

令和 2 年 4 月 2 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K09980

研究課題名(和文) IgG4関連疾患における病期分類導入と個別化医療への推進

研究課題名(英文) Introduction of stage classification and personalized medicine for IgG4-related disease

研究代表者

山本 元久 (Yamamoto, Motohisa)

東京大学・医科学研究所・特任准教授

研究者番号：80404599

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：IgG4関連疾患では病変の拡大とともに血清・組織中のサイトカイン・ケモカインの環境は変化することが判明し、病期が存在する可能性が示唆された。病期の進行とともに血清IL-5濃度が上昇、顎下腺組織のmRNAも同様の傾向を呈した。生物学的製剤の有効性に関して、臓器腫大と高IgG4血症が顕在化する時期において、治療前血清IL-13およびIL-15が高値であれば、リツキシマブ、アバタセプト双方の効果が期待できる可能性が示唆された。しかしメボリズマブの効果は限定的であった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

今回の研究成果により、IgG4関連疾患の病態がサイトカインレベルで解明が進んだ。個人個人により、治療前のサイトカインレベルは多彩であることが判明した。この結果は、病変の分布から病期が存在する可能性が示唆された。また現在、使用できる可能性のある生物学的製剤の選択の判断につながる可能性がある。今後、治療前のサイトカインの状態と臨床アウトカム(治療反応性)が結びつくかどうか、さらに検討を行う必要があると考えられた。

研究成果の概要(英文)：Our research disclosed that the cytokine and chemokine environment in IgG4-related disease (IgG4-RD) changed according to the expansion of the lesions. It is suggested that there is clinical stage in IgG4-RD. The serum levels of interleukin (IL)-5 were gradually elevated with proceeding the stages. The expression of IL-5 mRNA in the submandibular glands showed also similar tendency. Regarding the biologic agents, the efficacy of both rituximab and abatacept can be expected if pre-treatment serum levels of IL-13 and IL-15 are high in the stages that the organ enlargement with elevated serum levels of IgG4. However, the efficacy of mepolizumab was limited.

研究分野：リウマチ膠原病学

キーワード：IgG4関連疾患 IL-5 サイトカイン 生物学的製剤 低分子化合物

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

IgG4 関連疾患に対する寛解導入療法の第一選択薬はステロイドであるが、厚労省研究班による疫学調査では、非常に再燃率が高いことが判明している。その原因の一つとして、本疾患に対する治療開始基準の曖昧さと画一的な治療方針が挙げられる。IgG4 関連疾患には、病変が局限しているタイプや全身に拡大している病型など多様であることから、本疾患には病期が存在していると考えられる。各病期のサイトカインプロファイルを明らかにすれば、それに基づく個別化医療が可能になる可能性が高く、現在よりも治療成績が向上することが推測される。

### 2. 研究の目的

本研究では、IgG4 関連疾患の患者血清と罹患臓器に発現するサイトカイン解析を行うことにより、IgG4 関連疾患の新規病期分類の設定を試み、次世代の個別化医療を目指す。

### 3. 研究の方法

(1) 病期の設定とアンケート収集を行う。IgG4 関連疾患患者群を臨床症状と病変分布により 3 つの病期 (罹患臓器に IgG4 陽性細胞浸潤を認めるも血清 IgG4 値が正常の時期 (NR)、罹患臓器が局限している時期 (FO)、全身に病変が拡大している時期 (SY)) に分類する。アレルギー性鼻炎患者 (AL) と IgG4 関連疾患各群に属する患者において、患者情報収集 (生活習慣、生活環境、既往歴、家族歴、職業、喫煙、睡眠、母乳摂取歴、飲酒歴、アレルギーなど) をアンケートにより実施する。加えて、アレルギー性鼻炎のみの患者と早い病期の群を比較し、発症に関連する要因を抽出する

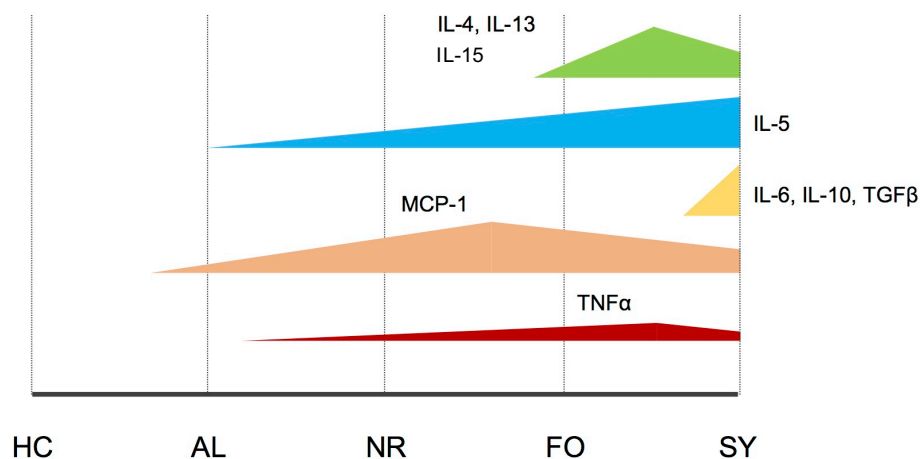
(2) IgG4 関連疾患 (NR 群、FO 群、SY 群)、アレルギー性鼻炎患者 (AL) 群の治療前血清、および健常コントロール (HC) の血清を用いて、12 種類のサイトカイン、ケモカイン (IL-4、IL-5、IL-6、IL-10、IL-13、IL-15、IL-21、IFN $\alpha$ 、IFN $\gamma$ 、TNF $\alpha$ 、TGF $\beta$ 、MCP-1) 濃度を ELISA 法で測定する。さらに各病期の顎下腺組織に発現する mRNA 量を解析し、病期分類の妥当性を検証する。また注目すべきサイトカイン・ケモカインが見出せれば、その産生細胞の同定と病態への関与を検討する。

(3) 再燃を繰り返し、ステロイド依存性が高い IgG4 関連疾患に対し、生物学的製剤が使用された症例を対象に、導入前の血清サイトカイン濃度を ELISA 法で測定する。その製剤のアウトカム (有効性) から、今回検討する生物学的製剤の適応を見出し、個別化医療の推進につなげていく。

### 4. 研究成果

(1) 有効回答数は全体で 73 であった。全体では両親または兄弟に肺結核の罹患が多かった。また 50 歳未満の若年者ではシラカバなどに対する花粉症を有している者が多かった。アレルギー性鼻炎患者 (AL) と NR 症例群との間には、今回は有意差を認めた項目は認められなかった。

(2) 健常コントロールでは上記のサイトカイン・ケモカインのほとんどは検出されなかった。アレルギー性鼻炎患者では血清 IL-5 の上昇が認められ、NR 群になると血清 TNF $\alpha$  上昇も加わった。FO 群で血清 IL-4、IL-13、および IL-15 値が上昇し、SY 群になると血清 IL-6、IL-10、TGF $\beta$  が検出された。この中で、血清 IL-5 が病期の進行とともに徐々に上昇を示した。



IgG4 関連疾患 (NR 群、F0 群、SY 群) の顎下腺組織における、上記のサイトカイン・ケモカインの mRNA 発現もほぼ同様の傾向を示した。そこで、血清 IL-5 に着目し、その産生細胞の同定を解析した結果、IL-33 の受容体である ST2 を発現するメモリーTh2 細胞であることが判明した。この細胞集団は、健常コントロール (HC) に比較し、IgG4 関連疾患患者の末梢血中で有意に増加しており、設定した病期でも増加傾向を認めた。IgG4 関連疾患では、IL-4 や IL-13 などの Th2 型炎症が病態に関与していることが既に報告され、今回の研究でも検証されたが、それらの病態の上流に IL-33 シグナルが存在し、本疾患の病態制御をしている可能性が強く示唆された。

(3) IgG4 関連疾患 7 例に生物学的製剤が使用されていた。ファーストバイオは、リツキシマブ (RTX) が 3 例、アバタセプト (ABT) 1 例、トシリズマブ (TCZ) 1 例、メポリズマブ (MPO) 2 例であった。RTX は全例当初は有効であったが、2~4 年後に二次無効となり、ABT に変更になった。1 例を除き、継続されていた。その 1 例は ABT は一次無効と判断され、ベリムマブ (BLM) に変更され、現在ステロイド減量中である。初めに ABT が使用された症例は有効であった。MPO を開始した 2 例は 1 例は一次無効であり、ABT にスイッチされ継続されている。もう 1 例は合併する喘息症状は改善、IgG4 値もやや低下したが効果は限局的であった。TCZ は合併する関節炎に対して効果を示したが、途中で脳出血を併発し、中断された。RTX 一次無効例がなかったため、直接的に有効性を予測する因子の検討はできなかったが、治療反応良好 (その後の治療によりプレドニゾロン 5mg 以下で寛解維持) 群と比較し、RTX 治療群で治療前血清 IL-13、IL-15、TNF $\alpha$  が高い傾向を認めた。ファーストバイオにて RTX と ABT を比較すると ABT 投与症例で、血清 IL-13、IL-15 が高値を呈した。また ABT 投与における一次無効と有効例を比較すると、有効例で IL-13、IL-15 が高かった。MPO の有効性の検討では、今回測定したサイトカイン・ケモカインでは IL-5 を含め、差を呈していたものは認めなかった。以上より、IgG4 関連疾患では病変の拡大とともに血清・組織中のサイトカイン・ケモカインの環境は変化することが判明した。治療前血清 IL-13 および IL-15 が高値であれば、RTX、ABT 双方の効果が得られる可能性が示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

|  |                         |
|--|-------------------------|
| 1. 著者名<br>Motohisa Yamamoto, Kenichi Takano, Ryuta Kamekura, Chisako Suzuki, Shingo Ichimiya, Tetsuo Himi, Hiroshi Nakase, Hiroki Takahashi. | 4. 巻<br>28              |
| 2. 論文標題<br>Stage classification of IgG4-related dacryoadenitis and sialadenitis by the serum cytokine environment.                           | 5. 発行年<br>2018年         |
| 3. 雑誌名<br>Mod Rheumatol.   | 6. 最初と最後の頁<br>1004-1008 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子）<br>10.1080/14397595.2018.1436029.  | 査読の有無<br>有              |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難   | 国際共著<br>-               |

|   |                       |
|---|-----------------------|
| 1. 著者名<br>Motohisa Yamamoto, Kenichi Takano, Ryuta Kamekura, Satsuki Aochi, Chisako Suzuki, Shingo Ichimiya, Hiroshi Nakase, Tetsuo Himi, Hiroki Takahashi. | 4. 巻<br>29            |
| 2. 論文標題<br>Interleukin 5-producing ST2+ memory Th2 cells in IgG4-related dacryoadenitis and sialadenitis.   | 5. 発行年<br>2019年       |
| 3. 雑誌名<br>Modern Rheumatology   | 6. 最初と最後の頁<br>856-857 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子）<br>10.1080/14397595.2018.1526357.   | 査読の有無<br>有            |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難  | 国際共著<br>-             |

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>山本元久, 青地翠己, 鈴木知佐子, 中村聡子, 本多佐保, 村上理絵子, 高橋裕樹. |
| 2. 発表標題<br>クラスター解析によるIgG4関連疾患の治療反応性と治療前サイトカイン値との関連.    |
| 3. 学会等名<br>第63 回日 本リウマチ学会総会・学術集会                       |
| 4. 発表年<br>2019年  |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>山本元久, 青地翠己, 鈴木知佐子, 中村聡子, 本多佐保, 村上理絵子, 高橋裕樹. |
| 2. 発表標題<br>血清IL-5濃度はIgG4関連疾患の治療反応性を規定する.               |
| 3. 学会等名<br>第68 回日本アレルギー学会学術大会                          |
| 4. 発表年<br>2019年  |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>山本元久, 松原絵里佳, 上原昌弘, 山崎広貴, 吉川賢忠, 青地翠己, 鈴木知佐子, 高橋裕 樹, 田中廣壽. |
| 2. 発表標題<br>アレルギーの有無によるIgG4関連疾患の治療前サイトカイン値の検討.                       |
| 3. 学会等名<br>第47回日本臨床免疫学会総会   |
| 4. 発表年<br>2019年   |

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

|  | 氏名<br>(ローマ字氏名)<br>(研究者番号) | 所属研究機関・部局・職<br>(機関番号) | 備考 |
|--|---------------------------|-----------------------|----|
|--|---------------------------|-----------------------|----|