

## 論文の内容の要旨

氏名：吉田 圭

専攻分野の名称：博士（医学）

論文題名：結膜上皮に発現する dectin-1 の眼表面炎症への関与に関する研究

### [目的]

結膜上皮細胞における dectin-1 と B-cell activating factor belonging to the tumor necrosis factor family (BAFF) 発現についての部位、疾患による相違の有無を明らかにする（研究 ①）、カードランの点眼投与によるマウス結膜組織の病態生理学的変化を明らかにする（研究 ②）。

### [対象・方法]

研究①：結膜上皮細胞における dectin-1 および BAFF 発現の検討

#### 1. 結膜上皮細胞診による dectin-1 発現の検討

健常群 12 例 12 眼、シェーグレン群 6 例 6 眼、春季カタル群 10 例 10 眼を対象に結膜上皮細胞において、蛍光抗体法による dectin-1 発現、real-time polymerase chain reaction (real-time PCR) 法による dectin-1 および BAFF mRNA 発現の検討を行った。

#### 2. 培養結膜上皮細胞による dectin-1 および BAFF 発現の検討

培養結膜上皮細胞を OK-432 添加群、lipopolysaccharide (LPS) 添加群および無添加群に分けて培養、dectin-1 と BAFF mRNA 発現について real-time PCR 法を用いて検討した。

研究②：カードラン点眼で誘導されるマウス結膜の病態生理学的変化の検討

Balb/c マウスを、PBS を点眼した P 群、低濃度カードランを点眼した CL 群、高濃度カードランを点眼した CH 群に分け、結膜組織中の ①好中球、CD68 陽性細胞密度の検討、②Tumor necrosis factor alpha (TNF- $\alpha$ )、Interleukin-1 beta (IL-1 $\beta$ )、Interleukin-18 (IL-18) mRNA の発現を検討した。

### [結果]

#### 研究①

##### 1. 結膜上皮細胞診による dectin-1 および BAFF 発現の検討

健常群における dectin-1 発現の部位別検討では、部位差がみとめられなかった。疾患別の dectin-1 および BAFF mRNA 発現量は、健常群と比較して春季カタル群は有意に高値を示した ( $P < 0.01$ )。また、dectin-1 および BAFF mRNA 発現量との間には、有意な相関関係がみられた ( $r = 0.75, P < 0.001$ )。春季カタル重症度別の dectin-1 および BAFF mRNA 発現量は、軽症群と比較し中等症・重症群で有意に高値を示した ( $P < 0.05$ )。

##### 2. 培養結膜上皮細胞による dectin-1 および BAFF 発現の検討

OK-432 刺激による dectin-1 mRNA 発現は、濃度依存的に発現が増加し ( $P < 0.05$ )、dectin-1 および BAFF mRNA 発現量との間に有意な相関関係がみられた ( $r = 0.85, P < 0.005$ )。

#### 研究②

好中球細胞密度は、P 群に対して CH 群で有意に高かった ( $P < 0.01$ )。CD68 陽性細胞密度は、P 群に対して CL 群と CH 群で有意に高かった ( $P < 0.01$ )。TNF- $\alpha$  mRNA 発現量は、P 群、CH 群に対して CL 群で有意に高値を示した ( $P < 0.05$ )。IL-1 $\beta$  mRNA 発現量は P 群、CL 群に対して CH 群で有意に高値を示した ( $P < 0.01$ )。IL-18mRNA 発現量は 3 群で差はなかった。

### [結論]

結膜上皮細胞における dectin-1 発現が証明され、結膜上皮における dectin-1 および BAFF 発現は、春季カタルなどのアレルギー炎症の病態の重症化に関与している可能性が示唆された。カードラン点眼投与は、点眼濃度の相違により結膜に惹起される炎症反応の病態が異なる。