

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 (要約)

日本大学大学院医学研究科博士課程
外科系耳鼻咽喉科学専攻

永田 善之

修了年 2018 年

指導教員 大島 猛史

学位論文の要約

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

外科系耳鼻咽喉科学専攻

永田善之

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。慢性副鼻腔炎には鼻茸(nasal polyp)を合併することが多く、副鼻腔炎の病態を複雑にする要因となる。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、自然免疫の関与が示唆されている。これには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ひとつであり、鼻腺導管上皮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)と比較検討を行った。また、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、粘膜固有層におけるリモデリングの指標として、細胞外マトリックスタンパク質であるペリオスチンの発現を確認し、好酸球数との関連性を検討することで、病態の難治化、鼻茸の形態維持の要因となることの検証を行った。

2. 対象と方法

当研究は日本大学医学部附属板橋病院倫理委員会において承認のもと施行した。

2-1 対象

治療目的に施行した39症例の手術検体を対象とし、CTR 6例、nECRS 11例、ECRS 22例と分類した。正常検体には、鼻腔腫瘍手術時に健常鼻粘膜部位を採取し、検体として使用した。慢性副鼻腔炎患者の分類は、本邦のECRSの診断基準であるJapanese

Epidemiological Survey of Refractory Eosinophilic Chronic rhinosinusitis (JESREC) スコアに基づき、JESRECスコアが11点以上をECRS、それ以下をnECRSと診断した。

2-2 方法

まず、検体のHE染色を行い、鼻粘膜上皮下、鼻腺導管周囲に存在する好酸球数を測定し、CTR群、nECRS群、ECRS群で比較した。次に、IL-25、IL-33、TSLP、ペリオスチンの組織における発現を、各特異抗体による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、CTR群、nECRS群、ECRS群で比較した。さらに、慢性副鼻腔炎患者(nECRS症例、ECRS症例)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

3-1 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、鼻粘膜上皮直下に好酸球浸潤が多数みられたが、鼻腺導管周囲においても同様に好酸球浸潤を多数認めた。組織中の好酸球数は鼻粘膜上皮下、鼻腺導管周囲ともにCTR群、nECRS群に対してECRS群では有意に高く認められた。

3-2 上皮由来サイトカイン、ペリオスチンの発現について

IL-25、IL-33は鼻粘膜上皮、鼻腺導管上皮ともに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は全症例ともに発現は弱い。鼻粘膜上皮ではECRS群はCTR群に対して有意差を認め、鼻腺導管上皮ではECRS群はCTR群、nECRS群と比較して有意に高い発現を認めた。ペリオスチンは鼻粘膜上皮下においてECRS群では高い発現を認める傾向にあり、CTR群との比較では有意差を認めたが、nECRS群に対しては有意差を認めなかった。鼻腺導管周囲ではECRS群ではCTR群、nECRS群と比較して発現に有意差を認めた。

3-3 組織中好酸球数と上皮由来サイトカイン、ペリオスチン発現との関連性について

IL-25では、鼻粘膜上皮下、鼻腺導管周囲ともに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。組織中IL-33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。これは鼻粘膜上皮下、鼻腺導管周囲ともに同様の結果であった。TSLPでは鼻粘膜上皮下においては、有意差は認めなかったが高発現群で好酸球数が高い傾向にあり、鼻腺導管周囲では高発現群では低発現群に対して有意

に好酸球数が高かった。ペリオスチンは、鼻粘膜上皮下では1症例を除いてすべて高発現群であり、好酸球数の比較はできなかったが、高発現であるほど組織中の好酸球数は高い傾向がみられた。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. 結論

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る可能性が明らかとなった。組織における上皮由来サイトカインの発現と組織中の好酸球数の関連性からIL-25、IL-33、TSLPの上皮への発現は組織中の好酸球数を増加させる因子であることが示唆された。また、ペリオスチンは粘膜固有層に発現する細胞外マトリックスタンパク質であるが、これもECRSでは鼻粘膜上皮下、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。