

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 8 月 23 日現在

機関番号：32666

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26462589

研究課題名(和文) 難治性鼻副鼻腔炎病態における局所粘膜での抗体産生に関する研究。

研究課題名(英文) Study of topical antibody production in sinus mucosa of refractory rhinosinusitis cases

研究代表者

松根 彰志 (Matsune, Shoji)

日本医科大学・医学部・教授

研究者番号：00253899

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：高頻度に喘息を合併する難治性副鼻腔炎は好酸球性副鼻腔炎と呼ばれている。副鼻腔炎手術症例を好酸球副鼻腔炎(ECRS)と非好酸球性副鼻腔炎(nonECRS)に分けて比較したところ、nonECRS群にくらべECRS群で、篩骨洞粘膜中の総IgE、スギ花粉とカンジダに対する特異的IgE産生の有意な亢進を認めた。黄ブ菌エンテロトキシンA、Bやアスペルギルスに対する特異的IgEもECRSで多かったが有意差は無かった。免疫組織化学によるIgE陽性細胞の検討でも以上を支持する結果であった。また、濾胞樹状細胞を認め炎症性リンパ濾胞を形成する症例も認められ局所での特異的IgE産生に参与していると考えられた。

研究成果の概要(英文)：Intractable chronic rhinosinusitis often complicated with multiple polyposis and asthma is named eosinophilic rhinosinusitis. Our operation cases were classified into two groups such as eosinophilic chronic rhinosinusitis (ECRS) and non-eosinophilic one (nonECRS) and compared topical total and specific IgE levels in ethmoid mucosa between these two groups. In ECRS, the topical total and specific IgE to cedar pollen and candida were significantly increased than in nonECRS. The topical specific IgE to enterotoxin A, B (Staphylococcus aureus) and aspergillus were also increased in ECRS than in nonECRS, which difference was not significant. The distribution of IgE-positive mononuclear cells in ethmoid mucosa was found to support the results of IgE-level analysis, histologically. Follicular dendritic cells were occasionally identified to form inflammatory lymphoid follicles in ethmoid mucosa and supposed to involved in topically producing total and/or specific IgE.

研究分野：Otolaryngology

キーワード：難治性副鼻腔炎 篩骨洞粘膜 抗原特異的IgE 総IgE 真菌 菌体エンテロトキシン 濾胞樹状細胞

1. 研究開始当初の背景

鼻茸、副鼻腔粘膜への好酸球浸潤が著しくさらに喘息合併の多い難治性・易再発性副鼻腔炎は好酸球性副鼻腔炎 (ECRS) と呼ばれ臨床的にも病態論的にも問題となっている。現在難病指定もされている。型アレルギーの関与は深くないと考えられ、一方で喘息の合併が約 70% でありその大半は成人発症の非アトピー型喘息である。アスピリン喘息もこの中に含まれる。頻度は喘息より低い为好酸球性中耳炎の合併も認められる。最近になって、診断基準が JESREC Study を経て提案された。病態については、菌体エンテロトキシンのスーパー抗原説やカビの関与などが提唱されているが不明である。

2. 研究の目的

アレルギー性鼻炎の関与は深くなく血中 IgE 値も様々である一方で、抗 IgE 抗体 (omalizumab) の投与が ECRS の治療にも有効であったとの報告がある。ECRS の IgE 局所増多も示唆されている。今回、我々の施設での副鼻腔手術施行例を対象に局所 (篩骨洞粘膜) IgE 抗体の産生について検討した。

3. 研究の方法

手術中に採取した下鼻甲介、篩骨洞粘膜を使用した。採取した組織を急速冷凍、ホモジナイズし、上清中の総・特異的 IgE を測定した。JESRECstudy に基づき ECRS と非(non) CRS に分類して比較検討を行った。同時に免疫組織化学的方法で、局所の IgE 抗体陽性細胞の有無や濾胞樹状細胞の分布についても検討した。

4. 研究成果

局所 IgE 量は、単位重量当たり、下鼻甲介粘膜に比べ篩骨洞粘膜の方が有意に多く、かつ non-ECRS 群くらべ ECRS 群で有意に総・特異的 (スギ花粉、カンジダに対する特異的抗体) IgE 増加を認めた。以上のことは免疫染色結果からも支持された。また、濾胞樹状細胞の分布も確認でき濾胞形成に至る例もあった。これは局所粘膜のリンパ濾胞において抗体産生の可能性示すものであり、篩骨洞局所粘膜における総・特異的 IgE 増加に濾胞樹状細胞が関与していることが示唆された。

ECRS は両側性篩骨洞を中心とした多発性の鼻茸を有する好酸球性炎症である。今回の検討で、下鼻甲介粘膜や末梢血中のレベルと比べても、吸入抗原に対する特異的な抗体産生能が極めて高いことが判明した。これは、ECRS の病態解明に重要な知見であると考えられる。今後は、今回手掛かりを得た粘膜局所でのリンパ濾胞形成との関連を中心にさらに検討をすすめたい。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 8 件)

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者に

は下線)

1. 松根彰志 . アレルギー性鼻炎・好酸球性副鼻腔炎 . アレルギー・免疫 Vol.24 No.4 82-88

2. 松根彰志 . アレルギー性鼻炎研究の新たな展開 Local Allergic Rhinitis " 好酸球増多性鼻炎 " と関連の可能性 - . JOHNS vol .32 No.6 、701-703、2016.

3. 松根彰志 . アレルギー性鼻炎およびその関連鼻疾患の病態における VEGF の関与 耳鼻咽喉科と慢性炎症 別冊 B10 Clinia 慢性炎症と疾患 Vol.5 No.2、58-63、2016.

4. 松根彰志 . One airway, one disease からみた喘息と鼻副鼻腔炎 : 耳鼻咽喉科からのアプローチ 日本内科学会 105 巻 10 号、1935-1941、2016.

5. 松根彰志 上気道疾患と Overlap syndrome - 特に治療的側面から - ENTONI 184; 58-63、2015.

6. 松根彰志、石田麻里子 Local allergic rhinitis -下鼻甲介粘膜局所での抗原特異的 IgE 産生に基づく疾患概念 = 臨床免疫 Vol.64 No.5 454-458、2015.

7. 松根彰志 鼻副鼻腔炎 : 総論-副鼻腔炎から鼻副鼻腔炎へ- 神経内科 Vol.83 No6 485-490、2015.

8. 松根彰志、石田 麻里子、関根 久遠、山口 智、大久保 公裕 他. 小児スギ花粉症初期療法におけるロイコトリエン受容体拮抗薬の有効性の検討 アレルギーの臨床 65 巻 1 号 57-65、2015.

[学会発表] (計 13 件)

1. 高原恵理子、松根彰志、若山 望、大久保公裕 . スギ舌下免疫療法症例における臨床症状と血液中バイオマーカーの変動 . 第 35 回日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会 旭川市、2017 年 .

2. 若山 望、高原恵理子、松根彰志、大久保公裕、北山康彦 . 当院における好酸球性副鼻腔炎粘膜における IgE 局所増多の検討 . 第 35 回日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会 旭川市、2017 年 .

3. 松根彰志、若山 望、吉岡友真、石田麻里子、関根久遠、山口 智、大久保公裕 . 手術で得られた篩骨洞粘膜および下鼻甲介粘膜における抗原特異的抗体産生の比較検討 . 日本耳鼻咽喉科学会 (第 117 回) 名古屋市 2016 年 .

4. 松根彰志、若山 望、吉岡友真、石田麻里子、関根久遠、山口 智、大久保公裕. One airway, One disease ~耳鼻咽喉科医の立場から ~日本アレルギー学会、東京都 2016年.

5. 松根彰志. 高齢者の鼻漏・後鼻漏をどう考えるか 耳鼻咽喉科臨床学会、鹿児島市 (第78回) 2016年.

6. Matsune S. Local Allergic Rhinitis (LAR) in Japan ERS-ISIAN-IRS スtockホルム, 2016.

7. Wakayama N, Matsune S. Suppression of Inflammatory Cytokines from Cultured Human Nasal Epithelial cells by Cam and EM900, ERS-ISIAN-IRS スtockホルム, 2016.

8. Matsune S. Local allergic rhinitis in our university hospital. The 12th Research Symposium on Human Natural Defense System. ソウル、2016年.

9. 松根彰志. アレルギー性鼻炎治療における鼻噴霧用ステロイドの活用法と意義. 日本鼻科学会 (第55回) 宇都宮市 2016年.

10. 若山 望、高原恵理子、吉岡友真、佐藤一樹、松根彰志、大久保公裕、砂塚敏明、大村 智. 新規マクロライド誘導体 EM900 のヒト鼻腔上皮細胞における抗炎症作用の検討 日本鼻科学会(第55回)宇都宮市 2016年.

11. 佐藤一樹、松根彰志、吉岡友真、若山 望、石田麻里子、関根久遠、山口 智、大久保公裕、北村 伸. 酸球性副鼻腔炎における嗅覚障害の術後改善効果に関する検討. 日本鼻科学会(第55回)宇都宮市 2016年.

12. Matsune S, Ishida M, Wakayama N, Yoshioka Y, Yamaguchi S, Sekine K, Okubo K
Is Local Allergic Rhinitis(LAR) eosinophilic rhinitis in Guideline?
16th Japan-Korea Joint Meeting of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery
16th Japan-Korea Joint Meeting of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery
東京都 2016年.

13. 若山 望、松根彰志、山口 智、関根久遠、石田麻里子、吉岡友真、大久保公裕. 好酸球性副鼻腔炎に対するカンジダ抗原4型アレルギー反応の影響について 第34回日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会 鳥羽市 2015年.

〔図書〕(計5件)

1. 松根彰志(分担執筆)患者指導のポイントとセルフケア~その「方法」と伝えるべき「内容」~ メディカル・ビューポイント 医事新報社 2017年

2. 松根彰志(編集責任者)アレルギー性鼻炎の最新免疫療法~特集に寄せて~ アレルギーの臨床 北隆館 2017年.

3. 松根彰志(分担執筆)local allergic rhinitisの概念 耳鼻咽喉科イノベーション~最新の治療・診断疾患概念 ENT 臨床フロンティア NEXT 中山書店 2016年

4. 松根彰志(分担執筆)アレルギー性鼻炎(第5章)小児科臨床ピクシス(5)年代別アレルギー疾患への対応 中山書店 2015年.

5. 松根彰志(分担執筆)耳鼻咽喉科疾患とマクロライド系薬(滲出性中耳炎にマクロライド系薬は有効か)マクロライド系薬の新しい使い方 南江堂 2015年.

〔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)

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

6. 研究組織
(1)研究代表者
松根 彰志(Matsune Syoji)
日本医科大学・医学部・教授
研究者番号:00253899

(2)研究分担者
大久保公裕(Okubo Kimihiro)
日本医科大学・大学院医学研究科・大学院教授
研究者番号:10213654

関根 久遠 (Sekine Kuon)
日本医科大学・医学部・助教
研究者番号：205666377

北山 康彦 (Kitayama Yasuhiko)
日本医科大学・医学部・教授
研究者番号：60598704

石田 麻里子 (Ishida Mariko)
日本医科大学・医学部・助教
研究者番号：60598704

山口 智 (Yamaguchi Satoshi)
日本医科大学・医学部・助教
研究者番号：70386209

臼杵 二郎 (Usuki Jiro)
日本医科大学・医学部・講師
研究者番号：80318477