

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成25年6月1日現在

機関番号：32651

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2010～2012

課題番号：22591904

研究課題名（和文） 空中浮遊微生物（真菌、黄色ブドウ球菌）による好酸球性副鼻腔炎の発症とその病態解明

 研究課題名（英文） Elucidation of the pathogenesis and the onset of eosinophilic rhinosinusitis by airborne microorganisms (fungi, *Staphylococcus aureus*)

研究代表者

松脇 由典 (MATSUWAKI YOSHINORI)

東京慈恵会医科大学・医学部・耳鼻咽喉科

研究者番号：60287290

研究成果の概要（和文）：

本研究で、副鼻腔粘膜（鼻茸）局所における総・特異的 IgE の産生亢進は、好酸球性鼻副鼻腔炎（ECRS）において認め、それらは有意に局所 ECP 量と相関しており（真菌>ダニ>SE）、好酸球炎症を誘導している可能性が示唆された。

また真菌アルテルナリアが分泌するアスパルテートプロテアーゼはヒト気道上皮細胞に対し PAR-2 を介して刺激し、細胞内カルシウムの上昇およびサイトカイン産生を誘導することを明らかにした。

さらに ECRS の上皮および局所浸潤した好酸球では PAR-2 の発現が上昇していることを明らかにした。

研究成果の概要（英文）：

In our clinical study, we found that local total IgE and antigen (fungi, mites and SEs)-specific IgEs in nasal polyps are related to local eosinophilic inflammation of CRSwNP and AFRS.

In our vitro study, we also found that Aspartate proteases from *Alternaria* induce cytokine production and calcium response in airway epithelium that is mediated through PAR-2..

Furthermore, we also found that both the epithelium and the infiltrating eosinophils in the ECRS showed significant upregulation of the expression of PAR-2.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1,300,000	390,000	1,690,000
2011年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2012年度	1,100,000	330,000	1,430,000
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・耳鼻咽喉科学

キーワード：鼻副鼻腔炎，好酸球，真菌，スーパー抗原，好酸球性鼻副鼻腔炎，アレルギー性真菌性鼻副鼻腔炎

## 1. 研究開始当初の背景

(1) マクロライド少量長期投与と内視鏡下鼻内手術の導入により慢性化膿性副鼻腔炎の治療成績は飛躍的に向上した一方、副鼻腔炎の中にはこれらの治療を行っても、ポリープの再発を繰り返す難治性副鼻腔炎が増えてきている (Matsuwaki Y. *Int Arch Allergy Immunol* 2008;146:77-81)。

これら難治性副鼻腔炎はアスピリン喘息や非アトピー型喘息を合併していることが多く、副鼻腔粘膜や鼻茸組織中に多数の好酸球有意な炎症性細胞浸潤を認め、洞内にも粘稠・ニカワ状の好酸球性ムチンが貯留しているのが特徴である。我々は、副鼻腔粘膜に著明に活性好酸球が浸潤した副鼻腔炎を好酸球性副鼻腔炎 (Eosinophilic rhinosinusitis) と呼称することを提案した (耳展 2001 44:195-201)。副鼻腔粘膜に著明に好酸球が浸潤する原因として、真菌やスーパー抗原の関与が指摘されているが依然不明な点が多い。

(2) 好酸球性鼻副鼻腔炎における真菌の関与 (現在までの研究成果)

Ponikau らは、慢性副鼻腔炎に対し、アンフォテリシン B (AMPH-B) による鼻洗浄を 6 ヶ月間行う二重盲検比較試験を行い、AMPH-B 群ではプラセボ群に比較して有意に好酸球炎症 (鼻汁中の EDN, IL-5) を抑制し、その結果 CT 所見 (上顎洞陰影)、内視鏡所見を有意に改善したと報告している。つまり抗真菌剤の局所投与で鼻副鼻腔内の真菌を減少 (抗原除去) させることにより、好酸球炎症の改善と伴に慢性副鼻腔炎の臨床所見の軽減につながっており、真菌が好酸球性副鼻腔炎の病態に関与している根拠の一つとした (Ponikau JU. *JACI* 2005;115:125-31)。これまでに我々は真菌が免疫細胞や気道上皮細胞に対し直接に作用し、好酸球を中心としたアレルギー炎症を惹起するメカニズムの一部を証明した。真菌 *Alternaria* は慢性副鼻腔炎患者の末梢血単核球 (PBMC) に対し有意に IL-5, IL-13, IFN $\gamma$  の産生を誘導するが、正常者の PBMC に対してはこれらの反応は認められなかった (Shin SH. *JACI* 2004)。また *Alternaria* はヒト分離好酸球に対しても活性化および脱顆粒を直接誘導することを証明した (Matsuwaki Y. *J Immunol* 2005;175:5439-47.)。さらに *Alternaria* が分泌する Aspartate protease がこの自然免疫反応の起因为物質であることを突き止め、好酸球、気道上皮細胞表面に発現する Protease-Activated Receptor-2 (PAR-2) を介して免疫反応が惹起されていることを明らかにした (Matsuwaki Y, et al. *J Immunol* 2009;183:6708-6716)。これまでのプレリミナリーな検討であるが、好酸球性鼻副鼻腔炎患者の副鼻腔上皮細胞および局所

に浸潤した好酸球において有意に PAR-2、PAR-3 の発現が増強され、その病態とくに好酸球浸潤に関与している可能性が考えられている。このように真菌が慢性副鼻腔炎の発症に関わっていることは明らかであるが、正常者の鼻副鼻腔中にも同様に真菌は存在する (Ponikau JU. *Mayo Clin Proc* 1999;74:877-84)。慢性副鼻腔炎患者だけが真菌に反応するメカニズムは未だ不明な点が多い。

(3) 好酸球性鼻副鼻腔炎における黄色ブドウ球菌由来スーパー抗原 (Staphylococcus aureus enterotoxine, SEA, SEB) の関与

好酸球浸潤の高度な鼻茸を有する症例の 50% では罹患副鼻腔粘膜において SEA, SEB に対する特異的 IgE 抗体が証明され (Bachert C. *JACI* 2001;107:607-614)、SEA, SEB 自体が検出できた例では、検出できなかった症例に比して好酸球浸潤が高い傾向にあるとの報告がある (Seiberling KA. *Laryngoscope* 2005;115:1580-1585)。SEB により TCR 上の V $\beta$  鎖を非特異的に活性化した結果、IL-4, IL-5, IL-13 などの Th2 サイトカインの産生が誘導され、好酸球浸潤が引き起こされるとの報告もある。以上のことから黄色ブドウ球菌由来のスーパー抗原も、好酸球性鼻副鼻腔炎の発症メカニズムあるいは少なくとも増悪因子の一つであると考えられる。しかしその局所抗体量や真菌に対する特異的 IgE 抗体量との比較、さらに鼻茸中の炎症性マーカーとの比較検討はこれまでにない。また SEA・SEB に対するヒト好酸球の活性化・脱顆粒に関する報告はない。

(4) 慢性鼻副鼻腔炎は罹患率・医療費とも増加の傾向にある。またその中で特に難治性とされる好酸球性鼻副鼻腔炎における病態に関してはいまだ不明な点が多い。現在米国 FDA は慢性副鼻腔炎に対する治療薬および治療法を未だ一つも認めておらず、病態の解明とともに安全で効果的な治療の確立が求められている。本研究は慢性副鼻腔炎 (とくに好酸球性鼻副鼻腔炎) に対し、真菌、真菌由来抗原、黄色ブドウ球菌、スーパー抗原を target とした新たな治療戦略 (抗プロテアーゼ療法等) の可能性を示唆する研究であり、今後の新しい慢性副鼻腔炎治療になりうる可能性を担った研究テーマであると考えている。

## 2. 研究の目的

仮説「真菌由来抗原と黄色ブドウ球菌由来スーパー抗原は好酸球性副鼻腔炎の病態に関与し、好酸球炎症の誘導に寄与している。」を証明するべく研究を進める。

具体的には、(1) 真菌抗原とスーパー抗原に対する生体側の局所反応に関する検討 (in vivo) と (2) 真菌あるいはスーパー抗原による好酸球活性化のメカニズムの検討 (in

vitro) の二つの実験系に分けて研究を進める。

### 3. 研究の方法

(1) 鼻茸中の真菌および黄色ブドウ球菌由来エンテロトキシン特異的 IgE 抗体の役割  
①対象；非好酸球性鼻副鼻腔炎 (NECRS) 13名、好酸球性鼻副鼻腔炎 (ECSR) 14名、アレルギー性真菌性副鼻腔炎 (AFRS) 8名、正常コントロール (慢性副鼻腔炎・アレルギー性鼻炎を合併しない下垂体腺腫あるいはラトケ嚢胞症例で、鼻内下垂体手術を施行した症例) 7名。

②方法；手術時に鼻茸あるいは副鼻腔粘膜を採取し総重量を測定した後、すり潰し抽出液を採取し総量を測定。抽出液を小分けにして-40℃以下で保存。後に一括に抽出液中の ECP, total IgE, とアルテルナリア, アスペルギルス, クラドスポリウム, カンジダ, ペニシリウム, SEA, SEB, ヤケヒョウヒダニ, コナヒョウヒダニ, スギ, ブタクサに対する特異的 IgE 量を ELISA にて測定した。5) 病態の違いによるこれら結果の比較 (Kruskal-Wallis test, Steel-Dwass test) をおこなった。ECP との相関を Spearman 's rank correlation coefficient (SPSS16.0) にて検討した。いずれも  $p < 0.05$  にて有意判定をおこなった。

(2) 真菌 *Alternaria* によるヒト気道上皮細胞のサイトカイン・ケモカイン産生および細胞内カルシウムシグナルのメカニズムについて

①気道上皮細胞は、ATCC より BEAS-2B および Calu-3 を購入し使用した。

②刺激には真菌 *Alternaria culture extract* (Greer Lab, USA) を使用し GM-CSF, IL-5, IL-6, IL-8, eotaxin, eotaxin-2 産生および細胞内カルシウム濃度 ( $[Ca^{2+}]_i$ ) の変化について検討した。

(3) 真菌由来糖鎖分解酵素 Xylanase は Protease Activated Receptor-2 を介しヒト分離好酸球の活性化および脱顆粒を誘導するか

①ヒト分離好酸球は、正常ボランティアの末梢血中より CD16 microbeads negative selection 法にて分離した。

②刺激には以下各種真菌由来の xylanase (*Trichoderma viride* Xylanase (SIGMA)、*Thermomyces lanuginosus* Xylanase (SIGMA)、*Aspergillus niger* Xylanase (Megazyme)、*Trichoderma longibrachiatum* Xylanase (Megazyme)) を用いた。これら刺激物にて分離好酸球を刺激し、4時間後の上清を採取し、EDN 濃度を RIA 法にて計測し、脱顆粒のマーカーとした。

③顆粒球における脱顆粒のマーカーとして CD63, 活性化のマーカーとして CD11b が知られている。*Trichoderma viride* Xylanase とポジティブコントロールとして PAF を用い、分離好酸球を刺激し、CD63, CD11b の表面発現を FACS にて検討した。

④Xylanase による好酸球活性化のメカニズムを明らかにするために、カルシウムのキレート剤である EGTA, Xylanase の抑制剤として知られる ATBI (alkalo-thermophilic *Bacillus inhibitor*)、Xylanase の対象糖鎖である Xylan, その他の糖鎖である N-acetyl-d-glucosaminidase, Penta-N-acetylchitopentase 等を前処置することによる抑制実験を行った。

⑤Xylanase が好酸球を活性化するメカニズムに Protease-Activated Receptor-2 (PAR-2) が関与しているかどうかを検討するために、PAR-2 に対するポリクロナール抗体を用いた Western blot 法による検討を行った。

⑥PAR-2 の代表的な刺激酵素である Trypsin に対する脱感作実験を行った。好酸球が脱顆粒しない濃度 (100ug/ml) の *Trichoderma viride* Xylanase を先に反応させ、10分後に Trypsin, PAF, PMA もしくは medium を加え好酸球を刺激した。

⑦統計解析には SPSS 16.0 を使用し、独立した群間の比較には One-factor ANOVA, Tukey's honestly significant difference test にて検討した。 $p < 0.05$  にて有意差の判定をおこなった。

(4) 慢性鼻副鼻腔炎における protease-activated receptors (PARs) の発現について

①慢性鼻副鼻腔炎に対して手術を行った患者を対象に喘息合併の有無によって患者を4群に分け、PAR-1, -2, -3, -4 に対して免疫染色を行いさらに ECP, elastase に対して免疫二重染色を行った。気道上皮と粘膜下炎症性細胞における PARs の発現の違いを比較検討した。

### 4. 研究成果

(1) 鼻茸中の真菌および黄色ブドウ球菌由来エンテロトキシン特異的 IgE 抗体の役割

①副鼻腔粘膜局所における真菌 (アルテルナリア, アスペルギルス, クラドスポリウム, カンジダ, ペニシリウム), 黄色ブドウ球菌エンテロトキシン (SEA, SEB), ダニ (ヤケヒョウヒダニ, コナヒョウヒダニ) 特異的 IgE および総 IgE の産生亢進は、AFRS のみならず ECSR においても認め、好酸球炎症を誘導している可能性が示唆された。好酸球性鼻副鼻腔炎は血清中 IgE の検討から当初より病態にあまり関与しないことが予測されていた。

今回の我々の結果からも好酸球性鼻副鼻腔炎の血清総 IgE 値は、正常、非好酸球性鼻副鼻腔炎とは有意な差は認められなかった。

一方局所総 IgE 量 (IU/polyp 1g) は、AFRS, 好酸球性鼻副鼻腔炎の順に高値を示し、他の2群と比較してそれぞれ有意差が認められた。つまり好酸球性鼻副鼻腔炎

図1 血清中総 Ig E

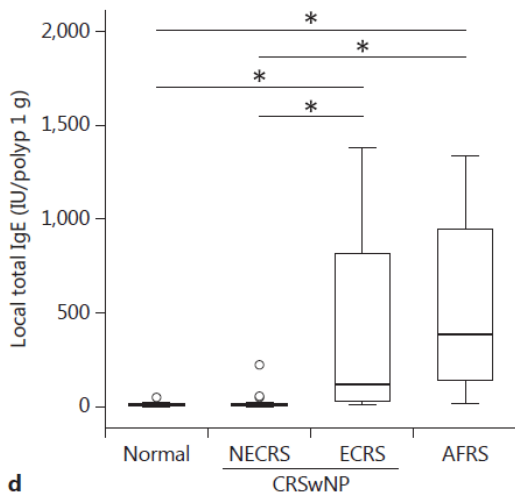
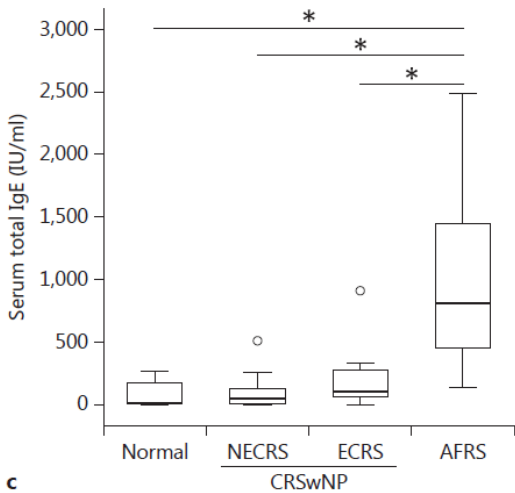


図2 局所鼻茸中総 IgE 量 (IU/polyp 1g)



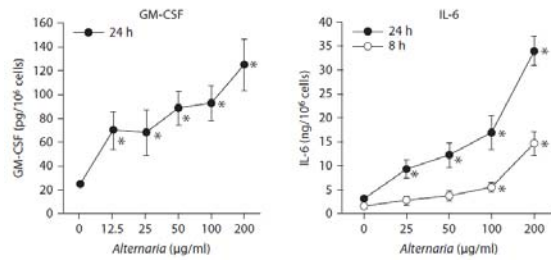
においては局所にのみ IgE 量の有意な上昇が認め、これが好酸球炎症に関与している可能性が示唆された。

局所における抗原特異的 IgE の検討では、これまで SEB, SEA に対する局所の IgE が好酸球炎症に関与していることが指摘されてきたが、それらよりも真菌類に対する局所 IgE 量の方がより強く好酸球炎症に関与していることが示された。以上のことより、カンジダ、アスペルギルス、ペニシリウム、アルテルナリアをはじめとする真菌と黄色ブドウ球菌由来スーパー抗原 SEB, SEA, ダニ抗原は AFRS, 好酸球性鼻副鼻腔炎の病態に関与し、好酸球炎症の誘導に寄与している可能性が示唆された。

(2) 真菌 *Alternaria* によるヒト気道上皮細胞のサイトカイン・ケモカイン産生および細胞内カルシウムシグナルのメカニズムについて

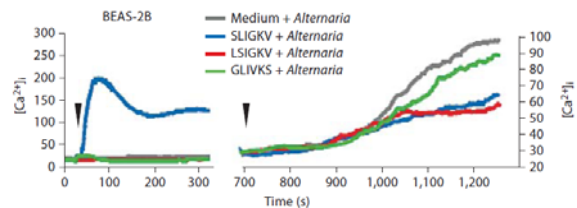
① *Alternaria* が分泌する Aspartate

図3 気道上皮細胞の GM-CSF, IL-6 産生



protease が PAR-2 を介してヒト気道上皮細胞に対し GM-CSF, IL-6, IL-8 産生を誘導し、好酸球炎症を増悪させる一因を担っている可能性が示唆された。好酸球に対する反応も含めて考えると Aspartate protease あるいは PAR-2 を target とした新たな治療戦略の可能性が示唆された。

図4 PAR-2 agonist (SLIGKV), antagonist (LSIGKV) にゆる減感作



(3) 真菌由来糖鎖分解酵素 Xylanase は Protease Activated Receptor-2 を介しヒト分離好酸球の活性化および脱顆粒を誘導する

①今回我々は喘息をはじめとするアレルギー疾患において重要なエフェクター細胞の一つである好酸球に対し、真菌由来の xylanase が活性化および脱顆粒を Protease-Activated Receptor-2 を介して直接誘導すること明らかにした。喘息をはじめとするアレルギー疾患の発症や増悪に、真菌由来 xylanase に対する好酸球の自然免疫反応が関与している可能性が示唆された。

②今回用いた4種類の xylanase すべてに対してヒト分離好酸球は有意差をもって EDN を上清中に誘導した。とくに *Trichoderma viride* Xylanase と *Aspergillus niger* Xylanase に対しては良い反応を示した。

③ *Trichoderma viride* Xylanase は好酸球上の CD63, CD11b を有意差をもって誘導した。以上の結果から Xylanase はヒト分離好酸球に対し直接脱顆粒を誘導し、活性化していることが明らかとなった。

④ EGTA により培養液を前処置することによ

り、xylanase が誘導する脱顆粒はほぼ完全に抑制されることから、これらのメカニズムはカルシウム依存性であり、G 蛋白が関与している可能性が考えられた。

⑤糖鎖や既存の抑制物質による抑制実験において、ATBI では約 40%、Xylan そのものでは 80-90%、Xylan 以外の糖鎖では 30-50%の抑制効果が認められた。これは Xylan の糖鎖分解酵素活性が、これら好酸球活性化のメカニズムに関与している可能性が示唆された。

⑥Xylanase によるヒト好酸球の PAR-2 脱落実験では、反応 3 分後において 42Kd, 64Kd のバンドが消失し、時間の経過とともにそれらのバンドは回復し、反応 2 時間後には反応させていない好酸球と同等のバンド濃度に回復した。この現象は好酸球活性化のメカニズムに PAR-2 が関与している可能性と PAR-2 の N 末端にリンクしている糖鎖がこの反応に関与し、3 分と早いタイミングで消失した糖鎖が、時間の経過で再生し次の反応に準備している可能性が示唆された。

⑦好酸球が脱顆粒しない濃度 (100ug/ml) の *Trichoderma viride* Xylanase を先に反応させた脱感作実験では、PAR-2 の代表的な刺激酵素である Trypsin に対しては有意な抑制効果を認めたが、PAF、PMA に対しては抑制効果なく、逆に相乗的な脱顆粒の反応を認めた。これらの結果から xylanase は好酸球上の PAR-2 の N 末端上にリンクしている糖鎖におそらく作用し、PAR-2 の反応性をコントロールしている可能性が示唆された。

(4) 慢性鼻副鼻腔炎における protease-activated receptors (PARs) の発現について

Protease activated receptors (PARs) は各種細胞表面に発現している G 蛋白共有 7 回膜貫通型レセプターのひとつであり炎症に関与している。喘息患者の気道上皮細胞に PAR2 発現が亢進していたという報告や各種プロテアーゼは PAR-2 を介してヒト好酸球、気道上皮細胞を活性化し脱顆粒やサイトカイン産生を誘導することを我々は報告してきた。今回我々は慢性副鼻腔炎の病態にも PARs が関連しており副鼻腔炎粘膜や炎症性細胞、特に喘息合併の副鼻腔炎において PARs の発現が増強しているという仮説をたて免疫組織学的検討を行った。PAR2、PAR3 の発現は上皮細胞や炎症浸潤細胞で喘息合併副鼻腔炎において亢進していた。上皮細胞や炎症細胞における PAR-2、PAR-3 の発現の差が喘息を合併した好酸球性慢性副鼻腔炎の病態に関与している可能性が示唆された。

## 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 49 件)

- (1) Matsuwaki Y, Uno K, Okushi T, Otori N, Moriyama H: Total and antigen- (fungi, mites and staphylococcal enterotoxins) specific ige in nasal polyps is related to local eosinophilic inflammation. *Int Arch Allergy Immunol* 査読有り 2013;161 Suppl 2:147-153. DOI 10.1159/000350387
- (2) Yoshida T, Matsuwaki Y, Asaka D, Hama T, Otori N, Moriyama H: The expression of protease-activated receptors in chronic rhinosinusitis. *Int Arch Allergy Immunol* 査読有り 2013;161 Suppl 2:138-146. DOI 10.1159/000350386
- (3) Wada K, Kobayashi T, Matsuwaki Y, Moriyama H, Kita H: *Alternaria* inhibits double-stranded rna-induced cytokine production through toll-like receptor 3. *Int Arch Allergy Immunol* 査読有り 2013;161 Suppl 2:75-83. DOI 10.1159/000350365
- (4) Mori E, Matsuwaki Y, Mitsuyama C, Okushi T, Nakajima T, Moriyama H: Risk factors for olfactory dysfunction in chronic rhinosinusitis. *Auris Nasus Larynx* 査読有り 2013;40:465-469. DOI 10.1016/j.anl.2012.12.005
- (5) Matsuwaki Y, Wada K, White T, Moriyama H, Kita H: *Alternaria* fungus induces the production of GM-CSF, Interleukin-6 and Interleukin-8 and calcium signaling in human airway epithelium through protease-activated receptor 2: *Int Arch Allergy Immunol*, 査読有り 2012, 158 Suppl 1: 19-29. DOI 000337756 [pii] 10.1159/000337756
- (6) 松脇由典: アレルギー性真菌性鼻副鼻腔炎(AFRS)について. *日本耳鼻咽喉科学会会報* 2012;115:646-647. <http://search.jamas.or.jp/link/ui/M627480007>
- (7) 松脇由典: 好酸球性副鼻腔炎の手術療法と術後治療. *日本鼻科学会誌* 査読無し 2012;51:48-50. <http://search.jamas.or.jp/link/ui/MC28470012>
- (8) Wada K, Matsuwaki Y, Moriyama H, Kita H: Cockroach induces inflammatory responses through protease-dependent pathways. *Int Arch Allergy Immunol* 査読有り 2011;155 Suppl 1:135-141. DOI 000327500 [pii] 10.1159/000327500
- (9) Matsuwaki Y, Wada K, Moriyama H, Kita H: Human eosinophil innate response to *alternaria* fungus through protease-activated receptor-2. *Int Arch Allergy Immunol* 査読有り 2011;155 Suppl 1:123-128. DOI 000327498 [pii] 10.1159/000327498
- (10) 荻野展広, 松脇由典, 尾尻博也, 狩野麻美, 福田国彦: 好酸球性鼻副鼻腔炎の ct 画像診断の検討. *臨床放射線* 査読有り 2011;56:758-762.

<http://search.jamas.or.jp/link/ui/2011279324>

(11) Wada K, Matsuwaki Y, Yoon J, Benson LM, Checkel JL, Bingemann TA, Kita H: Inflammatory responses of human eosinophils to cockroach are mediated through protease-dependent pathways. *J Allergy Clin Immunol* 査読有り 2010;126:169-172. DOI S0091-6749(10)00654-8 [pii]

10.1016/j.jaci.2010.04.007

[学会発表] (計 32 件)

(1) 松脇由典, 鼻茸中の真菌アレルゲン特異的 IgE 抗体の役割について. 第 43 回日本職業・環境アレルギー学会 (招待講演) 2012 年 06 月 16 日～2012 年 06 月 16 日, 一ツ橋記念講堂 (東京)

(2) 松脇由典, 鼻茸中の真菌および黄色ブドウ球菌由来エンテロトキシン特異的 IgE 抗体の役割について. 好酸球・アレルギー研究会. 2012 年 06 月 23 日～2012 年 06 月 23 日. 大手町サンケイビル(東京)

(3) 松脇由典, 第 19 回日本鼻科学会賞受賞記念講演 真菌 *Alternaria* による好酸球炎症. 日本鼻科学会総会・学術講演会 (招待講演). 2012 年 09 月 27 日～2012 年 09 月 29 日. 幕張メッセ(千葉)

(4) 松脇由典. 環境微生物由来糖鎖分解酵素 Xylanase は PAR-2 を介しヒト好酸球の活性化および脱顆粒を誘導する. 日本アレルギー学会. 2012 年 11 月 29 日～2012 年 12 月 01 日. 大阪.

(5) Yoshinori Matsuwaki. Differences and similarities between Western countries and Japan in Eosinophilic Rhinosinusitis. 14th IRS & 30th ISIAN (招待講演). 9/23/2011, Tokyo, Japan.

(6) Yoshinori Matsuwaki. Role of Intraoperative CT-updates During Image-guided Endoscopic Endonasal Surgery (IGESS). 11th Japan-Taiwan Conference on Otolaryngology-Head and Neck Surgery (招待講演). 12/08/2011. Kobe, Japan.

(7) 松脇由典. 環境微生物由来糖鎖分解酵素 Xylanase は Protease Activated Receptor-2 を介しヒト分離好酸球の活性化および脱顆粒を誘導する. 耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会. 2/26/2012. 大津市.

(8) 松脇由典. 好酸球性副鼻腔炎の診断および評価基準作成の試みー好酸球性副鼻腔炎の手術療法と保存的治療ー. 日本鼻科学会第 47 回鼻科学臨床問題懇話会 (招待講演). 12/1/2011. 岡山市.

(9) 松脇由典. 慢性副鼻腔炎における嗅覚障害ー嗅覚障害罹病期間とその予後についてー Olfactory impairment in chronic rhinosinusitis - Prognosis and duration of hyposmia -. 味と匂い学会. 10/6/2011. 金沢市.

(10) 松脇由典. 真菌 *Alternaria* によるヒト気道上皮細胞のサイトカイン・ケモカイン産生および細胞. アレルギー・好酸球研究会.

6/18/2011. 東京

(11) 松脇由典. 好酸球性鼻副鼻腔炎の病態と診断・治療. 第 12 回日耳鼻東京都地方部会医療研究会 (招待講演). 2/18/2012. 東京.

(12) Yoshinori Matsuwaki. Role of Local Immunoglobulin E Production in the Pathophysiology of Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps and Allergic Fungal Rhinosinusitis. March 18-22, 2011. San Francisco, CA, USA.

[図書] (計 3 件)

(1) 松脇由典, 他. 中外医学社. EBM 耳鼻咽喉科・頭頸部外科の治療 好酸球性副鼻腔炎における真菌の関与. 2010. 525p

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

○取得状況 (計 0 件)

[その他]

<http://kaken.nii.ac.jp/d/r/60287290>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

松脇由典 (MATSUWAKI YOSHINORI)

東京慈恵会医科大学・医学部・耳鼻咽喉科

研究者番号: 60287290

(2) 研究分担者

大櫛哲史 (OKUSHI TETSUSHI)

東京慈恵会医科大学・医学部・耳鼻咽喉科

研究者番号: 50317939

中山次久 (NAKAYAMA TSUGUHISA)

東京慈恵会医科大学・医学部・耳鼻咽喉科

研究者番号: 50408431

(3) 連携研究者

なし