

## IgG4 関連疾患の診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。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。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、末梢血免疫フェノタイプでも Tfh、Plasmablast の上昇がみられたが、腫瘍病変は認めなかった。EGPA などの自己免疫疾患でも類似した免疫フェノタイプを伴うことが判明し、腫瘍形成の機序解明が IgG4-RD の病態解明につながる可能性、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が示唆された。

### 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。IgG4-RD は IgG4 産生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。本疾患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、治療による免疫フェノタイプの変化を解明することで診療指針の確立を目指すことを目的とする。さらに、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）との比較検討し、本疾患の病態、疾患活動性や治療抵抗性に関わる細胞群を明らかにし、病態に応じた precision medicine の実践を目指す。

### 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

- (1) 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。
- (2) 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。
- (3) 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。

- (4) 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。

一方、EGPA でも、高 IgG4 血症は全例に、約 80% で IgG4 陽性形質細胞の組織浸潤がみられ、多くの症例で IgG4-RD 包括診断基準の 3 項目中 2 項目を満たした。しかし、IgG4-RD の特徴である腫瘍性病変は EGPA には存在せず、腫瘍形成の機序解明が IgG4-RD の病態解明につながる可能性が示唆された。

以上より、IgG4-RD においては、Tfh 細胞-クラススイッチ B 細胞-形質芽細胞軸が病態形成に中心的に関与するものと考えられ、その制御が IgG4-RD の新たな治療戦略へ繋がることを示され、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
  16. Nagayasu A, Kubo S, Tanaka Y, et al (8人の8番目). IgG4-related pleuritis with elevated adenosine deaminase in pleural effusion: A case report. *Internal Med* (2018) 57, 2251-2257
  17. Nakayamada S, Kubo S, Tanaka Y, et al (10人の10番目). Differential effects of biological DMARDs on peripheral immune cell phenotypes in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology* (Oxford). 2018;57(1):164-174.
  18. Kubo S, Nakayamada S, Tanaka Y, et al (8人の8番目). Peripheral immunophenotyping identifies three subgroups based on T cell heterogeneity in lupus patients. *Arthritis Rheumatol*. 2018; 69: 2029-2037.
  19. Wallace DJ, Furie RA, Tanaka Y, et al (17人の3番目). Baricitinib for Systemic Lupus Erythematosus: Results from a Phase 2, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Lancet* (2018) 392: 222-231
  20. Zhang F, Bae S, Tanaka Y, et al (9人の9番目). 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. 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 fractalkin 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)
8. 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. 平成 30 年 9 月(北九州)
9. 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. 平成 30 年 9 月(北九州)
10. 上野匡庸、中野和久、田中良哉, 他(10 人の 10 番目). 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. 平成 30 年 9 月(北九州)
11. 神田龍一郎、中野和久、田中良哉, 他(12 人の 12 番目). 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. 平成 30 年 9 月(北九州)
12. 日下勝秀、中野和久、田中良哉, 他(12 人の 12 番目). 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. 平成 30 年 9 月(佐賀)
13. 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. 平成 30 年 6 月(千葉)
14. 神田龍一郎、中野和久、田中良哉, 他(12 人の 12 番目). 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. 平成 29 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