

学 位 論 文 の 要 旨

※ 整理番号		ふ り が な 氏 名	つつみうち としき 堤内 俊喜
学位論文題目	Induction of peripheral lymph node addressin in human nasal mucosa with eosinophilic chronic rhinosinusitis 好酸球性副鼻腔炎のヒト鼻粘膜における末梢リンパ節アドレシンの誘導		
[目的] 本邦では近年、好中球浸潤優位の従来型非好酸球性副鼻腔炎（non-eosinophilic chronic rhino sinusitis : non-ECRS）が減少し、高度の好酸球浸潤を伴う好酸球性副鼻腔炎（ECRS）が増加している。ECRSは臨床的に難治性・易再発性であり、組織学的には鼻粘膜への著明な好酸球浸潤が特徴であるが、この好酸球浸潤機序は明らかになっていない。 生理的なリンパ球浸潤であるリンパ球ホーミングでは、リンパ球表面に発現するL-セレクチンと、二次リンパ組織に存在する高内皮細静脈（high endothelial venule : HEV）内腔面に発現する硫酸化シアロムチンである末梢リンパ節アドレッシン（peripheral lymph node addressin : PNAd）との相互作用によりリンパ球のローリングが起こる。これを最初のステップとして、ケモカインによる活性化、インテグリンを介した血管内皮への強固な接着、そして血管外遊出が起きる。 このHEVに類似した血管（HEV様血管）が、慢性胃炎、潰瘍性大腸炎、自己免疫性膵炎をはじめとする種々の慢性炎症性疾患で誘導されることが明らかになっている。そこで今回の研究では、ECRS鼻粘膜における好酸球浸潤とHEV様血管との関連について評価を行った。 [方法] 福井大学医学部附属病院および関連病院で手術を施行されたECRS 30例、non-ECRS 30例を対象とした。ECRSの診断はJESREC Studyの診断基準に基づいて行った。HEV様血管が誘導されていることを評価するために、PNAdを認識するMECA-79抗体および血管内皮細胞のマーカーであるCD34を認識するQBEND10抗体を用いて免疫組織化学を行い、HEV様血管内腔面に接着した白血球の亜集団も検討した。さらに自身の末梢血から好酸球を採取・分離し、好酸球表面に発現するL-セレクチンをflow cytometryで確認した上で、PNAdを発現したCHO細胞上でrolling assayを行い、種々の条件下で好酸球接着の相違を解析した。 [結果] ECRSおよびnon-ECRS両群ともほとんどの症例でHEV様血管が誘導されていた。ECRSで誘導されたHEV様血管はnon-ECRSに比較して有意に多い結果となった。HEV様血管内腔面に接着する白血球数を両群で比較した検討では、好中球およびリンパ球では有意差を認めなかったが、好酸球ではECRSで有意に多く接着していた。また好酸球のrolling assayでは、好酸球はコントロールのCHO細胞と比較して、PNAdを発現したCHO細胞に有意に多く接着した。この好酸球の接着はEDTA存在下で著明に抑制され、さらに抗L-セレクチン抗体によっても有意に抑制された。			

【考察】

本研究で、我々は ECRS の鼻粘膜には HEV 様血管が誘導され、好酸球はこれらの血管内腔面に接着していることを観察した。また、好酸球がカルシウム依存性に PNAd 発現 CHO 細胞に接着し、この接着は抗 L セレクチン抗体によって阻害されることも示した。これらの結果から、ECRS における好酸球浸潤には HEV 様血管が関与していることが示唆された。好酸球の接着や走化性には、各種インテグリンや血管内皮細胞接着因子との相互作用や、CCR3 とエオタキシンとの相互作用が報告されており、こうした機構も併せて好酸球の選択的浸潤が起きていると推察される。また好酸球 rolling assay において、好酸球の PNAd 発現 CHO 細胞への接着は抗 L セレクチン抗体より抑制されたものの、EDTA でみられるように完全には抑制されなかったことから、好酸球上に発現する galectin や siglec など、他のカルシウム依存性タンパク質が PNAd またはその中間体と相互作用することにより好酸球接着に寄与している可能性がある。

【結論】

ECRS の鼻粘膜には HEV 様血管が誘導されており、その内腔面に発現する PNAd と、好酸球上の L セレクチンが相互作用することにより好酸球浸潤が起きている可能性が示唆された。

備考 1 ※印の欄は、記入しないこと。

2 学位論文の要旨は、和文により研究の目的、方法、結果、考察、結論等の順に記載し、2,000 字程度にまとめタイプ等で印字すること。

3 図表は、挿入しないこと。