

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業
IgG4 関連疾患の診断基準並びに治療指針の確立を目指した研究
分担研究報告書

IgG4 関連疾患におけるサイトカイン産生細胞に関する研究

研究分担者 吉野 正 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 病理学 教授
研究協力者 佐藤康晴 岡山大学大学院保健学研究科 病態情報科学 准教授

研究要旨: IgG4 関連疾患の病変部において Th2 および Treg サイトカインの発現が亢進している事が知られており、病態形成機序に重要な役割を果たしていると考えられている。これらサイトカインが、リンパ球や形質細胞の浸潤、IgG4 産生、線維化、好酸球浸潤、高 IgE 血症などの特徴的な所見を形成していると推測されている。従来は T 細胞自体がこれらのサイトカインを産生していると考えられていたが、近年では様々な細胞がサイトカインを産生する候補として挙げられている。我々の研究において、これらサイトカインがマスト細胞によって産生されている可能性が示唆された。

A. 研究目的

IgG4 関連疾患の病変部では IL-4 や IL-13 といった Th2 系サイトカインと IL-10 や TGFbeta といった Treg 系サイトカインが発現亢進していることが知られている。これらサイトカインは T 細胞から産生されていると考えられているが、T 細胞のみがこれらサイトカインを産生しているとするには説明がつかない現象が多々ある。さらには、現時点において T 細胞がこれらサイトカインを産生していると明らかにした報告は見受けられない。そこでサイトカイン産生細胞を同定する目的で解析を行った。

B. 研究方法

IgG4 関連顎下腺炎を対象とし、そのコントロール群として唾石症および口腔癌等で廓清された正常顎下腺をもちいた。これらのサンプルを免疫染色、パラフィン材料から RNA を抽出し RT-PCR にて既述の Th2 および Treg 系サイトカインの定量およびコントロール群との比較検討をおこなった。

今回の研究で用いたサンプルは、すべて病理検査用に採取され診断後の残余検体をもちいた。加えて岡山大学倫理審査委員会にて審査、承認後に研究を開始した。

C. 研究結果

IgG4 関連顎下腺炎においては、IL-4, IL-10, IL-13 および TGFbeta の各種サイトカイン陽性細胞がコントロール群に比して統計学的に有意に増加していた。また、RT-PCR による各種サイトカインの mRNA の定量を行ったところ、免疫染色結果と同様に有意差をもってコントロール群よりも高い傾向にあった。

免疫蛍光二重染色において、いずれのサイトカイン陽性細胞も c-kit に陽性を示しており、マスト細胞が産生していると考えられた。

今回の研究では意義は明らかにすることは出来なかったが、IgG4 関連顎下腺炎において、これまでの報告と同様に統計学的に有意に Treg 細胞の増加が認められた。

D. 考察

マスト細胞は従来 1 型アレルギーに関与することで有名であり、IgE と結合する事でヒスタミンを放出する事がよく知られているが、近年では各種のサイトカインを産生する役割も広く知られるようになり、幅広い免疫反応の経路で重要な役割を果たしていると考えられている。我々の検討では、IgG4 関連疾患の病態形成機序において重要と考えられる IL-4, IL-10,

IL-13, TGF β 1 といった Th2 あるいは Treg 系サイトカインの産生をマスト細胞が行っている可能性が示唆された。主に IgG4 関連疾患の罹患者に花粉症、喘息あるいはアトピーなどのアレルギー疾患の多い事や高 IgE 血症が多い事がこれまで知られており、これらのアレルギー反応や高 IgE 血症がマスト細胞の Th2 あるいは Treg 系サイトカイン産生を亢進させる原因となる可能性が考えられる。興味深い事に IgG4 関連疾患で IgE の免疫染色を行うとマスト細胞の細胞膜のみでなく細胞質にも陽性に見えるような強陽性細胞が多く見られる事が分かり、これはコントロール群では全く見られない現象であった。これは IgG4 関連疾患においてマスト細胞が IgE を介する過剰な刺激を受けている可能性を示唆する結果と考えられる。IgG4 関連疾患とアレルギー反応の関連性については現在 controversial な状態であるが、少なくとも今回の結果ではマスト細胞がこれらのアレルギー反応とサイトカイン産生を繋ぐ役割を果たしている可能性が示唆された。

E. 結論

今回の研究において、IgG4 関連疾患の病態形成に重要とされている Th2 あるいは Treg 系サイトカイン産生にマスト細胞が大きく関与している可能性が強く示唆された。今後は T 細胞とマスト細胞の関連性やアレルギーを引き起こす抗原の関与、T 細胞自体のサイトカイン産生について検討する必要があると考える。

F. 健康危険情報

特記すべきものなし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Takeuchi M, Sato Y, Ohno K, Tanaka S, Takata K, Gion Y, Orita Y, Ito T, Tachibana T, Yoshino T. T helper 2 and regulatory T cell cytokine production by mast cells: A key factor in the pathogenesis of IgG4-related disease. *Mod Pathol* 2014; 27(8): 1126-1136.

2. Takeuchi M, Ohno K, Takata K, Gion Y, Tachibana T, Orita Y, Yoshino T, Sato Y. Interleukin 13-positive mast cells are increased in immunoglobulin G4-related sialadenitis. *Sci Rep* 2015; 5: 7696.
3. Takeuchi M, Sato Y, Yasui H, Ozawa H, Ohno K, Takata K, Gion Y, Orita Y, Tachibana T, Itoh T, Asano N, Nakamura S, Swerdlow SH, Yoshino T. Epstein-Barr virus-infected cells in IgG4-related lymphadenopathy with comparison to extranodal IgG4-related disease. *Am J Surg Pathol*. 2014; 38(7): 946-955.

2. 学会発表

1. 佐藤康晴、吉野 正. IgG4 関連疾患 vs リンパ増殖性疾患. 第 103 回日本病理学会総会コンパニオンミーティング. 平成 26 年 4 月 24 日~26 日. 於・広島
2. 竹内真衣、佐藤康晴、吉野 正. IgG4 関連疾患：病態形成メカニズム解明へのアプローチ. 第 103 回日本病理学会総会コンパニオンミーティング. 平成 26 年 4 月 24 日~26 日. 於・広島
3. 大野京太郎、佐藤康晴、吉野 正. IgG4 関連疾患は発がんリスクになり得るか？ 第 103 回日本病理学会総会コンパニオンミーティング. 平成 26 年 4 月 24 日~26 日. 於・広島
4. 竹内真衣、佐藤康晴、安井 寛、小沢広明、大野京太郎、高田尚良、浅野直子、中村栄男、吉野 正. IgG4 関連疾患における Epstein-Barr virus (EBV) の再活性化についての検討. 第 103 回日本病理学会総会. 平成 26 年 4 月 24 日~26 日. 於・広島
5. 明井孝弘、佐藤康晴、大野京太郎、竹内真衣、吉野 正. IgG4 関連疾患リンパ節症におけるサイトカイン陽性細胞の分布. 第 103 回日本病理学会総会. 平成 26 年 4 月 24 日~26 日. 於・広島

**H. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む)**

1. 特許取得

特記すべきものなし

2. 実用新案登録

特記すべきものなし

3. その他

特記すべきものなし