

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 8 日現在

機関番号：13301

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2012～2014

課題番号：24791760

研究課題名(和文) IgG4関連疾患における耳鼻咽喉科領域からの病態解析アプローチ

研究課題名(英文) Clinical and pathological analysis of the sinonasal involvement in IgG4-related disease

研究代表者

中西 清香 (Nakanishi, Sayaka)

金沢大学・大学病院・医員

研究者番号：40532180

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：今回我々は、IgG4関連疾患患者における耳鼻咽喉科領域の新たな臨床像、嗅覚障害の全貌を明らかにすること、またその背景因子について検討すること、さらにモデルマウスにおいてその実態を検討することを目的として研究を行った。IgG4関連疾患患者に嗅覚検査を施行したところ一般的な成人に対し、非常に高い割合で嗅覚障害を認めた。その背景因子については、アレルギー性鼻炎、副鼻腔炎、病変の多寡にはよらなかった。また、モデルマウスにおいても嗅覚障害が発現していることを行動実験によって証明した。マウスの嗅上皮は特異的な変化は見られず、ターンオーバーの障害が原因と考えられた。今後は上流の調節機構の解明が必要である。

研究成果の概要(英文)：IgG4-related disease (IgG4-RD) is a newly recognized systemic disease. However, little is known about the sinonasal manifestations. This study examined the prevalence of and etiology of olfactory impairment in patients with IgG4-RD by analyzing its clinical features. We also examined the olfactory function of IgG4-RD model mice to investigate the mechanisms underlying olfactory dysfunction. About half of the patients with IgG4-RD presented with moderate to severe olfactory dysfunction. Olfactory dysfunction is a potentially important manifestation of this disease. We examined the IgG4-RD model mice to investigate the mechanisms underlying olfactory dysfunction. Olfactory behavioral testing revealed that the model mice showed mild to moderate olfactory dysfunction. Histological analysis showed that there was no typical pathological finding of IgG4-RD in the olfactory epithelium. The function of newly differentiated and mature olfactory nerve cells were both impaired.

研究分野：鼻科学

キーワード：IgG4関連疾患 嗅覚障害 モデルマウス

### 1. 研究開始当初の背景

IgG4 関連疾患は近年注目されている新しい概念の疾患である。血中 IgG4 高値、組織中の IgG4/IgG 形質細胞浸潤などを特徴とし、ミクリッツ病、キョットナー腫瘍(慢性硬化性顎下腺炎)、自己免疫性膵炎、間質性肺炎、後腹膜線維症、間質性腎炎、前立腺炎などの多岐にわたる全身疾患と関連する。これらの疾患のなかには、同時に鼻副鼻腔炎の所見を呈するもの、嗅覚障害を訴えるもの、アレルギー性鼻炎を随伴する症例など鼻副鼻腔領域との関連が報告されはじめている。申請者らの施設においても、鼻副鼻腔疾患と嗅覚の臨床・基礎研究に携わる中で、IgG4 関連疾患患者の嗅覚・鼻腔通気度、副鼻腔画像評価を通じて、IgG4 関連疾患と鼻副鼻腔病変の関連を客観的に評価した。その結果、IgG4 関連疾患において嗅覚障害が多いことを発見した。

### 2. 研究の目的

IgG4 関連疾患は耳鼻咽喉科領域では特に唾液腺疾患との密接な関連が注目されている全身性疾患であるが、その病因や発症メカニズムは未解明の状態である。そこで本研究においては

(1) IgG4 関連疾患患者における耳鼻咽喉科領域の新たな臨床像、嗅覚障害の全貌を明らかにすること。またその背景因子について検討すること

(2) IgG4 関連疾患モデルマウスにおいて、嗅覚障害が存在するかを確認すること、その発症頻度を調べること。また嗅粘膜組織を検討することにより嗅覚障害の原因を明らかにすること

を目的とした。

### 3. 研究の方法

(1) IgG4 関連疾患患者において嗅覚障害の有無を検討した。基準嗅力検査、静脈性嗅覚検査を用いて判定した。

(2) 嗅覚障害の背景因子として、嗅覚障害のある群とない群において、年齢・総 IgE 値・血清 IgG4 値・副鼻腔炎の程度・他臓器病変の程度について比較検討した。さらに下鼻甲介粘膜生検を行った。

(3) IgG4-RD モデルマウス (LATY136F mice) は T 細胞活性化リンカーの 136 番目のチロシンがフェニルアラニンに変異し、Th2 優位の免疫応答、リンパ増殖性疾患を来し、IgG1 (ヒト IgG4 に相当) の増加を認めるマウスである。唾液腺、腎臓、肺、肝臓で炎症と線維化をおこし、ステロイド投与で病変の縮小を認めることが特徴である。このモデルマウスを用いて、嗅覚行動実験と組織学的検討を行った。組織学的検討については、嗅上皮の変化を HE 染色で形態学的に分析し、嗅神経細胞のマーカーである OMP と幼弱な神経細胞のマーカーである GAP43 について免疫染色を行った。

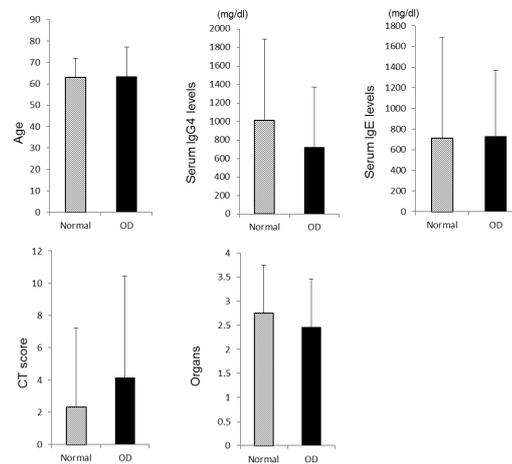
### 4. 研究成果

#### (1)

IgG4 関連疾患患者 25 名に嗅覚検査を施行したところ、55%に中等度以上の嗅覚障害を認めた。これは一般的な成人の嗅覚障害の割合が 3.8%という今までの研究報告を考慮すると非常に高い割合といえる。

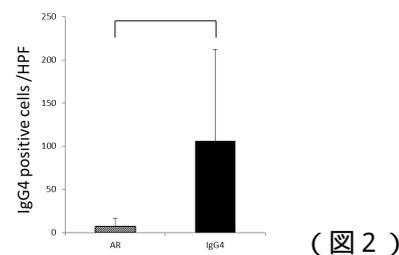
#### (2)

嗅覚障害の背景因子として、中等度嗅覚低下以上の群とそれ以外の群において、年齢・総 IgE 値・血清 IgG4 値・副鼻腔炎の程度・他臓器病変の程度について比較検討した。(図 1)どの項目においても有意差はみられず、アレルギー性鼻炎、副鼻腔炎、病変の多寡にはよらないことがわかった。群間の年齢の差はみられなかった。



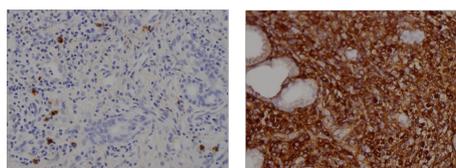
(図 1)

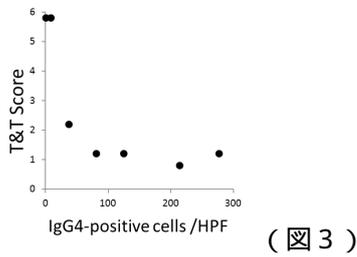
下鼻甲介粘膜における IgG4 陽性細胞数をアレルギー性鼻炎患者の下鼻甲介粘膜と比較したところ、有意に IgG4 関連疾患患者の下鼻甲介内での発現が多かった。(図 2)



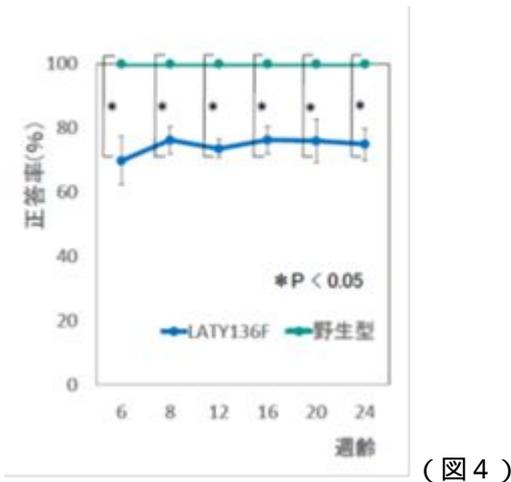
(図 2)

ただし、その嗅覚低下の程度と下鼻甲介内の IgG4 陽性細胞発現数の統計分析をおこなったところ、関連が見られなかった。(図 3) 陽性細胞は少ないものの嗅覚障害が高度な例(組織像下左)や様星細胞は多いものの嗅覚障害を認めない例(組織像下右)を認めた

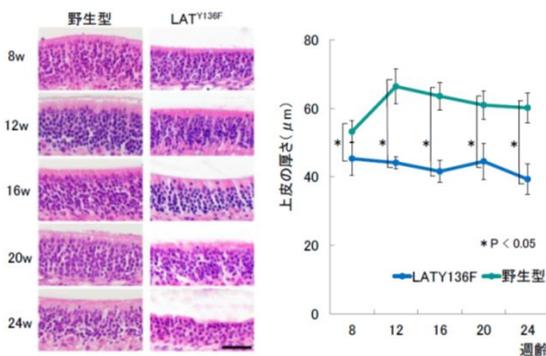




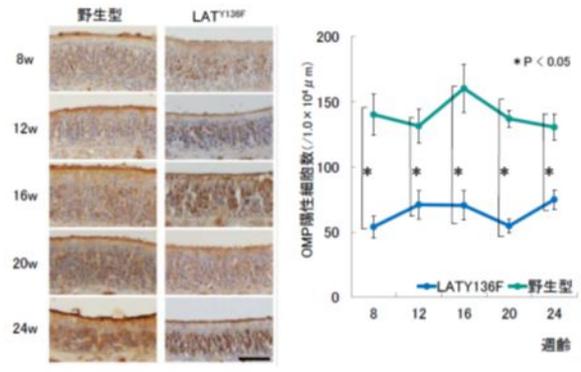
(3) モデルマウスの嗅行動実験については、ナラマイシンの忌避行動を用いた。野生型が100%の正解率であったのに対し、モデルマウスにおいては18%の個体において正答率100%を認めるのみであった。どの週数においても、野生型とモデルマウスでは正答数には有意差を認めた。(図4)



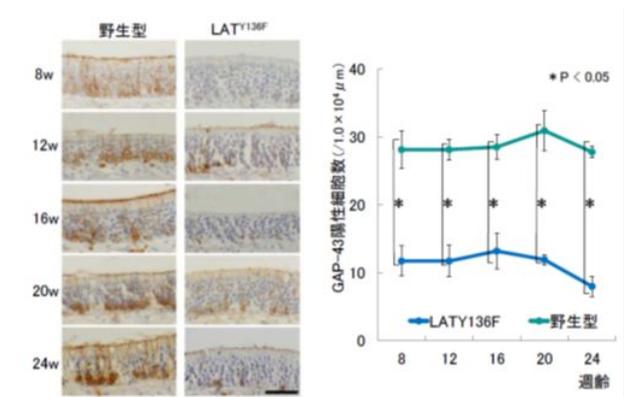
野生型とモデルマウスの嗅上皮を組織学的に検討した。HE染色にて検討したところ、モデルマウスでは野生型に比し、嗅上皮の厚さが薄く、層が疎となり乱れている様子が見られた。しかし、IgG4関連疾患に特異的な変化である組織の線維化・硬化およびリンパ球と形質細胞浸潤は認めず、非特異的な嗅上皮の変化のみであった。(図5)



嗅神経細胞のマーカーであるOMPを用いて免疫染色を施行したところ、モデルマウスではすべての週数において野生型より陽性細胞の減少を認めた。(図6)



幼弱な神経細胞のマーカーであるGAP-43を用いて免疫染色を施行したところ、モデルマウスではすべての週数において野生型より陽性細胞の減少を認めた。(図7)



以上の結果より、モデルマウスにおいても嗅覚障害が発現していることが証明された。その嗅覚障害の原因として嗅上皮の検討をおこなったが、IgG4関連疾患に特異的な変化はみられず、ターンオーバーが障害されているのみと考えられた。今後の展望としては人での嗅上皮の検討を行うこと、ターンオーバー障害の上流の原因について検索し、IgG4関連疾患における嗅覚障害のメカニズムに迫っていきたいと考えている。

## 5. 主な発表論文等

〔学会発表〕(計 3件)

兼田美紗子 中西清香 IgG4 関連疾患における嗅覚障害の検討  
第116回日本耳鼻咽喉科学会総会 2015年5月21日 東京国際フォーラム(東京都)

中西清香 慢性硬化性顎下腺炎とIgG4関連疾患の病態像に関する考察～EBVとの関連について～ 第31回日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会 2013年2月8日 倉敷市芸文館(岡山県倉敷市)

中西清香 IgG4 関連疾患における嗅覚障害の検討

第 51 回日本鼻科学会総会 2012 年 9 月 28 日  
幕張メッセ（千葉県千葉市）

6 . 研究組織

(1) 研究代表者

中西 清香 (NAKANISHI, Sayaka)  
金沢大学・大学病院・医員  
研究者番号 4 0 5 3 2 1 8 0

(2) 研究協力者

兼田美紗子 (KANEDA, Misako)