

## 論文の内容の要旨

氏名：永田善之

専攻分野の名称：博士（医学）

論文題名：慢性副鼻腔炎患者の鼻腺導管上皮における TSLP、IL-25、IL-33 発現についての検討

1、目的：慢性副鼻腔炎は鼻閉、鼻漏、咳嗽、嗅覚障害などの症状により、大きく生活の質の低下を招く

疾患である。特に好酸球性副鼻腔炎(eosinophilic chronic rhinosinusitis; ECRS)は、難治性で、再発性の鼻

茸を特徴とする慢性副鼻腔炎の一病型であり、近年増加傾向にある。ECRS における好酸球性炎症の機序に、上皮由来サイトカインと呼ばれる、鼻粘膜上皮細胞が産生する IL-25、IL-33、Thymic stromal lymphopoietin (TSLP)が重要な役割を果たしていると考えられている。慢性副鼻腔炎に伴う鼻茸の粘膜固有層においては、鼻腺導管の発達は組織学的特徴の一つであり、鼻腺導管周囲には好酸球などの細胞浸潤が著明であることが観察される。しかし、鼻腺導管上皮の好酸球性炎症及び鼻茸形成における病態生理学的意義については明らかでない。本研究では、ECRS の鼻腺導管上皮における IL-25、IL-33、TSLP の発現を正常検体(control;CTR)、非好酸球性副鼻腔炎検体(non-eosinophilic chronic rhinosinusitis; nECRS)と比較検討を行い、組織中の好酸球数と上皮由来サイトカインの発現の関連性を確認することで、鼻腺導管上皮が好酸球性炎症の起点となることを検証した。また、病態の難治化、鼻茸の形態維持の要因を検証するために、粘膜固有層におけるリモデリングの指標として、ペリオスチンの発現も確認した。2、対象と方法：当研究は日本大学医学部付属板橋病院倫理委員会において承認のもと施行した。39 症例の手術検体を対象とし、それぞれ CTR 群 6 例、nECRS 群 11 例、ECRS 群 22 例と分類した。正常検体は、健常鼻粘膜部位を採取し、検体を得た。本邦の ECRS の診断基準である JESREC スコアに基づき、11 点以上を ECRS、それ以下を nECRS と診断した。鼻粘膜上皮、鼻腺導管周囲に存在する好酸球数を HE 染色 400 倍視野で測定し、3 群間で比較した。次に、IL-25、IL-33、TSLP、ペリオスチンの組織における発現を、免疫組織化学染色を行い、染色強度を 0~3 の 4 段階でスコア化して評価し、3 群間で比較した。さらに、慢性副鼻腔炎患者をそれぞれの上皮由来サイトカインの染色性スコアで低発現群、高発現群の 2 群に分け、鼻茸組織の鼻粘膜上皮、鼻腺導管上皮における 2 群間の好酸球数を比較検討した。3、結果：鼻粘膜組織における好酸球浸潤について、ECRS の組織における観察では、鼻腺導管周囲に多数の好酸球浸潤を認め、好酸球数は CTR 群、nECRS 群に対して有意に高かった。次に、鼻腺導管上皮における IL-25、IL-33 の発

現は、CTR 群、nECRS 群と比較して、ECRS 群では有意に高い発現を認めた。TSLP の鼻腺導管上皮における発現は、ECRS 群では CTR 群、nECRS 群と比較して有意に高かった。鼻腺導管周囲のペリオスチンの発現は ECRS 群では CTR 群、nECRS 群と比較して発現に有意差を認めた。組織中の好酸球数と上皮由来サイトカイン発現の関連性について、IL-25 では、鼻腺導管周囲において高発現群が低発現群より、好

酸球数は高い傾向にみられたが有意差は認めなかった。鼻腺導管上皮における IL-33、TSLP の高発現群では低発現群と比較して、好酸球数は有意に高かった。ペリオスチンは、鼻腺導管周囲では高発現群は低発現群と比較して、有意に好酸球数が高かった。4、考察：ECRS における好酸球性炎症の病態と関係する

IL-25、IL-33、TSLP の産生細胞として、これまで鼻粘膜上皮が注目されてきたが、本研究において鼻腺導管上皮も重要な産生源であり、組織への好酸球浸潤を増加させる因子であることが示唆された。また、ペリオスチンは ECRS において鼻粘膜上皮、鼻腺導管周囲に強く発現を認め、組織中のタンパク質発現と好酸球数との関連性を認める事から、好酸球性炎症の誘引となることが考えられた。以上より、鼻茸の鼻腺導管上皮は鼻粘膜上皮と類似した上皮由来サイトカインやペリオスチンの発現パターン、組織中の好酸球浸潤との関連性を認めることから、鼻腺導管上皮の活性化が好酸球性炎症や鼻茸形成に積極的な役割を果たしている可能性が示唆された。