

氏名	牧原靖一郎
授与した学位	博士
専攻分野の名称	医学
学位授与番号	博甲第 4471 号
学位授与の日付	平成 24 年 3 月 23 日
学位授与の要件	医歯薬学総合研究科生体制御科学専攻 (学位規則第 4 条第 1 項該当)

学位論文題目	Regulation and characterization of IL-17A expression in patients with chronic rhinosinusitis and its relationship with eosinophilic inflammation (慢性副鼻腔炎における IL-17A 発現の臨床的意義とその制御機構、好酸球性炎症との関連)
--------	--

論文審査委員	教授 松川 昭博 教授 草野 展周 准教授 金廣 有彦
--------	-----------------------------

学位論文内容の要旨

鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎における、IL-17A の機能と特徴について調べた。

鼻茸分離細胞 (DNPC) を制御性サイトカインと COX インヒビター (ジクロフェナック) に対する中和抗体の存在、非存在下で Staphylococcal enterotoxin B (SEB) により刺激を行い、上清中の IL-17A 濃度を測定した。ジクロフェナックによる処理後の DNPC による IL-17A における PGE2 の効果について、特に各受容体の特異性も調べた。さらにサイトカイン産生における IL-17A の直接効果について調べた。鼻副鼻腔組織における IL-17A の発現については免疫染色を行った。

SEB の反応によって DNPC は IL-17A を産生した。IL-12/IL-23 p40 と IFN- γ の中和抗体は有意にそれぞれ IL-17A を減少、増加させた。ジクロフェナック添加によって有意に IL-17A は抑制された。PGE2 と EP2/EP4 アゴニストを追加するとその抑制は解除された。IL-17A は主に DNPC 中の浸潤細胞に発現しており CD4 陽性細胞、好酸球、マクロファージに認められた。その発現はアスピリン誘導性の喘息で顕著に認められた。IL-17A 陽性細胞数は組織中の好酸球数と副鼻腔炎の CT スコアと有意な正の相関を示し、一秒率とは有意な負の相関を示した。リコンビナントの IL-17A により DNPC 中の GM-CSF は増加した。

SEB により誘導された IL-17A 産生は IL-12/IL-23 p40、IFN- γ 、PGE2 により制御される。IL-17A 産生における PGE2 の炎症性作用は EP2/EP4 により媒介されている。IL-17A の発現が上昇する場合、GM-CSF 産生の増加を介して鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎における好酸球性の炎症の関与、そして下気道の炎症との関与が考えられるかもしれない

論文審査結果の要旨

本研究では、鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎における IL-17A の機能と特徴について検討した。免疫染色の結果、喘息合併例では IL-17A 細胞陽性率は有意に高く、さらにアスピリン喘息患者はアスピリン耐性喘息患者に比べ陽性細胞の増加を認めた。IL-17A 陽性細胞は CD68 陽性細胞 (マクロファージ)、CD4 陽性 T 細胞、EG2 陽性細胞 (好酸球) であった。IL-17A 陽性細胞数は副鼻腔 CT スコアと正の相関を認め、一病率の間に有意な負の相関があった。以上より、IL-17A は鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎の病状に関わることを示した。一方、鼻茸分離細胞 (dispersed nasal polyp cells: DNPCs) を作成し、黄色ブドウ球菌エンテロトキシン (SEB) 刺激下で産生される IL-17A は、IL-12/IL-23p40 IFN γ 、PGE2 により制御されること、PGE2 の炎症作用は EP2/Ep4 により媒介されることを明らかにした。以上の知見は、鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎、アレルギー性鼻炎、気管支喘息を含む好酸球性気道炎症のマネージメントにおいて IL-17A がその治療ターゲットになる可能性を示したものとして評価できる。

よって、本研究者は博士 (医学) の学位を得る資格があると認める。