

令和元年6月12日現在

機関番号：13601

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2018

課題番号：15K09169

研究課題名(和文) IgG4関連呼吸器疾患のBAL液中各種メディエーターの解析

研究課題名(英文) Comparison of the chemokine profiles in the bronchoalveolar lavage fluid between IgG4-related respiratory disease and sarcoidosis

研究代表者

山本 洋 (Yamamoto, Hiroshi)

信州大学・学術研究院医学系・准教授

研究者番号：00322131

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：我々は、Sarcoidosis (Sa) に胸部CT所見が類似するIgG4関連呼吸器疾患 (IgG4-RRD) とSaの気管支肺胞洗浄 (BAL) 液中サイトカインを比較し、前者がTh2、後者がTh1優位であることを報告した。本研究では同一症例のBAL液で、ケモカインに関して検討した。

対象は、IgG4-RD：11例とSa：33例。IgG4-RDでCCL26が、SaでCCL1が有意に高値であった。さらにSaではBAL液中CCL1と、BAL液中総細胞数、リンパ球数、TNF- α 、IL-2との間に有意な相関が認められた。以上から、SaのBAL液中CCL1がTh1に関連した病勢を反映する可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

一般に、CCL1は気管支喘息やアトピー性皮膚炎などTh2関連の疾患に関与されていると認識されている。本研究で、Th1優位のSarcoidosis (Sa) の気管支肺胞洗浄 (BAL) 液中でCCL1が、Th2優位のIgG4関連呼吸器疾患 (IgG4-RRD) よりも有意に高値であることを示した。さらに、SaにおいてBAL液中CCL1はBAL液中総細胞数、リンパ球数、Th1関連のサイトカインと有意な相関が認められた。SaとCCL1に関連する報告は検索した範囲でなく、CCL1がSaのTh1に関連した病勢を反映していることを初めて報告した。今後、CCL1がSaのバイオマーカーになる可能性について検証したい。

研究成果の概要(英文)：We reported that the cytokines in the bronchoalveolar lavage fluid (BALF) of IgG4-related respiratory disease (IgG4-RRD) more closely resemble the Th 2 response than sarcoidosis. This study aimed to assess the chemokines in the BALF of IgG4-RRD and sarcoidosis and evaluate any possible associations with other markers.

We examined 12 chemokines in the same BALF samples of the same 44 patients (IgG4-RRD, n=11; sarcoidosis, n=33) in which we had previously evaluated the cytokines. The BALF levels of CCL1 in the sarcoidosis (median 13.1(0.1-106.9) pg/mL) were significantly higher than those of the IgG4-RRD (9.8(0.1-14.7) pg/mL, p<0.05). The CCL1 levels in the BALF were correlated with the total cell count (R=0.539, p<0.001), lymphocyte count (R=0.686, P<0.001), TNF- α (R=0.748, P<0.001), and IL-2 (R=0.757, P<0.001) in the BALF of sarcoidosis. CCL1 might reflect disease activity and its involvement in the pathogenesis of sarcoidosis might be more closely related to Th1 than to Th2.

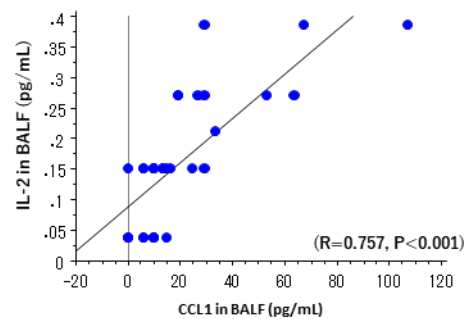
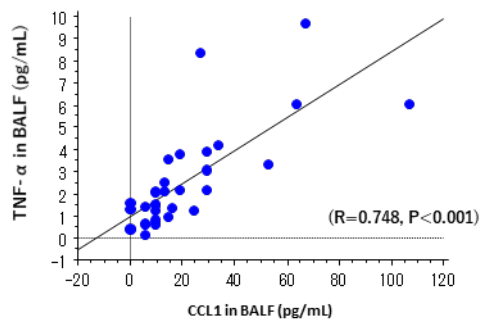
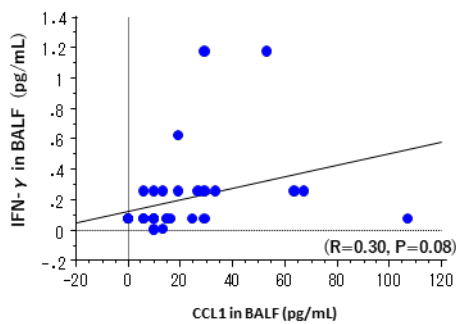
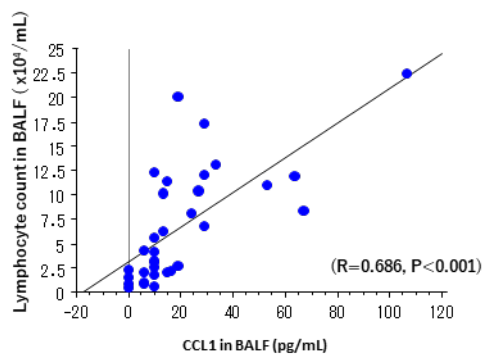
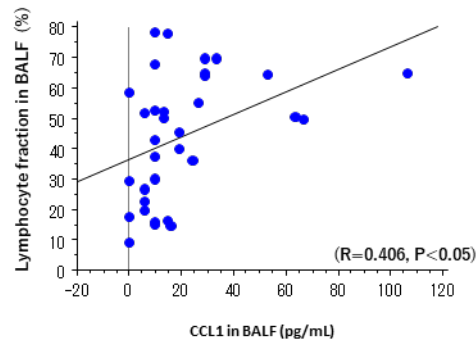
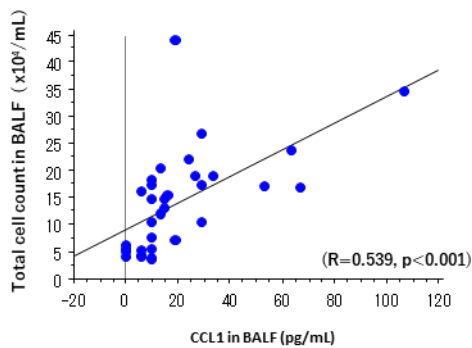
研究分野：呼吸器内科

キーワード：サルコイドーシス IgG4関連疾患 気管支肺胞洗浄 CCL1

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景：我々は、Sarcoidosis (Sa) に胸部 CT 所見が類似する IgG4 関連疾患 (IgG4-RRD) と Sa の気管支肺胞洗浄 (BAL) 液中サイトカインを比較し、前者が Th2、後者が Th1 優位であることを報告した。
2. 研究の目的：本研究では同一症例の BAL 液を用いて、ケモカインに関して検討した。
3. 研究の方法：2007 年から 2014 年の期間に当科で経験した IgG4-RRD : 11 例 (中央値 62 (50~78) 歳、男女比=9:2) と Sa : 33 例 (中央値 53 (21~77) 歳、男女比=9:24) を対象とした。MILLIPLEX® MAP キット (Millipore 社) を使用し、BAL 液中の 12 種のケモカインを測定した。
4. 研究成果：IgG4-RRD 群で CCL26 が、Sa 群で CCL1 が有意に高値であった。さらに Sa 群では BAL 液中 CCL1 と、BAL 液中総細胞数、リンパ球数、TNF- α 、IL-2 との間に有意な相関が認められた (図)。以上から、Sa の BAL 液中 CCL1 が Th1 と関連した病勢を反映する可能性が示唆された。

図. BAL 液中 CCL1 と BAL 液中総細胞数、リンパ球 (分画) 数、各種サイトカインとの相関



5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計5件)

1. Yamamoto H, Yasuo M, Komatsu M, Ushiki A, Hamano H, Hori A, Nakajima T, Uehara T, Fujinaga Y, Matsui S, Hanaoka M. Comparison of the chemokine profiles in the bronchoalveolar lavage fluid between IgG4-related respiratory disease and sarcoidosis: CC-chemokine ligand 1 might be involved in the pathogenesis of sarcoidosis. *Cytokine*. 2019; 120, 125-129. (査読あり)
2. 山本 洋, 安尾将法, 小松雅宙, 曾根原 圭, 市山崇史, 立石一成, 牛木淳人, 漆畑一寿, 花岡正幸, 川上 聡, 堀 敦詞, 上原 剛, 浜野英明, 川 茂幸, 松井祥子. サルコイドーシスのBAL液中各種メディエーターの解析 IgG4 関連呼吸器疾患と比較 . 日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会雑誌. 2018; 38:84. (査読あり)
3. Handa T, Matsui S, Yoshifuji H, Kodama Y, Yamamoto H, Minamoto S, Waseda Y, Satoh Y, Kubo K, Mimori T, Chiba T, Hiraia T, Mishima M. Serum soluble interleukin-2 receptor as a biomarker in immunoglobulin G4-related disease. *Modern Rheumatology*. 2017; DOI:10.1080/14397595. (査読あり)
4. 山本 洋. IgG4 関連呼吸器疾患. 信州医誌. 2017; 65: 81-91. (査読あり)
5. 山本 洋, 安尾将法. 「特集/アレルギー疾患のバイオマーカー」に寄せる. IgG 4 関連呼吸器疾患の BAL 液各種メディエーターの解析. アレルギーの臨床. 2017; 37 : 52-56. (査読なし)

〔学会発表〕(計3件)

1. 山本 洋: シンポジウム 29 呼吸器 IgG 4 関連呼吸器疾患: 「IgG4 関連呼吸器疾患の臨床」 第 38 回日本画像医学会. ステーションコンファレンス東京 (東京) 2019/3/9
2. 山本 洋, 安尾将法, 小松雅宙, 曾根原 圭, 市山崇史, 牛木淳人, 花岡正幸, 本田孝行, 松井祥子. IgG4 関連疾患とサルコイドーシスの BAL 液中各種メディエーターに関する比較検討. 第 59 回日本呼吸器学会学術講演会. 東京国際フォーラム (東京) 2019/4/14
3. 山本 洋, 安尾将法, 小松雅宙, 曾根原 圭, 市山崇史, 立石一成, 牛木淳人, 漆畑一寿, 花岡正幸, 川上 聡, 堀 敦詞, 上原 剛, 浜野英明, 川 茂幸, 松井祥子. サルコイドーシスの BAL 液中各種メディエーターの解析 - IgG4 関連呼吸器疾患との比較 -. 第 38 回日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会総会. 東京. 2018/11/1

〔図書〕(計0件)

〔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：
国内外の別：

取得状況（計0件）

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年：
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究分担者

研究分担者氏名：川上 聡

ローマ字氏名：Kawakami Satoshi

所属研究機関名：信州大学

部局名：学術研究院医学系

職名：助教

研究者番号（8桁）：20324254

(2) 研究協力者

研究協力者氏名：

ローマ字氏名：

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。