

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 2 日現在

機関番号：20101

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2011～2013

課題番号：23390398

研究課題名(和文) ヒト鼻粘膜における粘膜上皮 免疫細胞相互作用の E P I M M U N O M E 解析

研究課題名(英文) Interaction between mucosal epithelium and immune system in human nasal mucosa.

研究代表者

氷見 徹夫(Himi, Tetsuo)

札幌医科大学・医学部・教授

研究者番号：90181114

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 14,500,000円、(間接経費) 4,350,000円

研究成果の概要(和文)：鼻粘膜は気道では外界からの侵入門戸であり、各種抗原や病原体からの防御機構として重要な役割を持っている。上皮特有の機能としてのタイト結合、M細胞を持つなどの特徴があるが、特に樹状細胞などの免疫機構との関連は重要である。本研究では、バリア機能としての鼻粘膜上皮のタイト結合を初代培養を用いて検討するとともに、アレルギー性疾患とウイルス感染症での上皮の役割を追求し、その中から新しい治療戦略を模索した。この結果、上皮由来のアレルギー誘導サイトカインの関与、RSVの鼻粘膜上皮での複製・出芽メカニズムを明らかにした。さらに、アレルギーやウイルス感染を抑制する活性物質の同定を行い、新たな治療戦略を提唱した。

研究成果の概要(英文)：The mucosal barrier of the upper respiratory tract including the nasal cavity, which is the first site of exposure to inhaled antigens, plays an important role in host defense in terms of innate immunity and is regulated in large part by tight junctions of epithelial cells. Tight junction molecules are expressed in both M cells and dendritic cells as well as epithelial cells of upper airway. Various antigens are sampled, transported, and released to lymphocytes through the cells in nasal mucosa while they maintain the integrity of the barrier. Expression of tight junction molecules and the barrier function in normal human nasal epithelial cells are affected by various stimuli including growth factor, TLR ligand, and cytokine. In addition, epithelial-derived cytokines, enhances the barrier function together with an increase of tight junction molecules in HNECs. Furthermore, RSV infection in HNECs in vitro induces the barrier function together with proinflammatory cytokine release.

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：鼻粘膜 上皮細胞 アレルギー ウイルス タイト結合 樹状細胞

1. 研究開始当初の背景

中枢リンパ組織(胸腺)では細胞分化・選択などのリンパ球の免疫学的教育に上皮細胞が重要であることは以前より良く知られていた。近年、末梢組織では免疫担当細胞と粘膜上皮細胞は解剖学的に離れているが、機能的には従来の概念以上に密接な相互作用があることがわかってきた

われわれは鼻粘膜上皮細胞の自然免疫系について「抗原のサンプリング」「樹状細胞とのクロストーク」解析を行い、アレルギー発症に重要で樹状細胞活性化を起こす「上皮由来サイトカイン」TSLP およびその相互作用の分析を行ってきた(Kamekura R, et al. Cell Tissue Res. 2009, Histochem Cell Biol. 2010)。

気道では上皮と樹状細胞は特有の構造(上皮内樹状細胞)を持ち、以前より粘膜上皮と樹状細胞の相互作用については各領域で詳細に検討が加えられ、われわれも研究を続けてきた。しかし、近年になり、上皮の重要性を示す新しい概念が提唱され、さらに詳細で新しい方法論を用いた検討を鼻粘膜でも行う必要性が出てきた。そこで、本研究課題では粘膜上皮細胞-免疫機構の相互作用に関与する上皮由来可溶性免疫制御因子と上気道疾患とのかかわりなどを新たな観点から解析する。

2. 研究の目的

アレルギー・感染症を含む免疫反応異常疾患は、局所で誘導されるヘルパーT細胞分画により規定され、この細胞誘導は主に上皮由来可溶性免疫制御因子に依存する。さらに、この因子の種類は、粘膜上皮細胞への「刺激の種類」、「危険性」の違いにより決定されると考えられてきた。上気道炎症性疾患につき、上皮細胞刺激から病態形成までのステップ、すなわち自然免疫、抗原感作、獲得免疫の流れにつきヒト鼻粘膜上皮細胞を用いて解析する。

防御免疫反応の起点であるヒト鼻粘膜上皮細胞-免疫機構の相互作用を検討し、複数の組織の間でこの相互作用に関与する要素全体を比較することにより、上気道の種々の疾患病態を総合的に理解し、さらに治療戦略を構築することを目的とする。さらに、ウイルス感染における鼻粘膜上皮の役割についても検討し、総合的な気道防御機構の検討を行うことを目的としている。

3. 研究の方法

(1)鼻粘膜構成細胞におけるアレルギー性炎症誘導サイトカインの発現調節

気道粘膜構成細胞の一つであるヒト鼻粘膜の線維芽細胞における IL-33 と

TSLP を調節するシグナルを解明するために、アレルギー性鼻炎のないヒト鼻粘膜由来の線維芽細胞を用いて検討した。様々なシグナル伝達経路の阻害剤を加えたのち、炎症サイトカインである IL-1 および TNF- α を処置した。今回みられた鼻線維芽細胞における炎症性サイトカインを処置による IL-33 と TSLP の発現の変化と NF- κ B を含む様々なシグナル伝達経路の関与を検討した。

(2)ウイルス性炎症における鼻粘膜の役割

鼻粘膜上皮へのウイルス感染系の確立

RSV 感染細胞: HEP 2 の上清(500 μ l)を、鼻粘膜上皮細胞にかけて1時間で感染させる。その後、通常培地で2回洗い感染細胞として使用した。

ヒト鼻粘膜初代培養細胞に hTERT(テロメラーゼ逆転写酵素)レトロウイルス産生細胞の上清をかけ感染させ、hTERT 導入鼻粘膜上皮細胞を作成した。この延命化した hTERT 導入ヒト鼻粘膜上皮細胞を使用し、これにウイルス感染している HEP 2 細胞の上清をかけた上記の条件で RSV を感染させた。

これらを用いて、RSV のエンベロープタンパクである G タンパク・F タンパクの発現を、RT-PCR、ウエスタンブロット法、免疫染色で確認した。さらに、炎症性サイトカインである IL-8 や TNF- α の発現も ELISA 法で確認した。

RSV の鼻粘膜感染様式

頂端側と基底側のそれぞれから RSV 感染を行うため、二重構造を持つディッシュを用いて2方向からの感染実験を行った。

RSV の G タンパク、F タンパク、免疫染色、ウエスタンブロット法、電子顕微鏡的解析を用いて検討した。免疫染色では3次元解析も行った。

RSV 感染鼻粘膜上皮細胞に対する生理活性物質の効果

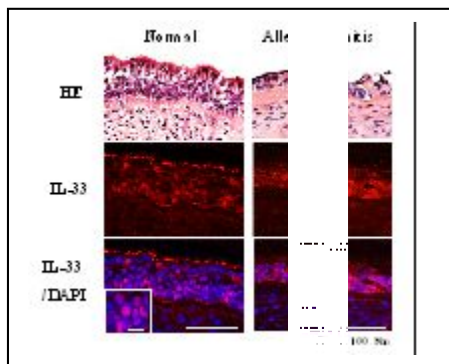
手術によって得られた下甲介鼻粘膜上皮細胞に hTERT(human catalytic subunit of telomerase reverse transcriptase)を導入することで延命化したヒト正常鼻粘膜上皮細胞(human nasal epithelial cells: HNECs)を培養した。培養した正常鼻粘膜上皮細胞に RSV を感染させ、クルクミンを投与したときのタンパク発現を western blot 法、免疫染色で、遺伝子発現を RT-PCR 法で調べた。また、タイト結合のバリア機能について TER を用いて評価し、走査型顕微鏡を用いてウイルスフィラメントや出芽の様子を確認した。炎症物質の発現の変化については ELISA 法で調べた。

4. 研究成果

(1)鼻粘膜構成細胞におけるアレルギー性炎症誘導サイトカインの発現調節

鼻粘膜上皮における IL-33 の発現

IL-33 は気管支喘息患者の気道上皮や気道平滑筋細胞, アトピー性皮膚炎患者の患部皮膚に高発現していることが知られている。しかし, アレルギー性鼻炎患者の鼻粘膜上皮における IL-33 の発現については知られていない。そこでわれわれは, アレルギー性鼻炎患者の鼻粘膜と正常鼻粘膜における IL-33 の mRNA と蛋白の発現を Real-time PCR と免疫染色で検討した。結果, アレルギー性鼻炎の鼻粘膜では正常鼻粘膜と比較して IL-33 の発現が mRNA レベルで増加していた。免疫染色において, コントロール群で IL-33 は上皮細胞の核にのみ発現しているのに対して, アレルギー性鼻炎患者の鼻粘膜上皮では, 核だけではなく細胞質にも強い発現を認めた。IL-33 は通常, 上皮細胞の核に発現しているが細胞外から細胞壊死 (necrosis) を起こす刺激 danger signal が加わることで, 核外, さらに細胞外に放出されるといふメカニズムがすでに知られており²¹⁾,



われわれの免疫染色の結果は, これと矛盾しない結果であると考えられた (上図)。

鼻粘膜上皮における ST2 の発現

ST2 遺伝子は選択的スプライシングによって 2 つの分子をコードしている。一つが膜結合型 ST2L であり, これが IL-33 の特異的レセプターである。もう一つの分子が可溶型 ST2 であり, これは IL-33 のデコイレセプターであることが知られている。これまでにアレルギー性鼻炎患者の鼻粘膜上皮における ST2 の発現については全く分かっていない。そこでわれわれは, アレルギー性鼻炎患者の鼻粘膜と正常鼻粘膜における ST2 の mRNA と蛋白の発現を Real-time PCR と免疫染色で検討した。その結果, コントロール群と比較してアレルギー性鼻炎患者の鼻粘膜では ST2 mRNA の発現が有意に増加しており, 免疫染色においても同様の傾向を示していた。

IL-33 の発現誘導

これまでに Toll-like receptor (TLR) 9 ligand, oncostatin M, IFN- β , IFN- γ の刺激により, ヒト副鼻腔上皮細胞やヒト気道上皮細胞における IL-33 mRNA の発

現が増加することが報告されている。われわれは, 培養ヒト鼻粘膜上皮細胞から IL-33 の産生が誘導されるかを検討するために, 培養ヒト鼻粘膜上皮細胞に TLR の ligand, サイトカイン (IL-1 β , TNF- α , IFN- γ), さらにダニ抗原の Der P とブタクサ抗原 (ragweed) を処理し Real-time PCR にて IL-33 mRNA レベルを測定した。結果, ODN2006 と IFN- γ の処置によりコントロール群と比較して有意に培養ヒト鼻粘膜上皮細胞における IL-33 mRNA の発現が増加した。しかしながら, ODN2006 と IFN- γ を培養ヒト鼻粘膜上皮細胞に処理し, 培養上清中の IL-33 量を ELISA 法で検討したが, IL-33 は検出されなかった。培養ヒト鼻粘膜上皮細胞で産生された IL-33 が細胞外に放出されるメカニズムの解明のためにはさらなる検討が必要であると考える。

ヒト鼻線維芽細胞における IL-33 と TSLP の誘導

ヒト初代培養鼻線維芽細胞では, IL-33 と TSLP の発現が, mRNA 及び蛋白レベルで認められた。ウエスタンブロットの解析では, 鼻線維芽細胞に分子量約 20kDa で示される成熟 IL-33 蛋白と約 30kDa で示される前駆 IL-33 蛋白が認められた。

炎症性サイトカインのヒト鼻線維芽細胞における IL-33 および TSLP の誘導を検討するため, 10 ng/ml の IL-1 および 20 ng/ml の TNF- α を処置した。IL-1 および TNF- α の処置で IL-33 と TSLP の mRNA の発現, 蛋白レベルでは, TSLP および前駆 IL-33 の発現が増加していた。免疫組織学的に線維芽細胞での IL-33 陽性核は, コントロールと比較し顕著に増加していた。ELISA においては, 鼻線維芽細胞から放出された TSLP は, IL-1 および TNF- α 処置により, 顕著に増加していた。しかし, 鼻線維芽細胞培養上清中の IL-33 は検出できなかった。

ヒト鼻線維芽細胞における NF- κ B 経路を介した炎症性サイトカインによる IL-33 および TSLP の発現亢進

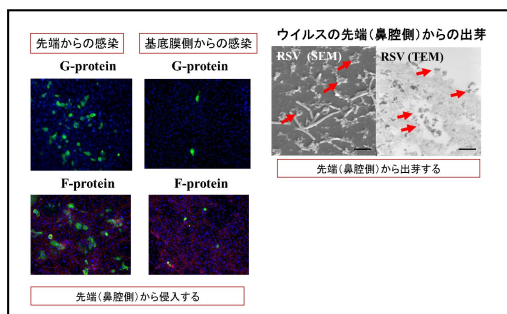
IL-33 と TSLP の発現は, NF- κ B 経路を介して調節されていると考えられている。ヒト鼻線維芽細胞において炎症性サイトカインにより誘導されている IL-33 と TSLP が, NF- κ B 経路を介して調節されているかどうかを調べるために, NF- κ B 阻害剤である 0.1 μ M の IMD-0354 および 10 μ M のサルプリナル, 10 μ M の MG-132 の前処置後, 10ng/ml の IL-1 および 20ng/ml の TNF- α を処置した。IL-1 および TNF- α 処置細胞において, IL-33 蛋白の発現亢進は, すべての NF- κ B 阻害薬の前処置群で抑制されていた。IL-1 および TNF- α 処置細胞において, TSLP 蛋白の発現亢進は, IMD-0354, MG-132 前処置群で抑制されていたが, サルプリナルで

は抑制されなかった。IL-1 および TNF- α 処置細胞の IL-33 陽性核は、すべての NF- κ B 阻害薬前処置群で減少していた。IL-1 および TNF- α 処置した細胞において、TSLP の放出の増加は、IMD-0354, MG-132 前処置群で抑制されていたが、サルプリナルでは抑制されなかった。

(2) ウイルス炎症における鼻粘膜の役割 RSV の鼻粘膜感染様式

RSV の感染がヒト鼻粘膜上皮細胞の頂側膜で起こるか、側基底膜で起こるかを調べるために、細胞を二重のディッシュで培養し RSV に感染させた。ウェスタンブロット法でタンパクの発現を観察すると、RSV/G タンパク質は頂端側からの感染群のみに認められた。免疫染色においても、24 時間後、72 時間後ともに頂端側感染群で RSV/G の発現は側基底膜からの感染に比べ強かった。つまり、RSV はヒト鼻粘膜上皮細胞では細胞の頂端側表面から優位に感染すると考えられた。

さらに免疫染色では、RSV/G、F タンパク質が RSV 感染 8 時間後には核のまわりで観察されたのに対して、経時的な観察を続けると感染 24h 後では、頂端側細胞表面付近に移動するように認められた。これに比較してヌクレオカプシドタンパクは感染 24 時間後では細胞質の中で特に核周囲に分布している。また電子顕微鏡の観察での出芽の状態は頂端面で観察され、さらに、透過型電子顕微鏡でも細胞表面にウイルス特有の粒子と思われるものが観察された。このように、RSV のヒト鼻粘膜上皮細胞での侵入・出芽は細胞頂側からの侵入、そして出芽であることが確認できた(下図)。



RSV 感染鼻粘膜上皮細胞に対する生理活性物質の効果

RSV 感染正常ヒト鼻粘膜細胞において claudin 4 や occludin の発現上昇が見られ、バリア機能の上昇が見られた。クルクミンを投与することによって、タイト結合タンパクの発現上昇がタンパク及び mRNA レベルで認められ、TER にてバリア機能が上昇していることも確認された。ウイルスエンベロープタンパクであ

る G タンパクや、転写調節因子である M2-1 タンパクの発現の抑制もタンパクレベルで認められた。クルクミン投与によるウイルスのタンパク発現抑制とタイト結合タンパクの発現上昇は免疫染色でも同様に確認できた。走査型顕微鏡にてクルクミン投与によりウイルスフィラメントの発現抑制とウイルスの出芽の抑制が認められた。また、RSV 感染正常ヒト鼻粘膜細胞にクルクミンと投与すると NF- κ B の活性化が低下し、TNF や RANTES など炎症性物質が低下した。

上気道炎症の病態形成への鼻粘膜の役割を新たな視点から解明するために、まず、鼻粘膜の構造と機能の特徴をあらためて追及してみた。さらに、最近の新たな自然免疫応答の概念を基にした鼻疾患の病態を組み入れて、「上気道炎症における鼻粘膜の役割」を検討した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 40 件)

1. Nomura K, Takano K, Himi T, Kojima T. (10 名, 9, 10 番) Pseudomonas aeruginosa elastase causes transient disruption of tight junctions and downregulation of PAR-2 in human nasal epithelial cells. *Respir Res*. 2014 18;15:21. doi: 10.1186/1465-9921-15-21. (査読有)
2. Abe A, Takano K, Seki N, Himi T. (7 名 7 番) The clinical characteristics of patients with IgG4-related disease with infiltration of the labial salivary gland by IgG4-positive cells. *Mod Rheumatol*. 2014 Mar 26. <http://informahealthcare.com/doi/abs/10.3109/14397595.2014.891964> (査読有)
3. Tabeya T, Seki N, Takano K, Himi T. (12 名 10 番) The role of cytotoxic T cells in IgG4-related dacryoadenitis and sialadenitis, the so-called Mikulicz's disease. *Mod Rheumatol*. 2014 Mar 4. <http://informahealthcare.com/doi/abs/10.3109/14397595.2014.882045> (査読有)
4. Obata K, Kojima T, Yokota S, Tsutsumi H, Himi T. (全 15 名 2, 14 番): Curcumin prevents replication of RS virus and the epithelial responses to it in human nasal epithelial cells. *PLoS One*. 2013 8(9):e70225. doi: 10.1371/journal.pone.0070225. eCollection 2013. (査読有)
5. Hirakawa S, Kojima T, Yokota SI, Himi T. (全 15 名 5, 9 番) Marked induction of MMP-10 by RS virus infection in human nasal epithelial cells. *J Med Virol*. 2013 85(12):2141-50. doi: 10.1002/jmv.23718. (査読有)
6. Shirasaki H, Himi T (全 4 名 4 番). Expression and localization of purinergic P2Y(12) receptor in human nasal mucosa. *Allergol Int*. 2013 62(2):239-44. (査読有)

7. Shirasaki H, Himi T (全 6 名 6 番). Localization and up-regulation of CysLT-2 receptor in human allergic nasal mucosa *Allergol Int.* 2013. 62(2): 223-8. doi: 10.2332/allergolint.12-OA-0490. (査読有)
8. Kojima T, Takano K, Himi T (全 19 名 1, 3, 18 番). Regulation of tight junctions in upper airway epithelium. *Biomed Res Int.* 2013;2013:947072. doi: 10.1155/2013/947072. (査読有)
9. Fuchimoto J, Kojima T, Yokota SI, Himi T (全 15 名 2, 14 番) Humulone suppresses replication of RS virus and release of IL-8 and RANTES in normal human nasal epithelial cells. *Med Mol Morphol.* 2013 Feb 5. 46(4):203-9. doi: 10.1007/s00795-013-0024-1. (査読有)
10. Shimizu Y, Himi T (全 20 名 15 番). Necessity of early intervention for IgG4-related disease--delayed treatment induces fibrosis progression. *Rheumatology (Oxford).* 2013 52(4):679-83. doi: 10.1093/rheumatology/kes358. (査読有)
11. 氷見徹夫: 総論「上気道と上部消化管のアレルギー」: アレルギーの臨床 33(8): 806 2013. (査読なし)
12. 氷見徹夫, 高野賢一, 大國毅, 小笠原徳子, 正木智之, 小幡和史, 堤裕幸, 小島隆, 澤田典均, 横田伸一: ウイルス性上気道炎での免疫応答と鼻粘膜上皮の役割 耳鼻咽喉科展望 56 : 162-77, 2013 . (査読なし)
13. Fuchimoto J, Kojima T, Himi T (全 12 名 2, 11 番). Hop water extract inhibits double-stranded RNA-induced thymic stromal lymphopietin release from human nasal epithelial cells. *Am J Rhinol Allergy.* 2012 26(6):433-8. doi: 10.2500/ajra.2012.26.3814. (査読有)
14. Shirasaki H, Himi T (全 4 名 34 番). Localization and upregulation of the nasal histamine H1 receptor in perennial allergic rhinitis. *Mediators Inflamm.* 2012;2012:951316. doi: 10.1155/2012/951316. (査読有)
15. Hayashi J, Himi T (全 11 名 10 番) Analysis and results of Ku and XRCC4 expression in hypopharyngeal cancer tissues treated with chemoradiotherapy. *Oncol Lett.* 2012 4(1):151-155. (査読有)
16. Yokota S, Himi T (全 6 名 5 番). Clarithromycin suppresses human respiratory syncytial virus infection-induced Streptococcus pneumoniae adhesion and cytokine production in a pulmonary epithelial cell line. *Mediators Inflamm.* 2012;2012:528568. doi: 10.1155/2012/528568. (査読有)
17. Ara S, Himi T (全 14 名 12 番). Sorting nexin 5 of a new diagnostic marker of papillary thyroid carcinoma regulates Caspase-2. *Cancer Sci.* 2012 103(7):1356-62. doi: 10.1111/j.1349-7006.2012.02296.x. (査読有)
18. Himi T, Takano K (全 5 名 1 番), A novel concept of Mikulicz's disease as IgG4-related disease. *Auris Nasus Larynx.* 2012 39(1):9-17. (査読有)
19. Shiga K, Himi T (全 25 名 16 番). Malignant melanoma of the head and neck: a multi-institutional retrospective analysis of cases in northern Japan. *Head Neck.* 2012 34(11):1537-41. doi: 10.1002/hed.21984. (査読有)
20. Nomura K, Kojima T, Himi T (全 7 名 2, 6 番) Regulation of IL-33 and TSLP in human nasal fibroblasts by proinflammatory cytokines. *Laryngoscope.* 2012 122(6):1185-92. doi: 10.1002/lary.23261. (査読有)
21. Kamekura R, Kojima T, Himi T (全 6 名 2, 6 番). The role of IL-33 and its receptor ST2 in human nasal epithelium with allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy.* 2012 42(2):218-28. doi: 10.1111/j.1365-2222.2011.03867.x. (査読有)
22. Shirasaki H, Himi T (全 3 名 3 番). Anti-leukotriene therapy may be effective for the treatment of salivary eosinophilic inflammation. *Allergol Int.* 2012 61(1):175-6. doi: 10.1155/2011/259867. (査読有)
23. Yamamoto M, Himi T (全 22 名 16 番). Value of serum gG4 in the diagnosis of IgG4-related disease and in differentiation from rheumatic diseases and other diseases. *Mod Rheumatol.* 2012 22(3):419-25. doi: 10.1007/s10165-011-0532-6. (査読有)
24. Yamamoto M, Himi T (全 13 名 11 番). Risk of malignancies in IgG4-related disease. *Mod Rheumatol.* 2012 22(3):414-8. doi: 10.1007/s10165-011-0520-x. (査読有)
25. Seki N, Himi T (全 5 名 5 番). Spontaneous regression of lung lesions after excision of the submandibular gland in a patient with chronic sclerosing sialadenitis. *Auris Nasus Larynx.* 2012 39(2):212-5. doi: 10.1016/j.anl.2011.01.025. (査読有)
26. Shirasaki H, Himi T (全 4 名 4 番) Correlation of Local FOXP3-Expressing T Cells and Th1-Th2 Balance in Perennial Allergic Nasal Mucosa. *Int J Otolaryngol.* 2011;2011:259867. (査読有)
27. Okabayashi T, Yokota S, Himi T (全 9 名 7 番). Type-III interferon, not type-I, is the predominant interferon induced by respiratory viruses in nasal epithelial cells. *Virus Res.* 2011 160(1-2):360-6. doi: 10.1016/j.virusres.2011.07.011. (査読有)
28. Masaki T, Kojima T, Himi T (全 16 名 2, 15 番). A nuclear factor- κ B signaling pathway via protein kinase C δ regulates replication of respiratory syncytial virus in polarized normal human nasal epithelial cells. *Mol Biol Cell.* 2011 22(13):2144-56. doi: 10.1091/mbc.E10-11-0875. (査読有)
29. Yokota S, Himi T (全 7 名 6 番). Respiratory syncytial virus infection and the tight junctions of nasal epithelial cells. *Adv Otorhinolaryngol.* 2011;72:153-6. (査読なし)
30. Himi T, Takano K, Kojima T (全 8 名 1, 2, 7 番). Mucosal immune barrier and antigen-presenting system in human nasal epithelial cells. *Adv Otorhinolaryngol.* 2011;72:28-30. (査読なし)
31. Takano K, Himi T (全 4 名 1,4 番). A well-differentiated liposarcoma of the hypopharynx. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2011 144(3):479-80. doi: 10.1177/0194599810391727. (査読有)
32. Kondoh A, Takano K, Kojima T, Himi T (全 9 名 2, 3, 9 番). Altered expression of claudin-1, claudin-7, and tricellulin regardless

of human papilloma virus infection in human tonsillar squamous cell carcinoma. *Acta Otolaryngol.* 2011 131(8):861-8. doi: 10.3109/00016489.2011.562537. (査読有)

33. Oura J, Himi T (全 8 名 7 番). Extracellular heat shock protein 90 plays a role in translocating chaperoned antigen from endosome to proteasome for generating antigenic peptide to be cross-presented by dendritic cells. *Int Immunol.* 2011 23(4):223-37. doi: 10.1093/intimm/dxq475. (査読有)

34. Nagashima T, Himi T (全 18 名 17 番). Arachidonate 5-lipoxygenase establishes adaptive humoral immunity by controlling primary B cells and their cognate T-cell help. *Am J Pathol.* 2011 178(1):222-32. doi: 10.1016/j.ajpath.2010.11.033. (査読有)

35. Takano K, Himi T (全 5 名 1,5 番). A clinical study of olfactory dysfunction in patients with Mikulicz's disease. *Auris Nasus Larynx.* 2011 38(3):347-51. doi: 10.1016/j.anl.2010.11.008. (査読有)

36. Ogasawara N, Kojima T, Takano K, Himi T (全 13 名 2,3,13 番) Epithelial barrier and antigen uptake in lymphoepithelium of human adenoids. *Acta Otolaryngol.* 2011 131:116-23. doi: 10.3109/00016489.2010.520022. (査読有)

37. Ohkuni T, Kojima T, Himi T (全 12 名 1,2,11 番) Poly(I:C) reduces expression of JAM-A and induces secretion of IL-8 and TNF- α via distinct NF- κ B pathways in human nasal epithelial cells. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2011 250(1):29-38. doi: 10.1016/j.taap.2010.09.023. (査読有)

38. 氷見徹夫: ヒト鼻粘膜上皮の生体防御機構 日鼻誌 50(1)72-74, 2011. (査読なし)

39. 亀倉隆太, 小島隆, 高野賢一, 黒瀬誠, 郷充, 澤田典均, 氷見徹夫 上皮産生 TSLP のヒト鼻粘膜における役割 日鼻誌 50(1) :38-45, 2011. (査読なし)

40. 正木智之, 氷見徹夫 鼻副鼻腔疾患におけるウイルス感染の位置づけ RS ウイルス感染によるヒト鼻粘膜上皮細胞のシグナル応答 日鼻誌 50(1) :80-82, 2011. (査読なし)

〔学会発表〕(計 5 件)

1. 氷見徹夫: ウイルス性炎症における上気道粘膜の役割. 第 1 回日本耳鼻咽喉科感染症・エアロゾル学会 総会・学術講演会 ランチョンセミナー 平成 25 年 9 月 6 日 大分市
2. 氷見徹夫: 「扁桃・アデノイドはなぜあるのか? 鼻はなにをしているのか? - 小児の粘膜免疫・粘膜防御最前線」第 8 回 日本小児耳鼻咽喉科学会 ミートザエキスパート 平成 25 年 6 月 20 日 前橋市
3. 氷見徹夫: 宿題報告 上気道炎症における鼻粘膜の役割. 第 113 回日本耳鼻咽喉科学会学術講演会 2012 年 5 月 11 日 新潟
4. 氷見徹夫 シンポジウム Chronic

Rhinosinusitis の免疫 鼻粘膜上皮のバリア機能と免疫調節機構としての位置づけ 第 61 回日本アレルギー学会秋季大会 2011 年 11 月 10-12 日 東京

5. Himi T, Round Table. Mucosal barrier function in nasal inflammation. The regulation of tight junction in nasal epithelium. XIV IRS, XXX ISIAN Tokyo, Sept 20-23, 2011

〔図書〕(計 1 件)

氷見徹夫, アイワード, 上気道炎症における鼻粘膜の役割, 2012 年, 1-433 ページ
高野賢一、郷 充、亀倉隆太、小島 隆: 鼻アレルギーとタイト結合. 病気の分子形態学 11-12 学際企画 東京 2011

6. 研究組織

(1) 研究代表者

氷見 徹夫 (Himi Tetsuo)
札幌医科大学・医学部・教授
研究者番号: 90181114

(2) 研究分担者

高野 賢一 (Takano Kenichi)
札幌医科大学・医学部・講師
研究者番号: 70404689

大國 毅 (Ohkuni Tsuyoshi)
札幌医科大学・医学部・助教
研究者番号: 40464490

関 伸彦 (Seki Nobuhiko)
札幌医科大学・医学部・助教
研究者番号: 30404693

(3) 連携研究者

堤 裕幸 (Tsutsumi Hiroyuki)
札幌医科大学・医学部・教授
研究者番号: 80217348

小島 隆 (Kojima Takashi)
札幌医科大学・医学部・教授
研究者番号: 30260764