

論 文 要 旨

Increased CD69 expression on activated eosinophils in eosinophilic chronic
rhinosinusitis correlates with clinical findings

(好酸球性副鼻腔炎における活性化好酸球の CD69 分子の発現量の増加は
臨床所見と相関する)

関西医科大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科学講座
(指導：岩井 大 教授)

尹 泰 貴

【はじめに】

好酸球性副鼻腔炎（ECRS）は、高頻度に喘息を合併する上下気道にわたる難治性好酸球性炎症疾患である。上気道における炎症局所である鼻茸組織には、好酸球が高度に浸潤・活性化し、ECRS の病態形成に重要な役割を果たしている。しかし、浸潤した ECRS 鼻茸組織中好酸球の活性化メカニズムや、その活性化の程度と疾患重症度・病態形成との関連は十分にはわかっていない。血球系の活性化のマーカーとして、膜タンパクである CD69 分子の発現がよく知られている。我々は、ECRS 鼻茸組織中好酸球の活性化の程度を評価するために、活性化マーカーである CD69 分子の発現に着目し、同一患者における末梢血好酸球とで発現量を比較検討した。さらには、CD69 分子が血球系の活性化マーカーとしてだけでなく、その分子機能的役割についても近年注目されていることより、好酸球に発現する CD69 分子の分子機能的役割についても解析をおこなった。

【方法】

従来、ECRS 鼻茸組織より高純度の十分な数の好酸球を単離する方法がなく、組織中好酸球を詳細に解析できなかつた。そのため、我々は比重分離法とセルソーターを用いて、従来と比べて高純度で多数の好酸球を鼻茸組織より単離する方法を開発した。この方法を用いて、ECRS 組織中好酸球と末梢血好酸球とを同一患者間で比較・解析をおこなった。PCR 法では、炎症性サイトカインや好酸球特異的組織障害タンパクの mRNA の発現を比較した。フローサイトメトリー法では、CD69 分子の細胞膜表面での発現量の比較し、鼻茸スコア、副鼻腔 CT 画像、呼吸機能検査といった疾患重症度と活性化の相関を解析した。また、CD69 分子の好酸球における分子機能的役割を解明するために、IL-5Tg マウス脾細胞より単離した好酸球に発現する CD69 分子を架橋刺激した。

【結果】

組織中好酸球では末梢血好酸球と比べ、Th2 サイトカイン（IL-4,5,13）だけでなく Treg サイトカイン（IL-10）の mRNA 発現の増強をみとめた。また、好酸球特異的組織障害タンパク質の mRNA 発現の増強を認めた。フローサイトメトリー法では、組織中好酸球に発現する CD69 分子は末梢血好酸球と比較し増強しており、その発現量と疾患の重症度を反映する鼻茸スコア、副鼻腔 CT 画像、呼吸機能検査値に強い相関があった。さらには、IL-5Tg マウス脾細胞から単離した好酸球に発現する CD69 分子を架橋刺激したところ、好酸球特異的組織障害タンパク質の 1 種類である EPX (Eosinophilic Peroxidase) が脱顆粒することを認めた。

【考察】

好酸球に発現する CD69 分子は、ECRS の重症度を反映する活性化マーカーとしてだけでなく、それ自身に組織障害性タンパクを脱顆粒させるという分子機能的役割を持つことで、好酸球性副鼻腔炎の病態形成に重要な役割を果たすこ

とが示唆された。この好酸球に発現する CD69 分子シグナルのメカニズムを解明し、それを制御する方法を開発することで、好酸球性副鼻腔炎に対する CD69 分子をターゲットとした新しい治療法の開発につながると期待される。