

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～			
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	西村 英紀
	副 査	九州大学	教授	平田 雅人

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

IgG4 関連疾患 (IgG4-RD) は、高 IgG4 血症と罹患臓器における著明な IgG4 陽性形質細胞の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。診断には病変局所の組織生検が重要であるが、膵臓や腎臓などの深部組織では施行が困難であり、確定診断に苦慮することも少なくない。一方、これまでに IgG4 関連涙腺・唾液腺炎 (IgG4-DS) における免疫学的検討により、ヘルパー2型 T (Th2) 細胞を中心とした獲得免疫が IgG4-DS の病態形成に関与していることを報告してきた。さらに近年では自然免疫の関連も注目されているが、その詳細は未だ不明な点も多い。そこで本研究は 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を行うとともに、DNA マイクロアレイを用いた網羅的遺伝子解析により特に自然免疫に関連する発現変動遺伝子について検討を行った。

本研究は2部から構成され、第1部では採取がより容易で侵襲が少ない口唇腺生検を施行し、その診断能について検討を行った。高 IgG4 血症や臨床所見により 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、口唇腺生検の感度、特異度、正診率はそれぞれ、55.6%、100%、68.8%であった。さらに、大唾液腺病変の有無で比較すると、唾液腺病変を認めない (組織生検が困難な) 症例では、口唇腺生検の感度が有意に低かったが、口唇腺生検で陽性となった症例は陰性となった症例に比べ、血清 IgG4 値や罹患臓器数が有意に高かった。これらの結果により、罹患臓器の生検が困難な症例でも血清 IgG4 値や罹患臓器数などの臨床所見を組み合わせることにより、口唇腺生検は IgG4-RD の診断の一助になる可能性が示唆された。

第2部では IgG4-RD 患者の顎下腺における網羅的遺伝子解析とバリデーションを行った。IgG4-RD 患者 6 例、慢性顎下腺炎 (CS) 患者 3 例、健常者 3 例の顎下腺組織を用いて 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 と CS の間では 1720 種の発現変動遺伝子が抽出された。機能解析では、IgG4-DS は T/B 細胞活性化、免疫応答およびケモタキシスなどに関する遺伝子群の発現が亢進していた。さらに、IgG4-RD において有意な発現上昇を認めた遺伝子のうち、上位 11 位にコラーゲン様構造マクロファージ受容体 (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膜表面上に発現しており、LPS やナノ粒子を認識して貪食作用を促すため自然免疫に関連するとの報告があることから、IgG4-RD の新規自然免疫関連分子候補として注目することとした。

IgG4-RD 患者 18 例、SS 患者 11 例、CS 患者 4 例、健常者 10 例の唾液腺組織を用いてバリデー

シオンを行った。IgG4-RD では、MARCO の mRNA 発現が他群と比較して有意に増大していた。また、免疫組織化学染色では、IgG4-RD の唾液腺にのみリンパ濾胞周囲に強い発現を認めた。これまでの研究により M2 マクロファージが IL-33 や CCL18 を産生することで IgG4-RD の病態形成に重要な役割を果たすことを見出しているが、二重染色で MARCO の発現細胞を検索したところ 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。

以上の結果から、MARCO を介して活性化した M2 マクロファージが IgG4-RD の発症に関与することが示唆された。さらに、MARCO は再発が多いステロイド治療に代わる新規標的分子治療にも応用できる可能性を示すものである。従って、博士 (歯学) の学位授与に値する。