

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業
IgG4 関連疾患の診断基準並びに診療指針の確立を目指す研究
分担研究報告書（令和2年度～令和4年度）

IgG4 関連血管病変の血管濾胞内の T 細胞亜分画の解明に関する研究

研究分担者 笠島 里美 金沢大学医薬保健学類保健学系病体検査学講座 教授

研究要旨

正常血管では血管3次性リンパ組織(ATLOs)は乏しいが、何らかの血管病変においてATLOsが形成される。IgG4-AAAでは、ATLOsは大型で多数であり、不整形を示すといった特徴があった。濾胞内外のT細胞亜分画の不均衡分布がATLOs形成に関係する事より、IgG4-AAAはTfr, Tfh2が有意に高値であり、それに伴うATLOs形成異常を示す外膜炎主体の血管炎と位置づけられる。

A. 研究目的

IgG4 関連血管病変 (IgG4-VD) は血清 IgG4 高値、動脈外膜主体の IgG4 陽性細胞浸潤を特徴とする炎症性動脈病変であり、病因病態は未だ不明である。IgG4 関連疾患では Type 1 helper T cell (Th1) に比較し regulatory T cell (Treg) 及び Type 2 helper T cell Th2 な T 細胞亜分画が病因として注目されてきた。近年、リンパ濾胞内の T 細胞亜分画がリンパ濾胞の形成及び発達に関わる事が明らかになった。異所性リンパ組織 (三次性リンパ組織; TLOs) のうち、動脈外膜に形成されるもの(ATLOs)は、IgG4-VD に存在することは報告されてきたが、その意義は不明であった。本研究では ATLOs 内外の T 細胞亜分画に注目し、IgG4-VD の病態と ATLOs 形成及び T 細胞亜型の関連性の解明を試みる。

B. 研究方法

IgG4-VD として IgG4 関連腹部大動脈瘤 (IgG4-AAA) 症例を選択し、炎症性大動脈瘤の内、IgG4 関連疾患診断基準合致例を IgG4-AAA (19 例)、非合致例を non-IgG4-AAA (13 例) とした。濾胞リンパ球、T 細胞亜型 (Treg, Th1, Th2, Th17) の免疫組織化学標本をバーチャルスキャナで読み込み全標本解析を行い、画像解析にて、ATLOs 内の T 細胞亜型を Tfr, Tfh1, Tfh2, Tfh17, ATLOs 外の T 細胞亜型を ifTreg, ifTh1, ifTh2, ifTh17 とした。ATLOs の数、面積、正円率を計測した。

(倫理面への配慮)

研究対象者に対する人権擁護上の配慮、研究方法による研究対象者に対する不利益、危険性の排除や説明と同意 (インフォームド・コンセント) について、斑会議に準じた倫理申請を行い、承認後に症例収集を行った。

C. 研究結果

non-IgG4-AAA に比し、IgG4-AAA では ATLOs は有意に形状不整であり、数は多数で大型傾向であった。IgG4-AAA では、Tfr, Th2, Tfh17 が有意に多数であり、Tfr/ifTreg, Tgh17/ifTf17 が高かった。IgG4 の活動性指標 (血清 IgG4 値、組織 IgG4 陽性細胞数、血管外膜肥厚) と Tfr, Th2, Tfh17, Tfr/ifTreg, Tfh17/ifTf17 が相関を示した。ifTreg, Tfr, ifTh2 は ATLOs の数、面積と、Tfh17/ifTf1 は ATLOs 不整形と相関した。

D. 考察

正常血管において ATLOs は乏しく、何らかの血管病変において ATLOs が形成されるが、IgG4-AAA では、ATLOs は大型で多数であり、不整形を示すといった特徴があった。濾胞内外の T 細胞亜分画の不均衡分布が ATLOs 形成に関係する事より、血管病変において、IgG4-AAA は Tfr, Tfh2 が有意に高値であり、それに伴う ATLOs 形成異常を示す外膜炎主体の血管炎と位置づけられる。

E. 結論

ATLOs 形状異常、ATLOs 内外の T 細胞亜型の不均衡と IgG4-AAA の活動性との関連性が示唆された

F. 研究発表

1. 論文発表

- The disturbance of the distribution of T helper cell subsets in the mantle area surrounding germinal centers in immunoglobulin G4-related sclerosing sialadenitis. Kasashima S, Kawashima A, Kurose N, Ozaki S, Ikeda H, Harada K. Virchows Archiv 2022.481 (5)767-777.
- Regional disturbance of the distribution of T regulatory cells and T helper cells associated with irregular-shaped germinal centers in immunoglobulin

G4-related sialadenitis. Kasashima S, Kawashima A, Kurose N, Ozaki S, Ikeda H, Harada K. Virchows Archiv 2021. 479.1221-1232

2. 学会発表

1. 第 14 回日本 IgG4 関連疾患学術集会 (2021 年 3 月 4, 5 日) IgG4 関連硬化性唾液腺炎における 3 次性リンパ濾胞形成異常及び濾胞性ヘルパーT 細胞サブセット不均衡. 笠島里美, 黒瀬望, 川島篤弘
2. 第 112 回日本病理学会総会 (2023 年 4 月 16-17 日) IgG4 関連血管病変の血管濾胞内 T 細胞亜分画の解明. 笠島里美, 黒瀬望, 川島篤弘

G. 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