

論 文 内 容 要 旨

Increased Tissue Expression of Lectin-Like
Oxidized LDL Receptor-1(LOX-1) Is Associated
with Disease Severity in Chronic Rhinosinusitis
with Nasal Polyps

(鼻茸を有する慢性副鼻腔炎の重症度と組織内酸化 LDL 受容体 (LOX-1) 発現増加の関連性)

Diagnostics , 10 , 246 , 2020 .

主指導教員：竹野 幸夫教授

(医系科学研究科 耳鼻咽喉科学・頭頸部外科学)

副指導教員：一戸 辰夫教授

(原爆放射線医科学研究所 血液・腫瘍内科)

副指導教員：石野 岳志講師

(広島大学病院 耳鼻咽喉科・頭頸部外科)

西田 学

(医系科学研究科 医歯薬学専攻)

【 はじめに 】

ヒトにおいて一酸化窒素 (NO) の産生と吸収・代謝は、本来過不足なく調節されており、様々なところで生体における恒常性が維持されている。しかし炎症などを契機として均衡が崩れ、NO の悪玉としての側面である細胞機能障害、血管透過性亢進、好酸球遊走促進などが生じる。この恒常性維持にはスカベンジャー受容体 (Scavenger Receptors: SRs) の関与が指摘されている。SRs の中でも血管内皮や炎症細胞に発現し、血管障害による虚血性変化や炎症性サイトカインによって発現が誘発されるレクチン様酸化 LDL 受容体 (lectin-like oxidized LDL receptor-1:LOX-1) に着目した。そして慢性副鼻腔炎における組織内 LOX-1 の発現と重症度の関連性を検討した。

【 方法 】

鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎症例群 (CRSwNp : n=31) と鼻茸を伴わない慢性副鼻腔炎症例群 (CRSNp : n=13)、Control 群 (n=19) の篩骨洞粘膜標本と血液サンプルを収集した。SRs の一種である LOX-1 と SR-B1 (Scavenger receptor class B type 1) の発現と分布を調べるために、RT-PCR、ELISA assay、免疫組織化学染色を行った。

【 結果 】

CRSwNp 群では LOX-1mRNA の有意な発現を認め、SR-B1mRNA の発現には有意差を認めなかった。

組織中 LOX-1mRNA の発現は慢性副鼻腔炎の CT スコアと正の相関を認めた。

血清サンプルで LOX-1 の有意差は認めなかったが、篩骨洞粘膜組織においては Control 群と比較して CRSwNp 群で LOX-1 の発現上昇を認め、炎症細胞と血管内皮細胞に分布が局在していた。

免疫組織化学染色で血管内皮細胞は SR-B1、LOX-1 とともに染色されたが、多くの粘膜下炎症細胞は SR-B1 と比較して LOX-1 で免疫染色陽性であった。

【 考察 】

LOX-1 は生体内の酸化ストレスによって生じる酸化 LDL (Oxidized Low-Density Lipoprotein; Ox-LDL) の主要な受容体である。Ox-LDL が LOX-1 と結合すると細胞内活性酸素種 (Reactive oxygen species; ROS) が急速に増加し、内皮細胞機能不全や NO バイオアベイラビリティの低下を引き起こすことが知られている。LOX-1 は血管内皮細胞で恒常的に発現しており、マクロファージ、血小板においても誘導的に発現される。生理的状态では非常に低く保たれているが、血管障害や虚血で活性化する。SR-B1 は HDL コレステロールから細胞への脂質選択的取り込みを仲介する多リガンド細胞表面受容体で、主に血管内皮に局在している LOX-1 とは別の SR ファミリーに属し、HDL コレステロールの代謝に主要な役割を持っている。また幅広いリガンドとの相互作用で様々な炎症誘発反応と関与している。

RT-PCR、ELISA assay、免疫組織染色の結果からは SR-B1 の発現は CRS の病理に影響していないと考えられた。その一方で CRS の粘膜内で LOX-1 の発現亢進を認め、臨床的重症度 (CT スコア) と正の相関関係を示していた。このことは鼻腔内の低酸素と酸化ストレスによって炎症

細胞における LOX-1 発現が亢進し、二次的に ROS やペルオキシナイトライドの産生を引き起こすと推察する。血管新生因子は CRSwNp のリモデリングにも関与しており、ポリープ形成を促す一員である可能性も示唆される。血管新生と血管透過性を調節する血管内皮増殖因子

(VEGF) は鼻茸組織でより高度に発現していた。本研究により LOX-1 は、炎症性組織傷害を伴う酸化ストレスの悪循環の結果、CRSwNp 患者の副鼻腔粘膜の虚血状態に応答する過程（レドックス制御）に関与していると考えられる。

近年、動脈硬化や閉塞性睡眠時無呼吸症、新生児低酸素虚血性脳症において、血清 LOX-1 が有用とされている。本研究では血清 LOX-1 に有意差は認めず、3 グループ間に BMI や基礎疾患に差がないことを踏まえると、副鼻腔粘膜への LOX-1 集積は血液動態に影響しないと考えられる。

副鼻腔炎における酸化ストレスの関与を考える上で、もう一つの興味深い点は、一酸化窒素 (NO) と活性窒素種 (RNS) の関係性である。ヒト副鼻腔では生理的に多量の NO が産生されており、NO の physiological reservoir としての役割を果たしている。NO 産生増加は炎症細胞においてスーパーオキシドとペルオキシナイトライド (ONOO⁻) の産生増加を促す。喘息患者の気道上皮ではペルオキシナイトライドによって脂質の過酸化やチロシンニトロ化で強い細胞傷害を引き起こしている。今回の検討でも CRSwNP 群の 31 人中 16 人に喘息合併を認めている。CRSwNP 群の FeNO は CRSsNP 群よりも高値であり (p=0.033)、過去の報告と一致していた。この点から CRSwNP 群における LOX-1 発現の増加は、ROS 産生増加を誘発し、NO とのクロストークを促進していると考えられる。

【 まとめ 】

本研究により CRSwNP 症例の篩骨洞粘膜における LOX-1 発現は、副鼻腔粘膜における酸化ストレスの存在と組織障害の程度 (重症度) を把握する指標となりうることが示唆された。

NO 代謝機構に関しては LOX-1 だけではなく様々な因子が関与しているため、悪玉としての NO 循環機序には不明な点が多い。鼻腔 NO 測定や各活性酸素種との関連性など今後の検討が望まれる。