

令和 6 年 5 月 19 日現在

機関番号：32612

研究種目：若手研究

研究期間：2021～2023

課題番号：21K16292

研究課題名（和文）IgG4関連疾患における濾胞性ヘルパー2型T細胞の分化増殖活性メカニズムの解明

研究課題名（英文）Elucidation of the mechanism of differentiation and proliferation of T follicular helper 2 cells in IgG4-Related Disease

研究代表者

秋山 光浩（Akiyama, Mitsuhiro）

慶應義塾大学・医学部（信濃町）・講師

研究者番号：30645750

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,600,000円

研究成果の概要（和文）：IgG4関連疾患はグルココルチコイド治療の漸減により高率に病勢が再燃することが問題である。そのため、グルココルチコイドに代わる新たな治療標的分子が模索されている。研究代表者は本疾患でT濾胞ヘルパー2型（Tfh2）細胞が病態形成の中心を成すことを世界で初めて報告した。本研究ではIgG4関連疾患の新たな治療標的を見出すため、Tfh2細胞の分化増殖活性メカニズムを明らかにすることを目的とした。その結果、病原性Tfh2細胞サブセット同定につながる分子Xを見出し、そのマスター転写因子と活性化シグナル分子を同定した。今後はこれらの標的分子を対象とした治療の開発が期待される。

研究成果の学術的意義や社会的意義

今後の展望として本研究により同定されたIL-4産生病原性Tfh2細胞サブセットに関連したキー分子を治療標的とし、IgG4関連疾患の根治を目指した新規治療法確立への橋渡しを行う。また、Tfh2細胞の分化増殖活性化が病態に寄与していることが知られているその他の自己免疫疾患（例えば、全身性エリテマトーデスやアレルギー疾患等）やTfh2細胞が抗体産生に大きく関与するワクチン療法等、より広い周辺領域への応用が期待できる。

研究成果の概要（英文）：IgG4-related disease poses a problem with high rates of disease recurrence during tapering glucocorticoid treatment. Therefore, new therapeutic targets beyond glucocorticoids are necessary. The principal investigator was the first in the world to report that T follicular helper 2 (Tfh2) cells play a central role in the pathogenesis of this disease. This study aimed to elucidate the mechanism of differentiation and proliferation of Tfh2 cells to identify new therapeutic targets for IgG4-related disease. As a result, we discovered molecule X, which leads to the identification of pathogenic Tfh2 cell subsets, along with their master transcription factors and activation signaling molecules. The development of therapies targeting these molecules is expected in the future.

研究分野：膠原病およびアレルギー内科学関連

キーワード：IgG4関連疾患 T濾胞ヘルパー細胞 IgG4

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

IgG4 関連疾患は日本から発信された比較的新しい疾患概念であり、「罹患臓器の腫大、肥厚、線維化、血中 IgG4 値の上昇、IgG4 陽性形質細胞の病変部位への多数の浸潤」を特徴とする (Akiyama M, et al. Rheumatology (Oxford). 2018.)。平成 27 年度より厚生労働省の難病指定疾患であり、臨床的な課題としてグルココルチコイド治療の漸減または中止により非常に高率に病勢が再燃することを研究代表者らは明らかにした (Sasaki T, Akiyama M, et al. Clin Exp Rheumatol. 2018.)。そのため、現在はグルココルチコイドに代わる治療標的分子の解明が喫緊の課題となっている。

IgG4 関連疾患の病態形成の中心を成しているのは Tfh2 細胞である。研究代表者らは世界で初めて本疾患の末梢血中 Tfh2 細胞が分化増殖活性化し、血中 IgG4 値、末梢血形質細胞数の増加、および病変局所の IgG4 産生形質細胞浸潤程度と強く相関することを明らかにした (Akiyama M, et al. Arthritis Rheumatol. 2015.)。さらに、in vitro での機能解析により患者由来の Tfh2 細胞がナイーブ B 細胞を IgG4 産生形質細胞へと高率に分化誘導することを明らかにした (Akiyama M, et al. Arthritis Res Ther. 2016.)。加えて、この過程には Tfh2 細胞からの IL-4 による B 細胞への直接的な作用が関与していることを明らかにした (Akiyama M, et al. Cytokine. 2018.)。

重要なことに、本疾患でグルココルチコイド治療は本疾患における Tfh2 細胞の分化増殖活性化を改善できていないことを研究代表者らは見出した (Akiyama M, et al. Arthritis Res Ther. 2016.)。したがって、Tfh2 細胞を分化増殖活性化させているキーとなる分子の同定が本疾患のさらなる病態解明および再燃を防ぐ根治療法を目指した新たな治療標的の発見に寄与し得ると考えた (図 1)。

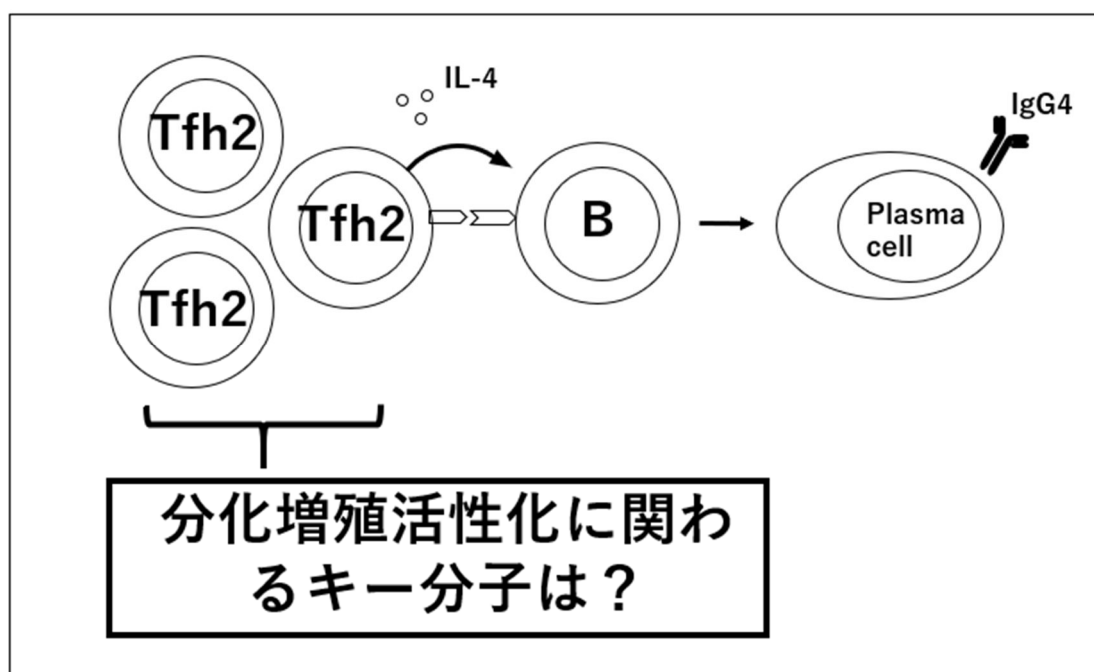


図 1. IgG4 関連疾患由来 Tfh2 細胞の分化増殖活性化に関わるキー分子は不明

2. 研究の目的

IgG4 関連疾患では Tfh2 細胞が分化増殖活性化していることが病態形成の中心を成しているが、そのキーとなる分子は不明である。本研究では、IgG4 関連疾患患者由来 Tfh2 細胞に特徴的なキー分子を同定することを目的とした。

3. 研究の方法

RNA-sequencing により IgG4 関連疾患の Tfh2 細胞で発現上昇している分子を網羅的にスクリーニングした。

病態に密接に寄与している IL-4 を特異的に産生する Tfh2 細胞サブセットの単細胞解析を行い、候補分子を絞った。

未治療かつ活動性の IgG4 関連疾患患者 23 名から血液サンプルを収集し、それらの候補分子発現を健康人と比較解析した。さらに臨床指標との相関解析を行った。

病変組織のフローサイトメトリーと免疫組織化学染色により候補分子発現 Tfh2 細胞の罹患病

変形成への寄与を評価した。

4. 研究成果

IgG4 関連疾患患者由来と健常人由来 Tfh2 細胞をソーティングして RNA シークエンスを行った結果、本疾患患者由来 Tfh2 細胞と健常人由来 Tfh2 細胞は綺麗にクラスター分類されること、すなわち遺伝子発現が両群で明確に異なることが明らかとなった（図 2）。

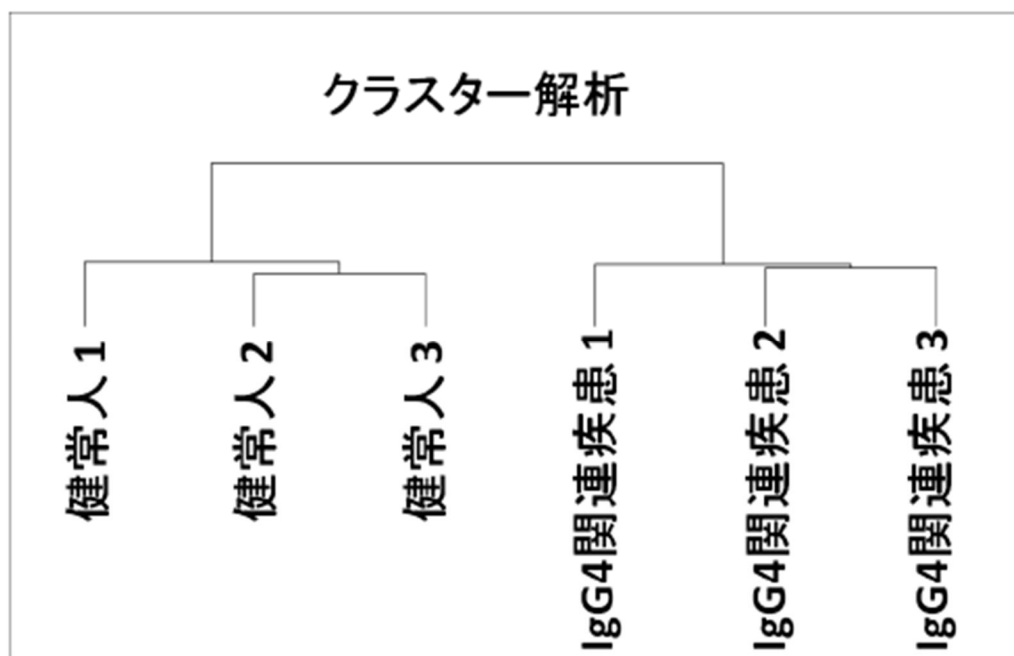


図 2. 患者または健常人由来 Tfh2 細胞の RNA シークエンスクラスタ解析結果

発現上昇していた遺伝子のうち、IL-4 産生に関わる可能性の高い候補分子を蛋白レベルで検証した結果、分子 X を発現する Tfh2 細胞サブセットが IL-4 を特異的に産生する Tfh 細胞として同定された。

分子 X 発現 Tfh2 細胞はマスター転写因子 Y および活性化シグナル分子 Z の発現が高かった。

分子 X 発現 Tfh2 細胞の血液中の割合は、健常人に比べて IgG4 関連疾患で増加しており、臨床指標の中で特に血清 IgG4 値と有意な相関していた。

罹患病変部位には血中と比較してより多くの分子 X 発現 Tfh2 細胞が浸潤していた。

分子 X 発現 Tfh2 細胞は病変部三次リンパ組織内外に広範に浸潤しており、本疾患に特徴的な線維化部にも浸潤していた。

以上の結果より、分子 X は IL-4 を産生する病原性 Tfh2 細胞を同定する有望なマーカーとなりえた。分子 X 発現 Tfh2 細胞は転写因子 Y をマスター転写因子としており、分子 Z により活性化および機能発現している可能性が想定された。分子 X 発現 Tfh2 細胞は本疾患の罹患臓器組織に形成されていた三次リンパ組織内外や特徴的な線維化部位に浸潤する主要な T 細胞集団であったため、病態に深く関与していると思われる。

これまでに、IgG4 関連疾患における Tfh2 細胞の分化増殖活性化を報告した国内外の研究動向として、2015 年に研究代表者らが世界に先駆けて報告して以来、多くの国内他施設や国外施設から、同様の結果が報告、再現された。したがって、現在 Tfh2 細胞の本疾患病態への関与は確定的なものと考えられている。しかしながら、Tfh2 細胞の分化増殖活性化に寄与するキー分子は現在に至るまで全くわかっていなかったため、本研究課題での成果は、病態の分子レベルでのより深い理解と、新規治療標的候補分子の同定の観点から本研究領域を大きく前進させるものと思われる。

今後の展望として本研究により同定された IL-4 産生病原性 Tfh2 細胞サブセットに関連したキー分子を治療標的とし、IgG4 関連疾患の根治を目指した新規治療法確立への橋渡しを行う。また、Tfh2 細胞の分化増殖活性化が病態に寄与していることが知られているその他の自己免疫疾患（例えば、全身性エリテマトーデスやアレルギー疾患等）や Tfh2 細胞が抗体産生に大きく関与するワクチン療法等、より広い周辺領域への応用が期待できる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 8件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Takanashi Satoshi, Akiyama Mitsuhiro, Furuhashi Kazunori, Yoshimoto Keiko, Tanemura Shuhei, Seki Noriyasu, Tsujimoto Hideto, Chiba Kenji, Kaneko Yuko	4. 巻 41
2. 論文標題 Distinct impact of malignancy and allergy on the clinical and immunological features of IgG4-related disease	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Clinical and Experimental Rheumatology	6. 最初と最後の頁 1754-1761
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.55563/clinexprheumatol/7g2na0	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Akiyama Mitsuhiro, Yoshimoto Keiko, Ishigaki Sho, Suzuki Katsuya, Takeuchi Tsutomu, Kaneko Yuko	4. 巻 62
2. 論文標題 Disease-specific expansion of CD29+IL-17RA+ T effector cells possessing multiple signalling pathways in spondyloarthritis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Rheumatology	6. 最初と最後の頁 1296 ~ 1305
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1093/rheumatology/keac391	査読の有無 有
オープンアクセス 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 -
1. 著者名 Akiyama Mitsuhiro, Kaneko Yuko, Takeuchi Tsutomu	4. 巻 150
2. 論文標題 T follicular helper cells mediate local production of allergen-specific IgE and IgG4	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Allergy and Clinical Immunology	6. 最初と最後の頁 1045 ~ 1047
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jaci.2022.05.003	査読の有無 有
オープンアクセス 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 -
1. 著者名 Akiyama Mitsuhiro, Kaneko Yuko	4. 巻 60
2. 論文標題 Comment on: Persistence of circulating T-follicular helper cells after rituximab is associated with relapse of IgG4-related disease	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Rheumatology	6. 最初と最後の頁 e412 ~ e413
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1093/rheumatology/keab687	査読の有無 有
オープンアクセス 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 -

1. 著者名 Sasaki Takanori, Akiyama Mitsuhiro, Kaneko Yuko, Takeuchi Tsutomu	4. 巻 61
2. 論文標題 Immunoglobulin G4-related disease and idiopathic multicentric Castleman's disease: confusable immune-mediated disorders	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Rheumatology	6. 最初と最後の頁 490 ~ 501
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/rheumatology/keab634	査読の有無 有
オープンアクセス 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 -

1. 著者名 Akiyama Mitsuhiro, Kaneko Yuko	4. 巻 1
2. 論文標題 Recent Advances in Understanding the Role of TIGIT+ Follicular Helper T Cells in IgG4-Related Disease	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Immuno	6. 最初と最後の頁 380 ~ 390
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/immuno1040026	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Akiyama Mitsuhiro, Yoshimoto Keiko, Kaneko Yuko	4. 巻 41
2. 論文標題 Significant association of CX3CR1+CD8 T cells with aging and distinct clinical features in Sjögren's syndrome and IgG4-related disease	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Clinical and Experimental Rheumatology	6. 最初と最後の頁 2409~2417
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.55563/clinexprheumatol/kfsd65	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Akiyama Mitsuhiro, Alshehri Waleed, Yoshimoto Keiko, Kaneko Yuko	4. 巻 82
2. 論文標題 T follicular helper cells and T peripheral helper cells in rheumatic and musculoskeletal diseases	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Annals of the Rheumatic Diseases	6. 最初と最後の頁 1371 ~ 1381
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/ard-2023-224225	査読の有無 有
オープンアクセス 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 -

〔学会発表〕 計10件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 2件）

1. 発表者名 Akiyama M, Suzuki K, Yoshimoto K, Yasuoka H, Kaneko Y, Takeuchi T
2. 発表標題 The proportion of interleukin-21 producing TIGIT+ T follicular helper cells represents disease activity in IgG4-related disease
3. 学会等名 第65回日本リウマチ学会総会・学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 秋山光浩, 鈴木勝也, 吉本桂子, 安岡秀剛, 竹内勤, 金子祐子
2. 発表標題 TIGIT陽性濾胞性ヘルパーT細胞はOX40シグナルを介してIL-21を高産生し, 自己免疫疾患の病態形成に関与する
3. 学会等名 第8回JCRベーシックリサーチカンファレンス
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Furuhashi K, Takanashi S, Akiyama M, Kaneko Y.
2. 発表標題 Malignancy complication can make distinct clinical features of IgG4-related disease.
3. 学会等名 第66回日本リウマチ学会総会・学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Akiyama M, Yoshimoto K, Ishigaki S, Suzuki K, Takeuchi T, Kaneko Y.
2. 発表標題 A novel T cell population, IL-17RA+ITGB1+T cell, which shows immune suppression resistance and tissue homing, is involved in spondyloarthritis.
3. 学会等名 第66回日本リウマチ学会総会・学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 秋山光浩, 吉本桂子, 金子祐子.
2. 発表標題 CX3CR1陽性T細胞のIgG4関連疾患における臓器特異的臨床特徴への関与.
3. 学会等名 第14回日本IgG4関連疾患学会学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 秋山光浩, 吉本桂子, 金子祐子.
2. 発表標題 シェーグレン症候群とIgG4関連疾患における臓器特異的臨床特徴とCX3CR1陽性T細胞の関与.
3. 学会等名 第120回日本内科学会総会・講演会.
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Akiyama M, Yoshimoto K, Kaneko Y.
2. 発表標題 CX3CR1+cytotoxic T cells are involved in distinct organ involvements in primary Sjogren's syndrome and IgG4-related disease.
3. 学会等名 第67回日本リウマチ学会総会・学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Akiyama M, Yoshimoto K, Kaneko Y.
2. 発表標題 Identification of CD4+T-cell subsets critically involved in clinical characterization of early rheumatoid arthritis.
3. 学会等名 第67回日本リウマチ学会総会・学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Akiyama M.
2. 発表標題 IgG4-Related Disease: An Immunological Update Based on Our Latest Research Results.
3. 学会等名 APLAR Advanced Course on Autoimmune Rheumatic Diseases Series 1. (Web) 2023. (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Koroyasu M, Akiyama M, Kaburaki T, Yoshimoto K, Kaneko Y.
2. 発表標題 Effector activity of CXCR3+ CD8 T cell is regulated by GLUT1-mediated metabolic reprogramming toward glycolysis and involved in spondyloarthritis pathogenesis.
3. 学会等名 Annual European Congress of Rheumatology (EULAR) 2023 (国際学会)
4. 発表年 2023年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

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

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関