

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 20 日現在

機関番号：12601

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2012～2014

課題番号：24791747

研究課題名(和文)好酸球性副鼻腔炎における局所 IgE 産生のメカニズムと病態生理への関与の解析

研究課題名(英文)Local increase of IgE in nasal polyps in eosinophilic chronic rhinosinusitis

研究代表者

馬場 信太郎 (Baba, Shintaro)

東京大学・医学部附属病院・届出診察医

研究者番号：90553719

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：好酸球性副鼻腔炎は鼻茸の再発を高率に認める難治性の副鼻腔炎である。その病態生理は依然不明な点が多いが、局所におけるIgEの過剰産生が好酸球の遊走と活性化、およびこれによる粘膜傷害の惹起に関与することが近年示唆されている。申請者らの研究(Baba et al. 2014)ではポリープ局所でのIgEへのクラススイッチを示唆する所見を得、IgEは主にマスト細胞に存在することが示された。また、好酸球性副鼻腔炎症例のポリープ局所でのIgE産生細胞は形質細胞であることが示唆された。

研究成果の概要(英文)：Background: Chronic rhinosinusitis with nasal polyps is generally characterized by local Th2 inflammation and is categorized into two subtypes in Japan: eosinophilic chronic rhinosinusitis (similar to chronic rhinosinusitis with nasal polyps in western countries), and non-eosinophilic chronic rhinosinusitis (characterized by Th1-dominant inflammation). Objective: To investigate local IgE production and class switch recombination to IgE in these two subtypes of chronic rhinosinusitis with nasal polyps. Conclusion: The current study suggests local class switching to IgE, production of IgE, and IgE localization to the surface of mast cells in eosinophilic chronic rhinosinusitis in the Japanese population. The difference in the IgE-related profiles between eosinophilic chronic rhinosinusitis and non-eosinophilic chronic rhinosinusitis suggests heterogeneity in the pathogenesis of chronic rhinosinusitis with nasal polyps.

研究分野：鼻科学

キーワード：副鼻腔炎 好酸球 IgE クラススイッチ

### 1. 研究開始当初の背景

好酸球性副鼻腔炎の患者の鼻茸には多数の活性化された好酸球が認められるため、局所への好酸球の遊走と活性化、およびこれによる粘膜傷害の惹起がその病態生理の重要な要素と考えられているが、近年の解析によりこれに局所におけるIgEの産生が関与していると考えられている(Bachert et al. 2003)。すなわち、好酸球性副鼻腔炎では黄色ブドウ球菌の毒素や真菌が superantigen となりB細胞をポリクローナルに刺激し局所でのIgEの産生が促され、これによって好酸球性炎症が引き起こされるという仮説である。申請者らの予備的研究によっても好酸球性副鼻腔炎の鼻茸には同患者の下鼻甲介粘膜や非好酸球性副鼻腔炎のポリープに比べて有意にIgE陽性細胞が多いことが示されている。また近年抗IgE抗体(omalizumab)の投与が好酸球性副鼻腔炎や成人喘息に治療に有効であったという報告もあり(Bachert et al.2008)、好酸球性副鼻腔炎の病態形成にIgEが関与していることが強く示唆される。しかしながら、病変におけるIgEの過剰産生が生じる分子メカニズム、またIgEが最終的に好酸球性炎症を引き起こす分子メカニズムについては不明な点が多く残されている。

### 2. 研究の目的

本研究の目的は好酸球性副鼻腔炎の病態生理の解明である。まず東京大学耳鼻咽喉科鼻外来の症例を対象として疫学調査を行い、本疾患の臨床像の把握を行った。次に好酸球性副鼻腔炎、非好酸球性副鼻腔炎症例の鼻粘膜における炎症細胞の局在、T細胞動態の検討、IgEやそのレセプターの局在を免疫組織学的検討、Enzyme-linked immunosorbent assays (ELISA)、real time-polymerase chain reaction (PCR)にて検討した。

また、我々はIgE陽性細胞の種類を同定するためIgEと種々の細胞マーカーを用いて二重染色を施行した。さらに、我々は好酸球性副鼻腔炎症例の鼻ポリープ粘膜内でB細胞のIgEクラススイッチ、IgE産生が起こっていることを証明するため、PCRにてTh2関連サイトカイン(IL-4、IL-5、IL-13、IL-33)

GLTs、IgE mature transcript、IgG mature transcript、AID、RAG1,2を非好酸球性副鼻腔炎、非副鼻腔炎コントロール群で検討した。

### 3. 研究の方法

#### (1) 好酸球性副鼻腔炎の臨床像の検討

東京大学耳鼻咽喉科鼻外来を2002年から2009年に受診した好酸球性副鼻腔炎症例、男性83例、女性53例の計136例について臨床像を検討した。

#### (2) 鼻粘膜組織の検討

好酸球性副鼻腔炎、非好酸球性副鼻腔炎、非副鼻腔炎症例をコントロール群として検

討した。3群の鼻粘膜において、免疫組織学的検討、ELISA、定量PCRを行った。

### 4. 研究成果

#### (1) 臨床像について

好酸球性副鼻腔炎の臨床像については男性の方がより若年発症が多く、女性では喘息、好酸球性中耳炎合併例が多かった。副鼻腔炎症状の発症年齢と喘息症状の発症年齢において正の相関があり、これは両者の病態生理に密接な関係があることを示唆していると考えられた。

#### (2) サイトカイン動態について

好酸球性副鼻腔炎症例のポリープにおいてIL-5、13の上昇及びIL-33のレセプターであるST2がタンパクレベル、mRNAレベルともに上昇しており、ST2陽性好酸球も増多していた(下図1)。この所見はIL-33とST2が好酸球性副鼻腔炎の病態形成に重要な役割を果たしていることを示唆する。

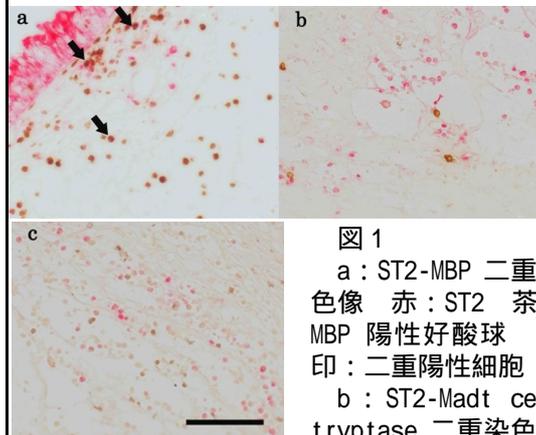


図1

a: ST2-MBP 二重染色像 赤: ST2 茶: MBP 陽性好酸球 矢印: 二重陽性細胞

b: ST2-Mast cell tryptase 二重染色像

赤: ST2 茶: マスト細胞

c: ST2-CD3 二重染色像 赤: ST2 茶: CD3 陽性T細胞 Scale bar = 100 μm

#### (3) 細胞動態とIgEクラススイッチ

ELISAによるIgE定量、組織中IgE陽性細胞数とともに好酸球性副鼻腔炎症例ポリープで非好酸球性副鼻腔炎群ポリープ、コントロール群と比較し有意な増多を認めた。IgE陽性細胞の染色パターン(図2上左)はMast cell、Fc R1(図2上右)と類似しており、とくにリモデリングした上皮内に滲出していた。Mast cell、形質細胞とIgEの二重染色(図4)ではMast cell中のIgE陽性細胞の割合は好酸球性群で非好酸球性群と比較し、有意に陽性率が高かった(図4左)。

IgEレセプターの免疫染色においては高親和性のFc R1はMast cellに高発現しており(図2上右)、好酸球にも一部発現が見られた。低親和性のFc R2は一部のリンパ球や樹状細胞に発現を認めるもMast cellや好酸球には発現を認めず、胚中心様構造に主に分布していた(図2下)。Fc R1陽性細胞数とIgE陽性細胞数との相関をみると有意な正の相関を認めた(図3)。以上よりポリープ局

所で IgE は Fc R1 を介して Mast cell に作用している可能性があると考えられた。

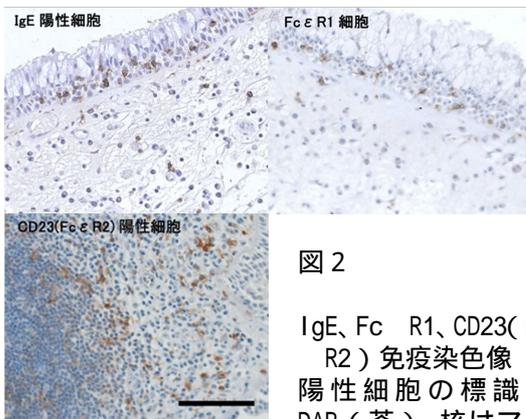


図 2

IgE、Fc R1、CD23(Fc R2) 免疫染色像  
陽性細胞の標識は DAB (茶)、核はマイ

ヤーのヘマトキシリンで染色。

Scale bar = 100 μm

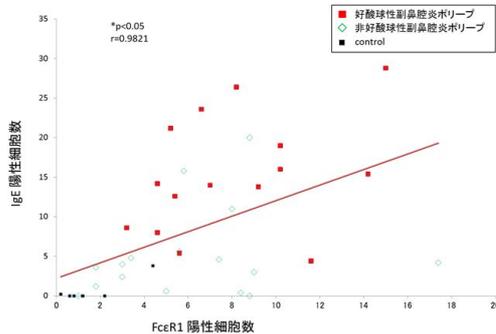


図 3 上皮下層の Fc R1 陽性細胞数と IgE 陽性細胞との相関

好酸球性副鼻腔炎症例のポリープ局所での IgE へのクラススイッチを示唆する所見 ( germ-line transcript, RAG の mRNA レベルでの上昇) を得、IgE は主にマスト細胞に存在することが示された (下図左)。また、好酸球性副鼻腔炎症例のポリープ局所での IgE 産生細胞は形質細胞であることが示唆された (下図中央)。一方で、非好酸球性副鼻腔炎ではポリープ内での IgG mature transcripts の増多が確認され、日本では欧米の慢性副鼻腔炎とは異なった病型があることが示唆された。鼻粘膜局所の IgE はマスト細胞に作用して脱顆粒を促進し、副鼻腔炎の病態形成に重要な役割を果たしていると考えられた。

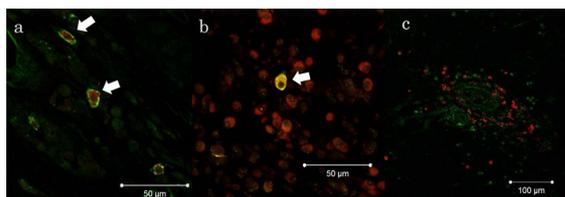


図 4

a: IgE-Mast cell tryptase 二重染色像 赤:

マスト細胞 緑: IgE 陽性細胞 矢印: 二重陽性細胞

b: IgE- VS38c 二重染色像 赤: 形質細胞

緑: IgE 陽性細胞 矢印: 二重陽性細胞

c: IgE-CD20 二重染色像 赤: CD20 陽性 B 細胞 緑: IgE 陽性細胞

## 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 5 件)

1) Expression of IL-33 and its receptor ST2 in chronic rhinosinusitis with nasal polyps.

Shintaro Baba, Kenji Kondo, Kaori Kanaya, Keigo Suzukawa, Munetaka Ushio, Shinji Urata, Takahiro Asakage, Akinobu Kakigi, Maho Suzukawa, Ken Ohta, Tatsuya Yamasoba  
Laryngoscope. 124(4):E115-22. 2014

2) Local increase of IgE and class switch recombination to IgE in nasal polyps in chronic rhinosinusitis

Shintaro Baba, Kenji Kondo, Makiko Toma Hirano, Kaori Kanaya, Keigo Suzukawa, Munetaka Ushio, Maho Suzukawa, Ken Ohta, Tatsuya Yamasoba

Clinical & Experimental Allergy, 44, 701-712 2014

3) 馬場信太郎, 近藤 健二, 鈴川 佳吾, 山岨 達也 好酸球性副鼻腔炎の臨床像と組織中炎症細胞浸潤の検討 JJIAO

29(2) 94-95 2011

4) 馬場信太郎, 近藤 健二, 鈴川 佳吾, 鈴川 真穂, 大田 健, 山岨 達也

好酸球性副鼻腔炎のポリープ中 IgE 陽性細胞の増加に関する検討 耳鼻免疫アレルギー (JJIAO) 30

162-163 2012

5) 馬場信太郎, 近藤 健二, 鈴川 佳吾, 山岨 達也 好酸球性副鼻腔炎のポリープ中 IgE レセプターと IgE クラススイッチの検討耳鼻免疫アレルギー (JJIAO)

31(2) 23-24 2013

[学会発表](計 8 件)

1) 2010 年耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会 好酸球性副鼻腔炎の臨床像と組織中炎症細胞の検討  
馬場信太郎, 近藤健二, 鈴川佳吾, 山岨達也

2) 2011 年日本鼻科学会

好酸球性副鼻腔炎の組織中 IL-33 とそのレセプターの発現についての検討

馬場信太郎, 近藤健二, 金谷佳織, 鈴川佳吾, 牛尾宗貴, 鈴川真穂, 大田健, 山岨達也

3) 2011 年日台耳鼻咽喉科学会  
Expression of IL-33 and its receptor ST2 in  
chronic rhinosinusitis with nasal polyps  
Shintaro Baba, Kenji Kondo, Kaori Kanaya,  
Keigo Suzukawa, Munetaka Ushio, Maho  
Suzukawa, Ken Ohta and Tatsuya  
Yamasoba

4) 2011 年耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会  
好酸球性副鼻腔炎のポリープ中 IgE 陽性細胞  
の増加に関する検討  
馬場信太郎、近藤健二、鈴川佳吾、鈴川真  
穂、大田健、山岨 達也

5) 2012 年日本鼻科学会  
好酸球性副鼻腔炎のポリープ中 IgE 陽性細胞  
の組織学的検討  
馬場信太郎 近藤健二 金谷佳織 鈴川佳  
吾 牛尾宗貴 山岨達也

6) 2012 年耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会  
好酸球性副鼻腔炎のポリープ中 IgE レセプ  
ターと IgE クラススイッチの検討  
馬場信太郎、近藤健二、鈴川佳吾、山岨 達  
也

7) The 16th Asian Research Symposium in  
Rhinology  
Local increase of IgE and class switch  
recombination to IgE in the nasal polyps  
in chronic rhinosinusitis  
Shintaro Baba, Kenji Kondo, Makiko  
Toma-Hirano, Kaori Kanaya, Keigo Suzukawa,  
Munetaka Ushio, Maho Suzukawa, Ken Ohta  
and Tatsuya Yamasoba

8) 2013 年耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会  
好酸球性副鼻腔炎のポリープ中 IgE 増多およ  
び局所 IgE 産生細胞についての検討  
馬場信太郎 近藤健二 鈴川佳吾 山岨達  
也

〔図書〕(計 1 件)  
馬場信太郎 近藤健二 好酸球性副鼻腔  
炎 特集 図で見る免疫学の ABC JOHNS  
29(3) 東京医学社  
503-506 2013

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

馬場信太郎 (BABA, Shintaro)  
東京大学医学部附属病院・届出診察医  
研究者番号: 90553719

### (2) 研究分担者

近藤健二 (KONDO, Kenji)  
東京大学医学部附属病院・講師  
研究者番号: 40334370

鈴川佳吾 (SUZUKAWA, Keigo)  
東京大学医学部附属病院・助教  
研究者番号: 50447398

鈴川真穂 (SUZUKAWA, Maho)  
帝京大学内科  
研究者番号: 20453699

牛尾宗貴 (USHIO, Munetaka)  
東京大学医学部附属病院・助教  
研究者番号: 70361483

金谷佳織 (KANAYA, Kaori)  
東京大学医学部附属病院・助教  
研究者番号: 90456129

山岨達也 (YAMASOBA, Tatsuya)  
東京大学医学部附属病院・教授  
研究者番号: 60251302

### (3) 連携研究者

大田健 (OOTA, Ken)  
帝京大学内科・教授  
研究者番号: 30160500