

令和 2 年 5 月 22 日現在

機関番号：32653

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2019

課題番号：16K11217

研究課題名(和文)独立した疾患としてのIgG4関連慢性鼻副鼻腔炎の確立

研究課題名(英文)establishment of IgG4-related rhinosinusitis as a new entity

研究代表者

野中 学 (nonaka, manabu)

東京女子医科大学・医学部・教授

研究者番号：70271351

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：IgG4関連疾患では慢性鼻副鼻腔炎(CRS)をしばしば合併することが報告されている。このCRSは、新しいICRSの概念である可能性がある。IgG4クラススイッチと体細胞突然変異にかかわる因子であるAIDはIgG4関連疾患の小唾液腺やアレルギー性鼻炎の鼻粘膜で発現していることが示されている。我々は、AIDがIgG4関連疾患に合併するCRSの副鼻腔粘膜ではコントロールと比較して有意に発現亢進していることを明らかにした。このことは、IgG4関連疾患に合併するCRSが新たな独立したCRSであることを示唆する。

研究成果の学術的意義や社会的意義

慢性鼻副鼻腔炎は、鼻閉、鼻漏、後鼻漏、嗅覚障害、頭重感などを主訴とし、Quality of Lifeを著しく低下させる。多くの原因で発症するmultifactorial diseaseで、副鼻腔局所の細菌感染のみを原因とする慢性化膿性鼻副鼻腔炎をはじめ、アスピリン過敏症と関連する鼻副鼻腔炎、気管支喘息と関連する鼻副鼻腔炎、アレルギー性鼻炎と関連する鼻副鼻腔炎、真菌と関連する鼻副鼻腔炎、非アレルギー性慢性下気道疾患(びまん性汎気管支炎、慢性気管支炎、気管支拡張症、嚢胞性線維症)と関連する鼻副鼻腔炎などがある。今回の結果から新たにIgG4関連副鼻腔炎という独立した疾患概念が確立する可能性がある。

研究成果の概要(英文)：It is reported that IgG4-related diseases often show nasal manifestations with chronic rhinosinusitis (CRS). Thus, this type of sinusitis may be a new clinical entity of nasal disease. Activation-induced cytidine deaminase (AID) is required for both class switch recombination (CSR) and somatic hypermutation (SHM). AID is expressed not only in lacrimal glands of IgG4 related diseases like Mikulicz's disease (MD) but also in nasal mucosa of allergic rhinitis. We demonstrated that the expression of AID was significantly increased in sinus mucosa of IgG4-related disease patients with CRS as compared to controls. This implies that IgG4-related disease has distinctive CRS.

研究分野：慢性鼻副鼻腔炎

キーワード：慢性鼻副鼻腔炎 IgG4関連疾患 クラススイッチ

1. 研究開始当初の背景

IgG4 関連疾患は、高 IgG4 血症や局所の IgG4 陽性形質細胞浸潤と線維化、腫瘤・肥厚性病変の形成を特徴とする全身性疾患である。2001 年に Hamano らは、自己免疫性膵炎においては血清 IgG4 が高値であることを報告、IgG4 が関連する自己免疫性膵炎の存在を明らかにした。その後、IgG4 関連疾患は、自己免疫性膵炎の他、胆管、後腹膜をはじめ全身様々な臓器に病変をきたすことが報告され、その疾患概念は拡大しつつある。耳鼻咽喉科領域においては、Mikulicz's 病と慢性硬化性顎下腺炎(Küttner's tumor)などが知られており、大唾液腺や涙腺に病変をきたす。

近年、IgG4 関連疾患には嗅覚障害、鼻閉などの鼻症状を認めやすいことが報告され、鼻内には痂皮付着をきたしやすいと報告されている。また、Moteki らは IgG4 関連疾患の 32%に、Takano らは 51.9%、Hanaoka らは 37%と高率に慢性鼻副鼻腔炎 (CRS) を合併すると報告をしている。IgG4 関連疾患に合併する CRS は、IgG4 関連疾患の特徴であるステロイド反応性が極めて良い。これらのことは、IgG4 関連疾患に合併した CRS は、いわゆる CRS とは異なる、IgG4 関連疾患としての 1 つの独立した CRS であることを示唆している。

IgG4 関連疾患においては、なぜ IgG4 の産生が亢進するか検討されている。Tsuboi らは、IgG4 関連疾患患者の小唾液腺では、IgG4 誘導因子である Activation-induced cytidine deaminase (AID) や Treg cytokines (IL-10 and TGF- β) が有意に上昇していたという報告をし、これらの因子が IgG4 関連疾患における病変局所での IgG4 クラススイッチ及び病態形成に重要な役割を果たしている可能性を報告している。

2. 研究の目的

今回我々は、IgG4 関連疾患である Mikulicz's 病あるいは Küttner's tumor 腫瘍に合併した慢性鼻副鼻腔炎の副鼻腔粘膜において IgG4 関連疾患と同じ、すなわち AID、IL-10、TGF- β などの因子の産生が亢進しているか検討した。

3. 研究の方法

Mikulicz's 病あるいは Küttner's tumor 腫瘍の IgG4 関連疾患に合併した CRS 患者とコントロールの CRS 患者の篩骨洞粘膜 (n=9)を、慢性副鼻腔炎に対する内視鏡下鼻副鼻腔手術時に採取した。コントロールの CRS (Control 群) は、3 つの群 (G1 群, G2 群, G3 群) に分けた。すなわち、C1 群 (n=8); 血清 IgG4 値, IgE 値が正常値である CRS, C2 群 (n=7); 血清 IgG4 値正常, IgE 高値である CRS, C3 群 (n=7); 血清 IgG4 値, IgE 値共に高値であるが IgG4 関連疾患のない CRS である。その組織をホルマリン固定後切片を作成し免疫組織化学的検討に、RNA を抽出し Real-time PCR を行った。

4. 研究成果

免疫組織化学の検討において、IgG4 関連疾患に合併した CRS の篩骨洞粘膜においては、コントロールの CRS (C1 群, C2 群, C3 群)の篩骨洞粘膜と比較して統計学的に有意に多くの AID 陽性細胞が認められた。また、IgG4 関連疾患に合併した CRS の篩骨洞粘膜においては、CD20 陽性 B 細胞がコントロールの CRS (C1 群, C2 群, C3 群) の篩骨洞粘膜と比較して有意に多く浸潤していた。さらに、Real-time PCR での検討でも、IgG4 関連疾患に合併した CRS の篩骨洞粘膜からは、コントロールの CRS (C1 群, C2 群, C3 群) の篩骨洞粘膜と比較して統計学的に有意に高

い AID mRNA の発現がコントロールと比較して認められた .

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 野島知人, 田宮亜希子, 田邊愛弓, 服部 藍, 瀬尾友佳子, 山村幸江, 野中 学
2. 発表標題 IgG4関連疾患に伴う慢性鼻副鼻腔炎のIgG4産生誘導因子に関する検討
3. 学会等名 第118回日本耳鼻咽喉科学会総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 野島知人, 市川あかね, 佐藤えみり, 服部 藍, 富田英莉香, 瀬尾友佳子, 山村幸江, 野中学
2. 発表標題 IgG4関連疾患に伴う慢性鼻副鼻腔炎の鼻腔におけるIgG4産生誘導因子発現についての検討
3. 学会等名 第58回日本鼻科学会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考