

## 学位請求論文の内容の要旨

論文提出者氏名	感覚統合科学領域 耳鼻咽喉科学教育研究分野 氏名 三浦 智也
(論文題目) <b>The expression of thymic stromal lymphopoietin in patients and animal models with eosinophilic otitis media</b> (好酸球性中耳炎の症例とモデル動物における TSLP の発現)	
(内容の要旨：和文で 2,000 字程度) <p>【背景】好酸球性中耳炎は、粘稠で好酸球浸潤が優位な中耳貯留液を特徴とする難治性の中耳炎であり、喘息や鼻茸の合併例が多いことから、その病態に Th2 型免疫応答が強く関連することが示唆されている。</p> <p>近年、TSLP (Thymic Stromal Lymphopoietin) などの上皮由来サイトカインが、気管支喘息、アトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎などのアレルギー疾患において Th2 型応答を誘導することが明らかとされている。しかし、好酸球性中耳炎に TSLP がどのように関与するかについては、未だに明らかにはされていない。そこで本研究では、好酸球性中耳炎の症例と、我々が作成している動物モデルを用いて、好酸球性中耳炎と TSLP の関連について、免疫組織学および分子生物学的に検討を行った。</p> <p>【対象と方法】好酸球性中耳炎の6症例（外来5例、手術1例）の中耳炎粘膜における TSLP の局在について免疫組織学的に検討した。</p> <p>好酸球性中耳炎モデル動物は、Hartley系モルモットを用い、卵白アルブミン (OVA) の腹腔内投与により全身感作させた後、OVA の点鼻により気道感作を行い、併せて OVA を経鼓膜的に中耳に 1、2 週間に渡り連日注入することにより作成した。各モデル動物は、OVA の最終鼓室注入日に両側頭骨を摘出しホルマリン固定を行い、脱灰後に鼓室腔を中心としたパラフィン切片を作成した。切片は抗 TSLP 抗体を用いて免疫染色を施行し、OVA 投与期間による染色性について比較検討した。</p> <p>また、同様に作成したモデル動物の両側頭骨を摘出後、直ちに中耳粘膜を採取して、RT-PCR によって TSLP の mRNA を定量的に評価した。</p> <p>【結果】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・好酸球性中耳炎の 6 症例では、1 症例で耳管周囲の粘膜上皮に TSLP 陽性細胞が確認され、3 症例で中耳粘膜の炎症性細胞の一部に TSLP 陽性反応が認められた。</li> <li>・モデル動物では、OVA 投与 1 週群から中耳粘膜上皮の一部で TSLP 陽性細胞が確認され、OVA 投与 2 週群で陽性細胞が増加する傾向が認められた。</li> <li>・部位の比較では、耳管上皮で TSLP の染色性が強く、耳管咽頭口から離れるに従って染色性が低下していた。</li> <li>・RT-PCR では、コントロールに比し OVA 投与 1 週、2 週群のいずれも、mRNA の増加が認められた。</li> </ul> <p>【考察】</p> <p>TSLP は、種々のアレルギー性疾患において Th2 型免疫応答の起点となることが明らかとされている。今回の研究では、好酸球性中耳炎症例において TSLP の免疫反応が</p>	

中耳粘膜の炎症細胞と耳管周囲の上皮細胞で認められた。さらに動物モデルを用いた実験により、分子生物学的および免疫組織学的にもTSLPの発現が示された。この結果により、好酸球性中耳炎の病態形成においてTSLPが重要な役割を果たすことが示唆された。

これまでに、我々が行ってきた動物モデルの検討では、中耳粘膜の好酸球浸潤に関して、OVA投与1週ではコントロールに比し差は認められず、2週投与の時点で有意な増加が認められている。本研究では、OVA投与1週の時点でTSLPの免疫反応およびmRNA発現が検出されており、TSLP産生が起点となり中耳の好酸球性炎症を惹起することが示唆された。

現時点では、好酸球性中耳炎の治療には種々の抗アレルギー薬を組み合わせで使用しているが、TSLP は好酸球性中耳炎治療における新しい標的として、今後の展開が期待できるものと思われる。

※1 乙の場合、〇〇領域〇〇教育研究分野にかえて、所属の〇〇講座を記入すること。

※2 論文題目が英文の場合は（ ）内に和訳を付記すること。