

## 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～			
論文調査委員	主 査	九州大学	教授	中西 博
	副 査	九州大学	教授	平田 雅人
	副 査	九州大学	教授	西村 英紀

## 論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

IgG 関連疾患 (IgG4-RD) は、高 IgG4 血漿と罹患臓器への 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、詳細な検討は行われていない。そこで本研究では IgG4-DS の病態形成分子機構に関する解析を行った。

本研究は 3 部から構成されており、第 1 部では IgG4 と KT との関連を明らかにするため臨床的・病理組織学的に比較検討を行った。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 群に分けて検討した。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。

近年、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。また、MΦ は M1 と M2 に分類され、M2 MΦ は IgG4-DS で優位となる 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ことが知られている。そこで第 2 部では唾液腺における MΦ 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した。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 (M1+M2 : CD68 ; M2 : CD163) 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 陽性細胞数ならびに比率が優位に高かった。線維化因子は IgG4-DS 群のみ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。

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 ST2 を介して Th2 の活性化に関与することが明らかとなった。そこで第 3 部では、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。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 について検討した。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的に認めた。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-13 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。

以上の結果より、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 が深く関与しており、IgG4-DS は自己免疫疾患というよりむしろ感染性あるいはアレルギー性疾患であることが示唆された。従って、博士（歯学）の学位授与に値する。