

氏 名 ・ (本籍)	齋藤 秀和 (秋田県)
専攻分野の名称	博士 (医学)
学 位 記 番 号	医博甲第 905 号
学位授与の日付	平成 28 年 3 月 22 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
研 究 科 ・ 専 攻	医学系研究科医学専攻
学 位 論 文 題 名	Eosinophil chemotaxis assay in nasal polyps by using a novel optical device EZ-TAXIScan: Role of CC-chemokine receptor 3 (EZ-TAXIScan を用いた鼻茸における好酸球遊走の検討 : CC-chemokine receptor 3 の役割)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教授 廣川 誠 (副査) 教授 今井 由美子 教授 高橋 直人

学 位 論 文 内 容 要 旨

論 文 題 目

Eosinophil chemotaxis assay in nasal polyps by using a novel optical device
EZ-TAXIScan: Role of CC-chemokine receptor 3
(EZ-TAXIScan を用いた鼻茸における好酸球遊走の検討
: CC-chemokine receptor 3 の役割)

申請者氏名 齋藤 秀和

研 究 目 的

好酸球性副鼻腔炎は著明な好酸球集積を伴う鼻茸を認め、鼻閉と嗅覚障害を伴う難治性、易再発性疾患である。CC-chemokine receptor 3 (CCR3) は好酸球に特異的遊走活性をもつ CC ケモカインの Eotaxin、RANTES および MCP-4 の共通レセプターであり組織好酸球集積において重要な役割を果たしていると考えられている。しかし鼻茸における好酸球集積に CCR3 反応系がどの程度関与しているのかは明らかとなっていない。本研究では Eotaxin などによる好酸球遊走能をリアルタイム細胞動態装置 (EZ-TAXIScan) を用いて検討した。また副鼻腔炎患者より得られた鼻茸抽出液を用いて、好酸球の遊走能を検討し、さらに CCR3 アンタゴニストによる好酸球遊走能の抑制作用を検討することで、鼻茸好酸球集積における CCR3 反応系の役割を検討した。

研 究 方 法

慢性副鼻腔炎患者より手術時に得られた鼻茸組織好酸球数を測定し、また鼻茸抽出液中の Eotaxin 濃度を ELISA 法にて測定した。好酸球遊走能はリアルタイム細胞動態装置 (EZ-TAXIScan) にて測定した。ヒト好酸球はボランティアドナーの末梢血より CD16 negative selection 法にて採取した。好酸球浮遊液 $1\mu\text{l}$ (2×10^6 cells/ml) と遊走活性物質 $1\mu\text{l}$ を両端にセットし距離 $260\mu\text{m}$ 、厚さ $4\mu\text{m}$ のスリットの間を遊走活性物質の方向に向かって遊走していく好酸球を 1 分毎に 60 分 CCD カメラにて撮影した。 $130\mu\text{m}$ 以上遊走した好酸球をカウントし、これを初めに配列した好酸球数で除した値を Index として用いた。Eotaxin、プロスタグランジン D2 (PGD₂) に対する好酸球遊走能と、それぞれのレセプターに対するアンタゴニストで処理した場合の遊走能をリアルタイムで観測し検討した。また、鼻茸抽出液による好酸球遊走能を測定し、同様に CCR3 又は PGD₂ 受容体アンタゴニストで処理した際の好酸球遊走能への抑制作用を検討した。

研 究 成 績

鼻茸抽出液の Eotaxin 濃度と鼻茸組織の好酸球数の間に有意な正の相関を認め、Eotaxin が好酸球集積に重要な役割を担っていると考えられた。Eotaxin による好酸球遊走能は CCR3 アンタゴニストにて濃度依存性に抑制された。同様に PGD₂ による好酸球遊走能は PGD₂ のレセプター CRTH2 のアンタゴニストにて有意に遊走能が抑制されたが CCR3 アンタゴニストでは抑制されなかった。

鼻茸抽出液による好酸球遊走能と鼻茸抽出液の Eotaxin 濃度数との間に有意な正の相関を認めた。また、鼻茸抽出液による好酸球遊走能は CCR3 アンタゴニストにて有意に抑制されたが、CRTH2 アンタゴニストでは抑制作用を認めなかった。

結 論

リアルタイム細胞動態装置 (EZ-TAXIScan) を用いた鼻茸抽出液による好酸球遊走能の測定は鼻茸における好酸球集積のメカニズムの解析に非常に有用であった。CCR3 を介する反応経路は、好酸球性副鼻腔炎における好酸球集積において重要な役割を担っていると考えられた。

学位（博士一甲）論文審査結果の要旨

主 査： 廣川 誠申請者： 齋藤秀和

論文題名：Eosinophil chemotaxis assay in nasal polyps by using a novel optical device
EZ-TAXIScan: Role of CC-chemokine receptor 3
EZ-TAXIScan を用いた鼻茸における好酸球遊走の検討: CC-chemokine receptor
3 の役割

要旨

好酸球性副鼻腔炎は著明な好酸球集積を伴う鼻ポリープを認め、鼻閉と嗅覚障害を伴う難治性疾患である。申請者は慢性副鼻腔炎における鼻ポリープ形成の病態を明らかにするために、鼻ポリープ組織の好酸球浸潤における CC-chemokine receptor 3 (CCR3) の役割について検討した。慢性副鼻腔炎患者 12 例を対象として、手術時に得られた鼻ポリープ中の好酸球浸潤の程度、組織中の eotaxin 濃度、そして組織抽出液に含まれる好酸球遊走活性物質活性濃度をリアルタイム細胞動態装置 (EZ-TAXIScan) にて測定した。その結果、鼻ポリープ抽出液の eotaxin 濃度と鼻ポリープ組織中の好酸球数の間には相関関係があること、鼻ポリープ抽出液に対する好酸球遊走能は CCR3 アンタゴニストにて抑制されるが、PGD₂ のレセプター CRTH2 のアンタゴニストにて好酸球遊走能は抑制されなかった。以上より、鼻ポリープ組織における好酸球浸潤には eotaxin および CCR3 が関与していると結論した。

1) 斬新さ

好酸球性副鼻腔炎患者の鼻ポリープ中に eotaxin が高濃度に産生されていることは既に他の研究グループから報告されているが、好酸球浸潤を誘導する主たるケモカインの種類および CCR3 の役割についてはこれまで明らかにされていなかった。申請者は、鼻ポリープ組織中に浸潤している好酸球の遊走は主として eotaxin-CCR3 の作用によることを初めて発見した。

2) 重要性

申請者が解明した鼻ポリープにおける好酸球浸潤のメカニズムは難治性慢性副鼻腔炎の病態を明らかにすることに貢献するとともに、eotaxin-CCR3 を標的とする難治性副鼻腔炎の新規治療の開発につながる可能性があり、重要な研究であったと判断される。

3) 研究方法の正確性

研究デザインは適切であり、組織中ケモカインの測定ならびに好酸球遊走能の測定法は申請者が所属する研究グループで既に確立している方法である。統計学的解析方法についても妥当であり、全体の研究は正確に実施されたものと考えられる。

4) 表現の明瞭さ

好酸球性副鼻腔炎の病態解明のために鼻ポリープ組織の好酸球浸潤における CC-chemokine receptor 3 (CCR3) の役割について検討するという本研究目的、方法、結果、考察および結論の表現は正確で、論理的である。

以上より、本論文は学位を授与するに十分値する研究と判定された。