

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 産業医科大学医学部第一内科学 教授
研究協力者 氏名 久保智史 産業医科大学医学部第一内科学 助教
研究協力者 氏名 中山田真吾 産業医科大学医学部第一内科学 講師

研究要旨: IgG4 関連疾患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、形質芽細胞の上昇がみられ、臓器障害や血清学的異常と関連し病態への関与がみられた。一方、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症などの自己免疫疾患でもいくつかの類似した免疫フェノタイプを伴っていることも判明し、他疾患で使用されている薬剤の本疾患への応用の可能性を理論的に支持した。

A. 研究目的

IgG4 関連疾患(IgG4-RD)の病理所見は IgG4 産生性形質細胞の増多と花筵状の線維化を特徴とする。しかしながら本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は不明であり、IgG4-RD 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開発に貢献できるはずである。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。さらに臨床検査所見では類似点の多い好酸球性多発血管

炎性肉芽腫症(EGPA)や SLE でも同様に評価した。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 細胞では形質芽細胞の著明な上昇がみられた。この傾向はミクリッツ病に限っても同様であった。これら免疫フェノタイプ同士の関連を検討したところ、形質芽細胞と Tfh 細胞が正の相関を認めた。さらに、血清 IgG が 形質芽細胞や Tfh 細胞と相関し、形質芽細胞、Tfh 細胞そして Memory Treg が腺外症状を伴う症例でより増加していた。また末梢血中の Tfh 細胞の増多は、患者病理組織における Tfh 細胞 (CD4⁺Bcl6⁺) の浸潤の程度を反映していた。一方、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、形質芽細胞の減少が認められた。また、本疾患における形質芽細胞の上昇は EGPA や SLE とでも同等にみられ免疫フェノタイプの相同性がみられたが、クラススイッチ B 細胞の増多は

EGPA に比して IgG4-RD でより強く、SLE と同程度であった。

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、殊に、腺外症状を伴う症例でより増加したこと、組織でも増加していたことなどから、Tfh 細胞と形質芽細胞は本疾患の病態形成と臓器障害の進展を反映することが示された。また、Treg が腺外症状を伴う症例でより増加しており、腺外組織の線維化と関連するかもしれない。一方、EGPA や SLE でも形質芽細胞の増多を伴っており、他疾患での使用されている既存治療薬の本疾患への応用も期待される。また、Tfh 細胞-クラススイッチ B 細胞-形質芽細胞軸、および関連する細胞内外のシグナル伝達異常の制御が 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

IgG4 関連疾患患者末梢血では、Treg、Tfh 細胞、形質芽細胞の上昇がみられ、臓器障害や血清学的異常と関連し病態への関与が認められた。一方、SLE や EGPA などの免疫疾患でもいくつかの類似した免疫フェノタイプを有しており、他疾患で使用されている薬剤の本疾患への応用の可能性を理論的に支持した。

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, Tanaka Y. Immunophenotype involved in IgG4-related disease. Mod Rheumatol. 2018 (in press)
2. Umehara H, Okazaki K, Kawano M, Tanaka Y. The front line of research into immunoglobulin (Ig) G4-related disease - Do

autoantibodies cause IgG4-RD? Mod Rheumatol (in press)

3. Kubo S, Nakayamada S, Zhao J et al. Correlation of T follicular helper cells and plasmablasts with the development of organ involvement in patients with IgG4-related disease. Rheumatology (Oxford). 2018;57(3):514-524.

4. Nagayasu A, Kubo S, Nakano K, Nakayamada S, Iwata S, Miyagawa I, Saito K, Tanaka Y. IgG4-related pleuritis with elevated adenosine deaminase in pleural effusion: A case report. Internal Med (2018) 57, 2251-2257

5. Nakayamada S, Kubo S, Yoshikawa M et al. Differential effects of biological DMARDs on peripheral immune cell phenotypes in patients with rheumatoid arthritis. Rheumatology (Oxford). 2018;57(1):164-174.

6. Kubo S, Nakayamada S, Yoshikawa M et al. Peripheral immunophenotyping identifies three subgroups based on T cell heterogeneity in lupus patients. Arthritis Rheumatol. 2018; 69: 2029-2037.

7. Ma X, Nakayamada S, Kubo S, Sakata K, Yamagata K, Miyazaki Y, Yoshikawa M, Kitanaga Y, Zhang M, Tanaka Y. Expansion of T follicular helper-T helper 1 like cells through epigenetic regulation by signal transducer and activator of transcription factors. Ann Rheum Dis (2018) 77: 1354-1361

8. Wallace DJ, Furie RA, Tanaka Y, Kalunian KC, Mosca M, Petri MA, Dorner T, Cardiel MH, Bruce IN, Gomez E, Carmack T, DeLozier AM, Janes JM, Linnik MD, do Bono S, Silk ME, Hoffman RW. Baricitinib for Systemic Lupus Erythematosus: Results from a Phase 2, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. Lancet (2018) 392: 222-231

9. Zhang F, Bae S, Bass D, Chu M, Egginton s, Gordon D, Roth D, Zheng J, Tanaka Y. A pivotal

Phase III, randomised, placebo-controlled study of belimumab in patients with systemic lupus erythematosus located in China, Japan and South Korea. Ann Rheum Dis (2018) 77, 355-363

2. 実用新案登録
該当せず
3. その他
該当せず

2. 学会発表

1. 久保智史、中山田真吾、宮崎佑介、田中良哉. IgG4 関連疾患の病態形成における T 細胞と B 細胞の意義. 第 27 回日本シェーグレン症候群学会. 2018 年 9 月(北九州)
2. 久保智史、中山田真吾、井上嘉乃、田中良哉. IgG4 関連疾患の免疫フェノタイプと治療標的としてのフラクタルカイン. 第 27 回日本シェーグレン症候群学会. 2018 年 9 月(北九州)
3. 上野匡庸、中野和久、宮川一平、中山田真吾、岩田慈、福與俊介、久保智史、河邊明男、宮崎佑介、田中良哉. 鼻粘膜および副鼻腔病変を来した IgG4 関連疾患の 5 例. 第 27 回日本シェーグレン症候群学会. 2018 年 9 月(北九州)
4. 神田龍一郎、中野和久、久保智史、中山田真吾、岩田慈、花見健太郎、福與俊介、宮川一平、河邊明男、宮崎佑介、名和田彩、田中良哉. IgG4 関連腎症 (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. 第 27 回日本シェーグレン症候群学会. 2018 年 9 月(北九州)
5. 日下勝秀、中野和久、久保智史、中山田真吾、岩田慈、花見健太郎、福與俊介、宮川一平、河邊明男、宮崎佑介、田中 良哉. 無症候性 IgG4 関連胆嚢炎を伴った IgG4RD の 1 例. 第 56 回九州リウマチ学会. 2018 年 9 月(佐賀)
6. 久保智史、田中 良哉. IgG4 関連疾患では Tfh 細胞-形質芽細胞軸が臓器障害と関連する. 第 67 回日本アレルギー学会. 2018 年 6 月(千葉)

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