

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
総合研究報告書（分担研究）

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)、B cell activating factor (BAFF)に着目した。今回の検討では、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 APRIL、BAFF の役割について検討した。腎臓、唾液腺病変において、可溶性・膜型 APRIL に対する抗体を用いた免疫染色により APRIL 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、CD163 陽性 M2 マクロファージが主な APRIL 産生細胞であることが確認された。さらに、ステロイド治療前後の腎組織を用いて APRIL 発現の変化を評価し、ステロイド治療後に APRIL 産生細胞数の有意な減少(29.3 /hpf vs 8.4 /hpf, P=0.028)、可溶性 APRIL 発現の減少がみられた。一方、BAFF については、同様に腎臓、唾液腺病変の免疫染色において BAFF 高発現を認めた。しかし、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た BAFF 発現の評価では、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、病変局所の浸潤 M2 マクロファージにより産生される APRIL が病変局所の形質細胞の集簇・生存、IgG4 や IgE 産生亢進という特徴的な病像形成により強く関与してい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、間質性腎炎合併 Sjögren 症候群患者 3 例の腎生検組織、また IgG4 関連唾液腺炎患者 7 例、唾石症患者 3 例の唾液腺組織を用いて、可溶性・膜型 APRIL に対する抗体、抗 BAFF 抗体を用いた免疫染色により APRIL、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 APRIL、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 APRIL、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

腎組織の免疫染色において、IgG4 関連腎臓病は Sjögren 症候群の間質性腎炎と比較し、浸潤する APRIL 産生細胞数が有意に多く(34.4 /hpf vs 9.1 /hpf, P=0.016)、また可溶性 APRIL の発現も増加していた。また、唾液腺組織においても IgG4 関連唾液腺炎は唾石症と比較し、浸潤する APRIL 産生細胞数が有意に多かった(68.6 /hpf vs 3.3 /hpf, P=0.017)。腎組織、唾液腺

組織において、二重染色により CD163 陽性 M2 マクロファージが主な APRIL 産生細胞であり、T 細胞、B 細胞、形質細胞は APRIL を産生していないことが確認された。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 APRIL 産生細胞数の有意な減少(29.3 /hpf vs 8.4 /hpf, P=0.028)、可溶性 APRIL 発現の減少がみられた。

一方で、IgG4 関連腎臓病の腎組織、IgG4 関連唾液腺炎の唾液腺組織の抗 BAFF 抗体による免疫染色において、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 発現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。

今回の検討により、APRIL が IgG4 関連疾患の病変部位に高発現していることが明らかになり、その主な産生細胞として M2 マクロファージが同定された。さらに、ステロイド治療により臨床的な改善、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 発現も有意に減少していることが示唆された。

さらに、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、IgG4 関連疾患の病変部位における形質細胞の集簇に関して、M2 マクロファージが主に産生する APRIL が病変

部位の形質細胞の生存を促し、病変局所での IgG4 や IgE 産生亢進に寄与し、特徴的な臨床像の形成に関与していることが推察された。

E . 結論

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。

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