

Distinct disease-specific Tfh cell populations in 2 different fibrotic diseases: IgG4-related disease and Kimura disease

宗村, 龍祐

<https://hdl.handle.net/2324/7182392>

出版情報 : Kyushu University, 2023, 博士 (歯学), 課程博士
バージョン :
権利関係 : © 2022 American Academy of Allergy, Asthma & Immunology



(様式3)

氏 名 : 宗村 龍祐

論 文 名 : Distinct disease-specific Tfh cell populations in 2 different fibrotic diseases: IgG4-related disease and Kimura disease

(罹患臓器の線維化を特徴とする IgG4 関連疾患および木村病における疾患特異的な濾胞性 T 細胞)

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⁺形質細胞の著名な浸潤を特徴とする全身性の慢性炎症性疾患である。一方、木村病 (KD) は、高 IgE 血症と頭頸部領域の皮膚軟部組織やリンパ節などに好酸球浸潤を伴う慢性炎症性肉芽腫を認め、アレルギー関連疾患と考えられている。これらの疾患の免疫グロブリンのクラススイッチはリンパ器官で行われ、特に濾胞性ヘルパー T (Tfh) 細胞が、T 細胞依存性免疫応答の中心として、B 細胞の抗体産生に深く関与しているが、その詳細については不明であった。そこで本研究では、IgG4-RD と KD の二次および三次リンパ器官における疾患特異的な Tfh 細胞の探索を行った。

まず、IgG4-RD と KD の罹患臓器において免疫組織化学染色を行い、両疾患ともに多数の異所性胚中心の形成を認めることを確認した。また、IgG4-RD において IgG4 陽性細胞がリンパ濾胞内とリンパ濾胞外に多数認められ、KD においては IgE 陽性細胞がリンパ濾胞内に多数認められたが IgG4 陽性細胞は IgE 産生細胞と比較すると少なかった。リンパ節における解析でも、多重蛍光免疫染色にて IgG4-RD では CD19⁺B 細胞の約 40% が IgG4 陽性であり、KD では CD19⁺B 細胞の約 30% が IgE 陽性であり、免疫グロブリンのクラススイッチに違いがあることを確認した。これらの免疫グロブリンのクラススイッチに関与する CD4⁺T 細胞について探索を行なったところ、IgG4-RD では GATA3⁺Tfh 細胞、CD4⁺CTL 細胞を多く認め、KD では GATA3⁺Tfh 細胞、Th2 細胞が多く認められた。病態形成において、疾患特異的な Tfh 細胞の関与が示唆された。

次に、疾患特異的な Tfh 細胞の特徴について明らかにするため、IgG4-RD の罹患臓器においてシングルセル遺伝子発現解析を行った。CD4⁺CXCR5⁺Tfh 細胞でゲーティングを行うと、6 つのクラスターに分類することができた。免疫チェックポイント分子である *LAG3* を特徴的に発現し、IL10 陽性である IL10⁺LAG3⁺Tfh 細胞の集団を新たに同定した。罹患臓器における定量解析を行うと、IL10⁺LAG3⁺Tfh 細胞が KD と比較して、IgG4-RD において有意に増加していることがわかった。一方、KD の罹患臓器では IL13⁺GATA3⁺Tfh 細胞が多く浸潤しており、血清 IgE 値との正の相関を認めることから、疾患特異的な Tfh 細胞が KD の病態形成への関与していることが示唆された。

最後に、T 細胞との相互連関により抗体産生に関与する B 細胞についても探索を行なった。IgG4-RD の罹患臓器においてシングルセル遺伝子発現解析を行い、CD19⁺B 細胞でクラスター分類を行なったところ、7つのクラスターに分類された。その中で、免疫グロブリンのクラススイッチや体細胞超変異に関与する遺伝子である *AICDA* の発現が高い細胞集団についてその遺伝子発現について検討した。この細胞群は他のクラスターと比較して、*CD27*、*CD38*、*MME*、*CD40*、*IgG1*、*IgG4* の発現が高かった。特に *IL4* 受容体や *IL10* 受容体、*IL21* 受容体の発現が高いことがわかり、IL10⁺LAG3⁺Tfh 細胞と相互連関して IgG4 への特異なクラススイッチに関与している可能性が示唆された。

これらの結果から、それぞれの疾患特異的な Tfh 細胞が IgG4 や IgE の免疫グロブリンへのクラススイッチに関与している可能性が示唆された。