

氏名（本籍）　　しも　むら　あきら  
下　村　明

学位の種類　　博　士　（医　学）

学位記番号　　医博第 1386 号

学位授与年月日　平成 9 年 3 月 25 日

学位授与の条件　学位規則第 4 条第 1 項該当

研究科専攻　　東北大学大学院医学系研究科  
（博士課程）外科学系専攻

学位論文題目　慢性副鼻腔炎病態における interleukin-8 の関与  
及び慢性副鼻腔炎治療におけるマクロライド系抗  
生物質の作用機序に対する検討

（主 査）

論文審査委員　教授 高坂 知 節　教授 佐々木 英 忠

教授 菅村 和 夫

## 論 文 内 容 要 旨

炎症局所における好中球動員のメカニズムにおいては、血管内を流れている好中球が血管外に遊走する過程と、好中球が炎症局所に遊走する過程の2つの過程が重要である。現在、前者は細胞接着分子群が、後者は interleukin-8 (IL-8) 等のケモカインをはじめとする各種遊走活性因子がそのメカニズムの中心を占めていると考えられる。我々は慢性副鼻腔炎における好中球動員のメカニズムについて検討し、副鼻腔炎の病態形成に対して IL-8 を中心とした炎症モデルを提唱した。このモデルではまず上皮障害が生じ、炎症性サイトカインの働きによって血管内皮に細胞接着分子が発現し、好中球の血管内からの遊走の最初のステップとなる。さらに上皮系細胞やマクロファージから産生された IL-8 が好中球を炎症局所に動員し、その好中球が組織障害をおこなうとともに、さらに IL-8 産生を行うといったポジティブフィードバックを作るために、炎症が遷延化し副鼻腔炎の病態を形成するというものである。IL-8 の産生源は、鼻粘膜上皮細胞、鼻腔上皮細胞及び鼻汁中好中球が主となっていると考えられる。この仮説を立証すると同時に、慢性副鼻腔炎治療の中心的薬剤となったマクロライドの作用機序について検討するために、*in vivo* 系および *in vitro* 系の実験を行った。

*in vivo* 系実験では、慢性副鼻腔炎の病状と鼻汁中 IL-8 濃度の関係について検討した。さらに *in vitro* 系実験では、鼻汁による好中球遊走活性を測定し、鼻汁中 IL-8 濃度との関連について検討を行った。さらに鼻粘膜上皮細胞を培養し、これを用いた実験系を作成し、鼻粘膜上皮からの IL-8 産生およびマクロライドの IL-8 分泌に対する抑制効果についての検討を行った。

マクロライド少量長期投与は、慢性副鼻腔炎に対する他覚的な改善効果を示した。そして病状の改善に伴い、鼻汁中好中球数は減少し、さらに鼻汁中 IL-8 濃度は低下した。鼻汁による好中球遊走活性測定では、鼻汁に含まれる IL-8 濃度と好中球遊走活性の間に相関関係が認められた。これらの実験により我々の提唱した仮説に対する臨床的な裏付けが得られたと同時に、マクロライドの副鼻腔炎に対する作用機序の一つに IL-8 濃度を介した系が存在することが証明された。

次に鼻粘膜上皮細胞培養実験にて、上皮細胞からの IL-8 産生を確認した。鼻粘膜上皮からの IL-8 分泌は非刺激時にも認められ、lipopolysaccharide (LPS) 付加によりさらに増加することが認められた。この系にマクロライドを付加することにより上皮細胞からの IL-8 産生が抑制されることが確認された。抑制効果は LPS 刺激を行ったものにより強く認められ、この事実はマクロライドの immunomodulator としての作用を示唆するものであった。また josamycin と erythromycin との IL-8 分泌抑制効果の差異が  $10^{-6}$  M の低濃度域で認められ、この差異がマクロライドの構造による臨床効果の差異の原因の一つとなっている可能性が示唆された。

以上の様に、慢性副鼻腔炎における好中球局所動員機構とマクロライドの作用機序に対する検討を行うことにより、サイトカインネットワークを介する慢性気道系疾患に対する新しい治療戦略が生まれる可能性が示唆された。

## 審査結果の要旨

下村論文では、耳鼻咽喉科領域の典型的な慢性炎症性疾患である慢性副鼻腔炎を取り上げ、好中球の局所動員とそれらによる局所粘膜の破壊が、どのような機構によって発現し、やがてそれがどのように慢性的に推移していくのかを3種類の実験を行って明らかにし、それらの結果を統括して、慢性副鼻腔炎の病因病態について考察している。

実験1では、画像上副鼻腔に陰影を認め、慢性副鼻腔炎と診断された12症例を対象として、4カ月から11カ月間にわたり14員環マクロライドであるロキシスロマイシン150mgを1日1回投与し、その前後の含気率と鼻汁中好中球ならびに鼻汁中IL-8濃度の関係を調べた。その結果、含気率は有意に改善し、鼻汁中好中球と鼻汁中IL-8濃度は相関しつつ有意に減少していた。

実験2では、慢性副鼻腔炎と診断された10症例（治療群未治療群を含む）を対象とし、アレルギー性鼻炎6症例をコントロールとして、それぞれの症例から鼻汁を採取して、96穴ケモタキスチエンバーを用いて、Boyden法にて好中球遊走試験をおこなった。その結果、慢性副鼻腔炎の未治療群とマクロライドによる治療群ならびにアレルギー性鼻炎群の間には、有意差をもって前者の好中球遊走が多いことが分かった。さらに、好中球遊走活性と鼻汁中IL-8濃度に強い相関のあること、ならびに好中球遊走活性は抗IL-8抗体により有意に抑制されることも判明した。

つづいて、実験3では、鼻茸をとまなう慢性副鼻腔炎9症例の鼻茸を採取し、その表面の上皮細胞を採取して培養した。In vitroにおける培養鼻粘膜のIL-8産生をLPS刺激によって検討したところ、116%の増加率で有意の上昇がみられた。各種のマクロライドの添加によりIL-8産生は抑制されたが、その抑制率は、コントロールとして用いたデキサメタゾンが最も強く、LPS非刺激時では、ロキシスロマイシン、クラリスロマイシン、エリスロマイシン、ジョサマイシンの順となり、LPS刺激時ではロキシスロマイシン、クラリスロマイシン、ジョサマイシン、エリスロマイシンとなった。

以上の3実験の結果を総合して、慢性副鼻腔炎では、IL-8の産生亢進が引き金となって、局所への好中球浸潤が誘導され、さらに動員された好中球からもIL-8が産生されることによって炎症の遷延化や難治化を生じていること、ならびにこのような病態の改善にマクロライドの少量長期投与療法が極めて効果的であることが確認された。

したがって、従来から臨床的には確認されていたものの、その理論付けが不十分であった慢性副鼻腔炎病態に、新しい基礎的知見の多くを加えた本論文は、鼻科学臨床に貢献するところ大であり、学位論文としてふさわしいものと判定した。