

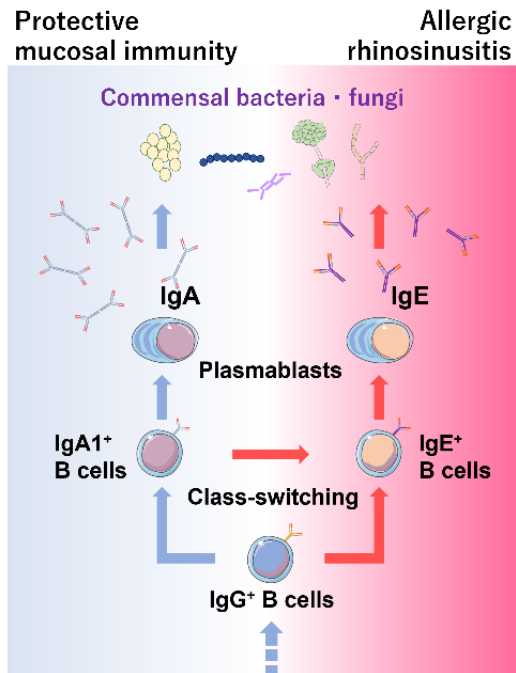
Local production of broadly cross-reactive IgE against multiple fungal cell wall polysaccharides in patients with allergic fungal rhinosinusitis

Allergy. 2022 Oct;77(10):3147-3151. doi: 10.1111/all.15413. Epub 2022 Jun 27.

Soichiro Haruna*, Kazuya Takeda*, Marwa Ali El-Hussien, Yohei Maeda, Masaki Hayama, Takashi Shikina, Katsumi Doi, Hidenori Inohara, Hitoshi Kikutani, Shuhei Sakakibara

*These authors contributed equally to this work.

Allergic fungal rhinosinusitis (AFRS) is a subset of chronic rhinosinusitis characterized by fungal allergy. It has been shown that serum IgE of AFRS patients often exhibit broad reactivity to multiple fungi. However, the nature of anti-fungal broad reactivity remains unclear due to a lack of studies on patient-derived IgE antibodies at the clonal level. It is also unknown how nasal allergic responses contribute to serum IgE antibodies of AFRS patients. To address these questions, we generated monoclonal antibodies (mAbs) from IgE-secreting plasmablasts in the nasal polyps of patients with AFRS and characterized their antigen reactivity.



Representative mAbs originating from nasal polyp-residing IgE-producing cells turned out to be reactive to cell wall polysaccharides (CWPS) derived from different fungal genera including *Alternaria alternata*, *Aspergillus fumigatus* and *Candida albicans*. However, these clones did not show significant binding to major fungal allergens. These results suggested that fungal CWPS is the major target of anti-fungal IgE in nasal mucosa of AFRS patients. Interestingly, AFRS patients showed higher serum IgE titers against major fungal allergens than CWPS compared to healthy individuals. Thus, anti-fungal IgE antibodies in the nasal mucosa and sera appear to be generated from distinct responses in AFRS patients.

Allergies are caused by immune reaction to non-harmful substances such as pollens and foods. Nonetheless, we have previously reported that local IgE in the nasal polyps of patients with eosinophilic chronic rhinosinusitis targets surface determinants of nasal resident bacteria. Extensive class switching from IgG and IgA1 to IgE was also observed in the allergic nasal mucosa. Together with the current study, the local IgE production in allergic nasal mucosa might be initiated by a protective antibody response against local infections.

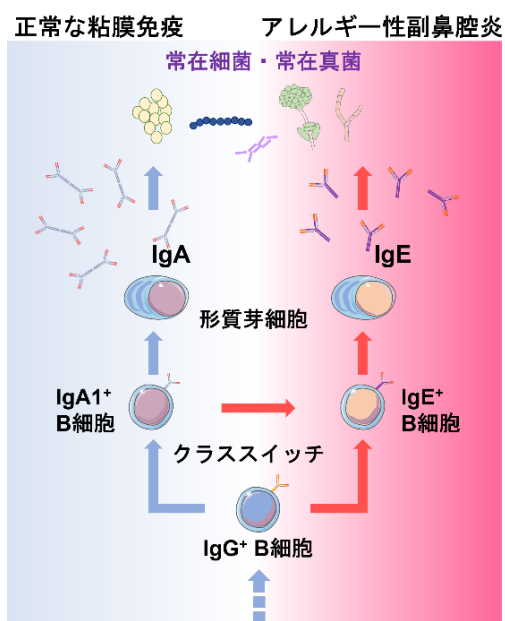
Local production of broadly cross-reactive IgE against multiple fungal cell wall polysaccharides in patients with allergic fungal rhinosinusitis

Allergy. 2022 Oct;77(10):3147-3151. doi: 10.1111/all.15413. Epub 2022 Jun 27.

Soichiro Haruna*, Kazuya Takeda*, Marwa Ali El-Hussien, Yohei Maeda, Masaki Hayama, Takashi Shikina, Katsumi Doi, Hidenori Inohara, Hitoshi Kikutani, Shuhei Sakakibara

*These authors contributed equally to this work.

アレルギー性真菌性鼻副鼻腔炎（AFRS）は、真菌アレルギーを特徴とする慢性鼻副鼻腔炎である。これまでの報告から、AFRS患者の血清IgEは、複数の真菌に対して広域な反応性を示すことが明らかとなっている。しかし、クローンレベルでのIgE抗体の性状解析はなされておらず、その広域な反応性の正体は不明なままであった。また、鼻腔粘膜局所でのアレルギー反応がAFRS患者の血清IgEの反応性にどのように寄与しているかについても明らかにされていない。これらの疑問を明らかにする目的で、我々は鼻ポリープ由来のIgE陽性形質芽細胞からモノクローナル抗体（mAbs）を作製し、それらの性状を調べた。



鼻ポリープ由来のIgE陽性細胞から作製した主なmAbsは、*Alternaria alternata*や*Aspergillus fumigatus*、*Candida albicans*など、属の異なる真菌由来の細胞壁多糖類（CWPS）に広く反応することがわかった。しかし、これらのクローンは、主要真菌アレルゲンには反応性を持たず、これらの結果から、AFRS患者の鼻粘膜における抗真菌IgEの主な標的が真菌CWPSであることが明らかとなった。興味深いことに、血清では、AFRS患者は健常者と比較して、主要真菌アレルゲンに対するIgE力価は高いが、真菌CWPSに対するIgE力価の上昇は認められなかった。このことから、AFRS患者において、鼻粘膜および血清中の抗真菌IgE抗体は、各々異なる反応から生成されていると考えられた。

一般に、アレルギーは、花粉や食物など、人体にとって無害な物質に対する免疫反応と定義される。しかし、我々は、これまでに、AFRSと同様のアレルギー性慢性副鼻腔炎である好酸球性副鼻腔炎患者の鼻ポリープ中のIgEが、鼻腔常在細菌の表面抗原を標的としていることを見出している。また、それらの患者の鼻粘膜において、IgGやIgA1からIgEへのクラススイッチが起こっていた。今回の研究結果と合わせて考えると、アレルギー性副鼻腔炎は、鼻粘膜における防御性免疫応答によって誘起されるのかもしれない。