

# 論文内容要旨

## 論文題目

好酸球性鼻副鼻腔炎における白血球免疫グロブリン様受容体 B (Leukocyte Immunoglobulin-Like Receptor B) の発現低下とその病態形成への影響

責任講座：耳鼻咽喉・頭頸部外科学講座  
氏名：野内 雄介

## 【内容要旨】(1,200 字以内)

### 【背景・目的】

好酸球性鼻副鼻腔炎 (Eosinophilic Chronic Rhinosinusitis: ECRS) は、治療に抵抗性を示す 2 型炎症性疾患である。ECRS などに代表される 2 型炎症を抑制する経路の多くは未解明であり、治療への応用も進んでいない。免疫細胞に広く発現する白血球免疫グロブリン様受容体 B (Leukocyte Immunoglobulin-Like Receptor B: LILRB) は免疫受容体チロシン性阻害モチーフをもつペア型受容体ファミリー (LILRB1-5) であり、免疫抑制性に機能することが知られている。また、LILRB のマウス相同分子である PIR-B はマウスの 2 型炎症の制御に重要であることが報告されている。しかし、ヒトの ECRS における LILRB の役割は十分に解明されていない。本研究では、ECRS において好酸球を中心とする免疫細胞での LILRB 発現が病態と関連するのかどうかを明らかにすることを目的とする。

### 【方法】

鼻副鼻腔手術を予定している ECRS 患者、非好酸球性鼻副鼻腔炎 (Non-Eosinophilic Chronic Rhinosinusitis: NECRS) 患者、非鼻副鼻腔炎対照患者および健常成人 (対照群) を対象とした。末梢血は術前に採血し、副鼻腔粘膜組織は手術中に採取した。フローサイトメトリーを用いて、粘膜組織および末梢血由来の白血球における LILRB 発現を測定した。さらに、末梢血から血清を回収し、フローサイトメトリーを用いて血清中サイトカイン値を測定した。また、健常成人の全血にサイトカインなどの試薬を添加し、LILRB 発現の変化を測定した。

### 【結果】

対照と比較して ECRS では、末梢血中好中球の LILRB3 発現と組織中好中球の LILRB2 発現が有意に低かった。単球に関しては、各群間 (対照・NECRS・ECRS) で有意な差を認めなかった。

次に、末梢血中好酸球では LILRB3 発現に各群間に有意な差は認めなかった。一方、組織中好酸球の LILRB3 発現は、NECRS と比較して ECRS で有意に低かった。さらに、組織好酸球浸潤数 (ECRS の診断基準項目) と組織中好酸球の LILRB3 発現とに逆相関傾向を認めた。

測定した血清中のサイトカインの中で、IL-5 のみ、対照や NECRS と比較して ECRS で有意に高値であった。しかし、IL-5 を含めた各サイトカイン濃度と LILRB2/B3 の発現との間に有意な相関は認めなかった。また、末梢血をサイトカイン刺激しても、LILRB2/B3 発現に有意な変動を認めなかった。

### 【考察】

本研究では、ECRS における末梢血と組織中の LILRB 発現解析を行った。ECRS では、組織中好酸球の LILRB3 発現の有意な低下が特徴的であった。さらに、組織中好酸球の LILRB3 発現と浸潤細胞数が逆相関傾向であった。これらのことから、ECRS の病態形成には好酸球の LILRB3 発現低下による異常な活性化などが関与している可能性が考えられた。また、IL-5 をはじめとする各サイトカインには、LILRB2/B3 発現を低下させる効果は見られず、LILRB 発現が単一のサイトカイン刺激により調節されるものではなく、複数のサイトカインの組み合わせや炎症局所での何らかのシグナルによって制御されている可能性が示唆された。

令和7年1月7日

山形大学大学院医学系研究科長 殿

## 学位論文審査結果報告書

申請者氏名：野内 雄介

論文題目：好酸球性鼻副鼻腔炎における白血球免疫グロブリン様受容体 B (Leukocyte Immunoglobulin-Like Receptor B) の発現低下とその病態形成への影響

審査委員：主審査委員 後藤 薫  
副審査委員 鈴木 民夫  
副審査委員 浅尾 裕信



審査終了日：令和7年1月7日

### 【 論文 審査 結果 要 旨 】

好酸球性鼻副鼻腔炎 (Eosinophilic Chronic Rhinosinusitis: ECRS) は、好酸球の浸潤と鼻茸形成を伴う難治性の 2 型炎症性疾患である。免疫細胞に広く発現する白血球免疫グロブリン様受容体 B (Leukocyte Immunoglobulin-Like Receptor B: LILRB) は免疫受容体チロシン性阻害モチーフをもつペア型受容体ファミリー (LILRB1-5) であり、免疫抑制性に機能することが知られているが、ECRS において好酸球を中心とする免疫細胞での LILRB 発現が病態と関連するかどうか、未だ不明である。

本研究において野内氏は、ECRS において好酸球を中心とする免疫細胞での LILRB 発現と病態との関連性を検討した。鼻副鼻腔手術を予定している ECRS 患者から、術前に末梢血を採血し、副鼻腔粘膜組織は手術中に採取した。フローサイトメトリーを用いて、粘膜組織および末梢血由来の白血球における LILRB 発現を測定した。さらに、末梢血から血清を回収し、フローサイトメトリーを用いて血清中サイトカイン値を測定した。得られたデータを、非好酸球性鼻副鼻腔炎 (非 ECRS) 患者、非鼻副鼻腔炎対照患者および健常成人 (対照群) のデータと比較した。また健常成人の全血にサイトカイン等を添加し、LILRB 発現の変化を測定した。

その結果、野内氏は、以下のデータを得た：

- 1) ECRS 患者と非 ECRS 患者では、対照群と比較して、末梢血の好中球の LILRB3 発現が有意に低く、さらに、組織中の好中球の LILRB2 発現も有意に低かった。
- 2) ECRS 患者では、非 ECRS 患者と比較して、組織中の好酸球の LILRB3 発現が有意に低く、また、組織への好酸球の浸潤数 (ECRS の診断基準項目) が多かった。
- 3) 一方、健常成人の末梢血に様々なサイトカイン刺激を行っても、LILRB2/B3 発現に有意な変動を認めなかった。

これらの研究結果から野内氏は、3 群間の比較において ECRS 患者に特徴的なデータとして、組織中の好酸球の LILRB3 発現が有意に低下していること、組織への好酸球の浸潤細胞数が多い ECRS 症例では LILRB3 が低下傾向を示すことを明らかにした。LILRB3 発現調節機構は不明であるが、これらの結果は、好酸球性鼻副鼻腔炎 ECRS の病態形成に LILRB3 発現低下による好酸球の異常な活性化が関与している可能性を示唆するものである。しかし、組織中の好酸球の LILRB3 発現と組織への好酸球浸潤数の相関性の解釈について一部修正が必要であることが指摘され、これらを適切に修正することを条件に学位審査委員会は本研究が博士 (医学) の授与に値するものと判定した。