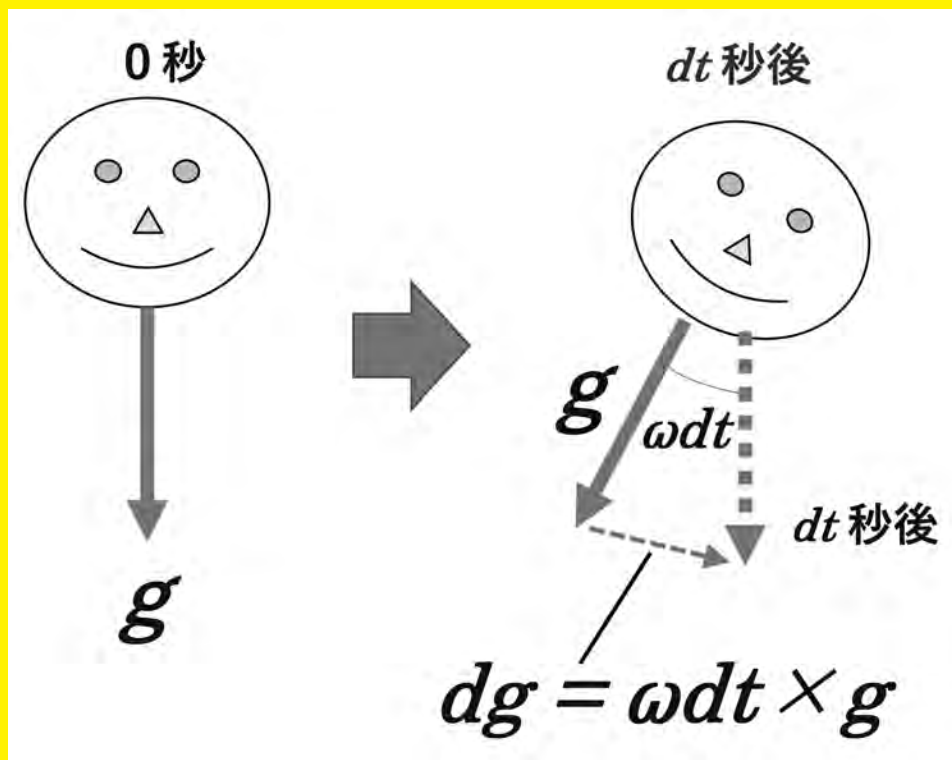


耳鼻咽喉科ニューロサイエンス

Vol. 36



耳鼻咽喉科ニューロサイエンス研究会会則

- 1) 本会を耳鼻咽喉科ニューロサイエンス研究会と称し、耳鼻咽喉・頭頸部ならびに関連する領域の神経組織・生理・薬理・生化学・免疫・分子生物・遺伝など生体のホメオスターシス維持に関する機構の、基礎的、臨床的研究の推進と若手研究者の育成を図り、会員相互の交流親睦を促進することを目的とする。
- 2) 本会の事務連絡所を関西医科大学 耳鼻咽喉科・頭頸部外科教室（大阪府枚方市新町2-5-1）におく。
- 3) 本会の目的を遂行するために次の事業を行う。
 - 1 年1回の研究会を開催する。
 - 2 会誌を発行する。
 - 3 その他。
- 4) 会員は所定の手続きを経て入会し、本会の事業に参加する。他に賛助会員をおくことができる。
- 5) 本会には世話人代表1名、世話人および幹事若干名、年次会長1名をおく。世話人会は会の運営に当たり、幹事は世話人を補佐し、年次会長は年次研究会を主催する。
- 6) 本会の会費 本会の経費は会費およびその他の収入をもってあてる。本会の会計年度は4月1日より翌年3月末とする。
- 7) 本会則は平成14年8月24日より適用する。
本会則は平成24年5月12日より適用する。
本会則は平成28年8月27日より適用する。

以上

耳鼻咽喉科ニューロサイエンス研究会

世話人代表・・・岩井 大（関西医大）

世話人・・・・・・高野 賢一（札幌医大）
山田武千代（秋田大）
太田 伸男（東北医薬大）
田渕 経司（筑波大）
塩谷 彰浩（防衛医大）
小林 一女（昭和大）
櫻井 大樹（山梨大）
工 穰（信州大）
藤枝 重治（福井大）
岩崎 真一（名市大）
藤本 保志（愛知医大）
竹内 万彦（三重大）
大森 孝一（京都大）
丹生 健一（神戸大）
羽藤 直人（愛媛大）
竹野 幸夫（広島大）
原 浩貴（川崎医大）
中川 尚志（九州大）
梅野 博仁（久留米大）
東野 哲也（宮崎大）
山下 勝（鹿児島大）

松原 篤（弘前大）
欠畑 誠治（山形大）
室野 重之（福島医大）
小澤 宏之（慶応大）
三澤 清（浜松医大）
山嵜 達也（東京大）
堀井 新（新潟大）
小川 武則（岐阜大）
吉崎 智一（金沢大）
楯谷 一郎（藤田医大）
北原 紮（奈良医大）
平野 滋（京府医大）
保富 宗城（和医大）
都築 建三（兵庫医大）
星川 広史（香川大）
藤原 和典（鳥取大）
坂本 達則（島根大）
坂田 俊文（福岡大）
折田 頼尚（熊本大）
鈴木 正志（大分大）

野中 学（東女医大）
香取 幸夫（東北大）
西野 宏（自治医大）
大久保公裕（日本医大）
松本 文彦（順天堂大）
山下 拓（北里大）
將積日出夫（富山大）
三輪 高喜（金沢医大）
曾根三千彦（名古屋大）
中田 誠一（藤田医大ばんたね病院）
清水 猛史（滋賀医大）
猪原 秀典（大阪大）
角南貴司子（大阪市大）
兵頭 政光（高知大）
安藤 瑞生（岡山大）
山下 裕司（山口大）
倉富勇一郎（佐賀大）
鈴木 秀明（産業医科大）
熊井 良彦（長崎大）
鈴木 幹男（琉球大）

順不同

幹事・・・・・・日高浩史（関西医大） 八木正夫（関西医大）

事務局・・・・・・関西医科大学 耳鼻咽喉科・頭頸部外科教室内

〒573-1010 大阪府枚方市新町2-5-1

TEL 072 - 804 - 0101

第39回耳鼻咽喉科ニューロサイエンス研究会を終えて

第39回耳鼻咽喉科ニューロサイエンス研究会会長
京都府立医科大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科
平野 滋



コロナ後初の耳鼻咽喉科ニューロサイエンス研究会を、からすま京都ホテルで、現地のみで開催いたしました。コロナ後といってもまだ少々くすぶっている中、80名近い参加者にご参集頂きました。心より感謝申し上げます。

一般演題が20演題（耳関連4題、鼻関連8題、咽喉頭関連6題、頭頸部関連2題）、ランチオンセミナー1題、特別講演1題を頂き、特別講演では味覚生理研究の第一人者である樽野 陽幸教授（京都府立医科大学細胞生理学教室）より、「チャンネルシナプス ― 味覚と化学嚥下反射を担う特殊化学シナプス ―」という題で大変興味深いお話をお伺いすることができました。まさに耳鼻咽喉科ニューロサイエンスにぴったりのお話でした。味覚の5要素は甘味、酸味、塩味、苦味、旨味であり、渋みや辛味は味覚ではないということには驚きましたし、各味覚には異なるチャンネルシナプスが働いており、さらに味蕾が咽喉頭にも分布し嚥下にも関連しているという最新の研究成果を教えて頂きました。味覚障害というと通常顔面神経、舌咽神経領域になろうかと思いますが、となると、そのような状況下でも渋みや辛味はわかるのだろうか、ワインの渋みは主に黒葡萄の皮に含まれるタンニンからきますが、渋みだけわかって美味しくないだろうな、などとどうでもいい事を考えながら座長をさせて頂きました。

今回はコロナに対する市や大学の規制がまだ緩和されていなかったため、懇親会を開催できなかったのが心残りではありますが、来年はぜひお願いしたいと思います。

		開 催 日	会 長
第 1 回	頭 頸 部 自 律 神 經 懇 話 会	昭和58年 8 月27日	
第 2 回	”	昭和59年 8 月18日	
第 3 回	”	昭和60年 8 月24日	
第 4 回	”	昭和61年 8 月23日	
第 5 回	頭 頸 部 自 律 神 經 研 究 会	昭和62年 9 月 5 日	熊澤 忠躬（関西医大）
第 6 回	”	昭和63年 8 月27日	松永 亨（大阪大学）
第 7 回	”	平成 1 年 8 月26日	戸川 清（秋田大学）
第 8 回	”	平成 2 年 8 月25日	石井 哲夫（東女医大）
第 9 回	”	平成 3 年 8 月24日	進 武幹（佐賀医大）
第10回	”	平成 4 年 8 月22日	熊澤 忠躬（関西医大）
第11回	”	平成 5 年 8 月28日	高坂 知節（東北大学）
第12回	”	平成 6 年 8 月27日	西村 忠郎（保健衛生大）
第13回	”	平成 7 年 8 月19日	坂倉 康夫（三重大学）
第14回	”	平成 8 年 8 月31日	大山 勝（鹿児島大）
第15回	”	平成 9 年 8 月30日	小宮山莊太郎（九州大学）
第16回	”	平成10年 8 月22日	中井 義明（大阪市大）
第17回	”	平成11年 8 月21日	齋藤 等（福井医大）
第18回	”	平成12年 8 月26日	山下 敏夫（関西医大）
第19回	”	平成13年 8 月25日	久保 武（大阪大学）
第20回	”	平成14年 8 月24日	洲崎 春海（昭和大学）
第21回	”	平成15年 8 月23日	阪上 雅史（兵庫医大）
第22回	”	平成16年 8 月28日	山下 裕司（山口大学）
第23回	”	平成17年 8 月27日	細井 裕司（奈良医大）
第24回	”	平成18年 8 月26日	武田 憲昭（徳島大学）
第25回	”	平成19年 8 月25日	湯本 英二（熊本大学）
第26回	”	平成20年 8 月23日	山根 英雄（大阪市大）
第27回	”	平成21年 8 月29日	友田 幸一（関西医大）
第28回	”	平成22年 9 月11日	大森 孝一（福島医大）
第29回	”	平成23年 8 月27日	暁 清文（愛媛大学）
第30回	耳鼻咽喉科ニューロサイエンス研究会	平成24年 8 月25日	森 望（香川大学）
第31回	”	平成25年 8 月24日	池田 勝久（順天堂大学）
第32回	”	平成26年 8 月30日	石川 和夫（秋田大学）
第33回	”	平成27年 8 月29日	丹生 健一（神戸大学）
第34回	”	平成28年 8 月27日	三輪 高喜（金沢医大）
第35回	”	平成29年 8 月26日	岩井 大（関西医大）
第36回	”	平成30年 8 月25日	北原 紘（奈良医大）
第37回	”	令和 1 年 8 月24日	肥塚 泉（聖マリアンナ医大）
第38回	”	令和 3 年 8 月21日	山田武千代（秋田大学）
第39回	”	令和 4 年 8 月20日	平野 滋（京府医大）

目 次

第39回 研究会

ランチョンセミナー 【司会：出島 健司（京都第二赤十字病院）】

「鼻アレルギー診療における抗ヒスタミン薬の役割」

安田 誠 1

特別講演 【司会：平野 滋（京都府立医科大学）】

「チャンネルシナプス — 味覚と化学嚥下反射を担う特殊化学 シナプス —」（領域講習）

樽野 陽幸 2

第1群 【座長：北原 紘（奈良県立医科大学）】

1. 糖尿病モデルマウスの聴覚障害に対するエイコサペントエン酸の影響

松浦貴文、菅原一真、津田潤子、橋本 誠、山下裕司 3

2. Nobiletin 製剤がマウス有毛細胞障害に及ぼす影響

眞崎達也、菅原一真、橋本 誠、山下裕司 6

3. 動作時における接線加速度を角速度と接線速度の外積を利用することにより
抽出する数学モデルの作成

今井貴夫、伊賀朋子、滝本泰光、太田有美、真貝佳代子、佐藤 崇、鎌倉武史、
大藺芳之、猪原秀典 10

4. BPPV 治療練習用頭部模型の改良

十二町美樹、高倉大匡、將積日出夫、大野秀晃、白川勇仁 13

第2群 【座長：都築建三（兵庫医科大学）】

5. 嗅覚同定能と味覚閾値の関連～岩木健康増進プロジェクトの結果から～

山内一崇、松下大佑、清水目奈美、工藤玲子、後藤真一、佐々木 亮、
松原 篤 14

6. 鼻腔で検出されるアルツハイマー病特異的タンパク質について

清水志乃、松本晃治、赤津裕康、遠山育夫、清水猛史 15

7. 高用量 IgG を用いた局所炎症制御による外傷性嗅覚障害後の嗅覚機能回復促進

小林正佳、西田幸平、石神瑛亮、竹内万彦 16

8. 新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) 罹患後の遷延する嗅覚味覚異常例の検討

大舘たかえ、任 智美、伏見勝哉、斎藤孝博、岡崎 健、都築建三 17

第3群【座長：清水猛史（滋賀医科大学）】

9. 好酸球性副鼻腔炎に対するデュピルマブの治療効果の検討
齋藤孝博、岡崎 健、伏見勝哉、都築建三 18
10. IgA 腎症における口蓋扁桃リンパ球中の濾胞ヘルパー T 細胞の機能解析
酒本博史、亀倉隆太、池上一平、一宮慎吾、高野賢一 21
11. 振動を与えると嗅裂気流はどう変化するか？
—数値流体力学（Computational Fluid Dynamics, CFD）による解析—
三輪正人、藤村宗一郎、柳 風咲、山本 誠 22

第4群【座長：岩井 大（関西医科大学）】

12. 咽頭・喉頭における酸刺激の効果（第2報）
奥村智司、任 智美、西井智子、阪上雅史、都築建三 24
13. 口腔癌モデルマウスを用いた腫瘍溶解ウイルス HF10 の抗腫瘍効果の検討
江崎伸一、高野 学、五島 典、岩崎真一 25
14. 当科での甲状腺未分化癌症例の検討
金澤丈治、佐々木 徹、松山浩太、五十嵐丈之、高松志帆、内田晶子、
野澤美樹 29

第5群【座長：平野 滋（京都府立医科大学）】

15. スギ SLIT とオマリズマブの併用が著効した難治性症例から考える PFAS の
治療選択
阪本大樹、濱田聡子、小林良樹、神田 晃、朝子幹也、岩井 大 30
16. 睡眠下における嚥下動態の解明に向けて
伊藤聡志 31
17. 進行性核上性麻痺における罹患期間と嚥下圧の関連
平憲吉郎、藤原和典 32

第6群【座長：熊井良彦（長崎大学）】

18. 舌下神経切断による誤嚥マウスモデル作製の試み
副島駿太郎、熊井良彦 33
19. 呼吸関連嚥下介在ニューロンにおける橋および背側呼吸ニューロン群の関与
杉山庸一郎、木下翔太、竹村晃世、宗川亮人、橋本慶子、金子真美、椋代茂之、
平野 滋 34
20. 組織内アレルゲン定量とアレルギーの病態
宮部 結、山田武千代、富澤宏基 35

「鼻アレルギー診療における抗ヒスタミン薬の役割」

安田 誠

京都府立医科大学 耳鼻咽喉科・頭頸部外科学教室

アレルギー性鼻炎は典型的なⅠ型アレルギー疾患であり、発作性反復性のくしゃみ、水様性鼻漏、鼻閉が3主徴である。鼻アレルギー診療ガイドラインでは、アレルギー性鼻炎の治療法は患者とのコミュニケーション、抗原の除去と回避、薬物療法、アレルギー免疫療法、手術療法に分けられている。

鼻アレルギーに対する薬物療法の中心は抗ヒスタミン薬である。理想的な抗ヒスタミン薬の条件は速効性があり効果が持続することはもちろんであるが、長期投与で安全性が担保されており、副作用が少なく投与回数が1日1～2回と少ないものとされる。また抗ヒスタミン薬にはインバースアゴニスト作用を示すものがあり初期療法の薬理学的裏付けとなっている。作用機序の観点からは併用療法が推奨され、本邦ではその多くが抗ヒスタミン薬と他剤の併用である。

鼻アレルギー診療においては鼻アレルギーガイドラインなどで示されている重症度や病型などを用いて患者個々の病態や病状をよく把握し、また患者のニーズも理解したうえで治療戦略を立てることが肝要であると考えます。本講演では抗ヒスタミン薬を中心に鼻アレルギー診療の全般について解説した。

「チャネルシナプス：生体内外の化学感覚を 担う上皮性シナプス」

樽野 陽幸

京都府立医科大学 細胞生理学教室

神経機能を司る重要な生命機能である神経伝達については、シナプス小胞の開口分泌による機構が知られる。一方、舌で味覚受容を担う味蕾感覚細胞（以下、味細胞）は、シナプス小胞を持たずにアデノシン3リン酸（ATP）を伝達物質として化学神経伝達を行うが、そのATPの分泌機構は長らく謎であった。我々は味細胞において、イオンチャネルのイオン透過ポアを通して神経伝達物質であるATPが直接放出されるシナプス機構を発見した。我々は、これまでの常識とかけ離れたこの特殊な神経伝達機構を従来の小胞性シナプスに対して「チャネルシナプス」と命名し、第2の化学神経伝達様式として提唱している。最近、チャネルシナプス固有の構造やATP透過の分子基盤など、チャネルシナプスの構造や機能、さらには味覚や気道防御など耳鼻咽喉科領域にも関連した生理機能が明らかとなりつつある。本講演では、チャネルシナプスの発見の経緯から最新知見までを紹介した。

糖尿病モデルマウスの聴覚障害に対する エイコサペントエン酸投与の影響

松浦貴文^{1,2)}、菅原一真¹⁾、津田潤子¹⁾、山本陽平¹⁾、山下裕司¹⁾

1) 山口大学大学院医学系研究科耳鼻咽喉科学

2) 独立行政法人地域医療機能推進機構 下関医療センター 耳鼻咽喉科

【はじめに】

2型糖尿病モデルマウスである TSOD マウスは加齢に伴う聴力低下、血管条毛細血管の狭小化を示す¹⁾。発生期にコルチ器で発現する神経栄養因子 BDNF はらせん神経節の生存、維持に関与し、成熟期においても BDNF はらせん神経節の変性を抑制するが²⁾、BDNF は糖尿病で減少すると言われている³⁾。エイコサペントエン酸 (EPA) は抗血小板作用、抗炎症作用、脂質低下作用やそれらに伴う抗動脈硬化作用などの様々な作用が知られており⁴⁾、近年 EPA の経口投与により視床下部等での BDNF 産生が改善されることが報告された⁵⁾。本研究では EPA の経口投与による聴力改善の可能性を検討する。

キーワード：エイコサペントエン酸、糖尿病、聴覚障害

【方法】

実験動物を EPA 群 (TSOD マウス10匹) と Control 群 (TSOD マウス10匹、TSOD マウスのコントロール動物である TSNO マウス10匹) に分け、EPA 群には EPA を添加した魚粉抜き飼料、Control 群にはヒマワリ油を添加した魚粉抜き飼料を与えた。

定期的に ABR 検査を行い、終了後は蝸牛を摘出し、内耳の血管組織や神経組織の萎縮、内耳における BDNF の発現について検討した。

有意差の有無は Kruskal-Wallis 検定ならびに Steel 検定もしくは Steel-Dwass 検定を用いて評価した。

【結果】

TSNO マウス10匹のうち3匹は実験開始時より聴力低下を認めており、除外した。TSOD マウスのうち Control 群10匹中1匹、EPA 群10匹中2匹が経過中に死亡した。実験開始から約16ヶ月ではほぼすべての TSOD マウスが Scale out となったため実験終了とし、解剖を行った。

ABR 検査の結果、4、8および16 kHz では Control 群の TSOD マウスと比較すると EPA 群で ABR 閾値が上昇しにくい傾向を認めた。Control 群の TSOD マウスのうち、ABR の結果が6ヶ月連続で外れ値となっていた個体1匹を除外した上で検定を行った。月齢11-14ヶ月における4 kHz の ABR 値は Control 群の TSOD マウスと比較して EPA 群で有意に低く、TSOD マウスに対する EPA の経口投与は加齢に伴う聴力低下を有意に抑制すると考えられた。

HE 染色を行い、蝸牛の組織学的な変化を評価した。血管条において Control 群の TSOD マウスで毛細血管内腔の狭小化ならびに蝸牛軸血管の壁肥厚、内腔の狭小化を認めた。頂回転におけるらせん神経節には Control 群と EPA 群で差はなかった。一方で、基底回転のらせん神経節では Control 群においてらせん神経節細胞の変性、減少を認めた。10000 μm^2 あたりのらせん神経節細胞を比較すると、頂回転では有意な差を認めなかったが、基底回転では Control 群の TSOD マウスと比較して EPA 群では有意にらせん神経節細胞数が多かった。また、有意差は見られなかったが、Control 群の TSNO マ

ウスと比較しても EPA 群ではらせん神経節細胞数が多い傾向を認めた。

解剖時にインク還流を行い、内耳蝸牛側壁の血管を評価した。各群の血管条を占める血管面積を比較したところ、Control 群の TSOD マウスと比較して EPA 投与群で有意に血管面積が大きかった。TSOD マウスに対する EPA 投与は内耳蝸牛側壁の血管密度低下を抑制すると考えられた。

一次抗体としてウサギ抗 BDNF 抗体 (EPR1292)、二次抗体としてヤギ抗ウサギ抗体 (Alexa Fluor 594) を用いて免疫染色を行い、内耳における BDNF の発現について評価した。各群間でコルチ器での BDNF 発現に明らかな差を認めなかったが、Control 群と比較して EPA 群でらせん板縁における BDNF の発現が多い傾向を認めた。

【考察】

HE 染色を用いた内耳の組織学的評価で TSOD マウスに対する EPA 投与は基底回転におけるらせん神経節細胞の減少を予防することが示唆された。また、免疫染色の結果から EPA の経口投与は内耳

で BDNF 発現を促進する可能性があると考えられた。BDNF はらせん神経節の生存、維持に関与すること、EPA 内服で視床下部での BDNF 産生が改善されることが分かっており²⁾⁵⁾、EPA の経口投与による内耳での BDNF 発現量の増加がらせん神経節細胞の減少予防に寄与した可能性があると考えられた。

また、Control 群の TSOD マウスだけでなく、TSNO マウスと比較しても EPA 群で基底回転におけるらせん神経節細胞数が多い傾向を認めた。加齢性難聴では基底回転のらせん神経節細胞の減少が見られると報告されており⁶⁾⁷⁾、EPA 投与は糖尿病の有無に関わらず加齢性難聴を予防する可能性があると考えられた。しかしながら、Control 群の TSNO マウスの ABR 閾値は EPA 群に比べて有意に低く、らせん神経節細胞数と実際の聴力との関係は不明であった。

ABR の結果から、TSOD マウスに対する EPA の経口投与は加齢に伴う聴力の低下を有意に抑制すると考えられた。また、インク還流による内耳蝸牛側壁の血管評価より、TSOD マウスに対する

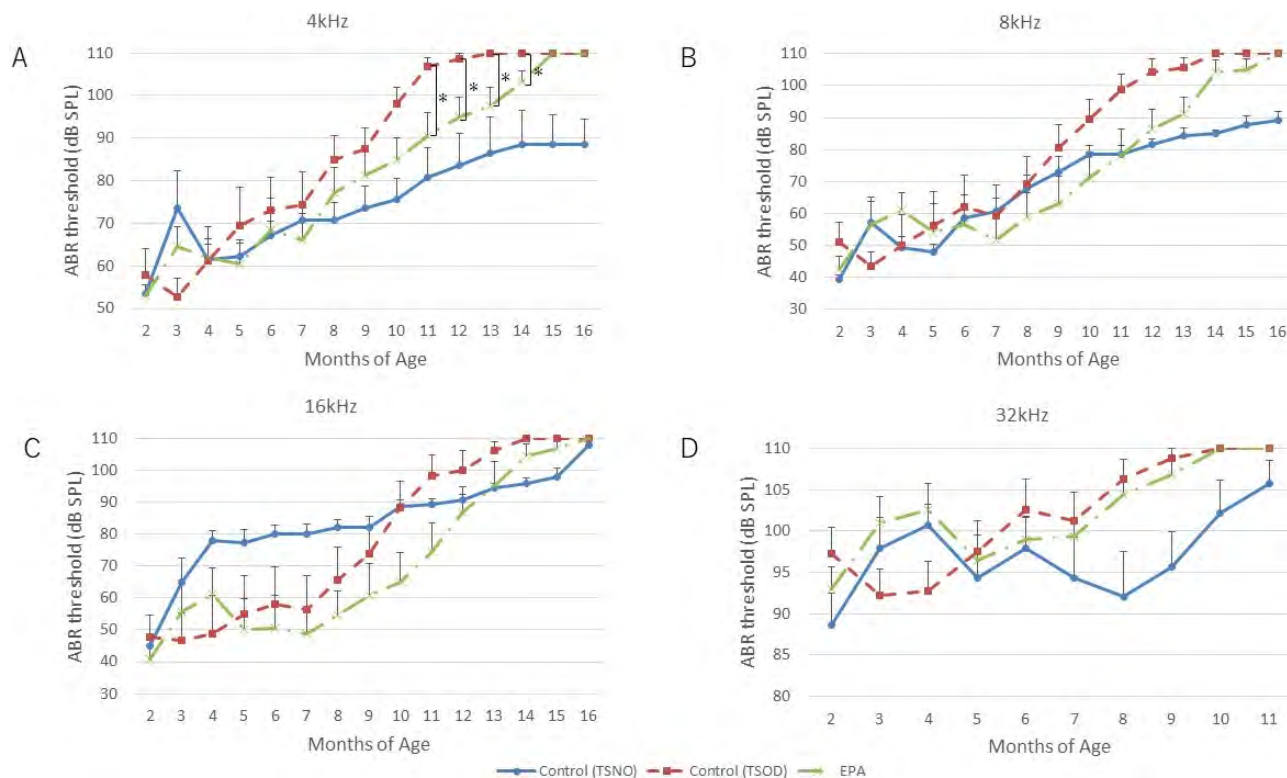


図 ABR 閾値の経時的変化

EPA 群は Control 群 (TSOD) に比べ、4、8、16 kHz での ABR 閾値の上昇が少ない傾向を認めた。6 ヶ月連続で異常値を示した Control 群 (TSOD) のマウス 1 匹を除くと、EPA 群は Control 群 (TSOD) よりも月齢11ヶ月から14ヶ月まで 4 kHz で有意に低い閾値を示した。*: $p < 0.05$

EPA 経口投与は内耳蝸牛側壁の血管密度の低下を抑制すると考えられた。TSOD マウスは TSNO マウスと比較して組織学的に血管条毛細血管の狭小化を認めると報告されており¹⁾、TSOD マウスに対する EPA 経口投与による内耳蝸牛側壁の血管密度低下の抑制によって、加齢に伴う聴力低下が抑制された可能性があると考えられた。

TSOD マウスは人の肥満型糖尿病に類似した病態を発症し、高血圧、高脂血症および内臓脂肪の過剰蓄積を呈するメタボリックシンドロームモデル動物であり⁸⁾、様々な要因で血管障害を起こす可能性がある。EPA には抗血小板作用、抗炎症作用、脂質低下作用やそれらに伴う抗動脈硬化作用などの様々な作用が知られており⁴⁾、多方面から EPA 投与の効果について検討していく必要がある。

【参考文献】

- 1) Tsuda J, Sugahara K, Hori T, et al: A study of hearing function and histopathologic changes in the cochlea of the type 2 diabetes model Tsumura Suzuki obese diabetes mouse. *Acta Oto-Laryngologica* 2016; 136: 1097-1106.
- 2) Kondo K, Jin Y, Kinoshita M, et al: Morphology, Development, and Neurotrophic Regulation of Cochlear Afferent Innervation. *Cochlear implantation in children with inner ear malformation and cochlear nerve deficiency* 2017; 29-46.
- 3) Krabbe KS, Nielsen AR, Krogh-Madsen R, et al: Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and type 2 diabetes. *Diabetologia* 2007; 50: 431-438.
- 4) 仲村優子, 長尾元嗣, 及川眞一: 薬物治療の選択基準及び使用上の留意点 EPA 製剤. *日本臨床* 2013; 71: 572-575.
- 5) Abdel-Maksoud SM, Hassanein SI, Gohar NA, et al: Investigation of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene expression in hypothalamus of obese rats: Modulation by omega-3 fatty acids. *Nutri Neurosci* 2017; 20: 443-448.
- 6) 佐藤英治: 加齢によるラット蝸牛の変化. *耳鼻臨床* 1994; 87: 265-275.
- 7) Knowles K, Blaich B, Leipold H, et al: Reduction of Spiral Ganglion Neurons in the Aging Canine with Hearing Loss. *Transbound Emerg Dis* 1989; 36: 188-199.
- 8) Suzuki W, Iizuka S, Tabuchi M, et al: A new mouse model of spontaneous diabetes derived from ddY strain. *Exp. Anim* 1999; 48: 181-189.

Nobiletin 製剤がマウス有毛細胞障害に及ぼす影響

眞崎達也^{1,2)}、菅原一真¹⁾、橋本 誠¹⁾、山下裕司¹⁾

1) 山口大学大学院医学系研究科耳鼻咽喉科学

2) 山口県厚生農業協同組合連合会長門総合病院

はじめに

内耳の有毛細胞は、薬剤、感染、虚血など様々な刺激により容易に障害される。そして、哺乳動物においては機能障害が終生持続するため、有毛細胞の保護は現在でも重要な課題の一つである。当大学では、これまで抗酸化作用を有する物質の有毛細胞保護作用に着目し研究を行ってきた。そして今回、抗酸化作用を有する物質の一つである Nobiletin(NOB) に着目した。NOB は、シークワーサーをはじめとする柑橘系に多く含まれ、抗炎症作用や、抗腫瘍作用、脳機能改善作用などのさまざまな薬理学的作用を有していることが報告されており抗酸化作用もその一つである¹⁾⁻¹¹⁾。今回我々は強い抗酸化作用を持つ NOB の哺乳動物への有毛細胞保護効果について検討を行ったので報告する。

キーワード：有毛細胞、アミノグリコシド、卵形囊、ノビレチン、4-ヒドロキシ-2-ネナール

<実験 1>

【目的】 NOB の抗酸化能の測定

【対象と方法】 フリーラジカル解析装置 FREE Carrio Duo® を用いて OXY 吸着テストを行い、抗酸化能を評価した。NOB の他に比較対象のサンプルとして生理食塩水、Neomycin(NEO) の抗酸化能の測定も行い合計 3 種を測定した。また、いずれのサンプルもそれぞれ 2 検体を作成しその平均値を算出した。測定原理は、測定原理は次の通りである。検体を HClO に曝し、検体の持つ抗酸化力が HClO

の持つ酸化能を吸着する。一定時間反応させた後に、残存している HClO をアルキル置換芳香属アミンと反応させる。このアルキル置換芳香属アミンは残留している HClO によって酸化されて、ピンク色に呈色する。吸光度の比較差により検体の酸化吸着能を定量化し、抗酸化力を評価する。結果は 1 ml あたりの HClO の消去量 (μM) で表され、抗酸化力の正常値は OXY 吸着テストの説明書に記載のある 350 $\mu\text{M}/\text{ml}$ 以上とした。

【結果】 NOB が 722 $\mu\text{M}/\text{ml}$ であった一方で、生理食塩水は -39 $\mu\text{M}/\text{ml}$ 、NEO が 163.5 $\mu\text{M}/\text{ml}$ であった。

<実験 2>

【目的】 アミノグリコシド系抗菌薬である NEO も内耳障害をきたす代表的な薬物の一つである。そこで、実験 1 で抗酸化作用を有することが示唆された NOB 投与によって次の効果を証明する。

1. NOB による有毛細胞障害の有無
2. 有毛細胞を障害するアミノグリコシド系抗菌薬である NEO の投与に加え、NOB を同時投与することによる有毛細胞保護効果の有無

【方法】 生後 4 週から 6 週の CBA/N マウス (オス) を使用し、無菌操作にて両側の卵形囊を摘出し、卵形囊器官培養を行った。何も薬剤を投与しない Control 群および、培養液に Nobiletin 製剤 (1 μM 、10 μM 、100 μM の 3 群) のみを添加した群 (NOB 群)、2 mM の NEO のみを加えた群 (NEO 群)、2 mM の NEO に加えて NOB 製剤 (1 μM 、10 μM 、100 μM の 3 群) を添加した NEO+NOB 群 (1、10、100 μM の NOB+2 mM の NEO) の合計 8 群 (各 $n=6$) に分けた。これらを CO_2 インキュベーター

にて24時間培養を行った。培養終了後、卵形嚢は4%パラホルムアルデヒドで固定し、抗 Calmodulin 抗体および抗 calbindin 抗体を用いた免疫組織科学染色を施行し、残存有毛細胞数を顕微鏡下に計測した。

【結果】 striolar は NEO+NOB 群 (NOB 濃度が10 μ M, 100 μ M) では NEO 群と比較して残存有毛細胞数が有意に増加していた (図1) (NOB10 μ M : P value

=0.021, NOB100 μ M : P value =0.003)。なお、NEO+NOB 群において NOB 濃度が10 μ M と100 μ M とで有毛細胞数の有意差は認めなかった (P value =0.848)。

extrastrilar は control 群と比較して NEO 群で有意に有毛細胞数の減少を認めていたが (P value =0.016)、NEO+NOB 群ではいずれも有毛細胞数の有意な減少は認めなかった (図2)。

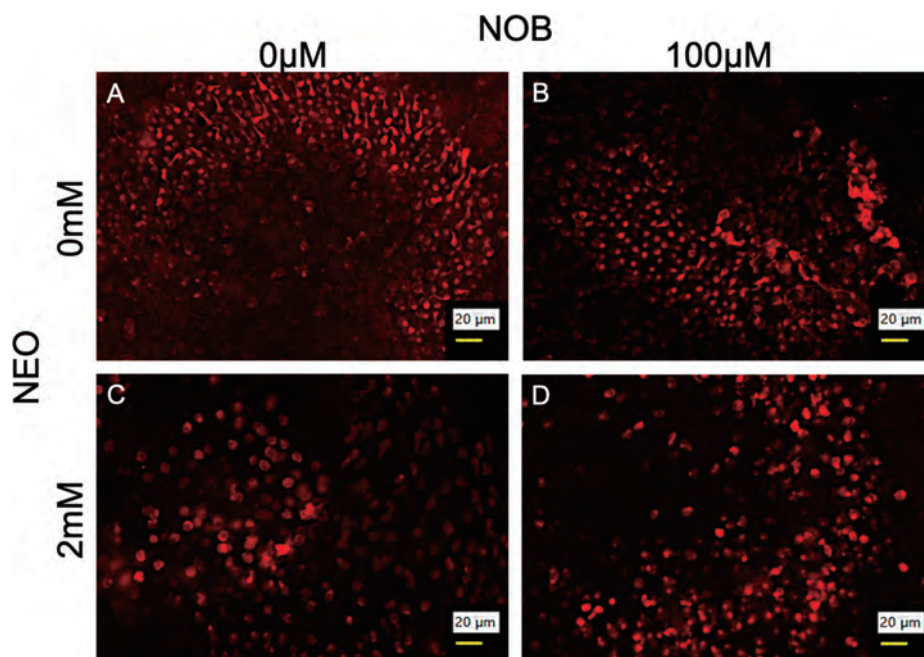


図1 A:control 群, B: NOB 群 (100 μ M), C: NEO 群, D: NEO+NOB 群 (100 μ M)
NEO+NOB 群では NEO 群と比較して残存有毛細胞数が有意に増加していた。

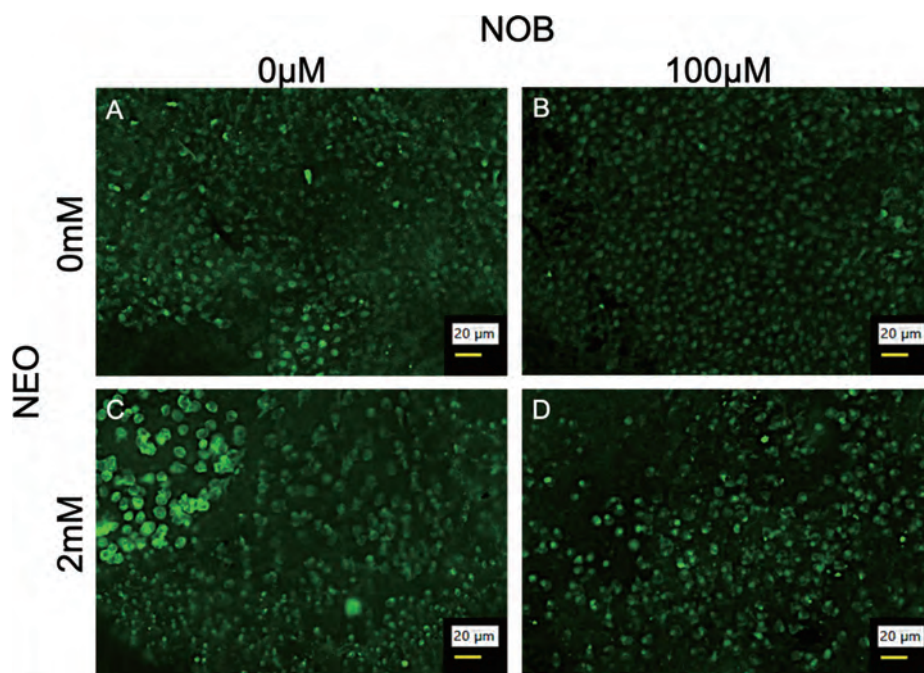


図2 A:control 群, B: NOB 群 (100 μ M), C: NEO 群, D: NEO+NOB 群 (100 μ M)
control 群と比較して NEO 群で有意に有毛細胞数の減少を認めていたが NEO+NOB 群では有毛細胞数の有意な減少は認めなかった。

＜実験 3＞

【目的】 NOB の有毛細胞内での抗酸化力に関する評価。

【方法】 生後 4 週から 6 週の CBA/N マウス（オス）を使用し、無菌操作にて両側の卵形囊を摘出し、卵形囊器官培養を行った。何も薬剤を投与しない Control 群、培養液に 100 μ M の NOB 製剤を加えた NOB 群、2 mM の NEO のみを加えた NEO 群、2 mM の NEO に加えて 100 μ M の NOB 製剤を添加した NEO+NOB 群の合計 8 群（各 n=3）に分けた。これらを CO₂ インキュベーターにて 12 時間培養を行った。培養終了後、卵形囊は 4% パラホルムアルデヒドで固定し、抗 4-Hydroxy-2-nonenal モノクローナル抗体を用いた免疫組織科学染色を施行し、蛍光強度を Image J で評価した。

【結果】 結果を図 3 に示す。NEO 群では 4-Hydroxy-2-nonenal（4-HNE）に由来する強い蛍光反応を認めたのに対し、NOB 群で 4-HNE の増加を認めなかった。また、NEO+NOB 群においても NEO 群と比較して有意に 4-HNE の増加を認めなかった（P value =0.024）。

考察

近年細胞内のシグナル伝達に関する研究が進み、内耳感覚細胞が有害な刺激に曝された際に細胞死を起こすメカニズムが明らかになりつつある¹²⁾。そして、内耳障害の病態には共通した障害機構が

存在し、一酸化窒素や活性酸素をはじめとするフリーラジカルが関与している^{13,14)}。アミノグリコシド系抗菌薬も耳毒性を有する物質の一つであり、その耳毒性はフリーラジカルによってもたらされる¹⁵⁾。我々の研究チームにおいてもこれまでにエダラボンやアスタキサンチン、コエンザイム Q10 などの抗酸化物質の内耳有毛細胞保護効果について検討を行い、抗酸化物質の有毛細胞保護効果を報告してきた¹⁵⁻¹⁷⁾。

今回、我々はポリメトキシフラボノイドの 1 つで、活性酸素産生抑制による酸化ストレスの緩和作用を有している NOB に着目し有毛細胞保護効果に関して検討を行った。その結果、NOB の投与により NEO に対する有毛細胞の保護効果を有していると考えられた。さらに、NOB の抗酸化作用のメカニズムを明らかにするために 4-HNE に対する免疫染色を行ったところ、NOB がフリーラジカルの産生を促進しないこと、NOB が NEO に曝された卵形囊のフリーラジカル生成の抑制が示唆された。

今後臨床応用に向けて、in vivo での実験モデルの検討を行い、NOB の内耳移行性や全身の副作用の有無を評価することが必要である。

結語

NOB による内耳有毛細胞保護効果について検討した。NOB がマウス卵形囊においてアミノグリコシド誘発性有毛細胞死を抑制することが示唆され、

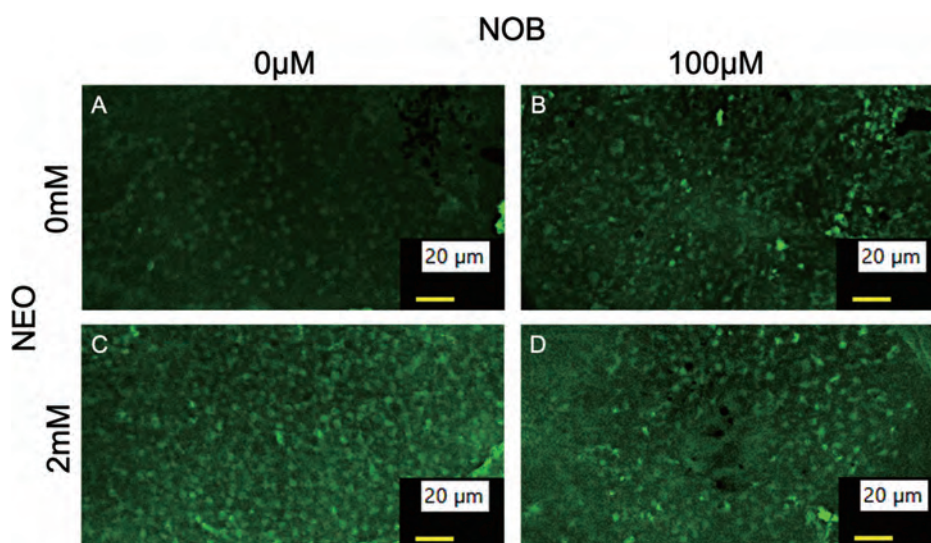


図 3 A: control 群, B: NOB 群 (100 μ M), C: NEO 群, D: NEO+NOB 群 (100 μ M)
control 群と比較して NEO 群では 4-HNE に由来する強い蛍光反応を認めたのに対し、NOB 群および NEO+NOB 群においては蛍光強度の有意差を認めなかった。

その理由として 4-HNE の消去によってもたらされる可能性が示唆された。今後、臨床応用に向けて NOB の内耳移行性や全身の副作用の有無を評価する。

文献

- 1) Ishiwa J, Sato T, Mimaki Y, et al: A citrus flavonoid, nobiletin, suppresses production and gene expression of matrix metalloproteinase 9/gelatinase B in rabbit synovial fibroblasts. *J Rheumatol* 2000; 27: 20-25.
- 2) Murakami A, Nakamura Y, Torikai K, et al: Inhibitory effect of citrus nobiletin on phorbol ester-induced skin inflammation, oxidative stress, and tumor promotion in mice. *Cancer Res.* 2000; 60: 5059-5066.
- 3) Murakami A, Nakamura Y, Ohto Y, et al: Suppressive effects of citrus fruits on free radical generation and nobiletin, an anti-inflammatory polymethoxyflavonoid. *Biofactors* 2000; 12: 187-192.
- 4) Kohno H, Yoshitani S, Tsukio Y, et al: Dietary administration of citrus nobiletin inhibits azoxymethane-induced colonic aberrant crypt foci in rats. *Life Sci* 2001; 69: 901-913.
- 5) Lin N, Sato T, Takayama Y, et al: Novel anti-inflammatory actions of nobiletin, a citrus polymethoxy flavonoid, on human synovial fibroblasts and mouse macrophages. *Biochem Pharmacol* 2003; 65: 2065-2071.
- 6) Tanaka S, Sato T, Akimoto N, et al: Prevention of UVB-induced photoinflammation and photoaging by a polymethoxy flavonoid, nobiletin, in human keratinocytes in vivo and in vitro. *Biochem Pharmacol* 2004; 68: 433-439.
- 7) Kawabata K, Murakami A, Ohigashi H: Nobiletin, a citrus flavonoid, down-regulates matrix metalloproteinase-7 (matrilysin) expression in HT-29 human colorectal cancer cells. *Biosci Biotechnol Biochem* 2008; 6: 307-314.
- 8) Onozuka H, Nakajima A, Matsuzaki K, et al: Nobiletin, a citrus flavonoid, improves memory impairment and A β pathology in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *J Pharmacol Exp Ther* 2008; 326: 739-744.
- 9) Nakajima A, Aoyama Y, Nguyen TT.L, et al: Nobiletin, a citrus flavonoid, ameliorates cognitive impairment, oxidative burden, and hyperphosphorylation of tau in senescence-accelerated mouse. *Behav Brain Res* 2013; 250: 351-360.
- 10) Xiong Y, Chen D, Yu C, et al: Citrus nobiletin ameliorates experimental colitis by reducing inflammation and restoring impaired intestinal barrier function. *Mol Nutr. Food Res* 2015; 59: 829-842.
- 11) Zhang L, Zhan X, Zhang C, et al.: Nobiletin promotes antioxidant and anti-inflammatory responses and elicits protection against ischemic stroke in vivo. *Brain Res* 2016; 1636: 130-141.
- 12) Yamashita H, Sugahara K: Mechanism of Cochlear Protection and Therapy for Inner Ear Diseases. *Pract. Otol* 2006; 99: 981-987.
- 13) Neri S, Signorelli S, Pulvirenti D, et al: Oxidative stress, nitric oxide, endothelial dysfunction and tinnitus. *Free Radic Res* 2006; 40: 615-618.
- 14) Yamane H, Takayama M, Sunami K, et al: Nitric oxide induces apoptosis of the hair cells of cochlea. *Acta Otolaryngol Suppl* 2004; 554: 6-11.
- 15) Hirose Y, Sugahara K, Mikuriya T, et al: Effect of water-soluble coenzyme Q10 on noise-induced hearing loss in guinea pigs. *Acta Otolaryngol* 2008; 128: 1071-1076.
- 16) Yamashita H, Sugahara K: Mechanism of Cochlear Protection and Therapy for Inner Ear Diseases. *Pract. Otol* 2006; 99: 981-987.
- 17) 小林由貴, 菅原一真, 竹本洋介, 他: アスタキサンチンナノ製剤による有毛細胞保護効果についての検討. *耳鼻咽喉科ニューロサイエンス* 2020; 34: 53-55.

動作時における接線加速度を角速度と接線加速度の外積を利用することにより抽出する数学モデルの作成

今井貴夫^{1,2)}、伊賀朋子¹⁾、滝本泰光^{1,3)}、太田有美¹⁾、真貝佳代子¹⁾、
佐藤 崇¹⁾、鎌倉武史¹⁾、大藺芳之¹⁾、猪原秀典¹⁾

1) 大阪大学大学院医学系研究科 耳鼻咽喉科・頭頸部外科

2) ベルランド総合病院 めまい難聴センター

3) 滝本耳鼻咽喉科・めまいクリニック

はじめに

我々の頭部が動いている際には、頭部の動きとは反対方向に眼球を動かし、視線を空間内に固定する前庭動眼反射と呼ばれる眼球運動が誘発され、明瞭に景色を見ることができる。頭部の回転運動は内耳前庭器官の半規管が回転角速度を感受し、半規管前庭動眼反射が誘発され、頭部の直線運動は内耳前庭器官の耳石器が直線加速度を感受し、耳石器動眼反射が誘発される。我々の日常での頭部の動きは純粋な回転運動、直線運動ではなく、両者が加わったものである。耳石器には移動の接線方向の直線加速度（接線加速度）による慣性力に加え、重力と回転運動による遠心力が加わり、三種類の直線加速度の合力が加わることになる。しかし、頭部は重力方向や遠心力の方向には動いておらず、接線方向にしか動いていないので、適切な耳石動眼反射を誘発させるためにはこの合力から接線加速度による慣性力のみを抽出する必要がある。しかし、アインシュタインの等価原理により、耳石器入力だけから、この慣性力のみを抽出するのは不可能である。Angelakiらは耳石器入力に加え、半規管入力を利用することにより、この合力から重力と重力以外を分離する数学モデルを構築した¹⁾。今回の研究で、我々はそれをさらに発展させ、半規管入力と耳石器入力を利用し、この合力から接線加速度による慣性力のみを抽出する数学モデルを新たに作成したので報告する²⁾。

キーワード：耳石動眼反射、半規管動眼反射、遠心力

方法 — 数学モデルの構築 —

以下の三つの式より、接線加速度による慣性力と遠心力と重力の合力から接線加速度による慣性力のみを抽出する数学モデルを作成することができる。

$$\alpha = f + g \dots ①$$

$$f_c = V \times \omega \dots ②$$

$$dg/dt = \omega \times g \dots ③$$

α : 耳石器入力、 g : 重力、 f_c : 遠心力、 f_t : 接線加速度による慣性力、 V : 速度、 ω : 角速度（半規管入力）、 f : $f_c + f_t$ （重力以外の直線加速度）（図1）

①～③について説明する。なお、 α 、 g 、 f_c 、 f_t 、 V 、 ω 、 f は全てベクトルである。耳石器入力 α は、重力以外の直線加速度 f （遠心力 f_c と接線加速度による慣性力 f_t の和）と重力 g の合力であるので、 $\alpha = f + g$ であり、①式が得られる。

遠心力 f_c は $r\omega^2$ で表され（ r は回転半径、 ω は角速度）、速度 V は $r\omega$ であるので、 $f_c = r\omega^2 = (r\omega) \times \omega = V \times \omega$ であり、②式が得られる。

図2に示すように角速度 ω で回転している際、 dt 秒後の重力の変化 dg は $\omega dt \times g$ である（ $dg = \omega dt \times g$ ）。よって $dg/dt = \omega \times g$ となり、③式が得られる。

以下、①～③より、耳石器入力 α と半規管入力

ω を使用することにより、接線加速度による慣性力のみを抽出する数式を誘導する。①より、 $f = \alpha - g$ が得られる。これを微分し、 $df/dt = da/dt - dg/dt$ が得られる。この式に③を代入し、 $df/dt = da/dt - \omega \times g$ が得られる。①より $g = \alpha - f$ であるので、これを代入し、 $df/dt = da/dt - \omega \times g = da/dt - \omega \times (\alpha - f) = \omega \times f + da/dt - \omega \times \alpha$ より、 $df/dt = \omega \times f + da/dt - \omega \times \alpha$ が得られる。これを積分し、 $f = \int (\omega \times f + da/dt - \omega \times \alpha) dt$ が得られる。両辺から fc を引き、 $f - fc = ft = \int (\omega \times f + da/dt - \omega \times \alpha) dt - fc$ が得られる。この式に②を代入すると、 $ft = \int (\omega \times f + da/dt - \omega \times \alpha) dt - V \times \omega$ となり、耳石器入力 α と半規管入力 ω から、接線加速度による慣性力 ft が抽出できる数学モデルが完成する²⁾。

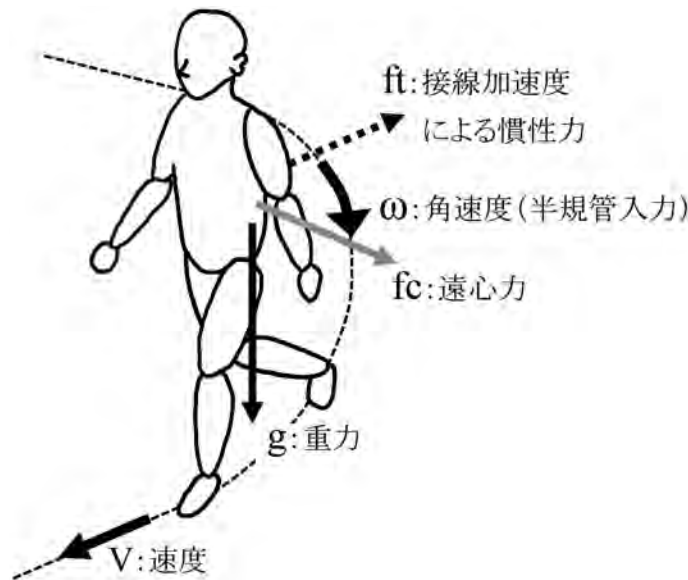


図1 動いている際の三つの直線加速度
動いている際には、接線加速度による慣性力と遠心力と重力の三つの直線加速度の合力が加わる。

結果 — 得られた数学モデルのニューラルネットワーク —

上で得られた数学モデル $ft = \int (\omega \times f + da/dt - \omega \times \alpha) dt - V \times \omega$ をニューラルネットワークとして図3のように表せる¹⁾。

考察

耳石器入力 α と半規管入力 ω から、接線加速度による慣性力 ft が、 $ft = \int (\omega \times f + da/dt - \omega \times \alpha) dt - V \times \omega$ という数学モデルで抽出できる。この式で $\times$ はベクトルの外積を意味する。すなわち、本研究にて、動作時における接線加速度を角速度と接線加速度の外積を利用することにより抽出する数学モデルが作成できることを示した。これをニューラルネットワークで表すと図3のようになる。図3では多数のニューロンが存在する、複雑

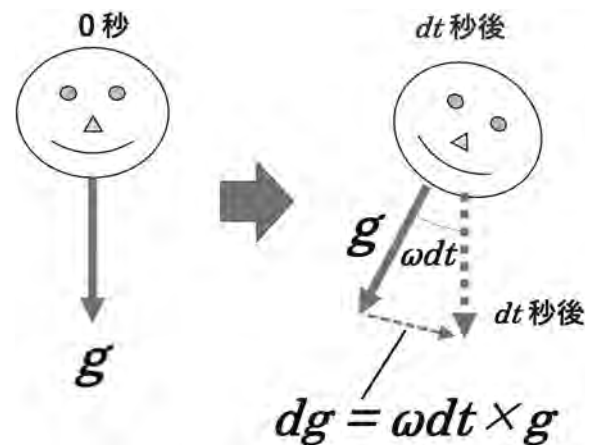


図2 回転運動をしている際の重力の変化
回転運動をしている際の、 dt 秒後の重力の変化を表すベクトル dg は $\omega dt \times g$ で求まる。

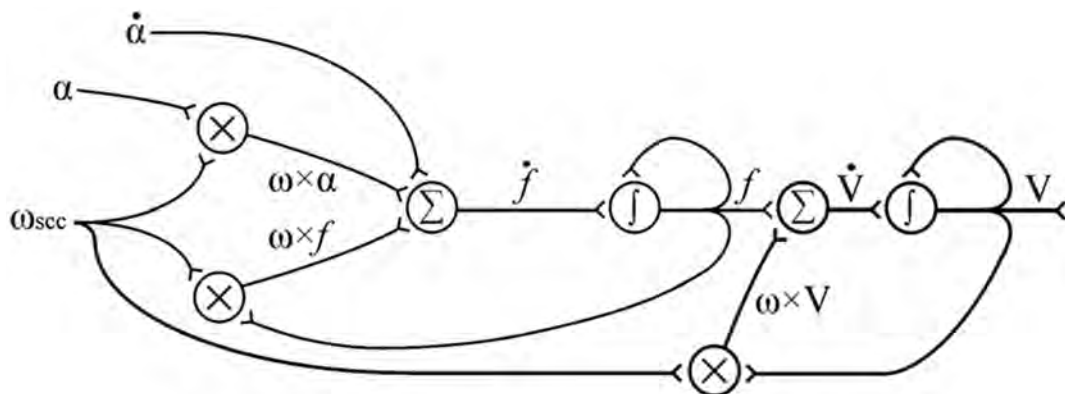


図3 接線加速度による慣性力を抽出するニューラルネットワーク
耳石器入力と半規管入力から、接線加速度により慣性力が抽出でき、接線方向の速度 V を求めることができる。

なニューラルネットワークになっている。このニューラルネットワークは三次元的なあらゆる動きに対応するものである。よって、空を飛ぶ動きや地中に潜り込むような動きにも対応している。しかし、我々はそのような動きはしないので、空を飛んだり、地中に潜り込んだりするようことは、という条件の下では、上記の数学モデルは極めて単純なものになる。

$\omega \parallel g$ (ω と g が平行) でなければ、空を飛んだり、地中に潜り込んだりすることになるので、我々の日常の動きでは $\omega \parallel g$ が成立する。 $\omega \parallel g$ であれば、 $\omega \times f - \omega \times a = \omega \times (f - a) = \omega \times (-g) = 0$ より、 $f_t = \int (\omega \times f + d\omega/dt - \omega \times a)dt - V \times \omega$ は $f_t = \int \dot{a}dt - V \times \omega$ であり、極めて単純な数式になる。よって、我々の耳石動眼反射では $f_t = \int \dot{a}dt - V$

$\times \omega$ という単純な数学モデルで接線加速度による慣性力と遠心力と重力の合力から接線加速度による慣性力のみを抽出しているのかもしれない。

参考文献

- 1) Angelaki DE, McHenry MQ, Dickman JD, et al: Computation of inertial motion: neural strategies to resolve ambiguous otolith information. J Neurosci 1999; 19: 316-327.
- 2) Imai T, Takimoto Y, Takeda N, et al: Three-dimensional analysis of linear vestibulo-ocular reflex in humans during eccentric rotation while facing downwards. Exp Brain Res 2017; 235: 2575-2590.

BPPV 治療練習用頭部模型の改良

十二町美樹¹⁾、高倉大匡¹⁾、將積日出夫¹⁾、大野秀晃²⁾、白川勇仁²⁾

1) 富山大学附属病院 耳鼻咽喉科頭頸部外科

2) ジャパンメディカルカンパニー

ジャパンメディカルカンパニー製「BPPV 治療練習用」は、頭部模型内に「三半規管（耳石可動）10倍モデル」を内蔵したものである。CT 画像をベースとしたヒト内耳の解剖学的計測データに基づき、三半規管と耳石器の骨迷路の形状を再現したもので、観察を容易にするため原寸の10倍に拡大されている。この頭部実態模型を用いて、右後半規管型良性発作性頭位めまい症に対する Epley

法を施行すると、第3頭位にて可動耳石が前半規管内に迷入する。本研究ではヒト膜迷路を模倣した膜迷路モデルを試作して第3頭位での浮遊耳石の前半規管への迷入について検討を行った。

キーワード：良性発作性頭位めまい症、Epley 法、三半規管

嗅覚同定能と味覚閾値の関連 ～岩木健康増進プロジェクトの結果から～

山内一崇、松下大佑、清水日奈美、工藤玲子、
後藤真一、佐々木 亮、松原 篤

弘前大学大学院医学研究科 耳鼻咽喉科、頭頸部外科学講座

嗅覚機能や味覚機能は様々な疾患や、喫煙や運動習慣など種々の因子と関連することが報告されており、お互いに影響を与えていると考えられているが、どのような相互関係があるのかは一定の見解が得られていない。今回我々は岩木健康増進プロジェクト2019の結果を用いて、嗅覚と味覚との関係性について多項目にわたり検討を行った。

酸味と塩味は嗅覚同定能と有意な相関がみられ、

味覚の嗅覚同定能への影響を多重ロジスティック回帰分析を用いて検討した結果、塩味が嗅覚と最も関連が強かった。

嗅覚機能と各味質との関係に関する報告はまだ少なく、本検討の結果を踏まえ今後も両者の関係について検討を進めていく必要があると考えられる。

鼻腔で検出されるアルツハイマー病 特異的タンパク質について

清水志乃¹⁾、松本晃治¹⁾、赤津裕康²⁾、遠山育夫³⁾、清水猛史¹⁾

1) 滋賀医科大学 耳鼻咽喉科・頭頸部外科

2) 名古屋市立大学大学院医学研究科 地域医療教育学

3) 滋賀医科大学 神経難病研究センター

アルツハイマー病（AD）では、発症の20-30年前から脳内にアミロイド β が沈着（老人斑）し、続いてリン酸化タウの蓄積（神経原線維変化）が進み認知症状が悪化する。今回、臨床的にADと診断された患者と健常者の鼻腔擦過検体でリン酸化タウ／総タウ濃度を比較したところ、その濃度は、嗅裂および中鼻道においてAD患者群の方が

有意に高かった。剖検組織では、高齢のAD患者の嗅上皮に嗅神経細胞の減少や変性が観察された。また、若年性AD患者では、脳から嗅上皮に連続して神経原線維変化が生じていることを免疫組織化学で確認した。鼻腔検体による特異的タンパク質の測定がAD診断の一助になる可能性が示唆された。

高用量 IgG を用いた局所炎症制御による 外傷性嗅覚障害後の嗅覚機能回復促進

小林正佳、西田幸平、石神瑛亮、竹内万彦

三重大学大学院医学系研究科 耳鼻咽喉・頭頸部外科

われわれはこれまでに外傷性嗅覚障害モデルマウスを用いて、嗅神経切断後の神経再生が局所炎症の程度に依存することと、炎症急性期にステロイド薬や IL-6 受容体抗体、TNF- α 阻害薬、抗 HMGB1 抗体を用いて消炎治療を施行すれば、嗅覚機能回復が良好になることを報告してきた。近年、多くの難治性炎症に対する治療薬である高用量 IgG に

脊髄再生促進効果もあることが報告されている。今回、同じモデルマウスに対して高用量 IgG を投与すると、前者と同様に炎症反応を抑制し、嗅覚機能の回復が促進されることを確認した。よって、高用量 IgG 療法は外傷性嗅覚障害の治療として有用である可能性が考えられる。

新型コロナウイルス感染症（COVID-19）罹患後の 遷延する嗅覚味覚異常例の検討

大舘たかえ、任 智美、伏見勝哉、斎藤孝博、岡崎 健、都築建三

兵庫医科大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科

COVID-19 では嗅覚も味覚も両方障害されうるが、患者の訴える味覚異常は風味障害の可能性もある。今回、COVID-19 罹患後嗅覚・味覚異常55例（平均35.7歳）のうち両方を訴えた26例を対象として検討を行った。

嗅覚味覚異常を訴えた例では、両者のVASは同等で、両者に有意な相関がみられた（ $r=0.79$ ）。また嗅覚低下のみの11/12例（92%）は味覚低下、

異嗅症を訴えた9/15例（60%）は異味症を訴え、症状の性質にも有意な関連がある（ $p<0.05$ ）と思われた。VASは同等であったのに関わらず、嗅覚検査にて21例（81%）は中等度から高度障害、味覚検査では18例（69%）が正常から軽度閾値上昇であった。最終的に17/26例（65%）は嗅覚障害のみと判断され、検査による慎重な病態の見極めが重要と思われた。

好酸球性副鼻腔炎に対するデュピルマブの治療効果の検討

齋藤孝博、岡崎 健、伏見勝哉、都築建三

兵庫医科大学 耳鼻咽喉科・頭頸部外科

はじめに

好酸球性副鼻腔炎（eCRS, eosinophilic chronic rhinosinusitis）は薬物治療に抵抗し易再発性で炎症のコントロールに難渋することがある¹⁾。2020年3月、鼻茸形成に関与する type2 炎症を抑制するヒト型抗ヒト IL-4/13 受容体モノクローナル抗体（デュピルマブ）が「鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎」に対して保険適応となった。当科において鼻腔局所あるいは全身ステロイド治療に抵抗して鼻茸再発を生じた eCRS 術後症例に対するデュピルマブの症状および内視鏡所見の効果について検討した。

キーワード：好酸球性副鼻腔炎、生物学的製剤、内視鏡下副鼻腔手術

対象と方法

2007年5月から2021年1月に当科で JESREC ス

コア診断基準²⁾を満たす eCRS に対して両側内視鏡下副鼻腔手術（ESS, IV型）を施行後、鼻茸再発を生じてデュピルマブを投与した19例を対象とした。男性13例、女性6例。平均年齢50.9歳（35-74歳）。デュピルマブの投与間隔は2週毎が17例、4週毎が2例。投与開始からの平均観察期間169日（45-303日）。デュピルマブ投与前後に鼻症状アンケート（NSQ, Nasal Symptom Questionnaire）による鼻副鼻腔症状（表1）³⁾、VAS スコア、術後内視鏡所見（E スコア）（表2）⁴⁾を比較検討した。統計解析は Wilcoxon の符号順位検定を用い、p 値が 0.05未満を有意差ありと判定した。

eCRS に対する術後追加治療の第一選択は、鼻腔局所ステロイド治療⁵⁾または全身ステロイド（PSL $\geq 5\text{mg} / \text{day}$ ）を用いた。ステロイド抵抗例に対しては、副鼻腔に残存蜂巣があれば再手術、なければデュピルマブを選択した。

表1 鼻症状アンケート（NSQ, Nasal Symptom Questionnaire）

I. 症状

1. くしゃみ・鼻のかゆみ

2. 鼻みず(鼻汁)

3. はなづまり(鼻閉)

4. 鼻みずがのどに流れる(後鼻漏・痰)

5. におい(嗅覚)の低下

6. 痛み(頭痛・頭重感・顔面痛・歯痛)

7. 目のかゆみ・涙が流れる

8. せき(咳)・のどのイガイガ

II. 鼻の症状による日常生活の支障度

1. 生活面での支障(勉強・仕事・外出・社会生活)

2. 心身面への負担(睡眠障害・体のだるさ・気分がはれない)

III. 鼻症状の総括 (VAS, visual analogue scale)

0~100%

I, II 各項目スコア

0点: 症状なし

1点: 軽い

2点: 重い

3点: 非常に重い

NSQスコア 0~30点

鼻症状アンケート（NSQ）は、8項目の症状と2項目の日常生活に対する支障度をそれぞれ0～3点で回答する。鼻症状の総括として VAS を用い、いずれも数値が大きいほど重症であると判定する。

結果

デュピルマブ投与前と比較して、NSQ スコアは投与後20週まで有意に改善し（ $n = 19$ ）（図1）、後鼻漏と心身面への負担は4週まで、鼻閉と嗅覚低

表2 術後内視鏡スコア（Eスコア）

「手術により開放した副鼻腔と嗅裂部」の内視鏡所見をそれぞれ0～2点で点数化

	R(0-2)	L(0-2)
1 前部篩骨洞(AE)		
2 後部篩骨洞(PE)		
3 蝶形骨洞(S)		
4 上顎洞(M)		
5 前頭洞(F)		
6 嗅裂(OC)		
A 合計(点)		
B 開放副鼻腔 + 嗅裂 × 2(点)		
A/B × 100 = Eスコア(%)		

0点：異常なし
1点：部分閉塞
2点：完全閉塞

Eスコアは手術により開放した副鼻腔と嗅裂部の内視鏡所見をそれぞれ0～2点で点数化し、その百分率をEスコアとして算出する。いずれのスコアも数値が大きいくほど、炎症の程度が強いことを意味する。

下は12週まで有意に改善した。VAS スコアは投与後16週まで有意に改善した（ $n = 19$ ）（図2）。

Eスコアは投与後16週まで有意に改善を認めた（ $n = 19$ ）（図3）。Eスコアを鼻副鼻腔の部位別では、前部篩骨洞、蝶形骨洞、上顎洞、嗅裂は12週まで、後部篩骨洞と前頭洞は16週まで有意に改善した（図4）。

考察

重度の鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎276例（SINUS-24）・448例（SINUS-52）を対象として、デュピルマブの有効性・安全性を検証する第3相RCTでは、24週における鼻茸スコア・鼻閉・Lund-Mackay CTスコアがプラセボ群と比較して有意に低下したと報告されている⁶⁾。

本研究では、NSQ における鼻副鼻腔症状が20週まで、VAS スコアが16週まで、術後内視鏡所見（Eスコア）が16週までの改善に留まった。これは、観察期間が長期になるに従い、対象患者が少

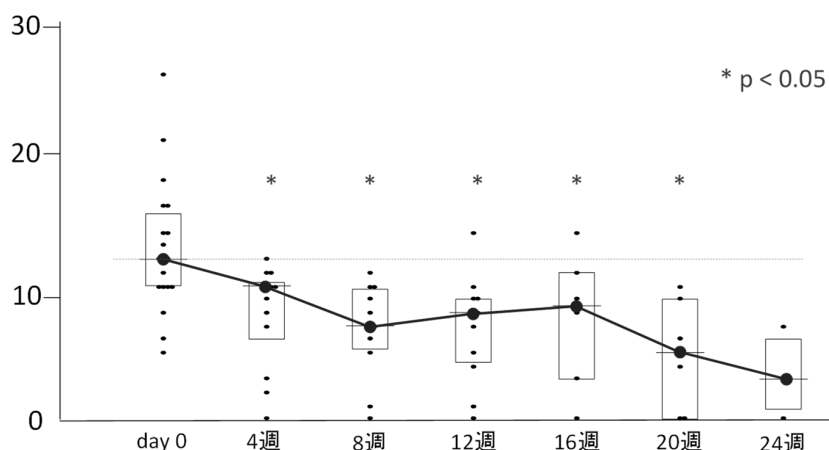


図1 NSQ スコアの変化

NSQ スコアはデュピルマブ投与前と比較して投与後20週まで有意に改善した。

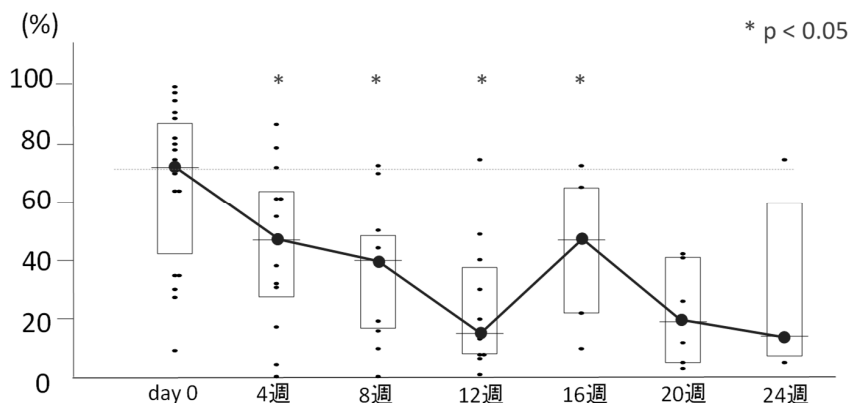


図2 VAS スコアの変化

VAS スコアはデュピルマブ投与前と比較して投与後16週まで有意に改善した。

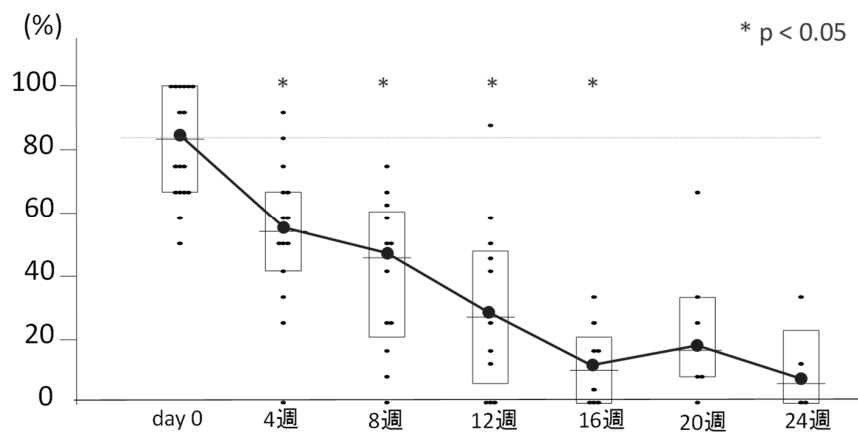


図3 Eスコア (Total) の変化

Eスコアはデュピルマブ投与前と比較して投与後16週まで有意に改善した。

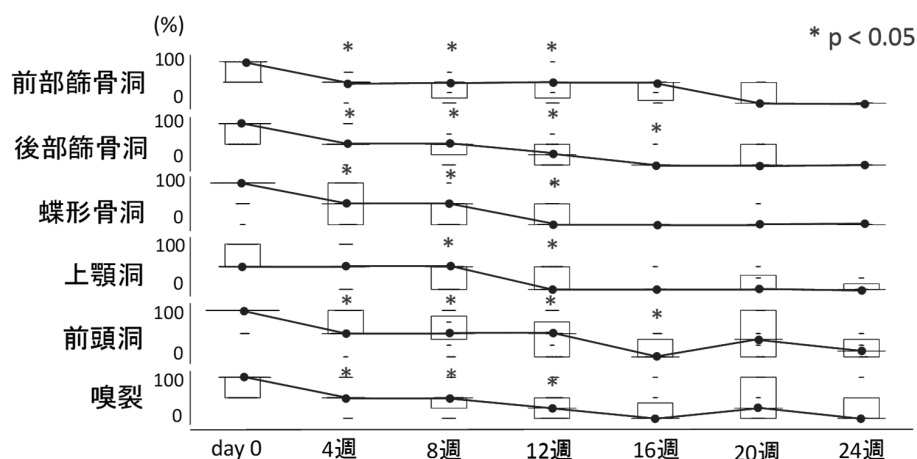


図4 Eスコア (部位別) の変化

前部篩骨洞、蝶形骨洞、上顎洞、嗅裂は12週まで、後部篩骨洞と前頭洞は16週まで有意に改善した。

なくなるために統計学的な有意差が出なかったことが原因であり、今後さらに症例数が増加すれば長期的な改善が見込めると考えられる。

ステロイド治療に抵抗するeCRSはデュピルマブ投与により症状および内視鏡所見の改善を認めた。今後も症例数を増やして長期的な検討を行うことが課題である。

文献

- 1) Tokunaga T, Sakashita M, Haruna T, et al: Novel scoring system and algorithm for classifying chronic rhinosinusitis: the JESREC Study. *Allergy* 2015; 70: 995-1003.
- 2) Fujieda S, Imoto Y, Kato Y, et al: Eosinophilic chronic rhinosinusitis. *Allergol Int* 2019; 68: 403-412.
- 3) Saito T, Tsuzuki K, Nishikawa H, et al: Nasal Symptom Questionnaire: Our Proposed Scoring System and Prognostic Factors in Chronic Rhinosinusitis. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 2018; 80: 296-306.
- 4) Tsuzuki K, Hinohira Y, Takebayashi H, et al: Novel endoscopic scoring system after sinus surgery. *Auris Nasus Larynx* 2014; 41: 450-454.
- 5) Saito T, Okazaki K, Hamada Y, et al: Therapeutic indications for sinonasal topical steroid treatment and its effects on eosinophilic chronic rhinosinusitis after endoscopic sinus surgery. *J Otol Laryngol* 2021; 135: 858-863.
- 6) Bachert C, Han JK, Desrosiers M, et al: Efficacy and safety of dupilumab in patients with severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps (LIBERTY NP SINUS-24 and LIBERTY NP SINUS-52): results from two multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase 3 trials. *Lancet* 2019; 394: 1638-1650.

IgA 腎症における口蓋扁桃リンパ球中の 濾胞ヘルパー T 細胞の機能解析

酒本博史^{1,2)}、亀倉隆太^{1,2)}、池上一平²⁾、一宮慎吾²⁾、高野賢一¹⁾

1) 札幌医科大学 耳鼻咽喉科・頭頸部外科学講座

2) 札幌医科大学 フロンティア医学研究所免疫制御医学部

IgA 腎症は扁桃病巣感染症として認識され扁桃摘除術による効果が明らかにされているが、IgA 腎症の病態形成における口蓋扁桃の役割については未だ不明な点が多い。今回我々は抗体産生機構を制御する濾胞ヘルパー T 細胞 (Tfh 細胞) に着目し、IgA 腎症罹患患者で摘出された口蓋扁桃のリンパ球解析を行った。反復性扁桃炎の組織を対

照として比較検討した結果、胚中心型 Tfh 細胞 (GC-Tfh 細胞) は同等であった一方、濾胞間型 Tfh 細胞 (Int-Tfh 細胞) の比率が IgA 腎症の口外扁桃で優位に増加していた。よって IgA 腎症の病態形成において Int-Tfh 細胞は何らかの役割を担っている可能性が示唆された。

振動を与えると嗅裂気流はどう変化するか？ —数値流体力学（Computational Fluid Dynamics, CFD）による解析—

三輪正人^{1,2)}、藤村宗一郎^{3,4)}、柳 風咲³⁾、山本 誠³⁾

- 1) はりまざかクリニック
- 2) 順天堂大学アトピー疾患研究センター
- 3) 東京理科大学工学部機械工学科
- 4) 東京慈恵会医科大学総合医科学研究センター先端医療情報技術研究部

はじめに

鼻呼吸気流は、嗅覚を含む様々な鼻副鼻腔の生理機能や病態形成に深く関与していると考えられるが、いまだ不明な点が多い。我々は振動（圧）刺激を加えることにより、上気道粘膜上皮のチャネル動態が変化し¹⁾、炎症状態の修復に寄与する可能性を示している^{2,3)}。今回は、振動を加えた条件下で、嗅裂の数値流体力学（Computational Fluid Dynamics, CFD）解析をおこない、嗅裂気流の変化について検討した。

対象と方法

鼻副鼻腔炎と診断されていない症例の鼻副鼻腔 CT から得られた画像を DICOM データとして出力

し、メッシュ作成後、ANSYS CFX（ANSYS Inc.）を用いて CFD 解析をおこなった。嗅裂および中鼻道での順方向の体積流量（FVF: forward direction volume flow rate）および壁面せん断応力（WSS: wall shear stress、シアストレス）について、25, 50, 75, 100Hz の振動気流を加えた条件下で算出した。

結果

安静吸気時および25Hz 振動条件下での流線図を示した（図）。嗅裂の順方向の体積流量は、安静時を100とすると、25, 50, 75, 100Hz 振動刺激時は、それぞれ681, 250, 35.5, 78.2と増加した。また、嗅裂にかかるシアストレスも、安静時を100とすると、25, 50, 75, 100Hz 振動刺激時は、それぞれ509,

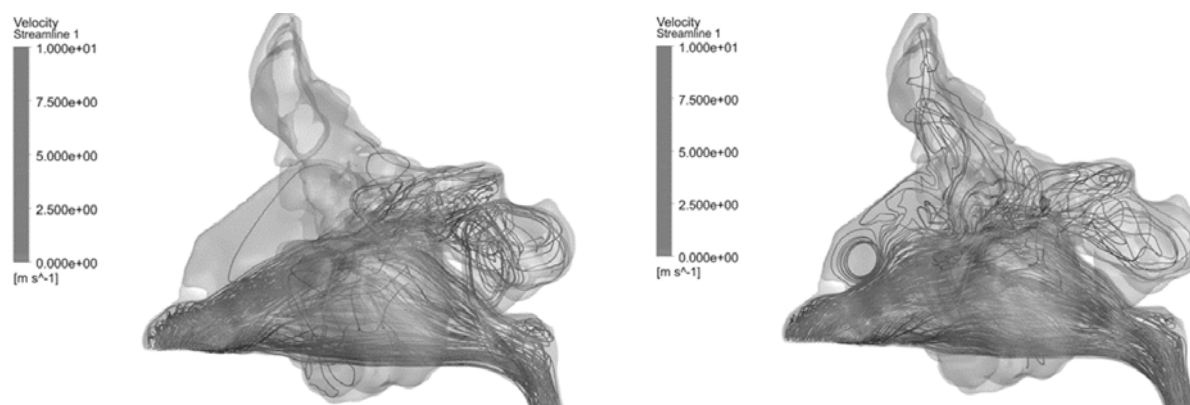


図 安静吸気時（左）および25 Hz 振動条件下（右）での流線図

182, 167, 199と増加した。

考察

鼻副鼻腔粘膜上皮は毎日24時間絶え間なく、大気の温度・湿度・気圧、呼吸気流等のメカノストレスを受けながら、その変化を感じ取り（メカノセンシング）、分泌、粘液纖毛輸送機能、バリア機能などの重要な働きをダイナミックに行っている。初代培養気道粘膜上皮細胞の電氣的バリア機能が周波数により変化することから、適度なメカノストレスにより気道上皮の電氣的バリア機能は亢進することが示されている¹⁾。

また、ヒスタミン刺激後に惹起される初代培養ヒト鼻粘膜上皮細胞などにおける持続的かつ過剰なCa²⁺の細胞内流入や細胞のhouse keeperであるK⁺チャネル活性の低下が、非接触性振動圧刺激により抑制されることから、振動圧刺激が炎症状態の鼻粘膜上皮機能を修復する可能性が示されている^{2,3)}。

一方、コンピューターの発達による演算効率の増加にともない、数値流体力学的（CFD）解析が格段に進歩している。CFD解析による血流シミュレーションによる脳動脈瘤の病態形成の機序に関係する血行力学的要因の解明が進んでいる⁴⁾が、嗅裂気流の解析も開始されている^{5,6)}。

ドイツで生まれた加圧ネブライザーに振動（44Hz/54Hz）を付加したダブルコンプレッサー式ネブライザーは、副鼻腔への薬物輸送の増強を図るために作られたが、振動そのものが粘膜に与える可能性についてはほとんど解明されていない。我々は過去に、ネブライザーが鼻粘膜上皮自体に作用することを実証している⁷⁾。また、副鼻腔手術後あるいは副鼻腔治療カテーテルによる洗浄後の上顎洞内圧は、洞内圧の増加と粘液纖毛輸送機能の改善が関連しておこっていることが報告されている⁸⁾。

振動により体積流量が増加したことから、におい分子や薬剤の送達が増加することが期待される。ただ、それだけではなく流量やシアストレスが増加することにより、鼻粘膜上皮機能によりよい影響を与えられる可能性が考えられる。

振動刺激などの物理的刺激を加える医療「メカノセラピー」を鼻副鼻腔領域に適用することは、

高額な分子標的薬に代わる先駆的治療となると考えられた。

まとめ

嗅覚障害に対して振動気流によるメカノセラピーが有用である可能性が示唆された。

謝辞

本研究の一部は、2020年度科学研究費補助金（基盤研究（C））、ヒト鼻粘膜上皮バリア障害モデルの作成と振動圧刺激療法への応用、研究代表者：三輪正人）の補助を受けて行った。

文献

- 1) Miwa M, Go M, Yamaguchi S, et al: New model for analyzing the flow effect on electrical barrier of tracheal epithelium. *Proc Airway Sec Res* 2011; 13: 23-27.
- 2) 三輪正人, 高田弘弥, 村上亮介, 他: 圧およびヒスタミン刺激後の気道粘膜上皮のCa²⁺オシレーションの変化. *耳鼻ニューロサイエンス* 2021; 34: 66-67.
- 3) 三輪正人, 高田弘弥, 村上亮介, 他: 粘膜上皮K⁺応答の非接触性振動圧刺激による変化. *耳鼻ニューロサイエンス* 2022; 35: 55-57.
- 4) Fujimura S, Tanaka K, Takao H, et al: Computational fluid dynamic analysis of the initiation of cerebral aneurysms. *J Neurosurg* 2021; 21: 1-9.
- 5) Nishijima H, Kondo K, Yamamoto T, et al: Influence of the location of nasal polyps on olfactory airflow and olfaction. *Int Forum Allergy Rhinol* 2018; 8: 695-706.
- 6) Asama Y, Furutani A, Fujioka M, et al: Analysis of conductive olfactory dysfunction using computational fluid dynamics. *PLoS One* 2022 Jan 12; 17(1): e0262579.
- 7) 小森真由美, 三輪正人, 間宮淑子, 他: ネブライザー溶液浸透圧の鼻粘膜に及ぼす影響. *耳鼻展望* 1999; 42: 181-185.
- 8) Miwa M, Miwa M, Watanabe K: Alterations of intra-maxillary sinus pressure following antrostomy, draining tubes and YAMIK procedures. *ENT J* 2011; 90: 368-81.

咽頭・喉頭における酸刺激の効果（第2報）

奥村智司、任 智美、西井智子、阪上雅史、都築建三

兵庫医科大学 耳鼻咽喉科・頭頸部外科

前回、咽喉頭において酸刺激が嚥下を促進することを報告したが、今回、追加検討を行ったので報告する。

健常人26例に対して、シリコンチューブを口腔内より挿入し、蒸留水、0.3M NaCl 溶液、0.04M 酒石酸を各 0.3ml 咽喉頭に直接注入し、唾液分泌量と嚥下反射潜時を評価した。純粋な 0.04M 酒石酸の効果を評価するために13例に対して 0.3M NaCl

で溶解したもので追加検討した。

前回の報告同様に、0.04M 酒石酸では唾液分泌量には有意差はみられなかったが、嚥下反射潜時が優位に短縮した。0.3M NaCl で溶解した場合も同様の結果が得られた。咽頭嚥下は胃酸逆流のバリア機構の一つと考えられており、本結果は、咽喉頭の化学受容器が胃酸から咽喉頭を保護する役割があるとし唆された。

口腔癌モデルマウスを用いた腫瘍溶解ウイルス HF10の 抗腫瘍効果の検討

江崎伸一^{1,2)}、高野 学^{1,2)}、五島 典^{1,2)}、岩崎真一¹⁾

1) 名古屋市立大学大学院 耳鼻咽喉・頭頸部外科

2) 名古屋大学大学院 ウイルス学

はじめに

ウイルスを癌治療に用いる報告は1950年代から散見される¹⁾。日本ではムンプスウイルスを用いた癌治療の研究が1970年代に報告された²⁾。この研究は、ウイルスの毒性の懸念などにより下火となったが、1991年に脳腫瘍担癌マウスを弱毒化したウイルスで治療した研究が発表されてから³⁾、再度注目をあびるようになった。その後前臨床的研究、臨床治験を経て、初の腫瘍溶解ウイルス (Imlygic[®]) が2015年に米国 FDA に承認された。本邦ではデリタクト[®] が2022年に条件付きで承認された。

HF10 は名古屋大学医学部ウイルス学教室でクローニングされた、自然発生型の弱毒型単純ヘルペスウイルス 1 型 (HSV-1) である⁴⁾。今まで、頭頸部扁平上皮癌を含む多くの癌細胞株に対して増殖性が高く、抗腫瘍性と安全性を有していることを、腫瘍モデルマウスを用いて明らかにしてきた。また、頭頸部扁平上皮癌乳癌、膀胱癌に対して臨床試験を行い、癌細胞破壊作用と安全性を確認した⁵⁾。米国ピッツバーグ大学医療センターを中心とした多施設にて、扁平上皮癌、乳癌、悪性黒色腫を対象とした第 I/II 相試験を終え、実用化を目指している。

口腔癌は10番目に多い癌であり、全世界で35万人が診断され、17.5万人が死に至っていることが知られている。手術療法、化学療法、放射線療法を組み合わせた集学的治療により予後は改善しているが、5年生存率は50-60%である。口腔癌に対する新しい治療法の開発が必要とされ、今回我々は

腫瘍溶解ウイルス療法が候補の一つになると考えた。そこで、マウスに口腔癌を誘導し、口腔癌モデルマウスを作成した。その後、担癌モデルマウスを用いて HF10 の抗腫瘍効果を検討した。

対象と方法

1. 口腔癌モデルマウスの作成

4-ニトロキノリン 1-オキシド (4-NQO) は飲用水に溶かしてマウスに与えることにより、口腔癌を誘導することが知られている⁶⁾。そこで、雌の C3H マウスを麻酔し、12.5mg の 4-NQO を舌に接種した。4-NQO を週 2 回、4 週間摂取し、腫瘍の形成が確認されたところで、腫瘍を摘出した。腫瘍の一部をトリプシンで処理して培養を行い、口腔癌細胞株 (NMOC1 細胞) を得た。この細胞を C3H マウスに接種して、腫瘍が形成されるか確認した。

次に病理学的検討を行うため、摘出した腫瘍の残りをホルマリン固定し、パラフィン切片を作成した。連続切片をヘマトキシリン・エオジン染色するとともに、抗 CK14 抗体、抗 p63 抗体、抗 Vimentin 抗体で免疫染色を行い、腫瘍の性質を検討した。

2. 舌癌細胞株への HF10 の抗腫瘍効果

ヒト舌癌細胞株として、ATCC から購入した SCC-25 細胞、当院の舌癌検体から得られた NSCC-23 細胞、NSCC-25 細胞を使用した。NMOC1 細胞、SCC-25 細胞、NSCC-23 細胞、NSCC-25 細胞を96穴プレートに撒き、翌日に HF10 を感染させて48時間

培養し、生存した細胞を MTS assay で検討することにより、HF10 の殺細胞効果を検討した。次に、35mm dish に NMOC1 細胞を播き、HF10 を感染させてウイルス増殖を検討した。ウイルス濃度の測定には Vero 細胞を用いたプラークアッセイ法を用いた。

3. 口腔癌モデルマウスによる HF10による抗腫瘍効果

C3H マウスの舌に NMOC1 細胞を 1×10^6 個を接種した。マウスを HF10 群 (n=6)、PBS 群 (n=6) に分け、7、10日後に HF10 (1×10^7 pfu) もしくは PBS を計 2 回舌腫瘍内に接種した。マウスを毎日観察し、副作用、体重減少などがないか検討した。また、接種14日後にマウスを麻酔して舌を撮影し、腫瘍の大きさを検討した。

次に病理学的検討を行うため、同様の治療を行った24時間後(11日目)の舌を採取し、パラフィン切片を作成した。連続切片をヘマトキシリン・エオジン染色するとともに、抗 HSV 抗体、抗 CD8 抗体を用いて免疫組織染色を行った。3匹のマウスにおいて切片を作成し、抗 HSV 抗体細胞数、抗 CD8抗体細胞数を計測した。

結果

1. 口腔癌モデルマウスの作成

4-NQO を計 8 回接種したところ、舌腫瘍の形成が認められた。病理学的検討したところ、舌腫瘍には抗 CD14 抗体陽性細胞、抗 p63 抗体陽性細胞が認められた、扁平上皮癌と同様の性質が認められた、また抗 Vimentin 抗体は陰性で、明らかな間葉系への分化は認められなかった(図1)。摘出した腫瘍を培養したところ口腔癌細胞株が得られ、得られた細胞株を NMOC1 細胞と名付けた。C3H マウスの舌に接種したところ、腫瘍の形成が認められ、NMOC1 細胞が腫瘍造性を有することが明らかとなった。

2. 舌癌細胞株への HF10の抗腫瘍効果

舌癌細胞株として、商用に入手可能なヒト舌癌細胞株 SCC-25 細胞、当院のヒト舌癌臨床検体から得られた NSCC-23 細胞、NSCC-25 細胞、今回得られた NMOC1 細胞を用意した。これらの舌癌細胞株への HF10 の抗腫瘍効果を検討するため、HF10 を異なる MOI (多重感染度) で感染させ、48時間後の細胞生存率を検討した(図2)。どの細胞も MOI を高くすると細胞生存率が低下し、MOI 依存的な殺細胞効果が得られた。

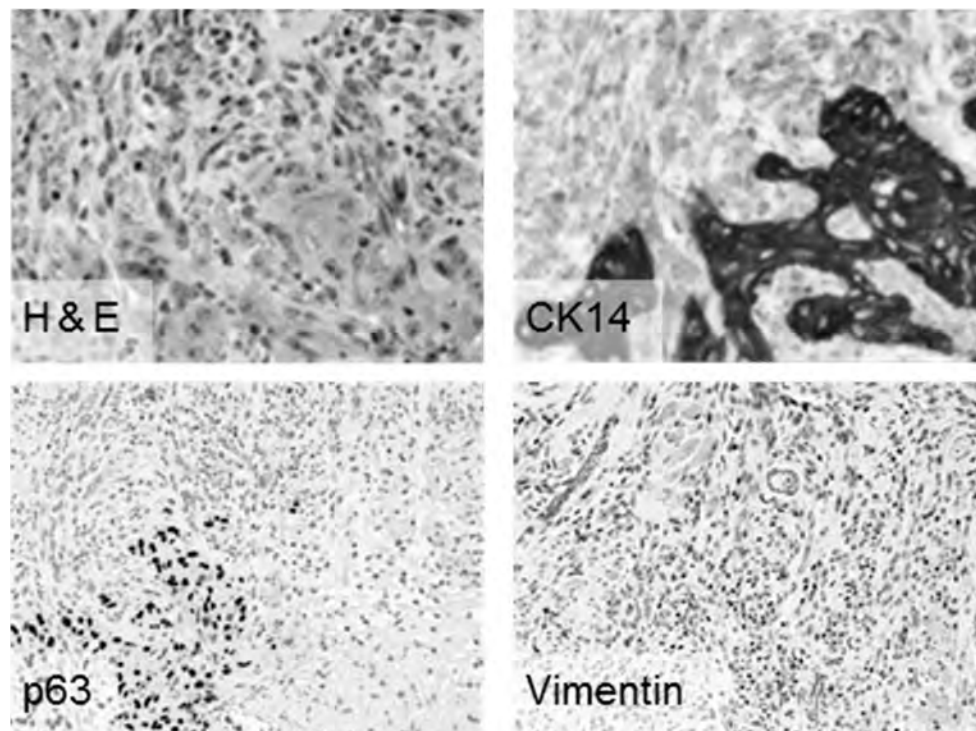


図1 4-NQO で誘導された舌腫瘍の病理学的所見。腫瘍は抗 CK14 抗体陽性細胞、抗 p63 抗体陽性細胞が認められたが、抗 Vimentin 抗体陽性細胞は認められなかった。

次に、NMOC1 細胞に HF10 を感染させてウイルス増殖を検討した。高い MOI でウイルスの単回増殖を検討したところ、24時間で十分なウイルス産生が認められた（図 3 a）。低い MOI でウイルスの多段階増殖を検討したところ、経時的なウイルス産生の増加が認められた（図 3 b）。

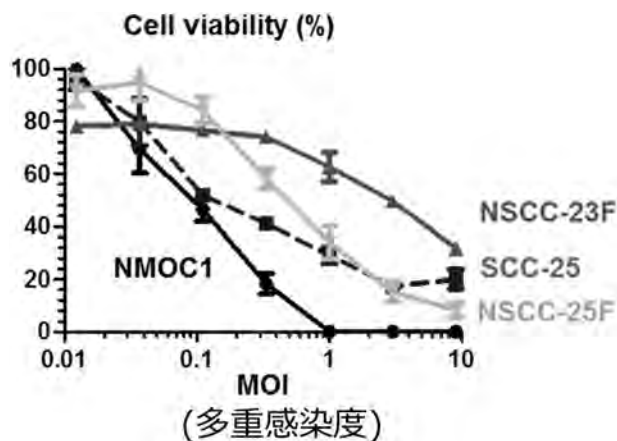


図2 舌癌細胞株への HF10 の殺細胞効果（感染48時間後）。MOI 依存的に細胞生存率の低下が認められた。

3. 口腔癌モデルマウスによる HF10 による抗腫瘍効果

次に NMOC1 細胞を C3H マウスに接種して口腔癌モデルマウスを作成し、7 日後から HF10 を 2 回接種し、HF10 の抗腫瘍効果を検討した。14 日目にマウスの舌の腫瘍面積を検討したところ、HF10 治療群で腫瘍面積の縮小効果が認められた（図 4 a）。また、マウスの生存効果を検討したところ、生存延長効果が認められた（ $p < 0.05$ 、図 4 b）。

次に、各治療の24時間後の舌を採取し、病理学的検討を行った。過去の研究に認められたようなウイルス接種細胞の広範囲の壊死は認められなかったが、抗 HSV 抗体陽性細胞が認められ、その領域に CD8 陽性細胞が認められた（図 5 a）。以上の結果から、HF10 感染領域に CD8 陽性 T 細胞が誘導されたと考えられた。3 匹のマウスで検討したところ同様の結果が得られた（図 5 b）。

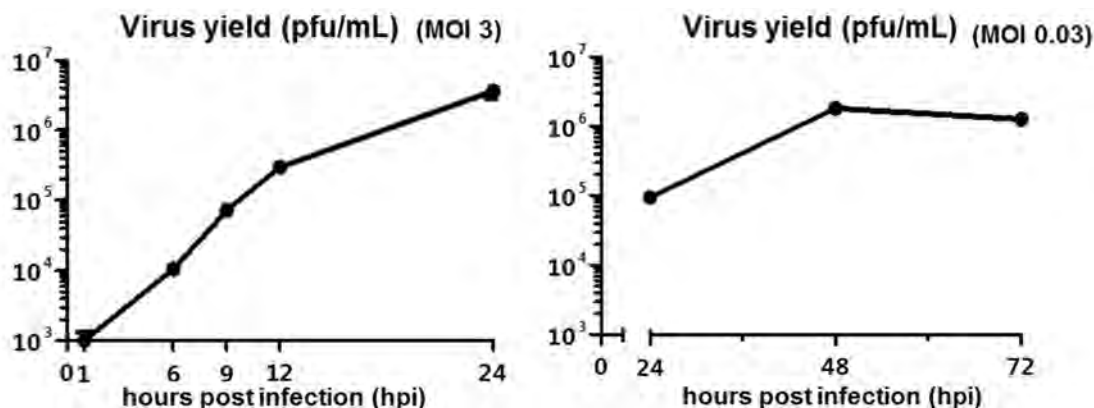


図3 NMOC1 細胞における HF10 のウイルス増殖。
(a) 単回増殖の検討では、効率のよいウイルス産生が認められた。
(b) 多段階増殖の検討では、増殖したウイルスの伝播が認められた。

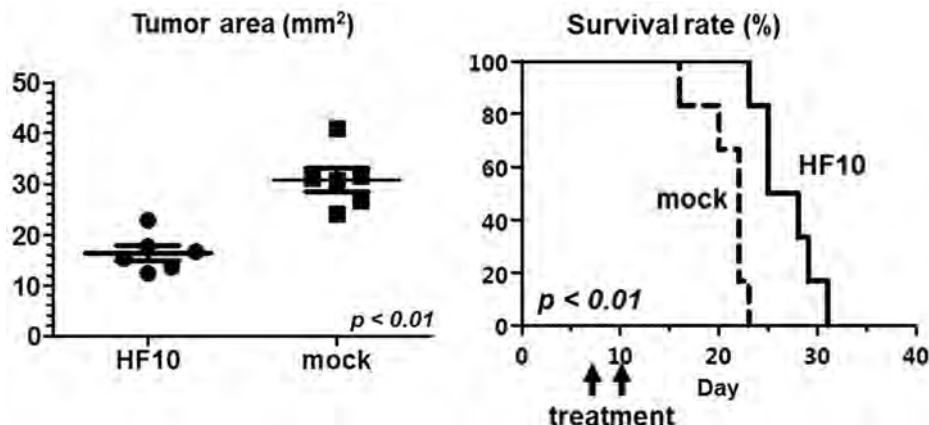


図4 口腔癌モデルマウスにおける HF10 の抗腫瘍効果。
(a) 接種14日目、HF10 接種により腫瘍面積の縮小が認められた（ $p < 0.05$ ）。
(b) HF10 接種によりマウスの生存が延長した（ $p < 0.05$ ）。

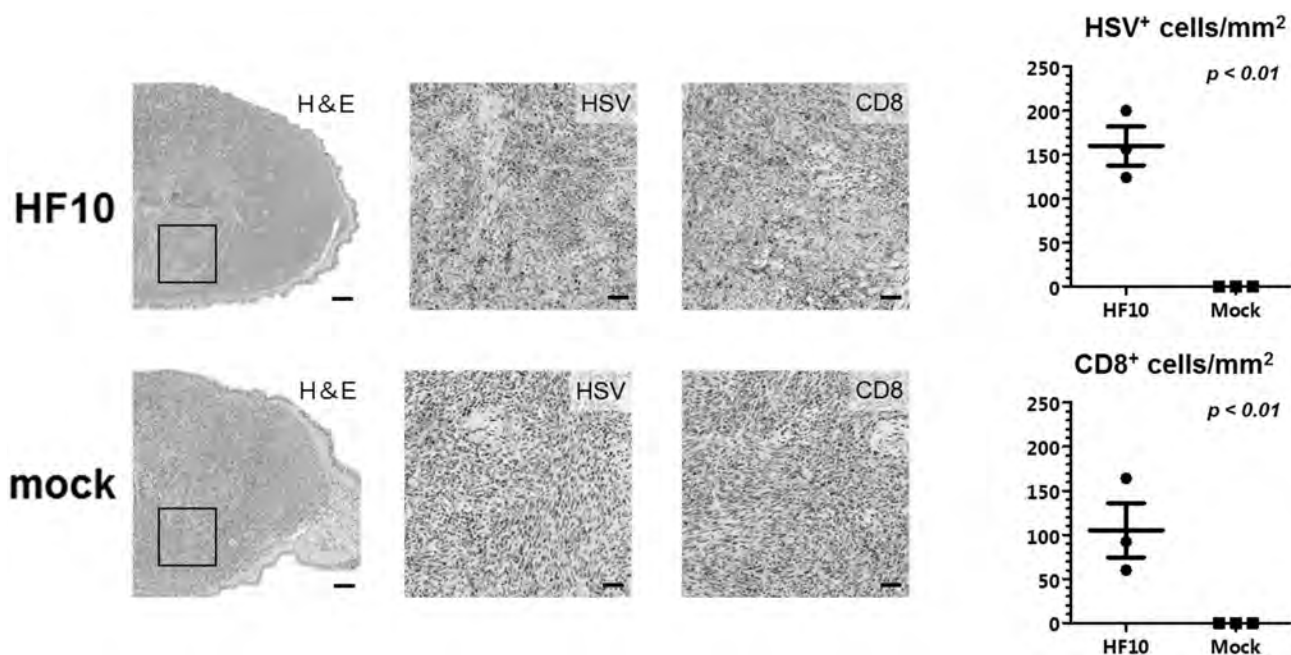


図5 治療24時間後の口腔癌の病理学的検討。

(a) HF10 接種後に抗 HSV 抗体陽性細胞が認められ、その領域に抗 CD8 抗体陽性細胞が認められた。

(b) 抗 HSV 抗体陽性細胞数、抗 CD8 抗体陽性細胞数は HF10 群で多く認められた (n=3, p<0.05)。

考察

腫瘍溶解ウイルス療法は、腫瘍内に接種したウイルスが腫瘍細胞に感染し、細胞が破壊されて周囲の細胞に感染を繰り返す機序が想定されている新たな治療法である。その後の研究で、ウイルス感染そのものが宿主の免疫を活性化させる効果や、腫瘍細胞を破壊することにより腫瘍抗原が放出されて抗腫瘍免疫を惹起する効果もあることなどが知られてきた。そのため、正常な免疫を有するマウスで担癌モデルマウスを作成し、腫瘍溶解ウイルス療法の効果を検討することが必要である。頭頸部扁平上皮癌では古くから SCC-VII 細胞が用いられているが、原典をたどるとマウスの腹壁を由来とした細胞株である⁷⁾。そこで我々はマウスに 4-NQO を投与することにより舌腫瘍を誘導し、舌癌細胞株を分離培養した。この舌腫瘍は病理学的に扁平上皮癌と同様の性質を有し、分離された NMOC1 細胞は腫瘍造性を有することが示された。今回は NMOC1 細胞により作成された口腔癌モデルマウスに対する、HF10 の抗腫瘍効果の検討を行った。今後はこの細胞を用いて、腫瘍溶解ウイルス療法による免疫の変化、抗腫瘍免疫の免疫誘導効果を研究する予定である。

文献

- 1) Moore AE: Viruses with oncolytic properties and their adaptation to tumors. Ann. N Y Acad. Sci 1952; 54: 945-952.
- 2) Asada T. Treatment of human cancer with mumps virus. Cancer. 1974; 34: 1907-1928.
- 3) Martuza RL, Malick A, Markert JM, et al: Experimental therapy of human glioma by means of a genetically engineered virus mutant. Science 1991; 252: 854-856.
- 4) Nishiyama Y, Kimura H, Daikoku T: Complementary lethal invasion of the central nervous system by nonneuroinvasive herpes simplex virus types 1 and 2. J. Virol 1991; 5: 4520-4524.
- 5) Eissa IR, Naoe Y, Bustos-Villalobos I, et al: Genomic signature of the natural oncolytic herpes simplex virus HF10 and its therapeutic role in preclinical and clinical trials. Front. Oncol. 2017; 7: 149.
- 6) Tang XH, Knudsen B, Bemis D, et al: Oral cavity and esophageal carcinogenesis modeled in carcinogen-treated mice. Clin Cancer Res 2004; 10: 301-313.
- 7) Hirst DG, Brown JM, Hazlehurst JL: Enhancement of CCNU cytotoxicity by misonidazole: possible therapeutic gain. Br J Cancer 1982; 46: 109-116.

当科での甲状腺未分化癌症例の検討

金澤丈治、佐々木 徹、松山浩太、五十嵐丈之、
高松志帆、内田晶子、野澤美樹

自治医科大学 耳鼻咽喉科

甲状腺未分化癌は、甲状腺悪性腫瘍のうち1-2%を占め急速に進行し治療抵抗性な予後不良な疾患であり、現時点では標準的な治療戦略も確立していない。近年、甲状腺未分化癌にも分子標的薬の導入されるようになり若干の研究の進歩も認められる。当科で病歴上臨床経過追跡可能であった

のは5症例で3症例は、レンパチニブ導入以後の症例であり、実際に2例で使用された。しかしながら、他の症例と比較しても有意な治療効果は得られていない。

今回、これらの甲状腺未分化癌症例の臨床経過に若干の文献的考察を加えて報告する。

スギ SLIT とオマリズマブの併用が著効した 難治性症例から考える PFAS の治療選択

阪本大樹^{1,2)}、濱田聡子^{1,2)}、小林良樹^{1,2)}、
神田 晃^{1,2)}、朝子幹也^{1,2)}、岩井 大¹⁾

1) 関西医科大学 耳鼻咽喉科・頭頸部外科学教室

2) 関西医科大学附属病院 アレルギーセンター

花粉 - 食物アレルギー症候群 (PFAS) は、花粉症患者が花粉と交差反応のある食物の摂取することで引き起こされる IgE 介在性のアレルギー疾患である。その治療法については、原因食品の果物や生野菜の除去が基本とされるが、他の治療法は感作源である花粉に対する免疫療法も含め効果は明確になっていない。今回我々は、持続する口腔

浮腫の治療に難渋した PFAS に対し、スギ花粉症舌下免疫療法 (SLIT) を導入し、さらに抗 IgE 抗体オマリズマブを併用して良好な経過が得られた症例を経験した。本研究では、未だ確立されていない PFAS の新しい治療選択肢の可能性につき文献的考察も加えて報告する。

睡眠下における嚥下動態の解明に向けて

伊藤聡志

藤田医科大学ばんだね病院 耳鼻咽喉科・睡眠呼吸学講座

睡眠中の嚥下動態に関しては未だ未解明な点が数多く残されている。特に主要な睡眠障害疾患である閉塞性睡眠時無呼吸患者における睡眠下での嚥下動態の解明を試みた研究は数少ない。今回我々は従来の終夜ポリソムノグラフィ検査に筋電

図を組み込むことで閉塞性睡眠時無呼吸患者の睡眠下における嚥下動態の解明を試みた。睡眠下での嚥下と各種睡眠パラメータの間における関連性についての検討を行ったので、過去の研究報告を交えながらここに報告する。

進行性核上性麻痺における罹患期間と嚥下圧の関連

平 憲吉郎、藤原和典

鳥取大学医学部 感覚運動医学講座 耳鼻咽喉・頭頸部外科

進行性核上性麻痺（Progressive Supranuclear Palsy: PSP）は罹患期間が長くなると嚥下障害が重症化するといわれているが、客観的に証明した報告はない。高解像度マノメトリー（high resolution impedance manometry: HRIM）は客観的な嚥下機能検査である。今回われわれは HRIM を用いて罹患期間によって嚥下障害の重症度が異なるか検討を行った。対象

は2018年4月～2021年3月まで当科を受診した PSP 患者42例で、罹患期間を3群に分けて検討を行った。嚥下圧は上咽頭最大圧、中咽頭最大圧、頸部食道括約筋の最小圧と最大圧を測定した。結果は上咽頭最大圧では罹患期間が長い群ほど有意に低下していた。PSP では罹患期間が長いほど嚥下障害が進行することを客観的に証明できた。

舌下神経切断による誤嚥マウスモデル作製の試み

副島駿太郎、熊井良彦

長崎大学 耳鼻咽喉科・頭頸部外科

咽頭期嚥下障害による誤嚥マウスモデルの作製を目的として、マウスの片側、両側の舌下神経を切断後、肺胞洗浄液中の炎症マーカーや免疫細胞の変化の検証で、モデルの妥当性を検証した。方法：マウスに対して Sham 手術 (n=2)、左舌下神経切断 (n=3)、両側舌下神経切断 (n=4) を行い、3 日後に安楽死させ、血液と肺胞洗浄液を採取し

た。結果：血漿中の $\text{TNF } \alpha$ はすべての条件で差が見られなかったが、肺胞洗浄液中の細胞をフローサイトメトリーで解析すると、Sham に比較して、片側、両側切断モデルのいずれでも好中球数の上昇を認め、両側切断の方がより有意であった。モデルの妥当性の判断についてはさらなる検証が必要である。

呼吸関連嚥下介在ニューロンにおける橋および 背側呼吸ニューロン群の関与

杉山庸一郎、木下翔太、竹村晃世、宗川亮人、
橋本慶子、金子真美、椋代茂之、平野 滋

京都府立医科大学 耳鼻咽喉科・頭頸部外科学教室

咽頭期嚥下の生成には嚥下セントラルパターンジェネレーター（CPG）の中でも背側嚥下ニューロン群が重要な役割を担っている。我々は背側呼吸ニューロン群あるいは橋呼吸ニューロン群を抑制することによる呼吸関連嚥下介在ニューロン活動について灌流ラットモデルを用いた実験系で検討した。孤束核および橋背外側領域の抑制により

呼吸関連神経活動の変化をきたした。特に橋背外側領域では後吸息相の活動が著明に減弱した。嚥下介在ニューロン活動については様々な様式でその活動性が変化した。嚥下 CPG は呼吸 CPG との密接な関係があり、背側および橋呼吸ニューロン群は嚥下呼吸の協調運動に重要な役割を担っている可能性が示唆された。

組織内アレルゲン定量とアレルギーの病態

宮部 結、山田武千代、富澤宏基

秋田大学大学院 耳鼻咽喉科頭頸部外科

アレルギー炎症においては、粘膜に存在する細胞が抗原を取り込み抗原提示し特異的 IgE が産生されるが、局所の組織を用いアレルギーを惹起する抗原を定量化した臨床研究はない。102例の鼻茸組織を用いて細胞破碎し、Asp f 1、アスペルギルス特異的 IgE、ガレクチン-10のレベル ELISA で測定した。102例中18例と高率に（17.6%）Asp f 1 が

組織中に同定され、Asp f 1 高値群では他群に比べ、組織中のアスペルギルス特異的 IgE 有意に高値であった。組織中 Asp f 1 レベルは IL-4、ガレクチン-10レベルとも高い相関が認められ、組織内アレルゲン定量は新たな病態解明と分類に役立つと推測される。また、組織内分子と咳嗽との関連も報告する。

耳鼻咽喉科ニューロサイエンス研究会：記録集投稿規定

1. 全般事項

- 1) 本記録集は、該当年度の本研究会で発表頂いた演題に関する総説、原著、症例報告などとする。二重投稿および同時投稿を避ける目的などで、プログラムに掲載された抄録のみを希望される際は、その旨を発表者より担当校へご連絡頂き、許可を頂くこととする。
- 2) 原稿送付用 e-mail アドレス（各年度の主催施設事務局）宛に添付ファイルとして投稿する。
- 3) 本文は文献、図、表を含め、800字×20枚以内とする。
- 4) 論文の図表は10枚以内、文献数は30件まで。
- 5) 図表の転載：原稿に記載される図表が他の出版物からの転載である場合には、必ず当該出版元より転載許諾を得た上で出典を明記すること。また、自身が著者である出版物についても同様に対応すること。

2. 原稿について

- 1) 原稿はワードプロセッサを用い、A4 版用紙に 1 行40×20行で作成し、頁数を必ず記載する。用語は日本耳鼻咽喉科学会発刊の耳鼻咽喉科学用語集を参考にする。
(<http://www.jibika.or.jp/members/publish/yougo/index.html>)
- 2) 現代かなづかいを用い、外国人名、和訳しにくい用語のほかは日本語とする。
- 3) 原稿の第 1 ページ目はタイトルページとし、下記の 7 項目について明記すること。1. 論文タイトル 2. 日本語キーワード（3～5 語） 3. 著者名 4. 所属 5. 連絡先（郵便番号、住所、所属名、電話・Fax 番号）※別刷請求先を他の住所にしたい場合は、その住所も記載。タイトルページに続いて、本文、文献、図の説明、表、図の順とする。
- 4) 文献は本文での引用順に番号を付す。著者名は 3 名まで記し、それ以上の場合は「, 他」「, et al」を用いて省略する。欧文誌の略称は Index Medicus に準じる。電子文献については、著者名：題名. 雑誌名 発行年；巻数：頁（あるいは論文番号）（入手先の URL や DOI などを記述してもよい）を記載する。Web ページを文献に記載する場合、著者名：Web ページの題名. Web サイトの名称（著者名と同じ場合は省略してもよい）、入手先、参照日付を記載する。なお、会議録は文献に含めない。

・原著

森田真也, 古田 康, 本間明宏, 他：頸動脈小体腫瘍症例における術前栄養血管塞栓術および術後合併症の検討. 日耳鼻 2008; 111: 96-101.

Heinrich UR, Fischer I, Brieger J, et al: Ascorbic acid reduces noise-induced nitric oxide production in the guinea pig ear. Laryngoscope 2008; 118: 837-42.

・著書

吉原俊雄：唾石 口腔・咽喉頭. 耳鼻咽喉科・頭頸部手術アトラス, 下巻. 小松崎 篤 監, 犬山 征夫, 本庄 巖, 森山 寛 編, 医学書院; 2000: 4-6頁.

Herrmann IF: Surgical voice rehabilitation after total laryngectomy. Head and Neck Surgery Vol. 3, Neck, Panje WR, Herberhold C (eds). Georg Thieme Verlag; 1998: pp 223-41.

・電子文献

Shimshek DR, Bus T, Kim J, et al: Enhanced odor discrimination and impaired olfactory memory by spatially controlled switch of AMPA receptors. PLoS Biol 2005; 3: e354. doi: 10.1371/journal.pbio.0030354.

・Web ページ

日本鼻科学会：急性鼻副鼻腔炎診療ガイドライン. J-STAGE, https://www.jstage.jst.go.jp/article/jjrhi/49/2/49_2_143/_pdf, 参照 (2014-03-14).

- 5) 原稿作成に当たっては、その内容の倫理性に十分配慮する。人を対象とする医学系研究についてはヘルシンキ宣言を遵守するとともに、内容に応じてインフォームド・コンセントを明記する。また、個人情報保護法等に抵触しないように十分配慮する。症例報告においても、必要に応じて同様に対応する。患者または被験者の人権を損なうことのないよう十分な配慮が必要であり、外科関連学会協議会で定める「症例報告を含む医学論文及び学会研究会発表における患者プライバシー保護に関する指針」を遵守し、個人情報保護に留意した記述をすること。
- 6) 校正については著者校正とし、校正時に原稿（図表を含む）を変更することは、原則認められない。
- 7) 掲載費用について規定されたページ数以内の論文については、掲載料を無料とする。原則、モノクロ印刷とする。筆者より特別の希望があった場合のみカラー印刷とし、この場合のカラー印刷に費用は著者負担とする（1 頁あたり5,000円）。
- 8) 著作権について
本誌に掲載された論文の著作権は耳鼻咽喉科ニューロサイエンス研究会に帰属する。

以上



Immuno-Oncology

未来をひらくがん免疫療法



がん
と
闘
う
力
を
。

私
の
免
疫
力
に
、

患者さん自らが持つ免疫力を、
がん治療に大きく生かすことはできないだろうか——。
小野薬品とブリストル・マイヤーズ スクイブは、
従来のがん治療とは異なる
「新たながん免疫療法」の研究・開発に取り組んでいます。

ONO 小野薬品工業株式会社

 ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社

2021年4月作成



hke
human health care

患者様の想いを見つめて、 薬は生まれる。

顕微鏡を覗く日も、薬をお届けする日も、見つめています。
病氣とたたかう人の、言葉にできない痛みや不安。生きることへの希望。
私たちは、医師のように普段からお会いすることはできませんが、
そのぶん、患者様の想いにまっすぐ向き合っていたいと思います。
治療を続けるその人を、勇気づける存在であるために。
病氣を見つめるだけでなく、想いを見つめて、薬は生まれる。
「ヒューマン・ヘルスケア」。それが、私たちの原点です。

ヒューマン・ヘルスケア企業 エーザイ



エーザイはWHOのリンパ系フィラリア病制圧活動を支援しています。

抗悪性腫瘍剤 抗ヒトEGFR^{注2)} モノクローナル抗体

薬価基準収載

アービタックス[®]注射液 100mg

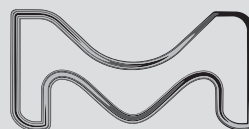
セツキシマブ(遺伝子組換え)製剤

生物由来製品 劇薬 処方箋医薬品^{注1)}

注1) 注意—医師等の処方箋により使用すること

注2) EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor (上皮細胞増殖因子受容体)

ERBITUX[®]
CETUXIMAB



- 効能又は効果、用法及び用量、警告、禁忌を含む使用上の注意等については、添付文書をご参照ください。

製造販売元

メルクバイオフーマ株式会社

〒153-8926 東京都目黒区下目黒1-8-1アルコタワー 4F

〔資料請求先〕メディカル・インフォメーション (TEL) 0120-870-088

アービタックスおよびERBITUXはイムクロンエルエルシーの商標です。

2019年5月作成 ERBSCCHN-0419-0042

ERBITUX[®]
CETUXIMAB

MERCK



2. 禁忌(次の患者には投与しないこと) 本剤の成分に対し過敏症のある患者

4. 効能又は効果

- アレルギー性鼻炎
- 蕁麻疹
- 皮膚疾患(湿疹・皮膚炎、皮膚そう痒症)に伴うそう痒

6. 用法及び用量

通常、12歳以上の小児及び成人にはルパタジンとして1回10mgを1日1回経口投与する。なお、症状に応じて、ルパタジンとして1回20mgに増量できる。

8. 重要な基本的注意

(効能共通)

8.1 効果が認められない場合には、漫然と長期にわたり投与しないように注意すること。

8.2 眠気を催すことがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないよう十分注意すること。

(アレルギー性鼻炎)

8.3 季節性の患者に投与する場合は、好発季節を考えて、その直前から投与を開始し、好発季節終了時まで続けることが望ましい。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 てんかんの既往のある患者

十分な問診を行うこと。発作があらわれることがある。[11.1.2 参照]

9.2 腎機能障害患者

活性代謝物であるデスロラタジンの血漿中濃度が上昇するおそれがある。

9.3 肝機能障害患者

血中濃度が上昇するおそれがある。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、投与を避けることが望ましい。動物試験(ラット)で胎児の発育遅延

等が認められている。

9.6 授乳婦

授乳中の女性には、投与を避けることが望ましい。やむを得ず投与する場合は、授乳を避けさせること。本剤の活性代謝物であるデスロラタジンではヒト母乳中への移行が報告されている。

9.7 小児等

12歳未満の小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

一般に生理機能(肝、腎等)が低下しており、高い血中濃度が持続するおそれがある。[添付文書の16.6.1 参照]

10. 相互作用

本剤は、主として肝代謝酵素CYP3A4で代謝される。

10.2 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等: CYP3A4阻害剤(エリスロマイシン[添付文書

の16.7.2 参照)、ケトコナゾール等[添付文書の16.7.3 参照])、グレープフルーツジュース[添付文書の16.7.1 参照]、アルコール

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 ショック、アナフィラキシー(いずれも頻度不明) チアノーゼ、呼吸困難、血圧低下、血管浮腫等があらわれることがある。

11.1.2 てんかん(頻度不明) [9.1.1 参照]

11.1.3 痙攣(頻度不明)

11.1.4 肝機能障害、黄疸(いずれも頻度不明) AST、ALT、γ-GTP、ALP、LDH、ビリルビン等の著しい上昇を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがある。

21. 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

●その他の使用上の注意等については、添付文書をご参照ください。

●禁忌を含む使用上の注意の改訂に十分ご留意ください。

アレルギー性疾患治療剤

薬価基準収載

ルパフィン錠10mg

RUPAFIN[®] Tablets 10mg (ルパタジンフマル酸塩錠)

処方箋医薬品(注意 - 医師等の処方箋により使用すること)



販売(文献請求先及び問い合わせ先)
田辺三菱製薬株式会社
大阪市中央区道修町3-2-10

製品情報に関するお問い合わせ
TEL: 0120-753-280(くすり相談センター)
販売情報提供活動に関するご意見
TEL: 0120-268-571



製造販売元
帝國製薬株式会社
香川県東かがわ市三本松567番地

2021年1月作成

MED[®]EL



Made for easyMRI
MED-EL Hearing Implants

SYNCHRONY 人工内耳システム

マグネットを取り外さずに3.0テスラのMRI撮影が可能

マグネットが磁場に合わせて自動回転し
自ら適切な位置を決める
これによりマグネットを取り外さずに
3.0テスラのMRI撮影が可能に



自然なきこえをその手に

hearLIFE

medel.com    

選任製造販売

MED[®]EL

メドエルジャパン株式会社

〒101-0062 東京都千代田区神田駿河台2-1-20
お茶の水ユニオンビル5階

TEL: 03-5283-7266 (代表) FAX: 03-5283-7265

<http://www.medel.com/jp/>

販売名: メドエル人工内耳SYNCHRONY

医療機器承認番号: 22900BZ100023000

メドエルジャパン カスタマーサポートダイヤル

 **0120-30-4133** 受付時間: 平日午前9時~午後5時
(土日祝日、年末年始は休業いたします)
e-mail info@mlj-direct.com FAX 03-5283-7694

部品購入専用WEBサイト メドエルダイレクト
<http://mlj-direct.com/>

販売名: メドエル人工内耳SYNCHRONY EAS

医療機器承認番号: 22900BZ100022000

令和5年5月

発行

〒573-1010 大阪府枚方市新町二丁目五番一号
関西医科大学 耳鼻咽喉科・頭頸部外科教室内
耳鼻咽喉科ニューロサイエンス研究会

TEL 072-804-0101

FAX 072-804-2069

発行者

岩井大

印刷所

有限会社すばる印刷

〒535-0022 大阪市旭区新森7-9-29

TEL 06-6956-1851

FAX 06-6956-1852