

## IgG4関連疾患の診断における口唇腺生検の有用性と 発症のメカニズムに関する研究：DNAマイクロアレイ を用いた自然免疫関連分子の網羅的解析

太田，美穂

<https://doi.org/10.15017/1654797>

---

出版情報：九州大学，2015，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： 太田 美穂

論 文 名： IgG4 関連疾患の診断における口唇腺生検の有用性と発症のメカニズム  
に関する研究  
～DNA マイクロアレイを用いた自然免疫関連分子の網羅的解析～

区 分： 甲

### 論 文 内 容 の 要 旨

IgG4 関連疾患 (IgG4-related disease: IgG4-RD) は、高 IgG4 血症と罹患臓器における著明な IgG4 陽性形質細胞浸潤や線維化を伴う腫脹を特徴とする、本邦から提唱された新たな疾患概念である。複数の臓器に同時または異時的に多発性に病変を生じ、高頻度に再燃するため、根本的な治療が難しい。

確定診断をするためには、病変局所の組織生検による病理診断が重要であるが、脾臓や後腹膜などの深部組織では施行が困難であり、診断に苦慮することも少なくない。そこで、本研究では第一に、採取がより容易で侵襲が少ない口唇腺生検を施行し、全身疾患である IgG4-RD の診断におけるその有用性について検討した。

また、われわれはこれまでに免疫組織学的検討より、IgG4-RD ではヘルパー2型 T 細胞を中心とした獲得免疫が病態形成に関わっていることを報告してきた。最近では、自然免疫担当細胞であるマクロファージなどの関与も注目されているが、その詳細はいまだ不明な点も多い。そこで第二に、網羅的遺伝子解析を行い、特に自然免疫に関連する発現変動遺伝子について検討した。

以下に本研究で得られた結果をまとめた。

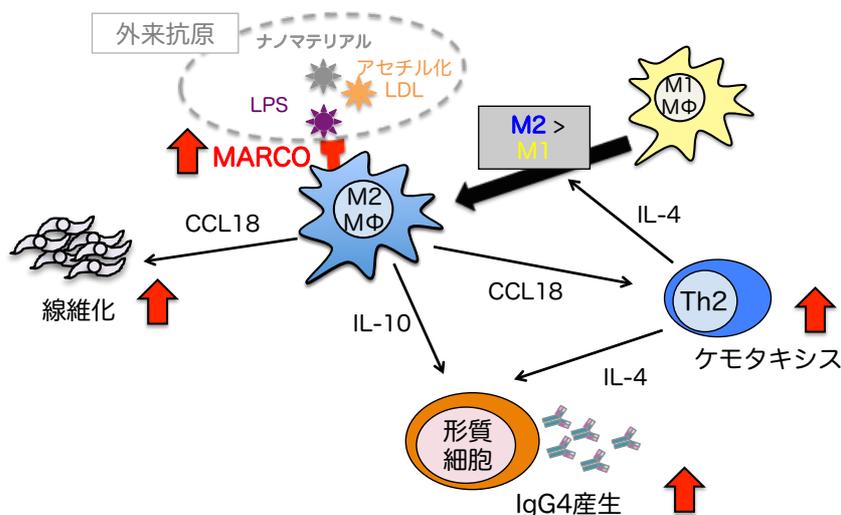
## 研究 1. IgG4-RD の診断における口唇腺生検の有用性についての検討

臨床経過や検査所見から IgG4-RD を疑い、当科にて口唇腺生検を施行した 64 例 (最終診断: IgG4-RD 45 例、シェーグレン症候群 (SS) 10 例、SS 疑い 5 例、悪性リンパ腫 2 例、全身性エリテマトーデス 1 例、ワルチン腫瘍 1 例) を対象とした。その結果、口唇腺生検結果のみで約半数の IgG4-RD 症例を診断することができ、また非 IgG4-RD 症例を除外することが可能であった。一方で、特に大唾液腺病変を伴わない IgG4-RD 症例では、口唇腺生検結果のみで診断することが困難な場合もあった。しかし、血清 IgG4 値や罹患臓器数などの他の臨床所見を組み合わせることで、口唇腺生検は IgG4-RD の診断に有用であることが示唆された。

## 研究 2. IgG4-RD の顎下腺における網羅的遺伝子解析とバリデーショ

IgG4-RD、慢性唾液腺炎 (chronic sialoadenitis: CS)、コントロールの顎下腺を用いて、DNA マイクロアレイによる網羅的遺伝子解析を行った。その結果、3 群間での遺伝子発現パターンは明らかに異なっており、IgG4-RD 群と CS 群との比較では 1720 個の発現変動遺伝子が抽出された。機能解析の結果、IgG4-RD 群では T/B 細胞活性、炎症反応およびケモタキシスなどに関わる機能を持つ遺伝子群の発現変動が認められた。さらに、IgG4-RD 群において有意な発現上昇を認めた遺伝子のうち、上位にコラーゲン様構造マクロファージ受容体 (macrophage receptor with collagenous structure: MARCO) がリストアップされた。MARCO はマクロファージや樹状細胞上に発現しており、細菌リポ多糖やナノ粒子などの外来抗原を認識して貪食作用に関わっているとの報告があることから、IgG4-RD の病態形成に関わる特異的な新規自然免疫関連分子候補として注目した。

IgG4-RD、CS、SS、コントロールの唾液腺組織を用いてバリデーショを行ったところ、IgG4-RD 群では、MARCO の messenger RNA 発現が他群と比較して有意に亢進していた。また、免疫組織化学染色では、IgG4-RD の唾液腺でのみリンパ濾胞周囲に発現を認めた。さらに、二重染色で MARCO 発現細胞を検索したところ、IgG4-RD でのみ CD163 (M2 マクロファージのマーカー) 陽性細胞と局在がほぼ一致していた。これまでの研究により、M2 マクロファージの産生するサイトカインが IgG4-RD の病態に重要な役割を果たしていることが明らかとなっている。今回の結果をふまえると、M2 マクロファージ上に発現する MARCO がなんらかの外来抗原を認識し、これを介して活性化した M2 マクロファージが IgG4-RD の病態形成に関与している可能性が考えられる。MARCO は、新たな標的分子治療にも応用できるのではないかと期待される。



IgG4-RD における病態モデル