

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	西田 学
学位授与の条件	学位規則第 4 条第①・2 項該当		
論文題目			
<p>Increased Tissue Expression of Lectin-Like Oxidized LDL Receptor-1(LOX-1) Is Associated with Disease Severity in Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps</p> <p>（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）</p>			
論文審査担当者			
主査	教授	東 幸仁	印
審査委員	教授	浅野 知一郎	
審査委員	講師	浜井 洋一	
〔論文審査の結果の要旨〕			
<p>ヒトにおいて一酸化窒素（nitric oxide：NO）の産生と吸収・代謝は、本来過不足なく調節されており、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。かかる恒常性維持には、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。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。</p> <p>鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎群（CRSwNp：n=31）と鼻茸を伴わない慢性副鼻腔炎群（CRSSNp：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、症例対照研究を行った。3 群間での NO の発現、産生に相違がないように、BMI 値をそろえ、動脈硬化のリスクファクターとなり得る基礎疾患を持つ症例を除外した。CRSSNp 群と CRSwNp 群の間で、喘息合併症の割合、CT スコアの重症度、呼気一酸化窒素レベル、組織好酸球数に有意差を認めた。さらに、CRSwNp 群は control 群に比較し、血中好酸球数が有意に高値であった。一方、血清 LOX-1 濃度は、3 群間で同等であった。</p> <p>構造的多様性のある SRs において、網羅的トランスクリプトーム解析を行ったところ、LOX-1 の発現が確認された。本研究では、LOX-1 と SR-B1（scavenger receptor class B type 1）に着目し、RT-PCR、ELISA assay、免疫組織化学染色を行った。CRSwNp 群は、control 群に比較し、LOX-1 mRNA の有意な発現上昇を認めたが、SR-B1 mRNA の発現は、同等であった。また、組織内 LOX-1 mRNA の発現は、慢性副鼻腔炎の重症度評価に用いられる CT スコア（Lund-Mackey system）と正の相関を認めた。篩骨洞粘膜組織における LOX-1 タンパク発現は、control 群に比較し、CRSwNp 群で発現上昇を認めた。血管内皮細胞は、免疫組織化学染色において、SR-B1、LOX-1 とともに染色されたが、多くの粘膜下炎症細胞においては、LOX-1 が有意に染色されていた。</p> <p>LOX-1 は、生体内の酸化ストレスによって生じる酸化 LDL（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 の生物学的活性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。LOX-1 は、生理的状態では、非常に低く保たれているが、血管障害や虚血存在下で活性化する。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</p>			

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果たしている。また、多彩なリガンドとの相互作用で、様々な炎症誘発反応に関与している。

RT-PCR、ELISA assay、免疫組織染色の結果からは、SR-B1 の発現は、慢性副鼻腔炎の病態に影響していないと考えられた。一方で、慢性副鼻腔炎の粘膜組織では、LOX-1 の発現亢進を認め、臨床的重症度 (CT スコア) と LOX-1 mRNA 発現は、正の相関が認められた。これらの結果により、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ト (ONOO⁻) の産生を惹起していることが示唆された。

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。また、血管新生と血管透過性を調節する血管内皮増殖因子も、鼻茸組織でより高度に発現するとされる。本研究により、鼻副鼻腔における組織内 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、鼻茸を有する慢性副鼻腔炎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た。

慢性副鼻腔炎の原因には、感染症や好酸球によるものが挙げられるが、これらの結果から、鼻副鼻腔における酸化ストレスは、鼻茸形成と関連のある好酸球性炎症が関係している可能性が示唆される。また、鼻副鼻腔組織では、誘導型一酸化窒素合成酵素の発現が確認されており、酸化ストレス状態の指標となる可能性が考えられている。

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 の濃度測定が有用とされている。本研究では、3 群間に、BMI や基礎疾患に差がないことより、副鼻腔粘膜組織内の LOX-1 発現は、soluble LOX-1 として血行動態に影響しないと考えられた。

副鼻腔炎における酸化ストレスの関与を考える上で興味深い点は、NO と活性窒素種 (reactive nitrogen species : RNS) の関係性である。ヒト副鼻腔では、多量の NO が産生されており、RNS は、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、NO と ROS が結合することにより、スーパーオキシドと ONOO⁻ の産生増加を促す。喘息患者の気道上皮では、ONOO⁻ によって、脂質の過酸化やチロシンニトロ化により、強い細胞傷害を惹起していると考えられている。今回の検討においても、CRSwNp 群の 31 人中 16 人に喘息合併を認めていた。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。炎症性メディエーターとしての NO は、血管透過性を促進し、マクロファージの組織内誘導を促進させる。さらに、マクロファージから LOX-1 が発現し、低酸素ストレス応答と相まって更なる悪循環を生じていると考えられる。これらの点から、鼻茸を有する慢性副鼻腔炎における組織内 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た。

以上の結果から、本論文は、鼻茸を有する慢性副鼻腔炎における組織内 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された。

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のあるものと認めた。