

令和 5 年 5 月 25 日現在

機関番号：83301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20K08504

研究課題名(和文) IgG4関連血管病変内に形成される異所性リンパ組織が病態に果たす役割

研究課題名(英文) Pathogenetic role of ectopic lymphoid organs formed in IgG4-related vascular lesions

研究代表者

笠島 史成 (Kasashima, Fuminori)

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

研究者番号：90303304

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：血管における3次性濾胞組織(ATLO)形成において、濾胞外のeffective T細胞(Th1, Th2, Th17)及びregulatory T細胞(Treg)について、濾胞内effective T細胞(Tfh1, Tfh2, Tfh17)及び濾胞内regulatory T細胞(Tfr)について検討したところ、血管病変毎にT細胞亜分画に特徴があった。特にIgG4関連血管病変(IgG4-VD)におけるTfr, Tfh2優位のT細胞サブセットは異常ATLO形成およびIgG4-RDの活動性に関連する事が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

IgG4関連血管病変(IgG4-VD)は、血清IgG4高値や動脈外膜を中心としたIgG4陽性細胞浸潤を特徴とする炎症性動脈病変の新しい疾患概念である。IgG4-VDでは組織学的診断が困難な例があり、より確実な診断指標が求められている。本研究では、IgG4-VDにおけるTfr, Tfh2優位のT細胞サブセットは異常ATLOs形成およびIgG4-RDの活動性に関連する事が示唆された。IgG4-VDに特徴的なT細胞サブセットおよび形態学的に不整なATLOsは今後の組織診断においても有用である。

研究成果の概要(英文)：IgG4-AAA (typical IgG4-related vascular disease) was characterized by numerous, large, irregular-shaped arterial tertiary lymphoid organs(ATLOs), and higher numbers of Tfr and Tfh2 cells than Tfh1 cells were present compared to patients with other vascular diseases. The morphological abnormalities (in number, area, and form) of ATLOs in IgG4-AAA and the increased number of Tfr cells are closely related to the activity of IgG4-related disease, including the number of IgG4-positive plasmacytes and the degree of adventitial thickness. An increase in Tfr cells in IgG4-AAA was associated with ATLO formation. Increased Tfh17 cells were found in TKA, and aAAA and non-IgG4-IAAA were characterized by increased Tfh1 cells. IgG4-AAA should be positioned as adventitial vasculitis with predominant Tfr and Tfh2 cells, accompanied by the abnormal appearance of ATLOs.

研究分野：血管外科学

キーワード：IgG4-related disease IgG4-AAA follicular helper T cell regulatory T cell Tertiary lymphoid organs

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、研究者個人に帰属します。

1. 研究開始当初の背景

(1) 血管病変における IgG4 関連疾患(IgG4-related vascular disease; IgG4-VD)

IgG4 関連疾患は、血清 IgG4 高値、組織 IgG4 陽性細胞浸潤を特徴とする全身性疾患の新しい概念であり血管にも発生する(IgG4-VD)。申請者は、IgG4-VD が大動脈から中型動脈、末梢動脈にまで発生し、多くが炎症性動脈瘤或いは動脈周囲炎を示す事、動脈瘤の 5-10%と存外に高頻度の発症である事(Matsumoto Y, Kasashima F, et al. Hum Pathol 2008, Kasashima S, Kasashima F, et al. AJSP 2008, J Vasc Surg 2009, 2010, 2013), 腹痛や発熱, CRP 上昇等の '血管炎' としての特徴を有する事を報告した(Kasashima S, Kasashima F, et al. J Vasc Surg 2018, Heart Vessel 2018)。また、緩徐な経過を辿る他臓器の IgG4 関連疾患とは異なり、IgG4-VD では高頻度の解離・瘤破裂等の致死合併症が深刻な問題であると指摘した(Kasashima S, Kasashima F, et al. J Endovasc Ther 2014, 2017)。

(2) IgG4 関連疾患の組織診断における問題

IgG4 陽性細胞浸潤は、IgG4 関連疾患の診断基準として重要であるが、反応性でも生じる為、組織診断に困難を生ずる症例があり、より確実な診断指標が求められている。加えて、IgG4 関連疾患の組織学的な活動性を評価する指標もない点も問題点であった。申請者らは、IgG4-VD の組織診断において、Treg, 好酸球, 肥満細胞及び好塩基球の浸潤が重要である事を報告し、診断補助となる事を報告した(Kasashima S, Kasashima F, et al. J Vasc Surg 2018)。その際に、免疫細胞浸潤数やリンパ濾胞の数、形状に症例間で差がある事を認識し、時相に伴うリンパ濾胞の変化に着眼してきた。

(3) IgG4 関連疾患の病態とリンパ濾胞、免疫細胞の関連

本来リンパ組織の無い臓器に発生する異所性(三次性)リンパ組織(Tertiary lymphoid organs; TLOs)は、感染や異物等の炎症原因の解決など局所の免疫環境の維持に重要といわれ、自己免疫疾患との関連性も報告される。TLOs は単なるリンパ球の凝集巣ではなく、線維芽細胞や濾胞樹状細胞よりなる網目状構造内に T 細胞と B 細胞が共存し胚中心が形成され、リンパ濾胞と同様の組織構造を呈する。IgG4 関連疾患では、長年、TLOs は二次的な反応像と評価されてきた。しかし、近年、リンパ濾胞内での濾胞性 T 細胞(follicular helper T cells; Tfh)による B 細胞の IgG 産生形質芽細胞への誘導が、IgG4 関連疾患の病態形成の主軸を担う事が示され、諸臓器の TLOs が脚光を浴びている(Akiyama M, et al. Arthritis Res Ther 2016)。IgG4 関連疾患では、組織球や樹状細胞からのサイトカインによる T cell population の誘導があり、特に制御性 T 細胞(Regulatory T cells; Treg)の増生や活性化が病因病態に関わる。一方、Treg の subpopulation として、リンパ濾胞内に存在する bcl-6 陽性の濾胞性制御性 T 細胞(follicular regulatory T cells; Tfr)は、Tfh に対し抑制的な作用を有する(Chung Y, et al. Nat Med 2011)。Tfr の Tfh への抑制作用の程度、Tfr 及び Tfh 其々の活性や数が、リンパ濾胞自体の形成、維持、消失といった経時的変化を調整するとして注目されている(図 1)。

(4) IgG4-VD の病態と血管の異所性リンパ組織

動脈外膜に形成される TLOs (Arterial TLOs; ATLOs)は、血管栄養血管を中心とする動脈外膜の自然免疫に関与する。動脈硬化症など内膜・中膜の炎症性病変に存在する ATLOs は、少数で概ね小型である。一方、申請者らは、IgG4-VD では ATLOs の数が増加し、時に大型化や不整な形状を示す事に注目してきた(Kasashima S, Kasashima F, et al. AJSP 2008, Sakata et al. AJSP 2008)。しかしながら、IgG4-VD における ATLOs の分布や構成免疫細胞の詳細な検討は未だ無い。

2. 研究の目的

大血管炎は、Giant cell arthritis (GCA), Takayasu arthritis (TAK) が挙げられ、IgG4 関連血管病変 (IgG4-VD) は IgG4 関連疾患の血管病変に相当する。近年、唾液腺発生の IgG4 関連病変では、3 次性濾胞組織 (TLO) 及び濾胞内の T 細胞 (follicular helper T cell) が病因病態に関わる事が報告されている。濾胞外の effective T 細胞 (Th1, Th2, Th17) 及び regulatory T 細胞 (Treg) と、濾胞内 effective T 細胞 (Tfh1, Tfh2, Tfh17) 及び濾胞内 regulatory T 細胞 (Tfr) とは異なった機能があり、濾胞内 T 細胞亜分画の不均衡或いは濾胞内 / 濾胞外 T 細胞亜分画の不均衡が自己免疫疾患では注目されている。本研究では、これらの T 細胞亜分画や血管における TLO (ATLO) に注目し、画像解析により客観的に評価する事により、各血管病変の病因と病態との関連性を検討する。

3. 研究の方法

(1) 対象

外科的手術或いは解剖例の大血管を用いて、IgG4-AAA 以外に疾患対照群として TAK,

Non-IgG4-IAAA, 動脈硬化性腹部大動脈瘤 (aAAA) また, 正常対照として解剖例で採取された疾患群と年齢性別を一致させた動脈硬化症や血管炎のない正常血管を評価対象とする.

(2) 方法

Th1, Th2, Th17, Treg の転写因子 (T-bet, GATA3, ROR- γ , FOXP3) の免疫組織化学を施行した標本のバーチャルスライドを作成し, QuPath を用いて全標本解析した. 濾胞樹状細胞 (CD21 陽性) の分布範囲を ATLO の範囲とし, ATLO 内の Th1, Th2, Th17, Treg を Tfh1, Tfh2, Tfh17, Tfr とし, ATLO 外を Teh1, Teh2, Teh17, Ter とし, 単位面積当りの陽性細胞数を計測した. ATLO の面積, 面積と周径より円形率 (逆数が不整形率), 標本全体の面積と ATLO の面積より ATLO 面積率, 面積当りの ATLO 数を計測した.

4. 研究成果

金沢大学附属病院, 金沢医療センターで組織診断された TAK5 例, IgG4-AAA17 例, Non-IgG4-IAAA 11 例, aAAA10 例, 正常血管 5 例を対象とした.

ATLOs は, 正常血管では一部にしか存在せず, 円形で小型, aAAA と TKA でも少数で円形であったが, IgG4-AAA では他疾患に比較し有意に大型で形状が不整であった. 面積当りの ATLOs 数は IgG4-AAA では多かったが, 他群との有意差はなかった.

濾胞内の T 細胞亜分画では, IgG4-AAA は Tfr 数と Tfh2 数が有意に高値, Non-IgG4-IAAA では Tfh1 数が, TKA では Tfh17 数が高値であった. の T 細胞亜分画では, IgG4-AAA は Ter 数が高値, Non-IgG4-AAA は Teh1 数が高値であった.

IgG4-AAA は, Tfr/Ter 比が高く, Tfh17/Teh17 比が低かった. Non-IgG4-IAAA と aAAA は, 高い Tfh1/Teh1 比を示し, 両群間に有意差はなかった. TKA は, Tfh17/Teh17 比が有意に高く, 他亜型の比は低かった.

IgG4-RD としての活動性の指標 (外膜肥厚, IgG4 陽性細胞数) は, ATLOs の面積, 不整形率, Tfr 数, Tfr/Ter 比と正の相関を示し, Tfh1 数と Tfh1/Teh1 比とは逆相関を示した. ATLOs の面積と不整形率は, Tfr 数, Tfh2 数, Tfr/Ter 比と正の相関を示した.

5. まとめと考察

血管病変毎に T 細胞亜分画に特徴があった. 特に, IgG4-AAA における Tfr, Tfh2 優位の T 細胞サブセットは異常 ATLOs 形成および IgG4-RD 活動性に関連する事が示唆された. IgG4-AAA に特徴的な T 細胞亜分画および形態学的に大型で不整な ATLOs は, IgG4-AAA の組織診断においても有用である.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6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 Satomi, Kawashima Atsuhiko, Kurose Nozomu, Ozaki Satoru, Ikeda Hiroko, Harada Ken-ichi	4. 巻 479
2. 論文標題 Regional disturbance of the distribution of T regulatory cells and T helper cells associated with irregular-shaped germinal centers in immunoglobulin G4-related sialadenitis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Virchows Archiv	6. 最初と最後の頁 1221 ~ 1232
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00428-021-03187-2	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 Matsumoto Yasushi, Kasashima Satomi, Kasashima Fuminori	4. 巻 -
2. 論文標題 Ultrasonic Wave Pericardiectomy for IgG4-related Constrictive Pericarditis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 The Annals of Thoracic Surgery	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) 10.1016/j.athoracsur.2021.12.065	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 Satomi, Kawashima Atsuhiko, Kurose Nozomu, Ozaki Satoru, Ikeda Hiroko, Harada Kenichi	4. 巻 481
2. 論文標題 The disturbance of the distribution of T helper cell subsets in the mantle area surrounding germinal centers in immunoglobulin G4-related sclerosing sialadenitis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Virchows Archiv	6. 最初と最後の頁 767 ~ 777
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00428-022-03384-7	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 Satomi, Kawashima Atsuhiko, Kasashima Fuminori, Matsumoto Yasushi, Ozaki Satoru	4. 巻 70
2. 論文標題 Exacerbation of immunoglobulin G4 related inflammatory abdominal aortic aneurysm after endovascular repair	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Pathology International	6. 最初と最後の頁 812 ~ 819
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/pin.12998	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 Satomi, Kawashima Atsuhiko, Kasashima Fuminori, Matsumoto Yasushi, Yamamoto Yoshitaka, Ozaki Satoru, Takemura Hirofumi	4. 巻 1
2. 論文標題 Adventitial matrix metalloproteinase production and distribution of immunoglobulin G4-related abdominal aortic aneurysms	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 JVS-Vascular Science	6. 最初と最後の頁 151 ~ 165
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jvssci.2020.06.001	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 Fuminori, Kasashima Satomi, Kawashima Atsuhiko, Matsumoto Yasushi, Yamamoto Yoshitaka	4. 巻 5
2. 論文標題 Predictors of the progression of immunoglobulin-G4-related abdominal aortic aneurysms after endovascular therapy	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Vascular Diseases and Therapeutics	6. 最初と最後の頁 1-7
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.15761/VDT.1000177	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14件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 2件)

1. 発表者名 Fuminori Kasashima, Yasushi Matsumoto, Atsuhiko Kawashima, Satomi Kasashima.
2. 発表標題 Predictors of the progression of IgG4-related AAA after endovascular therapy.
3. 学会等名 The 4th International Symposium of IgG4-related Disease: diagnosis and treatment development Joint with the 13th Annual meeting of the Japanese Association of IgG4-related disease. (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Satomi Kasashima, Atsuhiko Kawashima, Nozomu Kurose, Hiroko Ikeda, Satoru Ozaki.
2. 発表標題 Histopathological analysis of the tertiary lymphoid tissue of IgG4-related sclerosing sialadenitis.
3. 学会等名 The 4th International Symposium of IgG4-related Disease: diagnosis and treatment development Joint with the 13th Annual meeting of the Japanese Association of IgG4-related disease. (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 笠島里美, 笠島史成, 川島篤弘, 尾崎聡
2. 発表標題 IgG4関連硬化性唾液腺炎における三次性リンパ組織の形態学的解析
3. 学会等名 第110回日本病理学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 笠島里美, 川島篤弘, 笠島史成, 松本康
2. 発表標題 血管内治療後のIgG4関連腹部大動脈瘤の予後予測因子
3. 学会等名 第67回臨床検査医学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 笠島里美, 笠島史成, 川島篤弘
2. 発表標題 IgG4関連動脈病変のマトリックスメタロプロテナーゼ発現
3. 学会等名 第109回日本病理学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 笠島里美, 笠島史成, 川島篤弘
2. 発表標題 IgG4関連疾患が疑われた収縮性心外膜炎の1例
3. 学会等名 第109回日本病理学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 笠島里美, 笠島史成, 川島篤弘
2. 発表標題 IgG4関連唾液腺病変における濾胞内T細胞分画の不均一性
3. 学会等名 第109回日本病理学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 笠島里美, 笠島史成, 川島篤弘
2. 発表標題 第14回日本IgG4関連疾患学会学術集会
3. 学会等名 IgG4 関連硬化性唾液腺炎における3次性リンパ濾胞形成異常および濾胞性ヘルパーT細胞サブセット不均衡
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 笠島史成, 池田和歌子, 松本康, 川島篤弘, 笠島里美
2. 発表標題 IgG4関連炎症性大動脈瘤に対するステントグラフト内挿術後の予後因子
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 五十嵐まど佳, 笠島里美, 尾崎聡, 小嶋洋美, 梅原瑤子, 黒瀬望, 川島篤弘
2. 発表標題 巨細胞性動脈炎・高安動脈炎・IgG4関連疾患におけるヘルパーT細胞サブセットの検討
3. 学会等名 第61回日本臨床検査医学会東海北陸支部総会 第346回日本臨床化学会 東海北陸支部例会連合大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 奥田未悠, 笠島里美, 尾崎聡, 小嶋洋美, 梅原瑤子, 黒瀬望, 川島篤弘
2. 発表標題 Toll様受容体 (Toll-like receptor) サブセットの分布 ; 正常血管と中・大血管炎比較検討
3. 学会等名 第61回日本臨床検査医学会東海北陸支部総会 第346回日本臨床化学会 東海北陸支部例会連合大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 笠島史成, 池田知歌子, 松本 康, 川島篤弘, 笠島里美
2. 発表標題 IgG4関連炎症性腹部大動脈瘤に対するEVARの中期成績と予後因子
3. 学会等名 第50回日本血管外科学会学術総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 笠島史成, 池田知歌子, 松本 康, 川島篤弘, 笠島里美
2. 発表標題 IgG4関連炎症性腹部大動脈瘤に対するEVARの予後因子
3. 学会等名 第53回日本心臓血管外科学会学術総会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 笠島史成, 池田知歌子, 松本 康, 川島篤弘, 笠島里美
2. 発表標題 大血管病変におけるToll様受容体 (Toll-like receptor) サブセットの関係性
3. 学会等名 第123回日本外科学会定期学術集会
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
研究分担者	川島 篤弘 (Kawashima Atsuhiro) (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	松本 康 (Matsumoto Yasushi) (20262579)	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 里美 (Kasashima Satomi) (20444200)	金沢大学・保健学系・教授 (13301)	
研究分担者	尾崎 聡 (Ozaki Satoru) (40401921)	金沢大学・保健学系・助教 (13301)	

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
---------	---------