

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・頭頸部外科学教育研究分野 氏名 原 隆太郎
(論文題目) CD11c(+) dendritic cells co-expressing TSLP receptor in animal model of eosinophilic otitis media (好酸球性中耳炎の動物モデルにおける TSLP 受容体を共発現する CD11c (+) 樹状細胞について)	
(内容の要旨) 【はじめに】 好酸球性中耳炎 (Eosinophilic otitis media; EOM) の病態は気管支喘息などと共通する部分が多いことが徐々に明らかとなっている。 近年 Th2 型アレルギー疾患において、TSLP (Thymic stromal lymphopoietin) などの上皮性サイトカインが CD11c 陽性の骨髄性樹状細胞 (myeloid dendritic cell: mDC) を活性化して病態に関与することが知られるようになった。しかし好酸球性中耳炎においては mDC の関与は未だに明らかではない。 今回我々は、EOM 動物モデルを用いて CD11c 陽性 mDC の局在を免疫組織学的に検討したので報告する。 【方法】 Hartley 系モルモットを用いて卵白アルブミン (OVA) の腹腔内投与により感作を成立させた後、OVA による右鼻腔および右鼓室内の局所刺激を行い、EOM 動物モデルを作成した。左鼻腔と左鼓室内には生食を投与しコントロールとした。局所刺激の期間は 7 日間、14 日間の 2 群とした。局所刺激の最終日に左右それぞれの側頭骨を摘出してホルマリン固定を行い、パラフィン包埋切片を作成した。 一次抗体として抗 CD11c 抗体、抗 CRLF2 抗体、抗 TSLP 受容体 (TSLPR) を用いて免疫染色を施行し、中耳粘膜下の CD11c 陽性細胞と TSLP 受容体の観察を行った。また二重蛍光免疫染色を行い、CD11c と TSLPR を共発現する細胞の分布を調べた。 顕微鏡 400 倍視野で合計 20 枚のスライドを検討し、1 スライドあたり 3 箇所の CD11c 陽性細胞数の平均値を算出した。それぞれの平均値を t 検定により検討した。 【結果】 免疫染色 ; 7 日間刺激モデルの局所刺激側では中耳粘膜下に CD11c 陽性細胞が観察され、コントロール側と比較して有意に多かった。14 日間刺激モデルでは 7 日間刺激モデルと比較して、有意に多くの CD11c 陽性細胞が観察された。CRLF2 免疫染色では、連続切片において CD11c 陽性細胞と局在を共にする CRLF2 陽性細胞を確認した。 蛍光染色 ; 中耳粘膜下において CD11c と TSLPR の二重蛍光免疫染色を行うと、CD11c と TSLPR を共発現する細胞が観察された。 CD11c 陽性細胞の局在を検討すると、耳管周囲の上皮下では多くの陽性細胞が観察されたが、耳管から離れるにつれて陽性細胞数は減少する傾向が見られた。 【考察】 免疫染色により EOM モデルの中耳粘膜下に CD11c 陽性細胞を確認した。また二重蛍光染色の結果から CD11c 陽性細胞と TSLPR 陽性細胞が局在を共にすることが示された。以前我々は EOM 患者の中耳粘膜に TSLP を確認している。またモデル動物の耳管周辺でも TSLP の存在を確認している。これらの結果から EOM 動物モデルにおいて TSLP が mDC を活性化し、Th2 型アレルギー反応が引き起こされることが示唆される。	

EOM 患者では耳管機能が低下している症例が多いと報告されている。本研究では、CD11c 陽性 TSLPR 陽性細胞が耳管周囲の中耳粘膜下に存在することを示した。これらの結果は耳管を介して中耳腔に侵入した抗原が上皮細胞を刺激し、TSLP などの上皮性サイトカインを産生させることが好酸球性中耳炎に発症に関わっていることを示唆すると考えられる。