

【別紙 2】

審査の結果の要旨

氏名 馬場 信太郎

本研究は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 クラススイッチに関わる因子について、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、下記の結果を得ている。

1. 好酸球性副鼻腔炎の臨床像について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. 好酸球性副鼻腔炎群ポリープで Th2 タイプのサイトカインである IL-5,13 の上昇を mRNA レベルで確認した。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。

3. IL-33 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た。

4. 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た。

5. 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 については非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。

6. 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 Fc ϵ R1 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。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。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で 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示唆する所見であると考えられた。

以上、本論文は好酸球性副鼻腔炎ポリープ局所における、IgE クラススイッチ、IgE 産生を示し、本疾患と IgE 局所増多が密接に関連していることが示唆された。本研究はこれまで定説が得られていなかった好酸球性副鼻腔炎の病態生理の解明に重要な貢献をなすと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。