

氏 名	瀬野 悟史
学 位 の 種 類	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	博 士 乙 第 3 9 4 号
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第4条第2項該当
学 位 授 与 年 月 日	平成25年 9月11日
学 位 論 文 題 目	Expression and localization of aquaporin 1, 2, 3, 4, and 5 in human nasal mucosa (ヒト鼻粘膜におけるアクアポリン 1, 2, 3, 4, 5 の発現と局在)
審 査 委 員	主査 教授 遠山 育夫 副査 教授 醍醐 弥太郎 副査 教授 宇田川 潤

論文内容要旨

※整理番号	398	氏名 (ふりがな)	瀬野 悟史
学位論文題目	Expression and localization of aquaporin 1, 2, 3, 4, and 5 in human nasal mucosa (ヒト鼻粘膜におけるアクアポリン 1, 2, 3, 4, 5 の発現と局在)		
【研究の目的】 アクアポリン (aquaporin, AQP) は、水分子を通過させることができ、水チャネルとして機能している蛋白質である。ヒトの全身臓器に発現しており、水の移動や疾患の病態に重要な役割を果たしていることが報告されている。しかし、鼻粘膜における AQP の発現や役割についてはよくわかっていない。今回鼻粘膜における AQP の発現、局在、疾患との関連を明らかにするために研究を行った。 【方法】 鼻副鼻腔手術の際に摘出した、アレルギー性鼻炎や慢性副鼻腔炎のない患者の下鼻甲介粘膜（コントロール群）、通年性アレルギー性鼻炎患者の下鼻甲介粘膜（アレルギー性鼻炎群）、慢性副鼻腔炎患者の鼻茸組織（慢性副鼻腔炎群）を使用して検討を行った。RT-PCR、ウェスタンブロッティング、特異的免疫染色にて、コントロール群のヒト下鼻甲介鼻粘膜における AQP1-5 の発現と局在について検討を行った。さらに、RT-PCR にて、コントロール群、アレルギー性鼻炎群、慢性副鼻腔炎群における AQP1, 3, 5mRNA の発現量について比較検討を行った。 【結果】 ヒト下鼻甲介粘膜において、AQP1-5 が mRNA および蛋白レベルで発現していた。特異的免疫染色を行い AQP1-5 の局在について検討したところ、AQP1 は線維芽細胞と微小血管における血管内皮細胞に局在が認められた。AQP2 は粘膜上皮と腺細胞に局在していた。AQP3 は粘膜上皮細胞、腺細胞や導管細胞において側面と底面に局在が認められ、AQP4 も粘膜上皮細胞、腺細胞、導管細胞の側面と底面に局在していた。AQP5 は腺細胞と導管の頂側粘膜や粘膜上皮に局在が認められた。 次に、AQP 発現の疾患特異的变化を検討するために、AQP1, 3, 5mRNA について検討したところ、コントロール群とアレルギー性鼻炎群、慢性副鼻腔炎群の間で AQP1, 3, 5mRNA の発現量に変化を認めなかった。			

- (備考) 1. 論文内容要旨は、研究の目的・方法・結果・考察・結論の順に記載し、2千字程度でタイプ等で印字すること。
2. ※印の欄には記入しないこと。

【考察】

ヒト下鼻甲介粘膜において、AQP1-5 が恒常的に発現していることが明らかになった。AQP1-5 の局在はそれぞれ特徴的な分布を示したことから、AQP1-5 は鼻粘膜における水輸送において、それぞれ異なった働きを持ち、鼻粘膜における水移動に深く関わっている可能性が考えられた。今回の検討結果から鼻粘膜における水分子の流れについて仮説を立てると、水分子は血管に発現した AQP1 を介して粘膜下組織に移動し、線維芽細胞などに発現した AQP1 を介して粘膜上皮下または腺周囲に移動する。さらに、AQP2、AQP3 や AQP4 を介して、粘膜上皮細胞や腺細胞に取り込まれた水分子は、AQP5 を介して組織外へ放出され则认为された。AQP を介する水分子の流れは双方向性であることから、アレルギー性鼻炎による鼻粘膜浮腫の際には、過剰な水分子が逆に AQP1 を介して組織内から血管内へ移動することも予想される。

疾患特異的な変化について検討したところ、AQP1, 3, 5mRNA はコントロール群、通年性アレルギー性鼻炎群、慢性副鼻腔炎群の 3 群間で変化が見られなかったことから、AQP は通年性アレルギー性鼻炎や慢性副鼻腔炎などの慢性炎症性鼻疾患の鼻副鼻腔粘膜においては、発現に特徴的な変化がないと考虑された。

【結論】

ヒト下鼻甲介粘膜において、AQP1-5 は恒常的に発現しており、鼻粘膜における水の移動に深く関わっている可能性が考虑された。通年性アレルギー性鼻炎や慢性副鼻腔炎などの慢性炎症性鼻疾患の鼻副鼻腔粘膜において、AQP の発現量や局在の変化は見られなかった。

学位論文審査の結果の要旨

整理番号	398	氏名	瀬野 悟 史
論文審査委員			
(学位論文審査の結果の要旨) (明朝体 11 ポイント、600 字以内で作成のこと。) 水チャネルとして機能しているアクアポリン (AQP) は、ヒトの臓器全体に発現しており、水の移動や疾患の病態に重要な役割を果たしていることが報告されている。しかし、ヒト鼻粘膜における AQP の発現や機能についてはよくわかっていない。そこで本研究では、ヒト鼻粘膜における AQP1, 2, 3, 4, 5 の発現と局在を RT-PCR 法、ウエスタンブロット法、免疫組織化学法で検討した。さらに、倫理委員会の承認を得て、コントロール群、アレルギー性鼻炎群、慢性副鼻腔炎群の下鼻甲介における AQP 1, 3, 5 の mRNA 発現量を比較検討した。 その結果、 1) ヒト下鼻甲介粘膜において AQP1, 2, 3, 4, 5 が発現していた。 2) 免疫組織化学法により、AQP1 は線維芽細胞と血管内皮細胞に、AQP2 は粘膜上皮と腺細胞に、AQP3 は、粘膜上皮、腺細胞、導管細胞の側面と底面に、AQP4 は、粘膜上皮、腺細胞、導管細胞の側面と底面に、AQP5 は、腺細胞や導管の頂側粘膜や粘膜上皮に局在が認められた。 3) コントロール群、アレルギー性鼻炎群、慢性副鼻腔炎群の下鼻甲介における AQP 1, 3, 5 の mRNA 発現量に有意な変化を認めなかった。 本論文は、ヒト下鼻甲介粘膜における AQP1, 2, 3, 4, 5 の発現や局在について新しい知見を与えたものであり、最終試験として論文内容に関連した試問を受け合格したので、博士 (医学) の学位論文に値するものと認められた。 (総字数 600 字) (平成 25 年 9 月 2 日)			