

IgG4 関連疾患における線維化バイオマーカーについて

研究協力者 氏名 折口智樹 所属先 長崎大学生命医科学域（保健学系） 役職 教授
共同研究者 氏名 川尻真也 所属先 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 役職 講師

研究要旨：

【目的】IgG4 関連疾患（IgG4RD）の病態と線維化バイオマーカー関連を検討した。【方法】IgG4RD 患者 72 例および健常人 20 例の治療前保存血清より GDF-15、MCP-1（CCL2）、TIMP-1、ヒアルロン酸（HA）、P3NP 濃度を ELISA 法にて測定した。また、肝線維化マーカー-ELF スコアを算出した。バイオマーカー血清濃度と臓器病変との関連を解析した。【結果】IgG4RD 患者は年齢 66 歳（中央値）血清 IgG4 濃度 457mg/dl（中央値）であった。全てのバイオマーカーは健常人より有意に高値であった。GDF-15、MCP-1、TIMP-1、HA、IgG4、sIL-2R、ELF スコアは各々で有意な正の相関を認めた。臓器病変のうち後腹膜線維症を有する症例において GDF-15、MCP-1、TIMP-1、HA は高値であった。【結論】GDF-15、MCP-1、TIMP-1、HA は IgG4RD 患者において線維化の程度を反映している可能性が示された。

共同研究者

川尻真也、川上純（長崎大学大学院先進予防医学共同専攻リウマチ・膠原病内科学）、川野充弘（金沢大学付属病院リウマチ・膠原病内科）、山本元久（札幌医科大学免疫・リウマチ内科学）

にて GDF-15、MCP-1（CCL20）、TIMP-1、HA、PIIINP を測定した。そして、TIMP-1、ヒアルロン酸、PIIINP より肝線維化マーカー-ELF スコアを算出した。さらに、バイオマーカーと各々の関連および IgG4RD 臓器病変との関連を解析した。

（倫理面への配慮）

検体採取に際しては患者より書面にて同意をいただき、検体の採取・利用については本学倫理委員会にて承認済みである。

A. 研究目的

IgG4 関連疾患（IgG4-RD）は、血清 IgG4 高値と罹患臓器への著明な IgG4 陽性形質細胞浸潤を特徴とする全身性疾患である。血清 IgG4 値は診断には有用であるが、必ずしも病態を反映しない。今回我々は、IgG4-RD の病態の一つの重要な要素である線維化に着目し、IgG4-RD の病態と血清で測定可能な線維化バイオマーカーとの関連を検討した。

B. 研究方法

無治療 IgG4RD 患者 72 例および健常人 44 例を対象に、保存血清を用いて ELISA 法

C. 研究結果

IgG4-RD 患者は年齢 66 歳（中央値）、男性 45 名（62.5%）で、罹病期間は平均 11 か月であった。血清 IgG 濃度は 1900mg/dl（中央値）で、血清 IgG4 濃度 457mg/dl（中央値）であった。GDF-15、MCP-1（CCL20）、TIMP-1、HA、PIIINP 全てのバイオマーカーは健常人より有意に高値であった。GDF-15、MCP-1、TIMP-1、HA、

IgG4、sIL-2R、ELF スコアは各々で有意な正の相関を認め、GDF-15 および TIMP-1 は IgG、sIL-2R と正の相関、補体と負の相関を認め、IgG4RD の活動性を反映する可能性が示唆された。また、IgG、IgG4、sIL-2R は各々と正の相関を認め、補体とは負の相関を認めた。線維化マーカーは、臓器病変数とは相関を認めなかったが、IgG、IgG4、sIL-2R は正の相関を認め、補体とは負の相関を認めた。そして、後腹膜線維症のある症例は、後腹膜線維症がない症例と比較して GDF-15 が有意に高値であった。GDF-15 高値は、臓器病変のうち後腹膜線維症および耳下腺腫脹と関連していた。

D. 考察

IgG4 関連疾患においては、罹患臓器に浸潤したマクロファージから産生された GDF-15 が線維化の進展を誘導していることが示唆された。GDF-15 は CCL2 と密接な関係を有している。GDF-15 はマクロファージに CCL2 とそのレセプターである CCR2 の発現を促進し、マクロファージ、特に M2 マクロファージの病変への浸潤に関与している。さらに、その浸潤した M2 マクロファージが線維化に寄与しているものと考えられた。

E. 結論

今回測定した線維化マーカーのうち、特に GDF-15 は IgG4-RD における線維化病態を鋭敏に反映することが示唆された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Kawashiri SY, Origuchi T, Umeda M, Nishino A, Shimizu T, Fukui S, Koga T, Iwamoto N, Ichinose K, Tamai M,

Nakamura H, Maeda T, Kawano M, Yamamoto M, Izumi Y, Kawakami A.: Association of serum levels of fibrosis-related biomarkers with disease activity in patients with IgG4-related disease. *Arthritis Res Ther.* 2018 Dec 14;20(1):277.

2. Fukui S, Fujita Y, Origuchi T, Maeda T, Kawakami A. Serum complement factor C5a in IgG4-related disease. *Ann Rheum Dis.* in press.

2. 学会発表

1. 梅田雅孝, 折口智樹, 川尻真也, 古賀智裕, 一瀬邦弘, 石田翠, 藤田雄也, 辻創介, 遠藤友志郎, 高谷亜由子, 清水俊匡, 福井翔一, 住吉玲美, 岩本直樹, 井川敬, 中村英樹, 川上純、IgG4 関連疾患における TARC のバイオマーカーとしての役割、第 11 回 IgG4 研究会、松本、2018.3.10.

2. 福井翔一、藤田雄也、岩本直樹、折口智樹、川上純、IgG4 関連疾患における補体経路の検討、第 55 回九州リウマチ学会、那覇、2018.3.3.

3. 藤田雄也、福井翔一、古谷牧子、浅野智之、佐藤秀三、小林浩子、中島好一、鈴木貴久、寶来吉朗、荒牧俊幸、折口智樹、川上純、渡辺浩志、右田清志、低補体血症を伴う IgG4 関連疾患の臨床的特徴、第 27 回日本シエーグレン症候群学会、小倉、2018.9.14.

H. 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