

## 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1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1内科学 助教  
研究協力者 氏名 井上嘉乃 産業医科大学医学部第1内科学 大学院生  
研究協力者 氏名 中山田真吾 産業医科大学医学部第1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(EGPA)でも高 IgG4 血症は全例で、IgG4 陽性形質細胞の組織内浸潤は 76.9% でみられた。さらに末梢血免疫フェノタイプでも IgG4-RD と同様に Tfh、Plasmablast の上昇がみられたが、EGPA では IgG4-RD ではみられない Activated CD4<sup>+</sup>T 細胞、Activated CD8<sup>+</sup>T 細胞の増加がみられた。IgG4-RD ではグルココルチコイドなどの治療介入により、IgG4 の減少に加え Plasmablast、Tfh 細胞が減少した。EGPA 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)は高 IgG4 血症、臓器への IgG4 陽性形質細胞浸潤を特徴とする疾患である、診断に苦慮する例も多く、グルココルチコイドが奏功するが本疾患の病態に免疫系ネットワークがどのように関連するかは未だ不明である。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 産生細胞への分化誘導過程を解明し、診断マーカーとなりうる特異的な異常の検索を行い、さらに治療による免疫フェノタイプの変化を解明することで治療指針の確立を目指すことを目的とする。今年度は、血清 IgG4 値、好酸球数の増多、組織内 IgG4 陽性細胞の浸潤を伴う好酸球性多発血管炎性肉芽腫症患者(EGPA)との比較検討も行なった。

### 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)、および疾患コントロールとして好酸球性多発血管炎

性肉芽腫症患者 (EGPA; 16 名)から末梢血を採取し、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。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

IgG4-RD 患者の末梢血免疫フェノタイプは、健常人と比較して、T細胞サブセットでは制御性ヘルパーT細胞(Treg)および濾胞性ヘルパーT細胞(Tfh)の増加、B細胞では Plasmablast の著明な上昇がみられ、Plasmablast と Tfh 細胞で正の相関があった。さらに血清 IgG が Plasmablast や Tfh 細胞と相関し、Plasmablast、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。次に EGPA と IgG4-RD の臨床病態、病理所見を比較すると、EGPA でも高 IgG4 血症は全例で認められ、また、IgG4 陽性形質細胞の病態組織内への浸潤は 76.9%でみられた。さらに末

梢血免疫フェノタイプでも IgG4-RD と同様に Tfh、Plasmablast の上昇がみられたが、EGPA では IgG4-RD ではみられない Activated CD4<sup>+</sup>T 細胞、Activated CD8<sup>+</sup>T 細胞の増加がみられた。IgG4-RD ではグルココルチコイドなどの治療介入により、IgG4 の減少に加え Plasmablast、Tfh 細胞が減少した。

#### D. 考察

IgG4-RD 患者末梢血で、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。一方 EGPA でも Tfh、plasmablast の増多を伴っており、それらの診断マーカーとしての意義はさらなる検討が必要と考えられる。しかしながら Tfh 細胞-クラススイッチ B 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示され、他疾患で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。

#### E. 結論

IgG4-RD の病態形成において Plasmablast および Tfh 細胞と Memory Treg 細胞の重要性を明らかにした。ヒトにおける Tfh 細胞と B 細胞の相互作用に重要な分子の探索が将来的な IgG4-RD に対する病態特異的治療への応用につながると考えられる。

#### F. 健康危険情報

該当せず

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Funada M, Nakano K, Miyata H, Nawata A, Tanaka Y. A case of IgG4 type multiple myeloma with diffuse enlargement of the thyroid requiring differentiation from IgG4-related disease. *Internal Med* (in press)
2. Nakamura T, Satoh-Nakamura T, Tanaka Y, et al (30 人の 21 番目) Impaired expression of

innate immunity-related genes in IgG4-related disease (IgG4-RD): A possible mechanism in the pathogenesis of IgG4-RD. *Mod Rheumatol* (in press)

3. Morand EF, Furie R, Tanaka Y, et al (11 人の 3 番目). Trial of Anifrolumab in Active Systemic Lupus Erythematosus. *New Engl J Med* (2020) 382, 211-221
4. Tanaka Y, Oba K, Koike T, et al (24 人の 1 番目). Sustained discontinuation of infliximab with a raising-dose strategy after obtaining remission in patients with rheumatoid arthritis: the RRRR study, a randomized controlled trial. *Ann Rheum Dis* (2020) 79, 94-102
5. Tanaka Y, Takeuchi T, Tanaka S, et al (17 人の 1 番目). Efficacy and safety of peficitinib (ASP015K) in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to conventional DMARDs: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase III trial (RAJ3). *Ann Rheum Dis* (2019) 78, 1320-1332
6. Tanaka Y, Fautrel B, Keystone E, et al (12 人の 1 番目). Clinical outcomes in patients switched from adalimumab to baricitinib due to nonresponse and/or study design: phase III data in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* (2019) 78: 890-898
7. Aringer M, Costenbader K, Tanaka Y, et al (64 人の 55 番目). 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. *Ann Rheum Dis* (2019) 78, 1151-1159
8. Aringer M, Costenbader K, Tanaka Y, et al (64 人の 55 番目). 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol* (2019) 71, 1400-1412
9. Kubo S, Nakayamada S, Tanaka Y.

Immunophenotype involved in IgG4-related disease. *Mod Rheumatol* (2019) 29: 226-230

10. 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* (2019) 29: 214-218
11. Terao C, Ota M, Tanaka Y, et al (45 人の 25 番目). A genome wide study of IgG4-related disease in the Japanese people. *Lancet Rheumatol* (2019) 1, e14-e22
12. Smolen JS, Pangan AL, Tanaka Y, et al (12 人の 5 番目). Upadacitinib as monotherapy in patients with active rheumatoid arthritis and inadequate response to methotrexate (SELECT-MONOTHERAPY): a randomised, placebo-controlled, double-blind phase 3 study. *Lancet* (2019) 393, 2303-2311
13. Tanaka Y, Fautrel B, Keystone E, et al. Clinical outcomes in patients switched from adalimumab to baricitinib due to nonresponse and/or study design: phase III data in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* (2019) 78: 890-898
14. Kubo S, Nakayamada S, Tanaka Y, et al (11 人の 3 番目). Correlation of T follicular helper cells and plasmablast with the development of organ involvement in patients with IgG4-related disease. *Rheumatology* (2018) 57: 514-524
15. Ma X, Nakayamada S, Tanaka Y, et al (10 人の 10 番目). 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

## 2. 学会発表

1. 中山田真吾、井上嘉乃、久保智史、田中良哉. IgG4 関連疾患の病態における濾胞性ヘルパーT 細胞の関与. 第 28 回日本シェーグレン症候群学会. 令和元年 9 月 18、19 日(徳島)

2. 松永五月、中山田真吾、田中良哉, 他(12 人の 12 番目). 自己免疫血小板減少症合併 IgG4 関連疾患に対しリツキシマブが著効した 2 例. 第 28 回日本シェーグレン症候群学会. 令和元年 9 月 18、19 日(徳島)
3. 船田将史、中野和久、田中良哉, 他(12 人の 12 番目).びまん性甲状腺腫大を呈し IgG4 関連疾患(IgG4-RD)と鑑別を要した IgG4 型多発性骨髄腫の 1 例. 第 325 回日本内科学会九州地方会. 令和元年 5 月 18 日(長崎)
4. Ueno M, Nakano K, Tanaka Y, et al (10 人の 10 番目). Five cases of IgG4-related disease in nasal mucosa and sinus lesion. 第 63 回日本リウマチ学会総会. 平成 31 年 4 月 15-17 日(京都)
5. Inoue Y, Kubo S, Tanaka Y, et al (11 人の 11 番). Characteristic increase in fractalkine receptor (CX3CR1)-positive helper T cells in IgG4-related disease. 第 63 回日本リウマチ学会総会. 平成 31 年 4 月 15-17 日(京都)
6. Kanda R, Kubo S, Tanaka Y, et al (12 人の 12 番目). Comparison of clinical and pathological characteristics in patients with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA) and IgG4-related disease. 第 63 回日本リウマチ学会総会. 平成 31 年 4 月 15-17 日(京都)
7. 神田龍一郎、久保智史、田中良哉, 他(12 人の 12 番目).好酸球性多発血管炎性肉芽腫症(EGPA)とIgG4関連疾患を鑑別できるか? 臨床・病理所見の比較検討. 第 116 回日本内科学会総会. 平成 31 年 4 月 26-28 日(名古屋)

## 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