OUKA
The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Allergic conversion of protective mucosal immunity against nasal bacteria in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyposis
Author(s)	武田, 和也
Citation	大阪大学, 2018, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/72170
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

論文審査の結果の要旨及び担当者

（申請者氏名）武田 和也

論文審査担当者	（職）	氏名
主　査	大阪大学教授	菊谷 仁
副　査	大阪大学教授	竹田 潔
副　査	大阪大学教授	熊ノ郷 淳

論文審査の結果の要旨

本研究は、好酸球性副鼻腔炎の鼻茸局所において産生されるIgEの反応性、分化経路、産生に関わるリンパ球サブセットについて解析を行い、未だ明らかとなっていない好酸球性副鼻腔炎の病態形成における免疫学的メカニズムについて検討を行ったものである。その結果、好酸球性副鼻腔炎の鼻茸局所IgEの大部分が鼻腔細菌に対し、これらのIgEはIgGおよびIgA陽性胚中心様B細胞からクラススイッチしていることを明らかにした。このことから好酸球性副鼻腔炎では鼻腔細菌に対する防御的な粘膜免疫反応が、アレルギー性炎症へと転換していることが推測された。

以上の研究成果は、これまで原因不明とされていた好酸球性副鼻腔炎の病態形成の新規メカニズムの解明に寄与するとともに、新規治療法の発展に繋がると期待されるものであり、学位の授与に値すると考える。

論　文　内　容　の　要　旨
Synopsis of Thesis

氏　名 Name	武田　和也
論文題名 Title	Allergic conversion of protective mucosal immunity against nasal bacteria in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyposis（好酸球性副鼻腔炎において鼻腔細菌に対する粘膜免疫はアレルギー反応へと転換される）

論文内容の要旨

〔目　的(Purpose)〕

好酸球性副鼻腔炎（鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎 Chronic rhinosinusitis with nasal polyposis 以下、CRSwNP）は慢性Th2炎症を主体とした原因不明の難治性副鼻腔炎である。鼻茸局所には高濃度のIgEが存在し、抗IgE抗体療法の有効性について報告されており、IgEが病態形成における重要な因子の一つであることが示唆される。しかし、そのIgEの反応性や産生経路、病態との関与について未だ詳細は不明である。今回、鼻茸局所IgEの抗原同定と、IgE陽性B細胞の分化経路を明らかにすることを目的に研究を行った。

〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕

まず、鼻茸中IgE陽性形質芽細胞からモノクローナル抗体を作製しその反応性を検討した。今回作製したクローンは一般的な吸入抗原には反応せず、約20％のクローンが鼻腔細菌に特異的に反応した。次に、同定された抗原を用いて*in vitro*でのT細胞の反応性を解析した。抗原として、今回検討した4症例いずれの患者からも反応性クローンが検出された*S. pyogenes*を用いた。その結果、CRSwNP患者では健常人に比して*S. pyogenes*反応性Th2細胞が有意に増加していた。以上のことから、CRSwNPの主要なアレルゲンは鼻腔細菌であることが示唆された。

次に、鼻茸IgE陽性B細胞の分化経路を検討するために、次世代シーケンサーを用いた鼻茸B細胞受容体レパトア解析を行った。鼻茸IgEレパトアはオリゴクローナルに増殖しており、そのクローンの多くがIgG及びIgAと重複していた。アイソタイプ重複クローンについて系統樹解析を行ったところ、IgEとIgG, IgAに共通の配列が多数確認された。また、鼻茸リンパ球由来mRNAを用いたRT-PCRにてcircle transcriptが同定された。以上のことから、鼻茸局所においてIgG及びIgA陽性B細胞がクラススイッチを介してIgE陽性B細胞へと分化していることが明らかとなり、CRSwNP患者では細菌に対する防御的なIgG/IgA産生がクラススイッチを介してアレルギー性の抗体産生へと転換していることが推察された。

最後に、鼻茸局所IgE産生に関与するリンパ球サブセットの同定を目的に、鼻茸T/B細胞の解析を行った。鼻茸の免疫染色写真ではIgE陽性細胞の細胞集塊を認め、同時にクラススイッチに必須の酵素であるAID(activation induced cytidine deaminase)を発現していた。このことから、鼻茸中の濾胞様構造においてクラススイッチが起こっていることが示唆された。そこで、どのようなB細胞サブセットがIgEへクラススイッチしているのかを明らかにするために、フローサイトメトリーにて鼻茸B細胞サブセットの解析を行った。鼻茸中には典型的な胚中心B細胞($BCL\text{-}6^{+}$ IgD^{-} $CD38^{int}$)が存在し、高頻度にIgEを発現していることが明らかとなった。一般的に、濾胞性ヘルパーT細胞（Tfh）が胚中心の維持と抗体産生に深く関わることが知られているため、鼻茸におけるTfhを含めたT細胞サブセットについて検討した。鼻茸には$CXCR5^{hi}$ $PD\text{-}1^{hi}$で定義される濾胞性ヘルパーT細胞は少数で、二次リンパ組織でみられる胚中心B細胞数との相関も認めなかった。その一方で、$ICOS^{+}$ $PD\text{-}1^{int}$ $BCL\text{-}6^{-}$ $CD4^{+}$ T細胞と胚中心B細胞の間に正の相関を認めた。

〔総　括(Conclusion)〕

本研究により、CRSwNP患者では鼻腔細菌特異的なIgE産生及びTh2反応が起こっており、鼻茸における抗原特異的IgEは局所IgG/IgA陽性胚中心B細胞に由来することが明らかとなった。これはCRSwNPにみられるアレルギー性炎症が、IgAを含む細菌に対する防御的な粘膜免疫反応から転換していることを示唆する結果である。また、鼻茸の異所性胚中心では二次リンパ組織の胚中心とは異なったT/B細胞相互反応が起こっていることが推察された。