

令和 2 年 5 月 22 日現在

機関番号：13301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K10773

研究課題名(和文) IgG4関連血管病変の進展・予後因子の解明

研究課題名(英文) Prognostic factors of IgG4-related vascular disease

研究代表者

笠島 里美 (Kasashima, Satomi)

金沢大学・保健学系・准教授

研究者番号：20444200

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-AAAの外膜におけるMMPs発現は、動脈瘤の形成と進行のみならず、線維性外膜のリモデリングとの関連が示唆された。血管内治療後のIgG4-AAAの中で、術後IgG4上昇を示す群は、術前IL-6高値、術後瘤径拡大を示し、進行傾向のある高リスク群であった。この群は、術前IgG4/IgG比、血清MMP-9、単球、好酸球の比率がいずれも高く、これらはIgG4-AAAの術前予後予測因子の候補である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

IgG4血管病変は、解離や瘤破裂等の急性の致死の合併症があり、緩徐な経過の他臓器IgG4関連疾患とは予後が大きく異なる。動脈硬化性大動脈瘤と比較して、進行が速い場合があり、治療方法の選択も慎重にすべきである。今回の研究では、今まで明らかにされていなかった大動脈外膜のMMPs産生が明らかになり、特にMMP-9の産生とIgG4関連疾患の活動性との関連が解明された。そのため、術前に、動脈硬化性大動脈瘤とIgG4血管病変を鑑別することの意義が明確となり、IgG4血管病変と診断された場合、治療方針の選択、進展や増悪の指標が明示され、IgG4関連血管病変患者の余命、予後予測に光明が得られた。

研究成果の概要(英文)：MMP-9 production in various immune-cells of the adventitia was characteristic of IgG4-AAA and was highly associated with the activity of IgG4-AAA. MMPs expression in the adventitia of IgG4-AAA may be involved in lymphoid follicle formation and not only in the formation and progression of aneurysms, but also in the remodeling of the thick fibrous adventitia. After intravascular treatment, among the IgG4-AAA, the IgG4-AAA-up group (serum IgG4 increasing after treatment) showed a preoperative high IL-6 and an increase of postoperative aneurysm diameter. Thus, the IgG4-AAA-up group was thought to be as a high-risk group with a progressive tendency. The IgG4-AAA-up group is characterized by high preoperative IgG4 / IgG ratio, high MMP-9, and high monocyte to eosinophil ratio. These indicators are candidate of prognostic factors for IgG4-AAA.

研究分野：IgG4関連疾患，血管炎

キーワード：IgG4関連疾患 IgG4関連大動脈瘤 外膜肥厚 matrix metalloproteinase

## 1. 研究開始当初の背景

血管病変における IgG4 関連疾患 (IgG4-related vascular disease; IgG4-RVD) は、炎症性線維形成を示す動脈病変の新しい疾患概念であり、血清 IgG4 高値、組織 IgG4 陽性細胞浸潤を特徴とする。IgG4-RVD は、解離・瘤破裂等の急性な致死合併症がある点において、緩徐な経過の他臓器 IgG4 関連疾患とは予後が大きく異なるが、その進展・予後因子は明らかになっていない。

IgG4 関連疾患はステロイド治療によく反応する為、IgG4-RVD においても瘤化のない場合には、症状緩和の為にステロイド治療が推奨される。瘤化例には外科的治療が考慮され、通常の動脈硬化性動脈瘤 (atherosclerotic aortic aneurysm; aAAA) と同様に、従来法の開腹手術、或いは患者負担が少ない血管内治療が施行される。IgG4-RVD の動脈瘤 (IgG4-AAA) の手術後に増悪した動脈瘤径拡大や動脈周囲炎への治療方針は未だに確定していない。IgG4-AAA ではステロイド投与量設定が難しく、破裂の合併症が問題となる事、IgG4-AAA の血管内治療例に、術後の動脈瘤径拡大・動脈周囲炎の増悪が生じた報告が相次ぎ、IgG4-AAA は aAAA に比して、治療後に、致命的な有害事象の発生率が高いことが示唆されている。IgG4-RVD の治療後経過については未だ不明な点が多く、経過中の有害事象に関連する進展・増悪因子の解析による、予後予測因子の解明が急務である。

近年、Th2、制御性 T 細胞優位となる cytokines (CKs) valance が IgG4-RVD の病因に関わり、特に IL-6 亢進より IgG4-RVD が血管炎の一面を持つ事が報告された。外科的治療後も動脈瘤壁の大部分は体内に遺残しており、IgG4-AAA の動脈外膜における多数の組織球、線維芽細胞等の炎症細胞浸潤が CKs 産生を担う事から、IgG4-AAA における術後の持続的な動脈外膜の炎症細胞浸潤並びに特徴的な CKs 亢進が、動脈壁の脆弱性を進行させると考えており、IgG4-RVD の進展・増悪因子として、IL-6 に注目した CKs の動態把握が必要である。

現在、aAAA の進展・予後因子としては、炎症マーカー (CRP, WBC) や Matrix metalloproteinases (MMPs) が注目されているが、IgG4-RVD においては未だ検討されていない。MMPs は中膜弾性線維、膠原線維などを分解し、動脈壁の脆弱化、破壊に直接関わる。加えて近年、CKs との双方向性の活性化機序があることが報告されている。IgG4-RVD は aAAA よりも高 CKs 活性化状態であることが明らかになっており、IgG4-AAA の進展・増悪において、CKs に関わる MMPs 動態があると推察される。

## 2. 研究の目的

IgG4-RVD に対して、内科的治療、IgG4-AAA への外科的治療が施行されるが、治療後に致命的合併症が発生しており、本疾患における予後予測因子の解明が急務である。特に血管内治療例での予後不良例が多く、開腹手術との術式選択にも関わる。本研究では、aAAA の進展因子である CKs, MMPs に注目し、IgG4-RVD においても進展・予後因子なのかを解明する。

## 3. 研究の方法

### 1) 開腹手術例による組織学的検討

組織学的に 2mm 以上の外膜肥厚のある大動脈を炎症性大動脈瘤とし、IgG4 関連疾患の診断基準を満たす例を IgG4-AAA、満たさない例を非 IgG4 関連 IAAA とした。対照群として、aAAA、解剖により得られた動脈硬化性変化が乏しく、瘤形成もない大動脈 (剖検例) を追加した。金沢医療センター及び金沢大学で 2006 年から 2016 年までに開腹手術により得られた外科標本では、IgG4-AAA 19 例、非 IgG4 関連 IAAA 18 例、aAAA 11 例、および剖検例 11 例が組織学的な検討対象となった。

IgG4-AAA 及び比較対照群のパラフィンブロックからの薄切標本を用いて、MMPs (MMP-1, MMP-2, MMP-3, MMP-8, MMP-9, MMP-12, MMP-13, MMP-14) の免疫染色を行い、病変の外膜における MMPs の局在、分布を検討した。

組織球 (CD68, CD163) 線維芽細胞 (CD34) 形質細胞型樹状細胞 (CD123)、組織樹状細胞 (CD1a)、濾胞樹状細胞 (CD21) と MMPs との二重免疫染色法を行い、MMPs 発現細胞を同定した。更に、RNA scope による Dual mRNA ISH を用いて、mRNA レベルでも確認した。

術前の保存血清を用い、CKs として IL-6、MMPs として MMP-2、MMP-9 を、ELISA 法を用いて測定し、炎症マーカーとして WBC、ESR、CRP の値を電子カルテから得た。

### 2) 血管内治療例による術前術後の血清値、臨床像の検討

血管内治療例では、血管壁の切除はなく、組織学的検討はできない。画像的に大動脈瘤径、外膜肥厚、血清では IgG、IgG4、WBC、CRP、IL-6、MMP-2、MMP-9 について術前、術後 24 ヶ月を測定し、予後に関わる因子を検討した。

金沢医療センターで 2006 年から 2016 年までに血管内治療が行われ、画像上 2mm 以上の外膜肥厚のある大動脈を炎症性大動脈瘤とし、IgG4 関連疾患の診断基準を満たす例を IgG4-AAA、満たさない例を非 IgG4 関連 IAAA とした。血管内治療 24 ヶ月以上経過観察が可能であった症例は、IgG4-AAA 14 例、非 IgG4 関連 IAAA 11 例であり、対照群 aAAA 10 例を血管内治療後の経過観察対象とした。IgG4-AAA 症例のうち、術後 IgG4 が上昇した症例 6 例を IgG4-AAA-up 群、下降した症例 8 例を IgG4-AAA-down 群として、この 2 群での比較も行った。

## 4. 研究成果

### 1) 開腹手術例による組織学的検討

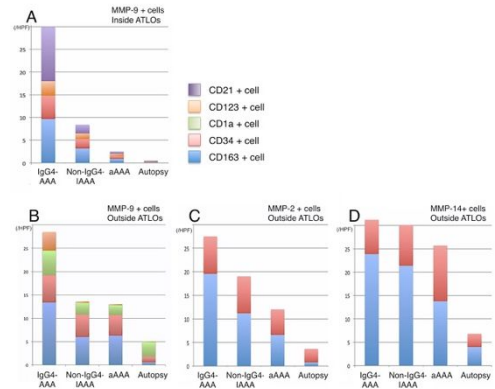
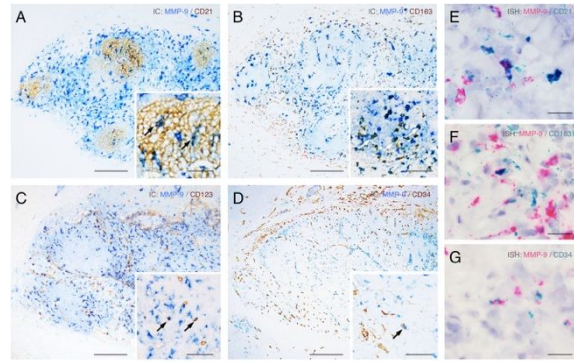
外膜のMMP-9, MMP-2, MMP-14の発現は、対照群よりもIgG4-AAAで有意に高く、他のMMPs発現は乏しかった。MMP-9陽性細胞総数は、動脈瘤径、外膜肥厚、IgG4陽性細胞数と正の相関を示した。

外膜のMMP-9提示細胞は、リンパ濾胞内では、主に濾胞樹状細胞であり、次いで組織球、線維芽細胞、形質細胞性樹状細胞であり、リンパ濾胞外では、線維芽細胞と組織球であった。濾胞樹状細胞、組織球、形質細胞性樹状細胞に由来するMMP-9は、IgG4-AAAが対照群よりも有意に高かった。

外膜のMMP-2とMMP-14提示細胞はリンパ濾胞外の組織球と線維芽細胞であった。血清MMP-9は、対照群よりもIgG4-AAAで有意に高く、血清IgG4、外膜MMP-9陽性細胞総数と相関した。

以上より、外膜において、リンパ濾胞内の多種類の免疫細胞がMMP-9産生を示し、特にIgG4-AAAにおいて特徴的であった。MMP-9産生は、動脈瘤の拡張と外膜肥厚を伴うIgG4-AAAの活動性との関連性も高く、MMP-9産生がIgG4-AAAの進展因子であることが言えた。一方、MMP-2とMMP-14については、その外膜での発現とIgG4-AAAの活動性との関連は低かった。

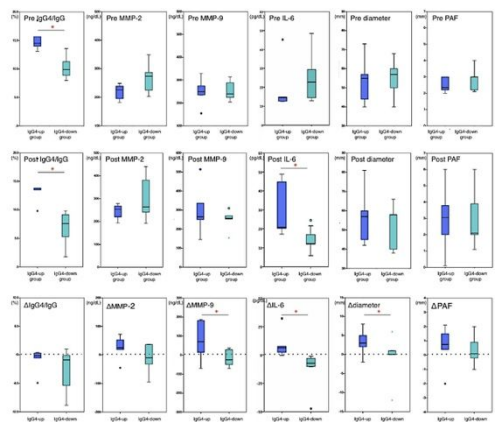
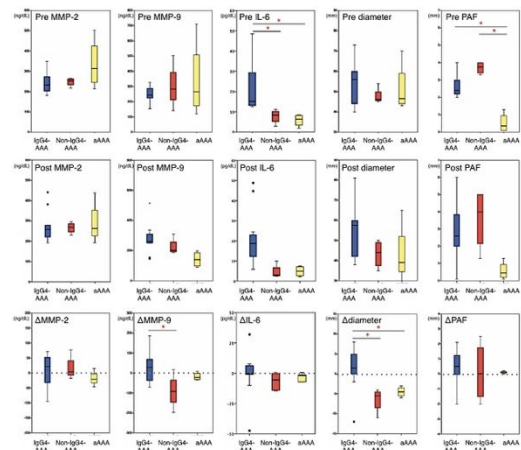
MMPs発現は、動脈瘤の形成と進行に関係することだけではなく、厚い線維性外膜のリモデリングを誘発する重要な要因である可能性が考えられた。今まで血管外膜におけるMMPs産生については明らかではなかったが、今回、IgG4-AAA外膜において、MMP-9が炎症特にリンパ濾胞形成に関わり特徴的に産生していることが初めてわかり、今後の外膜の機能解明にも繋がると思われる。



### 2) 血管内治療例による術前術後の血清値、臨床像の検討

IgG4-AAA症例は、非IgG4-AAA症例と比較して、術前血清IL-6濃度が高く、術後血清MMP-9濃度が高く、術後の動脈瘤径が拡大していた。IgG4-AAAの中で、IgG4-AAA-up群は、IgG4-AAA-down群と比較して、術前血清MMP-9濃度が高く、術前の血球比率では単球および好酸球が高く、術後の血清MMP-9濃度および血清IL-6濃度が増加し、術後に動脈瘤径の拡大が進行した。IgG4-AAA-down群では全ての症例で術後の動脈瘤径は縮小したが、IgG4-AAA-up群のほぼ全ての患者は動脈瘤径拡大を示した。IgG4-AAA-up群では、IgG4-AAA-down群と比較して、血清IgG4 / IgG比は血管内治療の前で一貫して有意に高かった。全患者では、血清MMP-9濃度は、血清IgG4および血清IL-6濃度と有意に相関していた。血清MMP-2濃度は、術前術後共に、IgG4-AAA-up群とIgG4-AAA-down群では有意差はなかった。

以上より、IgG4-AAAにおける術後血清MMP-9濃度および術後血清IL-6濃度の増加は、血管内治療後の動脈瘤の進行との高い関連が考えられた。IgG4-AAAの中でもIgG4-AAA-up群は、IgG4-AAA-down群と比較して、術前血清IL-6濃度の増加と術後の動脈瘤径拡大を示しており、進行傾向のある高リスク群と考えられた。IgG4-AAA-up群は、術前からIgG4 / IgG比が高く、血清MMP-9濃度が高く、単球と好酸球の比率が高いといった特徴があることが言えるため、これらの指標が、予後不良であるIgG4-AAA-up群を予測できる可能性が示唆された。IgG4-AAA-up群を術前に選択し、開腹手術を施行すれば、患者の予後改善が期待できる。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 6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 Kasashima S, Kawashima A, Kasashima F, Endo M, Matsumoto Y, Kawakami K	4. 巻 33
2. 論文標題 Inflammatory features, including symptoms, increased serum interleukin-6, and C-reactive protein, in IgG4-related vascular diseases	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Heart and Vessels	6. 最初と最後の頁 1471 ~ 1481
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00380-018-1203-8	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 Hourai R, Kasashima S, Fujita S, Sohmiya K, Daimon M, Hirose Y, Katsumata T, Kanki S, Ozeki M, Ishizaka N	4. 巻 59
2. 論文標題 A Case of Aortic Stenosis with Serum IgG4 Elevation, and IgG4-Positive Plasmacytic Infiltration in the Aortic Valve, Epicardium, and Aortic Adventitia	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 International Heart Journal	6. 最初と最後の頁 1149 ~ 1154
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1536/ihj.17-567	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 Kasashima S, Kawashima A, Ozaki S, Kita T, Araya T, Ohta Y, Suzuki M	4. 巻 30
2. 論文標題 Clinicopathological features of immunoglobulin G4 related pleural lesions and diagnostic utility of pleural effusion cytology	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Cytopathology	6. 最初と最後の頁 285 ~ 294
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cyt.12641	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 Mizushima I, Kasashima S, Fujinaga Y, Kawano M, Ishizaka N	4. 巻 29
2. 論文標題 IgG4-related periaortitis/periarteritis: An under-recognized condition that is potentially life-threatening	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Modern Rheumatology	6. 最初と最後の頁 240 ~ 250
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/14397595.2018.1546367	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 Kita T, Araya T, Ichikawa Y, Terada N, Kawashima A, Kasashima S, Kasahara K	4. 巻 356
2. 論文標題 IgG4-Related Pleuritis With No Other Organ Involvement	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 The American Journal of the Medical Sciences	6. 最初と最後の頁 487 ~ 491
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.amjms.2018.05.004	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 Kasashima S, Kasashima F, Kawashima A, Endo M, Matsumoto Y, Kawakami K.	4. 巻 66(61)
2. 論文標題 Clinical outcomes after endovascular and open surgery repair of immunoglobulin G4-related or non-related inflammatory aortic aneurysms.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 J Endovasc Ther	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1177/1526602817732316	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 Kasashima F, Kawakami K, Matsumoto Y, Endo M, Kasashima S, Kawashima A.	4. 巻 11(1)
2. 論文標題 IgG4-Related Arterial Disease.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Ann Vasc Dis	6. 最初と最後の頁 72-77
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 笠島 里美	4. 巻 66(3)
2. 論文標題 IgG4関連血管病変.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 臨床病理	6. 最初と最後の頁 258-266
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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4件（うち招待講演 2件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 笠島里美
2. 発表標題 IgG4 関連血管病変の免疫細胞
3. 学会等名 厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）「IgG4関連疾患の診断規準並びに治療方針の確立を目指した研究」 IgG4関連循環器分科会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 笠島里美
2. 発表標題 血管内治療後に再発したIgG4関連腹部大動脈瘤の1例
3. 学会等名 第12回IgG4研究会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kasashima S, Kawashima A, Kasashima F, Matsumoto Y, Kawakami K, Endo M
2. 発表標題 Inflammatory features, including symptoms and increase serum IL-6 and CRP, in IgG4-related vascular disease.
3. 学会等名 The 29th World congress of world association of societies of Pathology and Laboratory Medicine（国際学会）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 笠島里美
2. 発表標題 IgG4関連血管病変の病因・病態の解明
3. 学会等名 第64回日本臨床検査医学会（招待講演）
4. 発表年 2017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
研究分担者	尾崎 聡  (Ozaki Satoru)  (40401921)	金沢大学・保健学系・助教    (13301)	
研究分担者	川島 篤弘  (Kawashima Atsuhiko)  (20242563)	独立行政法人国立病院機構(金沢医療センター臨床研究部)・その他部局等・その他    (83301)	
研究分担者	笠島 史成  (Kasashima Fuminori)  (90303304)	独立行政法人国立病院機構(金沢医療センター臨床研究部)・その他部局等・その他    (83301)	