

論文審査の結果の要旨

博士の専攻分野の名称	博士（ 医学 ）	氏名	久保田 和法
学位授与の条件	学位規則第4条第1・2項該当		
論文題目 IL-5 and IL-6 are increased in the frontal recess of eosinophilic chronic rhinosinusitis patients (好酸球性副鼻腔炎患者の前頭陥凹において IL-5 と IL-6 が上昇している)			
論文審査担当者			
主査	教授	杉山 英二	印
審査委員	教授	田中 信治	
審査委員	教授	服部 登	
〔論文審査の結果の要旨〕			
<p>前頭洞炎の治療に際して術式を含めた外科的治療が重要な一方で、前頭洞における炎症の病態生理の理解の重要性が強調されてきている。好酸球性副鼻腔炎は難治性副鼻腔炎のサブタイプの1つである。好酸球性副鼻腔炎は副鼻腔粘膜への著明な好酸球浸潤を特徴とする。好酸球性副鼻腔炎の重症度の進展には、粘膜への好酸球浸潤とそれに伴う好酸球性炎症の程度が重要であると考えられている。好酸球性副鼻腔炎患者の前頭洞炎の治療には前頭陥凹周囲の局所サイトカインの理解が必須である。</p> <p>好酸球性副鼻腔炎や鼻茸を有する慢性副鼻腔炎患者における篩骨洞、あるいは鼻茸におけるサイトカインプロファイルは以前に報告されている。鼻茸ありの慢性副鼻腔炎患者の篩骨洞粘膜においては、鼻茸なしの慢性副鼻腔炎患者と比較して IL-5、eosinophilic cationic protein (ECP)、IgE、Staphylococcal enterotoxin-IgE が有意に上昇していることが報告されている。また、好酸球性副鼻腔炎患者の篩骨洞粘膜においては誘導型一酸化窒素合成酵素 (iNOS) と IL-5 の上昇が報告されている。しかし、好酸球性副鼻腔炎患者の前頭陥凹におけるサイトカイン発現の特徴に関しては未だ報告がない。本研究では、好酸球性副鼻腔炎の病態をさらに理解するために、前頭陥凹粘膜のサイトカイン発現に関して検討した。</p> <p>広島大学病院耳鼻咽喉科・頭頸部外科にて鼻副鼻腔内視鏡手術を行った、好酸球性副鼻腔炎患者 36 名と非好酸球性副鼻腔炎患者 20 名を対象とした。手術時に鼻茸、篩骨洞粘膜、前頭陥凹粘膜の各部位の検体を採取し、リアルタイム RT-PCR 法にて TGF-β、IL-5、IL-6、iNOS の mRNA 発現を測定し、2 群間で比較検討した。一部の粘膜を HE 染色と IL-5、IL-6 による免疫組織化学染色を行い、2 群における好酸球浸潤の程度、サイトカインの局在について比較検討した。</p> <p>好酸球性副鼻腔炎患者群と非好酸球性副鼻腔炎患者群との比較では RAST 陽性率と血清 IgE 値に有意差は認めなかったが、末梢血好酸球比率は好酸球性副鼻腔炎患者群が有意に高値を示した。病変の両側性、鼻茸の有無、篩骨洞優位の病変は、好酸球性副鼻腔炎患者</p>			

群において強く認めた。副鼻腔 CT による副鼻腔陰影のスコアは篩骨洞と前頭洞において好酸球性副鼻腔炎患者群で有意に高値だった。気管支喘息の合併率は好酸球性副鼻腔炎患者群で有意に高かった。

病理学的検査では、好酸球性副鼻腔炎患者群の前頭陥凹粘膜で非好酸球性副鼻腔炎患者群に比較して粘膜下層に多数の好酸球浸潤を認めた。また好酸球性副鼻腔炎患者群の前頭陥凹粘膜の免疫組織化学染色では、非好酸球性副鼻腔炎患者群に比して上皮細胞と粘膜下腺細胞の細胞質により強く IL-5 と IL-6 の発現増強を認めた。

リアルタイム RT-PCR による各サイトカインの mRNA 定量では、TGF- β 、iNOS において 2 群間に有意差を認めなかった。一方で IL-5 はすべての部位において好酸球性副鼻腔炎患者群で有意に発現の増強を認めた。IL-6 の発現は、前頭陥凹粘膜において好酸球性副鼻腔炎患者群で高い傾向を示した。また、各疾患群内において上記サイトカインを副鼻腔粘膜の亜部位別に比較検討したところ、非好酸球性副鼻腔炎群内では有意差を認めなかった。一方で好酸球性副鼻腔炎群内では、前頭陥凹粘膜において IL-5、IL-6 が有意に強く発現していた。

難治性副鼻腔炎の代表として、日本における好酸球性副鼻腔炎のスコアリングシステムが開発され、疾患の鑑別に役立っている。以前の研究から、欧米での分類である鼻茸のある慢性副鼻腔炎患者と鼻茸のない慢性副鼻腔炎患者の副鼻腔粘膜におけるサイトカイン発現は 2 群で異なることが広く知られており、鼻茸組織では近接する鼻粘膜と比較して IL-5 の発現が強く、TGF- β 発現が低いことが示されている。

本研究では、今まで報告が見られなかった好酸球性副鼻腔炎患者と非好酸球性副鼻腔炎患者の前頭陥凹粘膜のサイトカイン発現の特徴に関して検討した。TGF- β は再生表皮細胞に多量に存在し、組織のリモデリングに関与するサイトカインである。TGF- β は 2 群間で発現に有意差は認めなかったため、2 群を比較する有用なバイオマーカーとならないことが示唆された。IL-5 は好酸球の遊走、生存になくてはならないサイトカインである。IL-5 は、すべての部位において好酸球性副鼻腔炎患者で有意に強く発現していた。好酸球性前頭洞炎の治療には好酸球炎症のコントロールが重要であることが示唆された。IL-6 は炎症惹起性の Th2 サイトカインであり、線維芽細胞増生と膠原繊維の増生を刺激する。IL-6 は、前頭陥凹粘膜において好酸球性副鼻腔炎群に強く発現する傾向を認めた。また、好酸球性副鼻腔炎群では篩骨洞粘膜と比較して前頭陥凹粘膜に有意に強く発現を認めた。IL-6 が好酸球性前頭洞炎の病態形成に関与していることが示唆された。iNOS は TGF- β と同様 2 群間に有意差を認めなかった。これは過去の報告と違うものであったが、サンプルサイズの小ささと患者選択の相違に起因すると考えられた。

以上の結果から、本論文は、好酸球性副鼻腔炎患者の前頭陥凹粘膜において IL-5 と IL-6 が高発現しており、好酸球性炎症の病態と関連していることを明らかにした。この研究結果は、病態を踏まえた新たな治療の可能性を示しており、高く評価される。

よって審査委員会委員全員は、本論文が著者に博士（医学）の学位を授与するに十分な価値あるものと認めた。

最終試験の結果の要旨

博士の専攻分野の名称	博士（医学）	氏名	久保田 和法
学位授与の条件	学位規則第4条第1・2項該当		
論文題目 IL-5 and IL-6 are increased in the frontal recess of eosinophilic chronic rhinosinusitis patients (好酸球性副鼻腔炎患者の前頭陥凹においてIL-5とIL-6が上昇している)			
最終試験担当者			
主査	教授	杉山 英二	印
審査委員	教授	田中 信治	
審査委員	教授	服部 登	
〔最終試験の結果の要旨〕			
判 定 合 格			
<p>上記3名の審査委員会委員全員が出席のうえ、平成29年8月3日の第70回広島大学研究科発表会（医学）及び平成29年8月1日、本委員会において最終試験を行い、主として次の試問を行った。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1 好酸球性副鼻腔炎と好酸球性消化管疾患や好酸球性多発血管炎性肉下種症との関連性 2 鼻茸の有無での慢性副鼻腔炎患者の篩骨洞粘膜でのサイトカイン等の発現差について 3 篩骨洞粘膜とその周辺粘膜の組織学的構造や機能の違いについて 4 前頭陥凹粘膜とその周辺粘膜の組織学的構造や機能の違いについて 5 好酸球性副鼻腔炎の前頭陥凹粘膜以外の副鼻腔粘膜での好酸球浸潤の有無について 6 非好酸球性副鼻腔炎と比較した好酸球性副鼻腔炎の治療法と予後について 7 本研究の臨床応用と今後の発展性について 8 本研究と以前の当科の報告の結果が相違した理由としての患者選択の違いについて 9 好酸球性副鼻腔炎における副鼻腔各洞による罹患率の違いについて 10 好酸球性副鼻腔炎の診断基準の現状と問題点について 11 今回の研究の仮説についての根拠について 12 サイトカイン、バイオマーカーの選択と展望について 13 全身ステロイド、抗体製薬の適応と有効性について 14 細菌感染の合併による増悪について <p>これらに対して極めて適切な解答をなし、本委員会が本人の学位申請論文の内容及び関係事項に関する本人の学識について試験した結果、全員一致していずれも学位を授与するに必要な学識を有するものと認めた。</p>			