

## 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 24 年 5 月 23 日現在

機関番号： 11101

研究種目： 基盤研究（C）

研究期間： 2009～2011

課題番号： 21592151

研究課題名（和文） 好酸球性中耳炎の病態解明と治療戦略確立の新しい展開

研究課題名（英文） A new development of pathological breakthrough and treatment strategy for eosinophilic otitis media

## 研究代表者

松原 篤（MATSUBARA ATSUSHI）

弘前大学・大学院医学研究科・准教授

研究者番号： 10260407

## 研究成果の概要（和文）：

研究代表者は、施設の研究者と共同して好酸球性中耳炎の臨床像を検討し、診断基準の提案を行った。さらに、細胞外分泌蛋白の periostin について、好酸球性中耳炎の症例および我々が新たに作成した好酸球性中耳炎モデル動物モルモットの中耳における局在について検討を行った。その結果、好酸球性中耳炎の症例では、気管支喘息の有無にかかわらず中耳粘膜下に periostin 陽性反応が認められた。モデル動物でも periostin の局在が認められ、periostin が好酸球性中耳炎の中耳粘膜の線維化に重要な働きをしていることが示唆された。

## 研究成果の概要（英文）：

We investigated the clinical risk factors of Eosinophilic Otitis Media (EOM) and established the diagnostic criteria of EOM. Moreover, we investigated the localization of periostin, an extracellular matrix protein, in middle ear specimens of eosinophilic otitis media (EOM) patients accompanied and of a newly constructed animal model for EOM. Periostin-positive immunostaining was observed in the middle ear sections obtained from the EOM patients with/without asthma. In the animal model, immunoreactivity for periostin was also seen. These results suggested that periostin plays an important role in subepithelial fibrosis in the middle ear of EOM.

## 交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	1,500,000	450,000	1,950,000
2010年度	1,000,000	300,000	1,300,000
2011年度	1,000,000	300,000	1,300,000
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

キーワード：好酸球性中耳炎、periostin、動物モデル

## 1. 研究開始当初の背景

好酸球性中耳炎は気管支喘息などのアレルギー性疾患に合併する難治性の中耳炎である。治療が適切に行われなかった場合には難聴が進行することが明らかとなっているが、病態の解明は未だに進んでいなかった。そのため、病態の解明と適切な治療法確立が急がれる疾患である。特に好酸球性中耳炎の特徴であるニカワ状の貯留液の形成や肉芽形成の病態は解明されていないのが現状であった。

## 2. 研究の目的

(1) 好酸球性中耳炎の病態解明のために、臨床例を詳細に検討する。

(2) 好酸球性中耳炎において、気管支喘息ではリモデリングに関与する細胞外分泌蛋白の periostin が、好酸球性中耳炎の病態形成に関与するかどうかを明らかにする。

(3) 病態の詳細な解明や治療法の研究のために、好酸球性中耳炎モデル動物の作成法を確立する。

## 3. 研究の方法

(1) 好酸球性中耳炎の症例を気管支喘息の有無やアトピーの有無、重症度などから多角的に解析する。

(2) 研究代表者らが提唱した好酸球性中耳炎の診断例を用いて、免疫組織学的に periostin の局在を検討する。

(3) モデル動物の作製にはモルモットを用いた。卵白アルブミン (OVA) を用いて腹腔内投与による全身感作の後、刺激側として右側の中耳内に OVA を、左側にコントロールとして生理食塩水を、1 週、2 週、4 週にわたり連日局所投与する。固定後に切片を作成し、組織学的に粘膜内への好酸球浸潤や、免疫組織学的に periostin の染色を検討する。

## 4. 研究成果

(1) 好酸球性中耳炎の臨床調査と診断基準の作成

他施設の研究者と共同して症例を集めて多角的に解析を行った。その結果を踏まえて、一つの大項目と四つの小項目からなる診断基準を作成し、共著として論文に発表した。(Iino Y, Tomioka-Matsutani S, Matsubara A, Nakagawa T, Nonaka M. ANL, 2011)

## 好酸球性診断基準 (日本語訳)

大項目:

好酸球性優位な中耳貯留液が存在する滲出性中耳炎/慢性中耳炎

小項目:

- 1) 膠状の中耳貯留液
- 2) 中耳炎に対する従来の治療に抵抗
- 3) 気管支喘息の合併
- 4) 鼻茸の合併

・ 確実例: 大項目の他に、二つ以上の小項目を満たすもの

・ 除外診断: Churg-Strauss 症候群、好酸球増多症候群 (これらの疾患に合併する中耳炎は局所所見からは好酸球性中耳炎と鑑別できないものの、治療法に違いがあるために除外診断として記載した)

また、臨床調査によって得られたいくつかの知見を、学会、雑誌論文、書籍などで公表した。

## (2) 好酸球性中耳炎における periostin

好酸球性中耳炎の未治療例では喘息の有無に関わらず periostin の陽性所見が中耳粘膜に認められ (図 1)、好酸球性中耳炎の肉芽形成に periostin が重要な役割を果たしていることが示唆された。

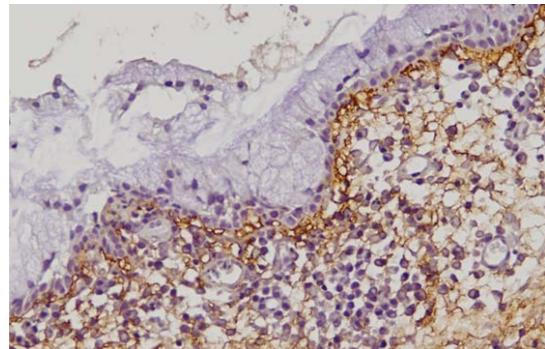


図 1 気管支喘息合併例における periostin 陽性所見: 基底膜および粘膜上皮下に陽性所見が認められる。

一方、既治療例で感染を合併するような中耳炎では periostin 陽性所見は明らかではなかった。

## (3) モデル動物の作製

OVA の局所投与 2 週後より、刺激側の中耳粘膜に浸潤する好酸球数はコントロール側に比し有意な増加が認められた。4 週後ではさらに好酸球数が増加しており、2 週後と 4 週後でも有意差が認められた (図 2)。

粘膜肥厚についても同様に、2 週後と 4 週後で刺激側がコントロール側に比し有意に肥厚していることが認められた (図 2)。

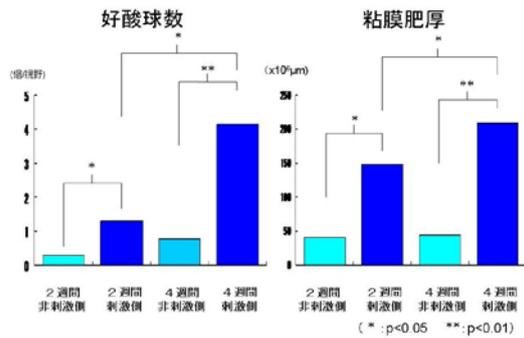


図2 投与期間による好酸球数と粘膜肥厚の比較

また、中耳粘膜の免疫染色では2週刺激後より periostin 陽性所見が認められた(図3)。

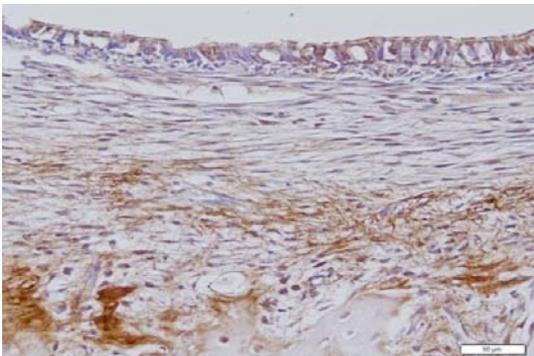


図3 OVA2週刺激モデルの中耳粘膜における periostin 陽性所見

以上より、研究代表者らが新たに作成した動物モデルは好酸球性中耳炎の病態解明に有用であることが示唆された。

好酸球性中耳炎における periostin、およびモデル動物の作製についての結果は、英文誌 (Acta Otolaryngol) に投稿し、受理されている。

## 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3件)

- ① Iino Y, Tomioka-Matsutani S, Matsubara A et al, Diagnostic criteria of eosinophilic otitis media, a newly recognized middle ear disease.、Auris Nasus Larynx、査読有、Vol 38、2011、456-461
- ② 松原篤、好酸球性中耳炎に対する点耳療

法、MB Entoni 査読無、132 巻、2011、35-39

- ③ 松原篤、好酸球性副鼻腔炎・中耳炎、Medical Technology、査読無、39 巻、2011、1273-1275

[学会発表] (計6件)

- ① 松原篤、他、好酸球性中耳炎の臨床像 アトピーの有無による比較検討、第23回日本耳科学会、平成23年11月25日、沖縄
- ② 西澤尚徳、松原篤、他、好酸球性中耳炎における periostin の役割、第23回日本耳科学会、平成23年11月25日、沖縄
- ③ 松原篤、他、好酸球性中耳炎における periostin、第61回日本アレルギー学会、平成23年11月10日、東京
- ④ 西澤尚徳、松原篤、他、好酸球性中耳炎の病態形成における periostin の役割、第112回日本耳鼻咽喉科学会、平成23年5月20日、京都
- ⑤ 松原篤、他、気管支喘息合併に有無における好酸球性中耳炎臨床像の検討、第20回日本耳科学、2010年10月9日、愛媛
- ⑥ 松原篤、他、好酸球性中耳炎の臨床像の再検討および診断基準2008年試案の検証について、第19回日本耳科学会、2009年10月10日、東京

[図書] (計1件)

- ① 松原篤、国際医学出版社、好酸球性中耳炎。2011、15-26、

[産業財産権]

○出願状況 (計0件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
出願年月日：  
国内外の別：

○取得状況 (計0件)

なし  
名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
取得年月日：  
国内外の別：

[その他]

ホームページ等  
なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

松原 篤 (MATSUBARA ATSUSHI)  
弘前大学・大学院医学研究科・准教授  
研究者番号：102604507

(2) 研究分担者

南場 淳司 (NANBA ATSUSHI)  
弘前大学・医学部附属病院・講師  
研究者番号：50361027

白崎 隆 (SHIRASAKI TAKASHI)  
弘前大学・医学部附属病院・医員  
研究者番号：20419980

(3) 研究協力者

西澤 尚徳 (NISHIZAWA HISANORI)  
弘前大学・大学院医学研究科・大学院生