

令和元年6月11日現在

機関番号：15301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K08666

研究課題名(和文) IgG4関連疾患における発がん関連蛋白の探索

研究課題名(英文) Investigation for oncogenesis in IgG4-related disease

研究代表者

佐藤 康晴 (Yausharu, Sato)

岡山大学・保健学研究科・教授

研究者番号：00579831

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：IgG4関連疾患(IgG4-RD)では、健常人と比べ発がんリスクが約3.5倍高いことが報告されており、我々も眼窩領域のIgG4-RDを背景にMALTリンパ腫が発症する可能性について報告してきた。そこでAIDによる発がんの可能性を疑い研究を開始した。その結果、IgG4-RD群では大將軍に比して有意にAIDが高発現していることが明らかとなった。さらにAIDが胚中心外にも過剰発現していることも明らかにした。以上より、IgG4-RDの発がんにはAIDが強く関係してい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

IgG4関連疾患は全身性に腫瘍や肥厚性病変を形成する炎症性疾患であるが、統計学的に悪性腫瘍を発症する頻度が高いことが統計学的に報告されている。そこでIgG4観病疾患における発がん蛋白について検索した。その結果、IgG4関連疾患においてAIDという発がん関連蛋白が高発現していることが今回の研究で明らかになった。今後は、発がん予防の目的で、このAIDを標的とした治療法への開発の糸口になり得る可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：IgG4-RD is a systemic disorder involving benign mass formation due to fibrosis and intense lymphoplasmacytosis; the chronic inflammation associated with the disease might also contribute to oncogenesis. AID is overexpressed in various cancers and may be important in chronic inflammation-associated oncogenesis. We examined AID expression in IgG4-related sialadenitis and controls using immunohistochemistry and qPCR. Immunohistochemistry revealed significantly more AID-expressing cells in IgG4-related sialadenitis than in sialolithiasis or normal submandibular gland samples; qPCR yielded similar results. Thus, AID was significantly more up-regulated and had higher expression in extra-germinal centres in IgG4-RD than in non-specific inflammation or normal conditions. This report suggests that IgG4-RD has several specific causes of AID up-regulation in addition to inflammation. Furthermore, chronic inflammation-associated AID-mediated oncogenesis is possible in IgG4-RD.

研究分野：病理学

キーワード：IgG4-related disease

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

1. 研究開始当初の背景

IgG4 関連疾患 (IgG4-RD)では、健常人と比べ発がんリスクが約 3.5 倍高いことが報告されており、我々も眼窩領域の IgG4-RD を背景に MALT リンパ腫が発症する可能性について報告してきた。IgG4-RD では、IL-4、IL-10、TGFb などが過剰発現しており、それらが発がんに関与しているのではないかと推測した。

2. 研究の目的

IgG4 関連疾患における発がん関連蛋白の有無について明らかにすることを目的とした。

Activation-induced cytidine deaminase (AID) は B 細胞において抗体のクラススイッチを誘導する蛋白であり、近年では c-myc 等の癌原遺伝子に対しても AID の変異原性が認められ、発がんへの関与も示唆されている。さらに、AID は IL-4、IL-10、TGFb などにより活性化することが知られており、AID による発がんの可能性を疑い、IgG4-RD と AID 発現の関連について検討した。

3. 研究の方法

IgG4-RD (14 例)、唾石症 (13 例)、正常顎下腺 (14 例) のパラフィン包埋切片 (FFPE) を対象とした。自動免疫染色装置 Bond を使用し、anti-AID 免疫染色を行い、染色結果の評価を行った。さらに対象症例の FFPE より RNA を抽出し、realtime-PCR により AID の定量的解析を行った。

4. 研究成果

realtime-PCR 解析の結果、唾石症群や正常群と比較して、IgG4-RD 群では有意に AID が高発現していることが明らかとなった。また、免疫染色により IgG4-RD では胚中心外においても AID が強発現していることが確認できた。

今回の研究により IgG4-RD において AID が過剰発現し、胚中心外においても過剰産生されていることが明らかとなった。先に述べたように IgG4-RD では、IL-4、IL-10、TGFb などのサイトカインが過剰産生されており、これらサイトカインは B 細胞のクラススイッチに関与することが知られている。これらのサイトカインによって AID が胚中心外にも過剰発現し、これによって他の遺伝子の mutation が引き起こされ、発がんのリスクを高めている可能性が示唆された。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 15 件)

Gion Y, Takeuchi M, Shibata R, Takata K, Miyata-Takata T, Orita Y, Tachibana T, Yoshino T, **Sato Y**. Up-regulation of activation-induced cytidine deaminase and its strong expression in extra-germinal centres in IgG4-related disease. *Sci Rep*. 2019 Jan 24; 9(1):761. doi: 10.1038/s41598-018-37404-x. 査読あり

Koyama T, Kariya S, **Sato Y**, Gion Y, Higaki T, Haruna T, Fujiwara T, Minoura A, Takao S, Orita Y, Kanai K, Taniguchi M, Nishizaki K, Okano M. Significance of IgG4-positive cells in severe eosinophilic chronic rhinosinusitis. *Allergol Int*. 2019 Apr; 68(2): 216-224. doi: 10.1016/j.alit.2018.09.002. 査読あり

Nishida K, Gion Y, Takeuchi M, Tanaka T, Kataoka RT, Yoshino T, **Sato Y**. Mast cells exhibiting strong cytoplasmic staining for IgE and high affinity IgE receptor are increased in IgG4-related disease. *Sci Rep*. 2018; 8: 4656. doi: 10.1038/s41598-018-23043-9. 査読あり

佐藤康晴, 大島浩一. IgG4 関連眼疾患の病理 (特集: IgG4 関連疾患を整理する!). 眼科 2018 Vol.60 No.5 p449-p458. 査読なし

佐藤康晴. IgG4 関連リンパ節症. (特集: IgG4 関連疾患 - 21 世紀に生まれた新たな全身性疾患). 日本医師会雑誌 第 147 巻・第 2 号 (平成 30 年 5 月) P285-287. 査読なし

佐藤康晴, 吉野 正. 頭頸部領域におけるリンパ腫および類縁疾患 p353-357. 病理と臨床 2018 Vol.36, No.4. 査読なし

Igawa T, Omote R, Sato H, Taniguchi K, Miyatani K, Yoshino T, **Sato Y**. A possible new morphological variant of mantle cell lymphoma with plasma-cell type Castleman disease-like features. *Pathol Res Pract* 2017 Nov;213(11):1378-1383. doi: 10.1016/j.prp.2017.09.015. Epub 2017 Sep 18. 査読あり

中村直哉, **佐藤康晴**. リンパ節の見方 p502-503. リンパ節の非腫瘍性疾患の病理. 病理と臨床 2017 Vol.35, No.6. 査読なし

Gion Y, Iwaki N, Takata K, Takeuchi M, Nishida K, Orita Y, Tachibana T, Yoshino T, **Sato Y**. Clinicopathological analysis of methotrexate-associated lymphoproliferative disorders: comparison of diffuse large B-cell lymphoma and classical Hodgkin lymphoma types. *Cancer Science* 2017 Jun 108(6): 1271-1280. doi: 10.1111/cas.13249. 査読あり

Nasu A, Igawa T, Sato H, Yanai H, Yoshino T, **Sato Y**. Extranodal marginal zone B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue with plasma cell differentiation: Periodic

Acid-Schiff reaction-positive Dutcher body is a diagnostic clue to distinguish it from plasmacytoma. *Diagnostic Cytopathology* 2017; Jun;45(6):547-551. DOI: 10.1002/dc.23691 査読あり

Iwaki N, Gion Y, Kondo E, Kawano M, Masunari T, Moro H, Nikkuni K, Takai K, Hagihara M, Hashimoto Y, Yokota K, Okamoto M, Nakao S, Yoshino T, Sato Y. Elevated serum interferon γ -induced protein 10 kDa is associated with TAFRO syndrome. *Sci Rep*. 2017 Feb 13; 7: 42316. doi: 10.1038/srep42316. 査読あり

Iwaki N, Gion Y, Kondo E, Kawano M, Masunari T, Moro H, Nikkuni K, Takai K, Hagihara M, Hashimoto Y, Yokota K, Okamoto M, Nakao S, Yoshino T, Sato Y. Elevated serum interferon γ -induced protein 10 kDa is associated with TAFRO syndrome. *Sci Rep*. 2017 Feb 13; 7: 42316. doi: 10.1038/srep42316. 査読あり

Manabe A, Igawa T, Takeuchi M, Gion Y, Yoshino T, Sato Y. Immunohistochemical analysis of IgA expression differentiates IgG4-related disease from plasma cell-type Castleman disease. *Med Mol Morphol*. 2017; 50(1): 34-41. doi: 10.1007/s00795-016-0145-4. 2016 Jul 20. 査読あり

Igawa T, Hayashi T, Ishiguro K, Maruyama Y, Takeuchi M, Takata K, Yoshino T, Sato Y. IgG4-producing lymphoma arising in a patient with IgG4-related disease. *Med Mol Morphol*. 2016; 49: 243-249. 査読あり

竹内真衣、佐藤康晴. IgG4 関連疾患における病理組織診断の重要性 (特集: IgG4 関連疾患の最新情報). *アレルギーの臨床* vol.36 (13) no.493 p36(1250)-40(1254) (2016) 北隆館. 査読なし

〔学会発表〕(計 10 件)

土井美里、大浦季恵、岡野光博、吉野正、佐藤康晴. 好酸球性副鼻腔炎におけるマスト細胞の解析とその臨床的意義. 第 107 回日本病理学会総会(平成 30 年 6 月 21 日~23 日 札幌)

大浦季恵、土井美里、岡野光博、吉野正、佐藤康晴. 好酸球性副鼻腔炎における IgG4 陽性細胞の発現とその臨床的意義. 第 107 回日本病理学会総会(平成 30 年 6 月 21 日~23 日 札幌)

田端哲也、佐藤康晴、永喜多敬奈、神農陽子、吉野正. 涙腺腫脹をきたし多数の IgG4 陽性細胞浸潤を伴った Rosai-Dorfman disease の一例. 第 107 回日本病理学会総会(平成 30 年 6 月 21 日~23 日 札幌)

井川卓朗、佐藤康晴、吉野正. IgA immunostaining differentiates IgG4-related disease from plasma cell-type Castleman disease. 第 57 回日本リンパ網内系学会総会(平成 29 年 6 月 30 日~7 月 1 日 東京)

佐藤康晴、吉野 正. IgG4 関連リンパ節症;細胞診の可能性と限界を見極める, 口頭, 第 58 回日本臨床細胞学学会総会(シンポジウム), 平成 29 年 5 月 26 日~28 日.

祇園由佳、竹内真衣、吉野 正、佐藤康晴. IgG4 関連疾患における AID の発現解析, ポスター, 第 106 回日本病理学会総会, 平成 29 年 4 月 27 日~29 日, 国内.

井川卓朗、佐藤康晴、吉野 正. 免疫染色による IgA の発現検索は IgG4 関連疾患と形質細胞型キャッスルマン病の鑑別を可能にする, 第 106 回日本病理学会総会, 平成 29 年 4 月 27 日~29 日.

竹内真衣、佐藤康晴、祇園由佳、林 詠子、吉野 正. IgG4 関連唾液腺炎の上皮におけるランゲルハンス細胞様樹状細胞を介した抗原提示の可能性, 第 106 回日本病理学会総会, 平成 29 年 4 月 27 日~29 日.

西田賢司、竹内真衣、片岡竜貴、井川卓朗、吉野正、佐藤康晴. IgG4 関連リンパ腫節症におけるマスト細胞の IgE 発現とその意義. 第 105 回日本病理学会総会, 平成 28 年 5 月 12 日~14 日.

柴田嶺、佐藤康晴、丸中秀格、折田頼尚、高田尚良、吉野正. IgG4 関連疾患に発症した diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) の一例. 第 105 回日本病理学会総会, 平成 28 年 5 月 12 日~14 日.

〔図書〕(計 2 件)

佐藤康晴、吉野 正. 各論 境界病変ならびにリンパ腫と鑑別を要する疾患. A-2. キャッスルマン病、TAFRO 症候群、IgG4 関連疾患 p325-p328. *リンパ腫アトラス* 第 5 版 文光堂 2018 年 10 月 1 日.

佐藤康晴. よく分かる IgG4 関連疾患(川野充弘、全陽、佐藤康晴、井上大・編集). P136-141, P198-203, P204-209, P210-214. 中外医学社 2017 年 4 月 15 日 第 1 版 1 刷 I S B N

〔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 なし

6．研究組織

(1)研究分担者 なし

(2)研究協力者 なし

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。