

## IgG4 関連疾患の治療指針確立のためのリンパ球サブセットの解析

研究分担者 氏名 田中良哉 所属先 産業医科大学医学部第一内科 教授  
研究協力者 氏名 久保智史 所属先 産業医科大学医学部第一内科 助教  
研究協力者 氏名 中山田真吾 所属先 産業医科大学医学部第一内科 講師

研究要旨: IgG4 関連疾患における免疫系ネットワークがどのように病態に関連するかを検討するため、患者末梢血の免疫フェノタイピングを実施した。IgG4 関連疾患では Treg および Tfh 細胞の増加と Plasmablast の著明な上昇が認められ、末梢血中の Tfh 細胞の増多は組織 Tfh 細胞の浸潤の程度を反映していた。以上より Tfh 細胞が Plasmablast の分化誘導と臓器障害の進展を反映することが示唆された。

### A. 研究目的

IgG4 関連疾患は IgG4 産生性形質細胞と線維化による多臓器障害を特徴とするが、免疫系ネットワークがどのように病態に関連するかは不明である。IgG4RD における免疫異常の解明は、未だに疾患特異的な治療法が存在しない本疾患に対する新規治療法の探求に貢献できる。本研究では、T 細胞、B 細胞サブセットのバランス異常を介して IgG4 産生細胞への分化の偏向を誘導する過程を解明するとともに、治療による免疫フェノタイプの変化を解明し、疾患活動性や治療抵抗性に関わる細胞群を明らかにし、治療指針の確率を目指すとともに、病態に応じた precision medicine の実践を最終目標とする

### B. 研究方法

IgG4 関連疾患患者 (IgG4-RD; 16 名) および、性別・年齢をマッチした健常人 (HD; 26 名) より末梢血を採取し、NIH/FOCIS によるヒト免疫プロジェクト標準化プロトコールに準じた網羅的な末梢血免疫フェノタイピングを実施し、臨床病態および病理所見との関連性を検討した。なお、本研究は産業医科大学倫理委員会承認のもと施行された。

### C. 研究結果

IgG4RD 患者の末梢血免疫フェノタイプは、健常人と比較して、T 細胞のサブセットにおいて、制御性ヘルパー T 細胞 (Treg) および濾胞性ヘルパー T 細胞 (Tfh) の増加がみられた。また、B 細胞では Plasmablast の著明な上昇がみられた。これら免疫フェノタイプ同士の関連を検討したところ、Plasmablast と Tfh 細胞が正の相関を認めた。

臨床データに関しては血清 IgG が Plasmablast や Tfh 細胞と相関し、他の T 細胞サブセットとの関連は見られなかった。さらに、IgG4RD 患者を腺外症状を伴う症例と伴わない症例に分けると、免疫フェノタイプの中で Plasmablast、Tfh 細胞そして Memory Treg が腺外症状を伴う症例で増加していた。

組織における Tfh 細胞 (CD4<sup>+</sup>Bcl6<sup>+</sup>) を検討したところ、実際の病変局所における Tfh 細胞の浸潤が明らかとなり、末梢血中の Tfh 細胞の増多は病理における Tfh 細胞の浸潤の程度を反映していた。治療前後での検討では、ステロイド薬などの治療介入により、IgG4 の減少に加えて Th17 細胞、Tfh 細胞、Plasmablast の減少が認められた。

#### D. 考察

IgG4-RD 患者末梢血では、B 細胞の分化に関わる Tfh 細胞と形質芽細胞は相関しながら増加しており、臓器障害の進展を反映することが示された。さらに、IgG4-RD 患者の病変局所には、Tfh 細胞の浸潤が末梢血の割合と相関して検出され、Tfh 細胞-形質芽細胞軸の制御が IgG4-RD の新たな治療戦略へつながることが期待された。

#### E. 結論

患者末梢血における網羅的な免疫フェノタイプングは、Tfh 細胞、形質芽細胞、Treg 細胞の病態形成における重要性を明らかとした。Tfh 細胞/形質芽細胞の機能的連関を媒介する細胞内外のシグナル伝達異常が特定されることで、そのシグナル制御による新規治療法の開発が期待される。

#### F. 健康危険情報

該当せず

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Kubo S, Nakayamada s, Zhao J, Yoshikawa M, Miyazaki Y, Nawata A, Hirata S, Nakano K, Saito K, Tanaka Y. Correlation of T follicular helper cells and plasmablasts with the development of organ involvement in patients with IgG4-related disease. *Rheumatology*. 2017 [Epub ahead of print]

2. Tanaka Y, Kubo S, Iwata S et al. B cell phenotypes, signaling and their roles in secretion of antibodies in systemic lupus erythematosus. *Clin Immunol*. 2017 pii: S1521-6616(17)30537-5. [Epub ahead of print]

3. Kubo S, Nakayamada S, Yoshikawa M et al.

Peripheral immunophenotyping identifies three subgroups based on T cell heterogeneity in lupus patients. *Arthritis Rheumatol*. 2017; 69: 2029-2037.

4. Ishikawa Y, Miyagawa I, Nakano K, Satoh Y, Todoroki Y, Kubo s, Nawata A, Nakayamada S, Saito K, Tanaka Y. The occurrence of hypertrophic pachymeningitis with infiltration of IgG4-positive plasma cells and with different etiology: Report of three cases. *Mod Rheumatol Case Reports* (2017) 1, 43-48

5. Torimoto K, Okada Y, Kurozumi A, Narisawa M, Arao T, Tanaka Y. Features of Patients with Basedow's Disease and High Serum IgG4 Levels. *Internal Med* (2017) 56, 1009-1013

6. Nagayasu A, Kubo S, Nakano K, Nakayamada S, Iwata S, Miyagawa I, Fukuyo S, Saito K, Tanaka Y. IgG4-related pleuritis with elevated adenosine deaminase in pleural effusion: A case report. *Internal Med* (in press)

#### 2. 学会発表

1. 神田龍一郎、中野和久、河邊明男、名和田彩、岩田慈、福與俊介、久保智史、宮川一平、玉城泰太郎、中山田真吾、田中良哉. IgG4 関連疾患腎症(IgG4-RKD)の併存が疑われた好酸球性多発血管炎性肉芽腫症(EGPA)の1例. 九州リウマチ学会. 2017年9月(北九州)

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

##### 1. 特許取得

該当せず

##### 2. 実用新案登録

該当せず

##### 3. その他

該当せず