

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



氏 名	宗村 龍祐			
論 文 名	Distinct disease-specific Tfh cell populations in different fibrotic diseases : IgG ₄ -related disease and Kimura disease (罹患臓器の線維化を特徴とする IgG ₄ 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)			
論文調査委員	主 査	九州大学	教授	自見 英治郎
	副 査	九州大学	教授	前田 英史
	副 査	九州大学	教授	福本 敏

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

IgG₄ 関連疾患 (IgG₄-RD) は、高 IgG₄ 血症と罹患臓器への IgG₄⁺形質細胞の著明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慢性炎症性肉芽腫を認めるアレルギー関連疾患である。これらの疾患の免疫グロブリンのクラススイッチに濾胞性ヘルパーT (Tfh) 細胞の関与が示唆されているが、その詳細は不明である。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 細胞の同定を試みた。IgG₄-RD と KD の唾液腺では多数の異所性胚中心が認められた。IgG₄-RD では、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 では 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。IgG₄-RD のリンパ節では CD19⁺B 細胞の約 40% が IgG₄ 陽性で、KD のリンパ節では CD19⁺B 細胞の約 30% が IgE 陽性であり、クラススイッチの違いが認められた。これらのクラススイッチに関与する Tfh 細胞として、IgG₄-RD では GATA3 陰性 Tfh 細胞を多く認め、KD では GATA3 陽性 Tfh 細胞が多く認められた。次に、IgG₄-RD の罹患臓器から CD3⁺T 細胞を分離採取し、遺伝子発現を解析したところ、CD4⁺CXCR5⁺Tfh 細胞はさらに 6 つのクラスターに分類され、免疫チェックポイント分子 *LAG3* を発現し、IL-10 陽性である IL-10⁺LAG3⁺Tfh 細胞の集団を新たに同定した。IL-10⁺LAG3⁺Tfh 細胞は IgG₄-RD において有意に増加したが、KD では IL-13⁺GATA3⁺Tfh 細胞が多く浸潤しており、疾患特異的な Tfh 細胞がそれぞれの病態形成に関与すると考えられた。さらに、T 細胞との相互連関により抗体産生に関与する B 細胞の遺伝子プロファイルを検討したところ、IgG₄-RD の CD19⁺B 細胞は 7 つのクラスターに分類された。その中で、*AICDA* の発現が高い細胞集団は、他のクラスターと比較して、*CD27*、*CD38*、*MME*、*CD40*、*IgG1*、*IgG4* の発現が高く、さらにクラススイッチに関与する *IL-4* 受容体や *IL-10* 受容体、*IL-21* 受容体の発現が高かった。これらの細胞は、IL-10⁺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。

本研究は、IgG₄-RD と KD の臨床サンプルを用いて IgG₄-RD と KD の病態形成に関与すると考えられる Tfh 細胞を同定し、さらに IgG₄-RD に特異的な CD19⁺B 細胞の性格づけを行った重要な研究成果と言える。よって本研究は博士 (歯学) の学位授与に値する。