

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

平成 28 年度 分担研究報告書

IgG4 関連疾患における APRIL の解析

研究分担者 氏名 川野充弘 所属施設 金沢大学附属病院 役職 講師
研究協力者 氏名 水島伊知郎 所属施設 金沢大学附属病院 役職 特任助教
研究協力者 氏名 山田和徳 所属施設 金沢大学附属病院 役職 特任准教授

研究要旨: IgG4 関連疾患における病変組織への IgG4 陽性形質細胞浸潤の機序は明らかとなっておらず、我々は B 細胞及び形質細胞の生存に関与する分子である A proliferation-inducing ligand (APRIL)に着目した。これまでの検討では、IgG4 関連疾患の臓器病変において、主に CD163 陽性 M2 マクロファージにより産生される APRIL 高発現を明らかにした。また、ステロイド治療前後の組織を用いた評価にてステロイド治療後に病変自体の改善とともに APRIL 産生細胞数の有意な減少、可溶性 APRIL 発現の減少がみられ、病変局所の浸潤 M2 マクロファージにより産生される APRIL が IgG4 関連疾患の病態形成に関与していることが示唆された。今回の検討では、APRIL と相同性を有する B cell activating factor (BAFF)についての役割について検討した。腎臓、唾液腺病変において、BAFF に対する抗体を用いた免疫染色により BAFF 高発現を認めた。また、各細胞表面マーカーとの二重染色により、二重陽性細胞はマクロファージのみならず B 細胞や T 細胞にもみられ、APRIL 産生細胞との差異がみられた。さらに、ステロイド治療前後の腎組織を用いて BAFF 発現の変化の評価を行い、治療後に発現低下傾向はみられたが、APRIL と比較し相当の発現が残存していた。以上の結果より、病変局所に高発現する BAFF による IgG4 関連疾患の病態への関与も示唆されたが、APRIL と BAFF の果たす役割は異なることが示唆された。

A . 研究目的

IgG4 関連疾患患者の臓器病変組織を用いて、IgG4 関連疾患における A proliferation-inducing ligand (APRIL)、B cell activating factor (BAFF)の役割について検討する。

B . 研究方法

金沢大学附属病院で診療を受けた IgG4 関連腎臓病患者 11 例の腎生検組織、また IgG4 関連唾液腺炎患者 7 例の唾液腺組織を用いて、抗 BAFF 抗体を用いた免疫染色により BAFF 発現を評価した。また、各細胞表面マーカーとの二重染色により BAFF 産生細胞について検討し、さらに、ステロイド治療前後の腎組織を用いて BAFF 発現の変化を評価した。

(倫理面への配慮)

個人情報保護の観点から、患者情報・臨床情報は匿名化し、厳重に管理した。

C . 研究結果

IgG4 関連腎臓病の腎組織、IgG4 関連唾液腺炎の唾液腺組織の免疫染色において、BAFF 産生細胞の顕著な浸潤を認めた。腎組織、唾液腺組織における二重染色により、二重陽性細胞は CD68 陽性マクロファージ、CD163 陽性 M2 マクロファージに加え、CD4・CD8 陽性 T 細胞、CD20 陽性 B 細胞にもみられた。ステロイド治療前後の腎組織の評価から、ステロイド治療後に BAFF 産生細胞の減少傾向を認めたが、治療後も相当の発現の残存がみられた。

D . 考察

APRILはこれまでにB細胞及び形質細胞の生存に関与する分子であることが明らかにされている。

これまでの検討で、APRILがIgG4関連疾患の病変部位に高発現し、その主な産生細胞はM2マクロファージであり、さらに、ステロイド治療による臨床的な改善、また病変部の形質細胞を含む炎症細胞浸潤の消退とともに病変局所のAPRIL発現も顕著に減少していることが確認された。

今回の検討では、APRILと相同性を有するBAFFのIgG4関連疾患の病態への関与について検討した。APRILと同様に、病変部位でのBAFF高発現が明らかになったが、二重免疫染色の結果からはその産生細胞は複数の細胞種にわたることが示唆された。さらに、ステロイド治療による臨床的な改善、また病変部のIgG4陽性形質細胞を含む炎症細胞浸潤の消退にもかかわらず、病変局所のBAFF発現は残存しており、APRILとの差異が示唆された。

以上より、BAFFのIgG4関連疾患の病態への関与は、APRILのそれとは異なり、病変部位における形質細胞の集簇、また形質細胞の生存を促すことによる病変局所でのIgG4やIgE産生亢進に関してはAPRILの関与が強い可能性が推察された。

E . 結論

IgG4関連疾患における病変局所の形質細胞の集簇、また形質細胞の生存を促すことによるIgG4やIgE産生亢進には、BAFFよりもAPRILがより関与していることが示唆された。

F . 研究発表

1. 論文発表
論文執筆中

2. 学会発表

- 1) Takahiro Kawakami, Kazunori Yamada, Ichiro Mizushima, Hiroshi Fujii, Kiyooki Ito, Shozo Izui, Bertrand Huard, and Mitsuhiro Kawano. Abundant APRIL-Producing Macrophages in IgG4-related Kidney Disease. ASN

2012. San Diego. October 30-November 4, 2012.

G . 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし