

論文の内容の要旨

論文題目 好酸球性副鼻腔炎の臨床像及び局所炎症細胞、サイトカイン、IgEの動態の解析

氏 名 馬場信太郎

好酸球性副鼻腔炎症例の臨床像、炎症細胞、サイトカイン、IgEクラススイッチについて、非好酸球性副鼻腔炎、非副鼻腔炎コントロール症例と比較し検討した。

1. 好酸球性副鼻腔炎の臨床像

好酸球性副鼻腔炎の臨床像については男性の方がより若年発症が多く、女性では喘息、好酸球性中耳炎合併例が多かった。副鼻腔炎症状の発症年齢と喘息症状の発症年齢において正の相関があり、これは両者の病態生理に密接な関係があることを示唆していると考えられた。

2. 好酸球性副鼻腔炎のサイトカイン動態

2-1. Th2 サイトカインの動態について

ポリープ形成を伴う慢性副鼻腔炎（Chronic rhinosinusitis with nasal polyps, CRSwNP）患者の鼻粘膜組織中または洗浄液中には、好酸球の走化性、活性化、寿命延長に強く関与する IL-5 が増加していることが数多くの研究で確認されている。また、CRSwNP 症例の鼻粘膜中では IL-4,13 といった Th2 タイプのサイトカインの上昇、および Th2 の誘導因子である GATA3 の発現上昇も報告されており、局所では Th2 優位となっていることが示唆される。

本研究において、IL-5,13 の上昇は mRNA レベルで確認できており、諸家の報告を裏付ける結果となった。また、IL-4、IL-13 の共通のレセプターである IL-4 レセプターについては mRNA レベルで好酸球性副鼻腔炎群ポリープではコントロールと比較し優位に発現減少しており、IL-13 増多によるレセプターのダウンレギュレーションが示唆された。

我々の検討では IL-33 についてはタンパクレベル、mRNA レベルとも各群で差は認めなかったが、IL-33 のレセプターである ST2 については好酸球性副鼻腔炎症例のポリープでコントロールと比較してタンパク、mRNA とも有意に高発現していた。また、好酸球性副鼻腔炎群のポリープでは非好酸球性副鼻腔炎群ポリープと比較し、有意に ST2 陽性の好酸球が増多していた。この結果は好酸球性副鼻腔炎において、好酸球の ST2 発現が upregulate されており、ポリープ中の炎症細胞の中で好酸球が主な IL-33 の標的細胞となっていることが示唆される。同じようにアレルギー疾患での ST2 発現上昇はアレルギー性鼻炎やアトピー性皮膚炎でも報告されている。また ST2 陽性 T 細胞（CD3 陽性細胞）は認めなかったことから、副鼻腔粘膜内では IL-33 は T 細胞に直接作用しないことが示唆される。

IL-33 は好酸球の遊走や生存延長を促進し、好酸球からのサイトカイン分泌を促進させる。ごく最近の報告では好酸球性肺炎において IL-33 は好酸球の重要な遊走因子として働くことが報告されている。以上より、IL-33 は好酸球性副鼻腔炎症例のポリープにおいて、好酸球上の ST2 発現を増強させ、好酸球の遊走、活性化因子となり副鼻腔炎症を増悪させる要因となっている可能性が示唆された。

2-2. サイトカインと IgE クラススイッチについて

諸家の報告では CRSwNPs の症例は IL-5 等の Th2 系サイトカインの上昇とともに、ポリープ局所の IgE の著明な上昇を認めており、さらに局所 IgE の上昇は皮膚プリックテストや血清総 IgE 量とは相関しない。また、局所の総 IgE 濃度は IL-5, eosinophil cationic protein (ECP)、leukotriene (LT) C4/D4/E4 と相関があり、局所での IgE 濃度上昇は好酸球性炎症と相関があることが示唆される。さらに、近年局所にポリクローナル IgE の集積を認める CRSwNPs 症例に抗 IgE 抗体による治療効果が報告されており、これらの所見は局所 IgE 増多が CRSwNPs の病因に寄与していることが示唆される。

本研究では我が国における好酸球性副鼻腔炎群ポリープでは、非好酸球性副鼻腔炎群ポリープ、コントロールと比較し、

- 1) IgE のタンパクレベルでの上昇及び IL-5 の mRNA レベルでの上昇を認めた。
- 2) Mature IgE transcript mRNA の陽性率が有意に高かった。
- 3) IL-13 および ϵ germ-line transcript (GLT) の mRNA レベルでの有意な上昇を認めた。
- 4) RAG2 (recombination activating genes) の mRNA レベルでの上昇を認めた。

以上の結果より、好酸球性副鼻腔炎群のポリープ内の B 細胞では IgE へのクラススイッチおよび、局所での IgE 産生が行われていることが示唆される。

今回我々はポリープ形成を伴う慢性副鼻腔炎 (CRSwNP) 症例において副鼻腔粘膜内の IgE 高値を証明し、先行研究での結果を裏付ける結果となった。我々の渉猟しえた範囲では、本研究はアジアの症例で初めて、鼻ポリープ内での IgE クラススイッチを証明する報告である。

3. 好酸球性副鼻腔炎の細胞動態

3-1 T 細胞動態について

今回の報告において、Th2 の誘導因子である GATA3 と Th17 の誘導因子である RORc について、従来の報告と逆に好酸球性副鼻腔炎群ポリープで非好酸球性副鼻腔炎群ポリープ、コント

ロールと比較し mRNA レベルで発現低下を認めた。さらに、Treg の誘導因子である FOXP3 と Th1 の誘導因子である Tbet については好酸球性副鼻腔炎群ポリープにおいて好酸球性副鼻腔炎群ポリープと比較し発現上昇を認めた。

本報告では、好酸球性副鼻腔炎群ポリープ局所において IL-5, 13 上昇を認め、Th2 優位の炎症と考えられたが、CD4 陽性細胞数および Th2 転写因子である GATA3mRNA 発現は低下していた。この結果は従来の報告と異なるものであり、説明が難しい。もっとも単純な説明としては、Th2 細胞の減少による GATA3 低下である。しかし、遺伝子発現の調整は複雑で、GATA3 および Th2 サイトカインはおもに Th2 細胞が起源であると考えられるが、実際はほかの種類の細胞も GATA3 や Th2 サイトカインを発現している。そのため、GATA3mRNA 発現のみでは、必ずしも Th2 活性や細胞数に直結しないと考えられる。

慢性副鼻腔炎において T 細胞の動態、好酸球やほかの炎症細胞の浸潤の程度にかかわらず、好酸球性、非好酸球性副鼻腔炎とも同じような形態のポリープを形成する。慢性副鼻腔炎はヘルパーT細胞由来の炎症性疾患であるとされているが、その病態生理は単純ではなく、まだ同定されていないリモデリング傷害などの病態があることが示唆される。ポリープ形成の病態生理について更なる研究が必要であると考えられる。

3-2 IgE と細胞動態

我々はポリープ内の好酸球数及び IgE 濃度によって日本人のポリープ形成を伴う慢性副鼻腔炎 (CRSwNP) 症例には好酸球性群、非好酸球性群の 2 つのタイプがあることを示した。好酸球性副鼻腔炎症例ではポリープ内の IgE 濃度と好酸球浸潤の程度が関連しているのに対し、非好酸球性副鼻腔炎ではその傾向は認めなかった。また、非好酸球性副鼻腔炎群では、好酸球性副鼻腔炎群と比較しポリープ内の形質細胞数と IgG mature transcripts の発現が増多していた。これらの結果は、好酸球性、非好酸球性副鼻腔炎の病態の違いを示唆しており、好酸球性副鼻腔炎では欧米の症例同様、局所の IgE 高値が特徴であるが、一方で非好酸球性副鼻腔炎では局所での IgG 増多が特徴である。

今回我々は好酸球性副鼻腔炎群ポリープの IgE 陽性細胞はマスト細胞が多くを占めることを示した。上皮下層の FcεR1 陽性細胞数と IgE 陽性細胞数の間には有意な正の相関関係を認めた。これらの結果は好酸球性副鼻腔炎群では IgE が結合したマスト細胞が脱顆粒することにより、ポリープ内に集積した IgE が病態の形成に寄与していることが示唆された。今後は、好酸球性副鼻腔炎の病態解明のため、マスト細胞の動態の更なる検討が必要であると考えられた。また、IgE 陽性形質細胞は、好酸球性群、非好酸球性群共にポリープ中の浸潤数が少なかったが、浸潤細胞数は好酸球性副鼻腔炎群で有意に増多していた。さらに、B 細胞 (CD20 陽性) と IgE の二重染色の実験では、二重陽性細胞が皆無であったため、IgE 産生細胞は形質細胞であると考えられた。

Recombinase activating genes (RAG) は B 細胞のレセプターの再構築を司る遺伝子である。

胚中心 B 細胞では centroblast 細胞で RAG1/RAG2 分子の発現が見られ、遺伝子再構成が起きている。RAG1、RAG2 は一般に receptor revision のマーカーとして使用されている。Receptor revision は抗原に対して多様な抗体を構築するとともに、自己抗体の構築を排除するプロセスでもある。その結果としてこれらの酵素は、リンパ球が分化している間には免疫寛容のプロモーターとなる。原則的には一度 T 細胞や B 細胞が成熟すると RAG の発現は消失し、細胞は末梢へ放出される。

局所での receptor revision は B 細胞、T 細胞、形質細胞で RAG1、RAG2 が up regulate することが証明となる。今回我々は、コントロール群と比較して好酸球性副鼻腔炎群および非好酸球性群ポリープでの RAG2 の mRNA レベルでの高発現を証明し、これはポリープ局所での receptor revision を示唆する所見であった。これは好酸球性副鼻腔炎群では IgE へのクラススイッチを、非好酸球性副鼻腔炎群では IgG へのクラススイッチを示唆する所見であると考えられた。