

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 2 日現在

機関番号：15301

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24591447

研究課題名(和文) IgG4関連疾患の病態形成メカニズムの解明

研究課題名(英文) Investigation for the pathogenesis of IgG4-related disease

研究代表者

佐藤 康晴 (Sato, Yasuharu)

岡山大学・保健学研究科・准教授

研究者番号：00579831

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：IgG4関連疾患においては、Th2およびTregサイトカインが病態形成に重要とされており、それらサイトカインはT細胞によって産生されていると考えられていた。しかしながらT細胞による産生とするにはunusualな点が多々あったことから、サイトカイン産生細胞を同定すべく本研究助成において研究を開始した。唾液腺領域のIgG4関連疾患、唾石および正常顎下腺を対象として、各種サイトカインのmRNAの定量および免疫染色によるサイトカイン産生細胞の解析を行った。その結果、IgG4関連疾患において各種サイトカインmRNAおよび陽性細胞が有意に増加していた。またこれらはマスト細胞であることを明らかにした。

研究成果の概要(英文)：IgG4-related disease is a systemic disorder with unique clinicopathologic features and uncertain etiological features and is frequently related to allergic disease. T helper 2 (Th2) and regulatory T cell (Treg) cytokines have been reported to be upregulated in the affected tissues; thus, the production of these cytokines by Th2 and Treg cells has been suggested as an important factor in the pathogenesis of IgG4-related disease. However, it is not yet clear which cells produce these cytokines in IgG4-related disease, and some aspects of the disorder cannot be completely explained by T cell-related processes. We found that the mast cells were strongly positive for these cytokines in IgG4-related disease. Our results indicate that mast cells produce Th2 and Treg cytokines in tissues affected by IgG4-related disease and possibly play an important role in disease pathogenesis.

研究分野：病理学

キーワード：IgG4-related disease Pathogenesis

1. 研究開始当初の背景

IgG4 関連疾患は日本人をはじめとするアジア人に多くみられ、患者の多くにアレルギー的バックグラウンドを持っていることが多い。

近年、IgG4 関連疾患の病態形成メカニズムにおいて、Th2 および Treg サイトカインが病態形成に重要な役割を果たしていることが知られており、T 細胞が重要な役割を果たしている可能性が示唆されている。

2. 研究の目的

上述の如く、T 細胞が病態形成の重要な役割を果たしているとするには unusual な点が多々存在している。そこで各種サイトカインの産生細胞を同定すべく、今回の研究をスタートさせた。

3. 研究の方法

顎下腺 IgG4 関連疾患 9 例、唾石症 5 例および正常顎下腺 6 例をもちいて、IL-4, IL-5, IL-10 および TGFbeta の各種サイトカインについて、mRNA の定量および免疫染色および免疫蛍光 2 重染色を行い解析した。

4. 研究成果

IgG4 関連疾患では、IL-4, IL-10 および TGFbeta の各種サイトカイン mRNA が唾石症および正常顎下腺に比して有意に上昇していた。さらに免疫染色において、IL-4, IL-10 および TGFbeta の各種サイトカイン陽性細胞も唾石症および正常顎下腺に比して有意に増加していた。これらサイトカイン陽性細胞は形態的にマスト細胞の可能性が考えられたことから、c-kit をもちいた免疫蛍光法にて確認したところ、各種サイトカイン陽性細胞に一致した。したがって、これらサイトカイン陽性細胞はマスト細胞であることを明らかにした。

これまで IgG4 関連疾患におけるサイトカイン産生細胞は T 細胞と考えられていたが、今回の研究においてはマスト細胞が重要な役割を果たしている可能性が示唆された。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 18 件)

Takeuchi M, Ohno K, Takata K, Gion Y, Tachibana T, Orita Y, Yoshino T, Sato Y. Interleukin 13-positive mast cells are increased in immunoglobulin G4-related sialadenitis. *Sci Rep.* (査読あり) 5、2015、7696. DOI: 10.1038/srep07696.

Kuroda N, Nao T, Fukuhara H, Karashima T, Inoue K, Taniguchi Y, Takeuchi Y, Zen Y, Sato Y, Notohara K, Yoshino T. IgG4-related renal disease: clinical and pathological characteristics.

Int J Clin Exp Pathol. (査読あり) 7、2014、6379-6385.

Takeuchi M, Sato Y, Ohno K, Tanaka S, Takata K, Gion Y, Orita Y, Ito T, Tachibana T, Yoshino T. T helper 2 and regulatory T cell cytokine production by mast cells: A key factor in the pathogenesis of IgG4-related disease. *Mod Pathol* (査読あり) 27、2014、1126-1136. doi: 10.1038/modpathol.2013.236.

Takeuchi M, Sato Y, Yasui H, Ozawa H, Ohno K, Takata K, Gion Y, Orita Y, Tachibana T, Itoh T, Asano N, Nakamura S, Swerdlow SH, Yoshino T. Epstein-Barr virus-infected cells in IgG4-related lymphadenopathy with comparison to extranodal IgG4-related disease. *Am J Surg Pathol.* (査読あり) 38、2014、946-955.

Fujii M, Sato Y, Ohara N, Hashimoto K, Kobashi H, Koyama Y, Yoshino T. Systemic IgG4-related disease with extensive peripheral nerve involvement that progressed from localized IgG4-related lymphadenopathy. An autopsy case. *Diagn Pathol.* (査読あり) 9、2014、41.

Ohno K, Sato Y, Ohshima K, Takata K, Ando M, Al-kader A L, Iwaki N, Takeuchi M, Orita Y, Yoshino T. IgG4-related disease involving the sclera. *Mod Rheumatol* (査読あり) 24、2014、195-198.

Ohshima K, Sato Y, Yoshino T. A case of IgG4-related dacryoadenitis that regressed without systemic steroid administration. *J Clin Exp Hematop.* (査読あり) 3、2013、53-56.

Sato Y, Takeuchi M, Takata K, Ohno K, Iwaki N, Orita Y, Goto N, Hida A, Iwamoto T, Asano N, Ito T, Hanakawa H, Yanai H, Yoshino T. Clinicopathologic analysis of IgG4-related skin disease. *Mod Pathol.* (査読あり) 26、2013、523-532.

Takeuchi M, Sato Y, Takata K, Kobayashi K, Iwaki N, Orita Y, Yoshino T. Cutaneous multicentric Castleman's disease mimicking IgG4-related disease. *Pathol Res Pract.* (査読あり) 208、2012、746-749.

Sogabe Y, Miyatani K, Goto R, Ishii G, Ohshima K, Sato Y. Pathological findings of infraorbital nerve enlargement in IgG4-related disease. *Jpn J Ophthalmol.* (査読あり) 56、2012、511-514.

Stone JH, Khosroshahi A, Deshpande V, Chan JK, Heathcote JG, Aalberse R, Azumi A, Bloch DB, Brugge WR,

Carruthers MN, Cheuk W, Cornell L, Castillo CF, Ferry JA, Forcione D, Klöppel G, Hamilos DL, Kamisawa T, Kasashima S, Kawa S, Kawano M, Masaki Y, Notohara K, Okazaki K, Ryu JK, Saeki T, Sahani D, **Sato Y**, Smyrk T, Stone JR, Takahira M, Umehara H, Webster G, Yamamoto M, Yi E, Yoshino T, Zamboni G, Zen Y, Chari S. Recommendations for the nomenclature of IgG4-related disease and its individual organ system manifestations. *Arthritis Rheum.* (査読あり) 64、2012、3061-3067.

Sato Y, Yoshino T. IgG4-related lymphadenopathy. *Int J Rheumatol.* (査読あり) 2012、2012:572539.

Ohshima K, Sogabe Y, **Sato Y**. The usefulness of infraorbital nerve enlargement on MRI imaging in clinical diagnosis of IgG4-related orbital disease. *Jpn J Ophthalmol.* (査読あり) 56、2012、380-382.

Deshpande V, Zen Y, Chan JK, Yi EE, **Sato Y**, Yoshino T, Klöppel G, Heathcote JG, Khosroshahi A, Ferry JA, Aalberse RC, Bloch DB, Brugge WR, Bateman AC, Carruthers MN, Chari ST, Cheuk W, Cornell LD, Fernandez-Del Castillo C, Forcione DG, Hamilos DL, Kamisawa T, Kasashima S, Kawa S, Kawano M, Lauwers GY, Masaki Y, Nakanuma Y, Notohara K, Okazaki K, Ryu JK, Saeki T, Sahani DV, Smyrk TC, Stone JR, Takahira M, Webster GJ, Yamamoto M, Zamboni G, Umehara H, Stone JH. Consensus statement on the pathology of IgG4-related disease. *Mod Pathol.* (査読あり) 25、2012、1181-1192.

Inoue D, Zen Y, **Sato Y**, Abo H, Demachi H, Uchiyama A, Gabata T, Matsui O. IgG4-related perineural disease. *Int J Rheumatol.* (査読あり) 2012:401890.

Sato Y, Inoue D, Asano N, Takata K, Asaoku H, Maeda Y, Morito T, Okumura H, Ishizawa S, Matsui S, Miyazono T, Takeuchi T, Kuroda N, Orita Y, Takagawa K, Kojima M, Yoshino T. Association between IgG4-related disease and progressively transformed germinal centers of lymph node. *Mod Pathol.* (査読あり) 25、2012、956-967.

Sato Y, Ohshima K, Takata K, Huang X, Cui W, Ohno K, Yoshino T. Ocular adnexal IgG4-producing mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma mimicking IgG4-related disease. *J Clin Exp Hematop.* (査読あり) 52、2012、51-55.

Asano N, **Sato Y**. Rheumatoid

lymphadenopathy with abundant IgG4⁺ plasma cells: a case of mimicking IgG4-related disease. *J Clin Exp Hematop.* (査読あり) 52、2012、57-61.

〔学会発表〕(計10件)

佐藤康晴、吉野 正. IgG4 関連疾患 vs リンパ増殖性疾患. 第103回日本病理学会総会. 広島国際会議場(広島県広島市). 2014年4月24-26日.

大野京太郎、佐藤康晴、吉野 正. IgG4 関連疾患は発癌リスクになり得るか? 第103回日本病理学会総会. 広島国際会議場(広島県広島市). 2014年4月24-26日.

竹内真衣、佐藤康晴、吉野 正. IgG4 関連疾患: 病態形成メカニズム解明へのアプローチ. 第103回日本病理学会総会. 広島国際会議場(広島県広島市). 2014年4月24-26日.

竹内真衣、佐藤康晴、安井 寛、小沢広明、大野京太郎、高田尚良、浅野直子、中村栄男. IgG4 関連疾患における Epstein-Barr virus(EBV)の再活性化についての検討. 第103回日本病理学会総会. 広島国際会議場(広島県広島市). 2014年4月24-26日.

明井孝弘、佐藤康晴、大野京太郎、竹内真衣、吉野 正. IgG4 関連疾患リンパ節症におけるサイトカイン陽性細胞の分布. 第103回日本病理学会総会. 広島国際会議場(広島県広島市). 2014年4月24-26日.

竹内真衣、佐藤康晴、高田尚良、大野京太郎、吉野 正. IgG4 関連疾患: 病態形成における mast cell の関与. 第102回日本病理学会総会. ロイトイン札幌(北海道札幌市). 2013年6月6-8日.

藤井将義、佐藤康晴、竹内真衣、大原信哉、高田尚良、吉野 正. PTGC 型 IgG4 関連リンパ節症から全身性 IgG4 関連疾患に進展した一例. 第102回日本病理学会総会. ロイトイン札幌(北海道札幌市). 2013年6月6-8日.

大野京太郎、佐藤康晴、大島 浩一、山鳥 一郎、吉野 正. 眼強膜に発生した IgG4-related disease の一例. 第101回日本病理学会総会. 京王プラザホテル(東京都). 2012年4月25-28日.

池田知佳、大野京太郎、佐藤康晴、吉野 正. 関節リウマチ患者から採取されたリンパ節病変における IgG4 陽性細胞の検討. 第101回日本病理学会総会. 京王プラザホテル(東京都). 2012年4月25-28日.

佐藤康晴、吉野 正. IgG4 関連疾患の病理 鑑別診断を中心に. 第52回

日本リンパ網内系学会総会（福島県福島市）2012年6月14日-16日.

〔その他〕
ホームページ等

〔図書〕(計7件)

佐藤康晴, 吉野 正: リンパ節からみた鑑別診断 (Castleman 病を中心に) P47-50. IgG4 関連疾患 実践的臨床から病因へ. 前田書店 2015年3月20日 ISBN 978-4-944121-25-0 C3047.

佐藤康晴, 吉野 正: IgG4 関連疾患とリンパ腫 P121-124. IgG4 関連疾患 実践的臨床から病因へ. 前田書店 2015年3月20日 ISBN 978-4-944121-25-0 C3047.

竹内真衣, 佐藤康晴: IgG4 関連疾患におけるマスト細胞の役割 P162-164. IgG4 関連疾患 実践的臨床から病因へ. 前田書店 2015年3月20日 ISBN 978-4-944121-25-0 C3047.

佐藤康晴 -4. IgG4 関連疾患 P232-238. レベルアップのためのリンパ腫セミナー. 南江堂 2014年7月1日発行 ISBN

Yasuharu Sato, Tadashi Yoshino. Lymph node lesions. P187-193. IgG4-related disease (Umehara H, Okazaki K, Stone JH, Kawa S, Kawano M, ed.). Springer 2014 ISBN.

佐藤康晴, 吉野 正. 5. リンパ節病変と悪性リンパ腫 P129-P134. IgG4 関連腎臓病のすべて (編集: 齊藤喬雄, 西 慎一). 南江堂 2014年3月1日発行 ISBN

佐藤康晴, 吉野 正. リンパ節病変 P165-P172. IgG4 関連疾患アトラス -IgG4 研究会モノグラフ-. 前田書店 2012

6. 研究組織

(1) 研究代表者

佐藤 康晴 (SATO, Yasuharu)
岡山大学・大学院保健学研究科・准教授
研究者番号: 00579831

(2) 研究分担者

()

研究者番号:

(3) 連携研究者

()

研究者番号:

〔産業財産権〕

出願状況 (計0件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
出願年月日:
国内外の別:

取得状況 (計0件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
出願年月日:
取得年月日:
国内外の別: