

論文の内容の要旨

氏名：馬 場 剛 士

専攻分野の名称：博士（医学）

論文題名：慢性副鼻腔炎の難治化因子とその制御機構に関する研究

1. 目的

慢性副鼻腔炎は粘性や膿性鼻汁、鼻閉、頬部痛、歯痛、頭重感、嗅覚障害、後鼻漏などの症状により、Quality of life の低下を招く疾患である。慢性副鼻腔炎には鼻茸を合併することが多く、鼻茸は副鼻腔炎の病態を複雑にする要因となる。慢性炎症は大きくタイプ 1、タイプ 2、タイプ 3 の 3 種類に分類され、タイプ 1 炎症には IFN- γ 、タイプ 2 炎症には IL-4、IL-5、IL-13 等、タイプ 3 炎症には IL-17A や IL-22 が関与する。鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎(Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps; CRSwNP)から採取した鼻茸により、鼻茸分離細胞(Dispersed Nasal Polyp Cells: DNPCs)を作製し、黄色ブドウ球菌エンテロトキシン B (Staphylococcal enterotoxin B : SEB) で刺激をすると IL-5、IL-13、IL-17A、IFN- γ の発現が上昇することが既報により報告されている。

シリカは別名、二酸化ケイ素 (SiO₂) とも呼ばれ、結晶性シリカと非結晶性シリカに分類される。我々は、石英やその他の鉱物として自然界に存在する結晶性シリカに採掘や建設作業を含む多くの職業で、また黄砂の主成分である結晶性シリカに日常生活で曝露する機会がある。肺においては、シリカが炎症に対して多面的な作用があることが既に報告されている。呼吸により結晶性シリカを肺に吸入することによる、慢性的な結晶性シリカの曝露は、マクロファージから IL-1 β を放出し炎症を惹起し、珪肺症の誘因となる。また非結晶性シリカはリポポリサッカライドによって誘導される TNF- α 、IL-6 を抑制し、炎症を抑制する働きがある。このようにシリカは炎症に対して多面的な作用を示す。しかし、慢性副鼻腔炎におけるシリカの炎症に対する作用は未だ報告がなく、不明な点が多い。

そこで、私はシリカが慢性副鼻腔炎に対して炎症を惹起するのか、炎症を制御するのかに着目した。CRSwNP 患者から採取した鼻茸より DNPCs を作成し、SEB で刺激した際にシリカを添加すると IL-5、IL-13、IL-17A、IFN- γ の発現量がどのように変化するかを調べ、シリカの炎症調節作用を検討することで、今後の CRSwNP に関する研究発展および新規治療法の開発に貢献することが本研究の目的である。

2. 対象と方法

本研究は、日本大学医学部附属板橋病院倫理審査委員会より承認を得て施行した。

2-1 対象

本研究では、CRSwNP と診断され、治療目的に手術を受けた 19 人の患者を対象とした。CRSwNP の患者を Japanese Epidemiological Survey of Refractory Eosinophilic Chronic Rhinosinusitis Study(: JESREC Study)診断基準に則りスコアリングを行い、11 点以上のものを好酸球性副鼻腔炎、11 点未満の患者を非好酸球性副鼻腔炎として診断した。好酸球性副鼻腔炎症例は重症度分類で軽症 2 例、中等症 11 例、重症 4 例であった。

2-2 方法

手術時に摘出した残余試料である鼻茸を酵素で処理し、37°C で 2 時間培養し分離させ、DNPCs を作成した。DNPCs を 0.1ng/ml の SEB で刺激し、シリカ粒子 30nM,25mg/ml を 2 μ l,1 μ l ずつ投与し 37°C で培養した。培養上液を 72 時間後に回収し、IL-5、IL-13、IL-17A および IFN- γ を ELISA 法により測定した。

2 群間の検定に Paired t-test を使用した。P<0.05 を統計学的有意差ありとした。

3. 結果

DNPCs を SEB で刺激をする際にシリカを添加すると、IL-5、IL-13、IL-17A、IFN- γ の発現量がどのようになるかを検討するために、異なる濃度の 30nM シリカ(50 μ g/ml、100 μ g/ml)を SEB で刺激した DNPCs に添加し IL-5、IL-13、IL-17A、IFN- γ の発現量を ELISA 法により測定したところ、シリカの濃度依存的に IL-17A、IFN- γ の発現量が有意に低下していた。IL-5、IL-13 の発現量は不変であった。

4. 結論

シリカが炎症に対して多面的な作用があることは注目されていたが、本研究において、DNPCs を SEB で刺激をする際にシリカを添加したところ、シリカの濃度依存的に慢性炎症との関連が報告されている IL-17A、IFN- γ の発現量が低下することが明らかとなった。つまり CRSwNP においてシリカは濃度依存的に慢性炎症タイプ 1、タイプ 3 を制御する作用があることが示唆された。

鼻洗浄液にシリカを添加するなどして、CRSwNP のタイプ 1 炎症やタイプ 3 炎症の新規治療法を確立できると考えている。