

IgG4関連涙腺・唾液腺炎の病態形成分子機構に関する研究：自然免疫と獲得免疫のネットワーク

古川, 祥子

<https://doi.org/10.15017/1500643>

出版情報：九州大学, 2014, 博士（歯学）, 課程博士
バージョン：
権利関係：全文ファイル公表済

氏 名 : 古川 祥子

論 文 名 : IgG4 関連涙腺・唾液腺炎の病態形成分子機構に関する研究

～自然免疫と獲得免疫のネットワーク～

区 分 : 甲

論 文 内 容 の 要 旨

IgG4 関連疾患 (IgG4-RD) は、高 IgG4 血症と罹患臓器への IgG4 陽性形質細胞の浸潤を特徴とする全身性疾患であり、本邦から提唱された新規疾患概念である。その中の1つである IgG4 関連涙腺・唾液腺炎 (IgG4-DS) は、涙腺や唾液腺の腫脹と線維化を特徴とし、近年ではキルトナー腫瘍 (KT) との臨床的関連について報告があるが、詳細な検討がなされていない。そこで本研究では第一に、IgG4-DS と KT との関連を明らかにするために臨床的・病理組織学的に比較検討を行った。また、われわれはこれまでに免疫学的解析を行い、過去に IgG4-DS が Th2 優位な疾患であることを見だし、近年では IgG4-RD の1つである自己免疫膵炎においてマクロファージ (MΦ) の著明な浸潤が報告されている。MΦ は、M1 と M2 に分類され、M2 MΦ (CD163) は Th2 サイトカインにより誘導され、局所の線維化に深く関与しているとされている。そこで第二に、唾液腺における MΦ (M1+M2 : CD68) の発現と局在に注目し、IgG4-DS の線維化と MΦ との関連について検討を行った。さらに近年、IL-33 という新たに同定されたサイトカインが Th2 細胞上にある受容体の ST2 を介して Th2 の活性化に関与していることが明らかになったので、最後に IgG4-DS の唾液腺における IL-33 の発現と局在について検討を行った。以下に本研究で得られた結果をまとめた。

1. IgG4-DS と KT の臨床的・病理組織学的検討

病理組織検査で慢性硬化性顎下腺炎もしくは KT と診断された 54 例を対象とし、これらを唾石あり群 (46 例) となし群 (8 例) の 2 群に分けて検討を行った。その結果、唾石あり群は全症例で片側性であり、他の IgG4-RD の合併を認めなかったが、唾石なし群の 3 例 (37.5%) は両側に腫脹を認め、他の IgG4-RD の合併を 1 例 (12.5%) で認めた。病理組織学的には、IgG4 陽性細胞数および比率は唾石なし群で有意に高かった。これらの結果より、KT は「IgG4-DS の部分症」と考えられ、特に両側性で明らかな原因が不明である症例では、血清 IgG4 値や IgG4 陽性細胞の病理学的な検索が必要であることが示唆された。

2. IgG4-DS の線維化における MΦ の関与の検討

IgG4-DS 患者 7 例、シェーグレン症候群 (SS) 患者 10 例、慢性顎下腺炎 (CS) 患者 10 例、健常者 10 例を対象とし、MΦ と線維化因子 (IL-10、IL-13、CCL18) の局在と発現を検索した。その結果、IgG4-DS は他の群より CD163 陽性細胞数および比率が有意に高かった。線維化因子は IgG4-DS 群のみに線維化部分で強い発現を認め、二重蛍光免疫染色では IL-13 の局在は一部で一致していたが、IL-10 と CCL18 は CD163 とほぼ一致していた。線維化スコアは IgG4-DS が他の群に比べ有意に高く、CD163 陽性細胞比率と正の相関を示した。これらの結果より、IgG4-DS に特徴的な線維化は M2 MΦ が産生する IL-10 や CCL18 が重要であることが示唆された。

3. IgG4-DS の病態形成における IL-33 の関与の検討

IgG4-DS 患者 7 例、SS 患者 10 例、健常者 10 例を対象とし、唾液腺における IL-33、Th2 サイトカイン、MΦ

について検討を行った。その結果、IgG4-DS では、いずれの分子の発現も他の群より有意に亢進しており、IL-33 と Th2 サイトカインの mRNA 発現量は正の相関を認めた。IL-33 は全群で導管上皮細胞に発現を認めたが、IgG4-DS 群のみ異所性濾胞形成周囲に散在性に認めた。Th2 サイトカインは SS 群と IgG4-DS 群で導管周囲のリンパ球浸潤部に発現を認めた。二重蛍光免疫染色では IL-33 は CD68、CD163 と局在がほぼ一致していた。これらの結果より、M2 MΦ が産生する IL-33 が Th2 優位な環境を形成し、IgG4-DS の病態形成に寄与していることが示唆された。

以上より、IgG4-DS の病態形成には獲得免疫だけではなく、自然免疫、特に M2 MΦ が深く関与していることが示唆され、IgG4-RD は自己免疫疾患というよりはむしろ感染性あるいはアレルギー性疾患ではないかと推察された。

