎洞血瘤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) 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 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, 舘田豊, 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 副鼻腔血瘤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

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Sato T, Ohta N, et al	4. 巻 72
2. 論文標題 Periostin is an aggravating factor and predictive biomarker of eosinophilic chronic rhinosinusitis.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Allergology International	6. 最初と最後の頁 161-168
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.alit.2022.08.006. Epub 2022 Sep 13.	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 Izuhara K, Fujieda S, Ohta N	4. 巻 30
2. 論文標題 The functional role and the clinical application of periostin in chronic rhinosinusitis	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Expert Rev Clin Immunol	6. 最初と最後の頁 1 - 10
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1080/1744666X.2023.2192928.	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 Kawakami K, Miyasaka T, Ohno I, Ohta N, et al.	4. 巻 25
2. 論文標題 Altered Immune Regulation of Dendritic Cells and Enhanced Cytokine Production of T Cells in the Pathogenesis of Eosinophilic Chronic Rhinosinusitis.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Int Arch Allergy Immuno	6. 最初と最後の頁 1-11
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1159/000512591.	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 Fujieda, matsune, Takeno, Ohta, et al	4. 巻 77
2. 論文標題 Dupilumab efficacy in chronic rhinosinusitis with nasal polyps from SINUS-52 is unaffected by eosinophilic status.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Allergy.	6. 最初と最後の頁 186-196
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/all.14906.	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 該当する

1. 著者名 Kitaya s, Ohta N, et al	4. 巻 1
2. 論文標題 Serum Concentrations of Antigen-Specific IgG4 in Patients with Japanese Cedar Pollinosis.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Allergies	6. 最初と最後の頁 140-149
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/allergies1030013	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2件(うち招待講演 2件/うち国際学会 0件)

1. 発表者名 太田伸男, 山崎宗治, 佐藤輝幸, 北沢博, 他
2. 発表標題 好酸球中耳炎におけるeosinophil extracellular DNA trap cell death (EETosis).
3. 学会等名 第71回日本アレルギー学会(招待講演)
4. 発表年 2022年~2023年

1. 発表者名 太田伸男
2. 発表標題 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-
3. 学会等名 第61回日本鼻科学会(招待講演)
4. 発表年 2022年~2023年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

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	太田 裕子  (Ohta Yuko)  (40442016)	羽陽学園短期大学・幼児教育科・非常勤講師    (41504)	

6. 研究組織（つづき）

	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	佐藤 輝幸  (Sato Teruyuki)  (30400493)	東北医科薬科大学・医学部・講師    (31305)	

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