The expression of thymic stromal lymphopoietin in patients and animal models with eosinophilic otitis media

(好酸球性中耳炎の症例とモデル動物におけるTSLPの発現)

【背景】好酸球性中耳炎は、粘稠で好酸球浸調が優位な中耳貯留液を特徴とする難治性の中耳炎であり、喘息や鼻茸の合併例が多いことからも、その病態にTh2型免疫応答が強く関連することが示唆されている。

近年、TSLP（Thymic Stromal Lymphopoietin）などの上皮由来サイトカインが、気管支喘息、アトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎などのアレルギー疾患においてTh2型応答を誘導することが明らかとされている。しかし、好酸球性中耳炎にTSLPがどのように関与するかについては、未だに明らかにされていない。そこで本研究では、好酸球性中耳炎の症例と、我々が作成している動物モデルを用いて、好酸球性中耳炎とTSLPの関連について、免疫組織学的および分子生物学的に検討を行った。

【対象と方法】好酸球性中耳炎の6症例（外来5例、手術1例）の中耳粘膜におけるTSLPの局在について免疫組織学的に検討した。

好酸球性中耳炎モデル動物は、Hartley系モルモットを用い、卵白アルブミン（OVA）の腹腔内投与により全身感作させた後、OVAの点鼻により気道感作を行い、併せてOVAを経鼓膜的に中耳に1、2週間に渡り連日注入することにより作成した。モデル動物は、OVAの最終鼓室注入日に両側頭骨を摘出しホルマリン固定を行い、脱灰後に鼓室を中心としたパラフィン切片を作成した。切片は抗TSLP抗体を用いて免疫染色を施行し、OVA投与期間による染色性について比較検討した。

また、同様に作成したモデル動物の両側頭骨を摘出した後、直ちに中耳粘膜を採取して、RT-PCRによってTSLPのmRNAを定量的に評価した。

【結果】
・好酸球性中耳炎の6症例では、1症例で耳管周囲の粘膜上皮にTSLP陽性細胞が確認され、3症例で中耳粘膜の炎症性細胞の一部にTSLP陽性反応が認められた。
・モデル動物では、OVA投与1週間から中耳粘膜上皮の一部でTSLP陽性細胞が確認され、OVA投与2週間で陽性細胞が増加する傾向が認められた。
・部位の比較では、耳管上皮でTSLPの染色性が強く、耳管咽頭口から離れるに従って染色性が低下していた。
・RT-PCRでは、コントロールに比しOVA投与1週、2週のいずれも、mRNAの増加が認められた。
【考察】
TSLPは、種々のアレルギー性疾患においてTh2型免疫応答の起点となることが明らかとされている。今回の研究では、好酸球性中耳炎症例においてTSLPの免疫反応が中耳粘膜の炎症細胞と耳管周囲の上皮細胞で認められた。さらに、動物モデルを用いた実験により、分子生物学的および免疫組織学的にもTSLPの発現が示唆された。この結果により、好酸球性中耳炎の病態形成においてTSLPが重要な役割を果たすことが示唆された。

これまでに、我々が行ってきた動物モデルの検討では、中耳粘膜の好酸球浸潤に関して、OVA投与1週ではコントロールに比し差は認められず、2週投与の時点で有意な増加が認められている。本研究では、OVA投与1週の時点でTSLPの免疫反応およびmRNA発現が検出されており、TSLP産生が起点となり中耳の好酸球性炎症を惹起することが示唆された。

現時点では、好酸球性中耳炎の治療には種々の抗アレルギー薬を組み合わせて使用しているが、TSLPは好酸球性中耳炎治療における新しい標的として、今後の展開が期待できるものと思われる。