

令和 3 年 5 月 26 日現在

機関番号：32206

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2020

課題番号：18K16854

研究課題名(和文) IgG4による好酸球性中耳炎病態の解明

研究課題名(英文) The elucidation of eosinophilic otitis media with IgG4 expression

研究代表者

高橋 優宏 (Takahashi, Masahiro)

国際医療福祉大学・医学部・准教授

研究者番号：50315800

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,500,000円

研究成果の概要(和文)：研究代表者は好酸球性中耳炎の中耳粘膜より、IgG4陽性形質細胞の発現を見出した。さらに好酸球性中耳炎の重症度は感音難聴の進行によって判断されるが、重症好酸球性中耳炎患者においてIgG4陽性細胞の有意な発現を見出した。重症好酸球性中耳炎患者の血清IgG4の有意な上昇は見られず、好酸球性副鼻腔炎の鼻茸中のIgG4陽性形質細胞及び血清IgG4の上昇が確認されたのとは異なった結果であった。好酸球性中耳炎及び好酸球性副鼻腔炎は類似疾患でありながら病態が異なる可能性が示唆された。また、好酸球性中耳炎5例の耳茸細胞におけるIL-4+抗CD4抗体等で刺激したが、in vitro IgG4産生は見られなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の成果は好酸球性中耳炎におけるIgG4の病態学的意義を発現および臨床の面から解析するものである。今後、中耳粘膜細胞に各種菌体成分や化合物を添加することでIL-5などのバイオマーカーを指標に好酸球性炎症への影響を評価するモデルを施行することにより、難治性上気道炎症の病態解明につながると期待できる。

研究成果の概要(英文)：The researcher found the expression of IgG4-positive plasma cells in the middle ear mucosa of eosinophilic otitis media (EOM). The severity of EOM is diagnosed as the progression of hearing loss, I found the significant expression of IgG4-positive cells in patients with severe EOM. No significant expression in serum IgG4 was observed in patients with severe EOM. This result was different from the characteristic of eosinophilic chronic rhinosinusitis (ECRS) which confirmed elevation of IgG4-positive plasma cells and serum IgG4 in nasal polyp. EOM and ECRS were similar diseases, but it was suggested that the pathology may be different.

In addition, in vitro IgG4 production was not observed when stimulated with IL-4 + anti-CD4 antibody in the ear polyp cells of 5 cases of EOM. Although the involvement of type 2 inflammation was suggested in EOM, the pathophysiology was not fully elucidated.

研究分野：耳鼻咽喉科学

キーワード：好酸球性中耳炎 IgG4

1. 研究開始当初の背景

好酸球性中耳炎は、好酸球の活性化やムチン産生あるいは IgE 産生などの 2 型 (Type2) 炎症反応の誘導および遷延化を特徴とする炎症疾患である。好酸球性中耳炎は進行性の重度難聴に至る症例もあるが、その病態は解明されていない。結核性中耳炎、ANCA 関連中耳炎と並んで難治性中耳炎の代表であり、疾患特異的な診断法および根治的治療法を確立するため、その病態の解明は急務である。好酸球性中耳炎の発症あるいは増悪に関わる因子として、外的因子として黄色ブドウ球菌、真菌、ウイルスあるいはバイオフィームなどが、また内的因子としてアラキドン酸代謝偏位や抗体産生異常あるいは凝固線溶系の不均衡などが疑われている。本研究では慢性炎症、特に 2 型炎症反応への関与が明らかとなりつつある IgG4 に着目した。

IgG4 は IgG サブクラスのひとつであり、補体結合性を欠くなどユニークな性格を有する。近年、IgG4 が慢性炎症、特に好酸球やマスト細胞の活性化を示す 2 型炎症に関与することを示す所見が集まりつつある。IgG4 は IgE と同様に IL-4 などの 2 型サイトカインや CD40-CD40L などの共シグナル刺激により B 細胞から産生され、さらに IL-10 や VEGF などが産生の調節に関わる。これらの分子はいずれも好酸球性中耳炎・好酸球性副鼻腔炎の病態への関与が報告されている。

IgG4 関連疾患を有する患者では副鼻腔病変が見られることが知られている (Takano et al. *Ann Otol Rhino Laryngol* 2015) が、IgG4 と好酸球性中耳炎に関する知見は皆無である。そのため IgG4 による好酸球性中耳炎の病態関与について検討することとした。

2. 研究の目的

好酸球性中耳炎は進行性の重度難聴にいたる症例もあるが、その病態は解明されていない。これまでの研究で、類似疾患である重症好酸球性副鼻腔炎患者の鼻茸において有意に IgG4 発現形質細胞が多いことが報告されている (Koyama et al. *Allergol Int.* 2019)。本研究では慢性炎症、特に 2 型炎症反応への関与が明らかとなりつつある IgG4 の好酸球性中耳炎における発現を検討することとした。すなわち、IgG4 あるいは IgG4 発現細胞を介した好酸球性中耳炎の病態制御解明を目的とする。

3. 研究の方法

- 1) 好酸球性中耳炎患者および対照患者の中耳粘膜における IgG4 発現細胞

数を解析し、重症度別の発現率や浸潤好酸球/マスト細胞数との相関など本疾患における IgG4 発現細胞数を検討する。鼓膜穿孔のある好酸球性中耳炎患者の中耳粘膜を採取、対照患者は人工内耳植込み手術の際、正常乳突腔粘膜を採取した。IgG4 免疫染色を行い、IgG4 発現細胞数を計測し、重症度との比較検討を行う。

- 2) 局所粘膜における IgG4 発現細胞(B細胞やマクロファージなど)を二重免疫染色により同定し、IgG4 を発現する疾患特異的な細胞があるのか明らかにする。
- 3) 耳茸分離細胞を IL-4+抗 CD40 抗体等で刺激し、in vitro IgG4 産生が誘導されるか検討する。

4. 研究成果

- 1) 好酸球性中耳炎 6 例および対象患者 6 例（人工内耳手術患者）の中耳粘膜における IgG4 免疫染色を行い、重症度別の発現率や浸潤好酸球との比較検討を行った。結果好酸球性中耳炎患者の中耳粘膜には IgG4 陽性細胞の有意な発現が見られ、対象患者には認められなかった(図 1)。しかしながら、血清中の IgG4 値の両群における有意差は確認されなかった。先行研究において好酸球性副鼻腔炎では鼻茸中の IgG4 陽性形質細胞及び血清 IgG4 の上昇が確認されたのとは異なった結果であり、好酸球性中耳炎及び好酸球性副鼻腔炎は類似疾患でありながら病態が異なる可能性が示唆された。

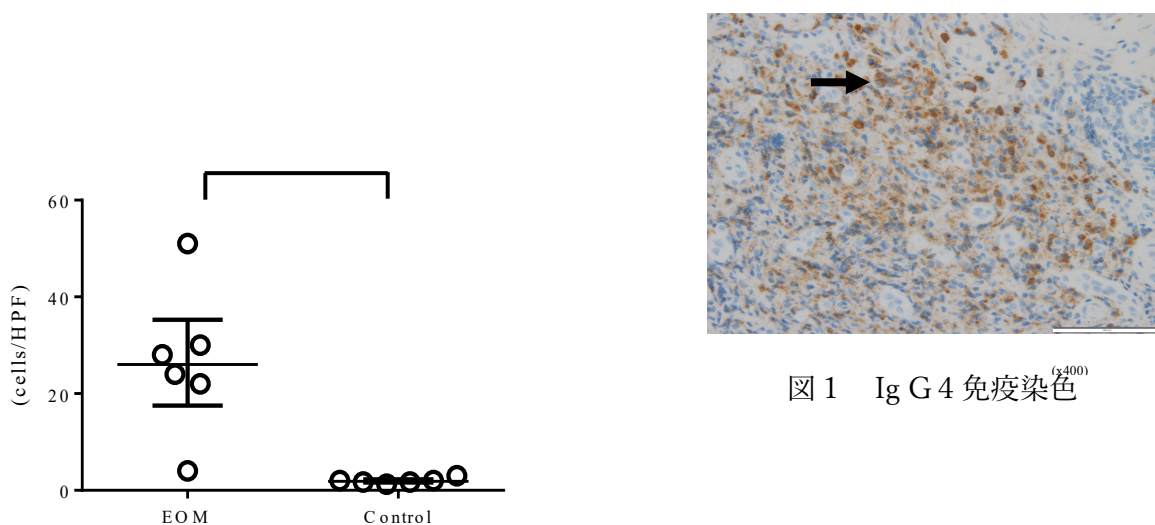


図 2 EOM (好酸球性中耳炎症例) において Ig G 4 陽性細胞の有意な発現

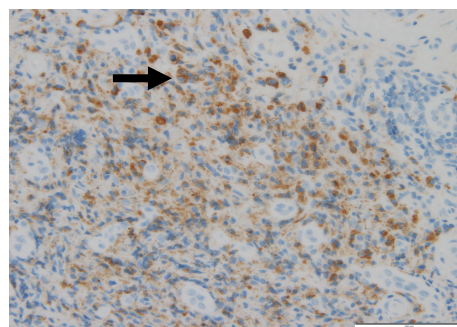


図 1 Ig G 4 免疫染色

- 2) 好酸球性中耳炎以外の中耳炎粘膜（慢性中耳炎 2 例、ANCA 関連中耳炎 1 例）において IgG4 免疫染色を行ったが、疾患特異的な細胞の同定には至らなかった。
- 3) 耳茸分離細胞 2 株において IL-4+抗 CD40 抗体等で刺激したが、in vitro IgG4 産生誘導は見られなかった。

[検討課題]

好酸球性中耳炎における IgG4 を含めた Ig G サブクラスの意義が解明されれば、IgG4 をターゲットとしたエンドタイピングやワクチン開発など、本疾患に特異的な新規診断法や治療法の確立が期待できる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Masahiro Takahashi, Aiko Oka, Shin Kariya, Yuka Gion, Yasuharu Sato, Satoshi Iwasaki, Shogo Oyamada, Atsushi Matsubara, Mitsuhiro Okano	4. 巻 83
2. 論文標題 IgG4 Expression in Patients with Eosinophilic Otitis Media	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec.	6. 最初と最後の頁 167-171
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1159/000512726.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Masahiro Takahashi, Okano Mitsuhiro, Satoshi Iwasaki, Yoshihiro Noguchi
2. 発表標題 IgG4 expression in patients with eosinophilic otitis media
3. 学会等名 第32回Politzer Society Meeting and 第2回World Congress of Otology（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 高橋優宏、岡野光博
2. 発表標題 好酸球性中耳炎におけるIgG4陽性細胞の発現
3. 学会等名 第37回日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会総会・学術講演会
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
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------