

令和 6 年 4 月 22 日現在

機関番号：11501

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K06901

研究課題名（和文）濾胞樹状細胞を標的とした抗エストロゲン薬によるIgG4関連疾患の新規治療戦略

研究課題名（英文）Novel therapeutic strategies for IgG4-related diseases with anti-estrogenic agents targeting follicular dendritic cells

研究代表者

大江 倫太郎（Ohe, Rintaro）

山形大学・医学部・講師

研究者番号：40594338

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：IgG4関連唾液腺炎（IgG4-SA）標本の胚中心における、エストロゲン受容体（ER $\alpha$ ）とActivation-induced cytidine deaminase (AID)免疫染色を、慢性唾液腺炎群を対照に比較した。IgG4-SA群では、慢性唾液腺炎群と比べて胚中心におけるER $\alpha$ 陽性細胞が多く存在した。AID陽性細胞数もIgG4-SA群で多かった。胚中心内のER $\alpha$ 陽性細胞局在は濾胞樹状細胞であった。胚中心あたりのER $\alpha$ 陽性細胞とAID陽性細胞はIgG4-SA群、慢性唾液腺炎群とも正の相関を示した。ER $\alpha$ -ISHでは、IgG4-RD唾液腺組織の胚中心において陽性細胞を多数認められた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究成果より、IgG4関連疾患（IgG4-related disease; IgG4-RD）の病態メカニズムに、既知で報告されたAIDのならず、濾胞樹状細胞（FDC）が発現するエストロゲン受容体（ER $\alpha$ ）が関与することが示唆される。既に、別研究で抗エストロゲン薬がER $\alpha$ +FDCに働き、肺中心形成が抑制される傍証が報告されている。従って、IgG4-RDに対しても、抗エストロゲン薬投与により肺中心形成が抑制され、IgG4陽性細胞が産生されにくくなる可能性がある。

研究成果の概要（英文）：The number of ER $\alpha$ -positive cells in the germinal centers (GCs) of IgG4-sialadenitis (IgG4-SA) specimens was higher in the IgG4-SA group than in the chronic salivary gland inflammation group. The number of AID-positive cells was also higher in the IgG4-SA group. The localization of ER $\alpha$ -positive cells within GCs was follicular dendritic cells. ER $\alpha$ -positive and AID-positive cells per GC were positively correlated in both IgG4-SA and chronic sialadenitis groups.

研究分野：人体病理学

キーワード：IgG4-related disease AID FDC estrogen receptor alpha

## 様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

IgG4-関連疾患 (IgG4-related disease; IgG4-RD) の男女比は 1.0 : 0.77 であり、有病率が 10 万人あたり 0.28~1.08 人と推定される。標準治療のステロイドにおいて、減量・中止後の再燃が稀でなく、長期投与による glucocorticoid refractory (41.0%) もみられる。

研究課題の核心をなす学術的「問い」= 「IgG4-RD の分子メカニズムを解明し、標準治療 (ステロイド) 以外の新規治療法を見出す。」

- 標準治療：ステロイドは最も一般的な免疫抑制剤で、末梢組織へのリンパ球の遊走抑制するため、自己免疫性疾患に用いられる。ステロイドは、インスリン抵抗性を含む glucocorticoid refractory (有害事象) が生じやすく、新しい治療戦略が必要とされる。また、ステロイドの IgG4-RD に対する機序は正確に解明されていないことも問題である。一方で、B細胞リンパ腫に対するリツキシマブ療法も有効とされるが、高価である。
- IgG4陽性細胞の分化：末梢リンパ組織内のナイーブB細胞は胚中心に移動し、増殖して胚中心芽球となり、細胞選択後に胚中心細胞に分化する。その後濾胞外に出て形質細胞に分化する。形質細胞はIgGを含む5つクラスから構成され、IgGの中にもIgG1, IgG2, IgG3およびIgG4のサブクラスがある。その中でIgG4は最も少なく、正常における機能には、不明な点が多い。
- IgG4陽性細胞を産生する微小環境：FDCは胚中心の間質細胞であり、構築支持、免疫複合体の捕捉・保持や、B細胞への抗原呈示などのB細胞の成熟や分化を制御する。すなわち、B細胞から形質細胞を「人」、微小環境を「家」に例えるならば、間質細胞である濾胞樹状細胞 (follicular dendritic cell; FDC) は「快適な住環境を保つ役割を担っている」と考えられる。
- ステロイドとFDC：移植後患者に対するステロイド使用による、“FDC-Only Lymphoid Follicle” (= リンパ球が存在せず、FDCのみで構成されるリンパ濾胞) という現象が報告されている。すなわち、IgG4-RDに対するステロイド治療は、IgG4陽性細胞の遊走には効果を示すものの、FDCを介するB細胞からIgG4陽性細胞への分化過程に対する影響はないことが予測される。一方で、我々は既に、抗エストロゲン薬使用後のリンパ節では胚中心の形成が弱体化することを示し (Ohe R, *et al.* Hematol Oncol 2019;37:151-159)、その結果、抗エストロゲン薬は ER<sup>+</sup> FDCの増殖を抑えることが推測された。なお、Estrogen-Estrogen receptor alpha (ER<sup>+</sup>) シグナルは ER<sup>+</sup> 乳癌細胞を始めとする細胞増殖にも関与することは一般的に知られている。
- Activation-induced cytidine deaminase (AID) ; 正常のB細胞の分化において、同一細胞内でAIDがEstrogen-ERの結合にも補足的に働くといった報告がある。さらに、IgG4-RDにおいて、胚中心形成が促進され、B細胞の成熟に関与するAIDの高発現をきたすことは、疾患発症の一助を担っている。しかしながら、IgG4-RDにおけるFDCのER<sup>+</sup>発現と、B細胞のAID発現の因果関係と分子メカニズムの解明には至っていない。

### 2. 研究の目的

インスリン抵抗性のため、ステロイドが使用できない IgG4-RD 患者に対する、抗エストロゲン薬投与による新規治療法の確立を目指す。

IgG4-RD に対するステロイドやリツキシマブ療法の効果や、IgG4 陽性細胞数や AID に着目する研究が主であったが、本研究課題では IgG4-RD 微小環境、特に ER<sup>+</sup> FDC を治療の標的とし、IgG4-RD の胚中心形成自体の抑制を狙う。当教室の研究グループは、胚中心内における FDC の役割や発現タンパクの研究が推進されてきた歴史を持つ。申請者はリンパ腫関連 (Lymphoma

associated; LA)-FDC のコラーゲン修飾酵素発現局在解析や、濾胞性リンパ腫における ER + LA-FDC の役割に大きな貢献をしている (Hematol Oncol 2020;38:293-300, Hematol Oncol 2019;37:151-9, Leuk Lymphoma 2016;57:1687-96)。乳癌などの腫瘍細胞の増殖に関わる ER を LA-FDC の核で見出したことは、独自の視点に立つ。

### 3. 研究の方法

上記の ER の局在とホルモン治療の効果といった知見を基に、本研究課題では IgG4-RD 微小環境の ER + FDC 発現を検討し、先行研究で着目された AID の発現との因果関係を見出す。ER による調節を受けた AID が genetic あるいは epigenetic に FDC や胚中心リンパ球の変化を起こし、IgG4-RD の発症に関与している可能性がある。以下に、研究方法とその意義をまとめた。

「IgG4RD の ER 局在」と「コントロール群の ER 局在」:

唾液腺とリンパ節の IgG4-RD の胚中心における、ER と AID について、パラフィン包埋組織の連続切片で免疫染色を作成し、各々の陽性細胞数を非 IgG4-RD のコントロール群と比較した。胚中心内の細胞局在については、画像解析ソフトウェア (HALO®, Indica Lab) を用いて検討した。

「IgG4 と ER の発現量の因果関係」と「AID と ER の発現量の因果関係」:

ER と、IgG4 および AID の免疫染色における陽性細胞数の相関関係を解析した。

### 4. 研究成果

以下 5 つのことを明らかにした。

1) IgG4 関連唾液腺炎 (IgG4-SA) 群では、慢性唾液腺炎群と比べて胚中心における ER 陽性細胞が多く存在した。

2) 1) と同様に、AID 陽性細胞数も IgG4-SA 群で多かった。

3) 胚中心内の ER 陽性細胞局在は濾胞樹状細胞であった。

4) 胚中心あたりの ER 陽性細胞と AID 陽性細胞は IgG4-SA 群、慢性唾液腺炎群とも正の相関を示した。

5) ER -ISH では、IgG4-RD 唾液腺組織の胚中心において陽性細胞を多数認めた。

本研究結果より、IgG4-RD の病態メカニズムに、既知で報告された AID のみならず、FDC が発現する ER が関与することが示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 8件/うち国際共著 2件/うちオープンアクセス 8件）

1. 著者名 Yamato Nagata, Shotaro Akiba, Hidekazu Horiuchi, Kazuo Okumoto, Shigemi Hachinohe, Rintaro Ohe	4. 巻 Online ahead of print
2. 論文標題 A case of methotrexate-related lymphoproliferative disease showing multiple liver lesions in a patient with rheumatoid arthritis	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Clinical Journal of Gastroenterology	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） 10.1007/s12328-024-01963-6	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Kawamura Ichiro, Ohe Rintaro, Suzuki Kazushi, Kabasawa Takanobu, Kitaoka Takumi, Takahara Daiichiro, Kono Michihisa, Uchiyama Naoya, Musha Hiroaki, Futakuchi Mitsuru, Motoi Fuyuhiko	4. 巻 24
2. 論文標題 Neighboring macrophage-induced alteration in the phenotype of colorectal cancer cells in the tumor budding area	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Cancer Cell International	6. 最初と最後の頁 107
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s12935-024-03292-7	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Suzuki Kazushi, Ohe Rintaro, Kabasawa Takanobu, Kitaoka Takumi, Kawai Masaaki, Motoi Fuyuhiko, Futakuchi Mitsuru	4. 巻 30
2. 論文標題 Histological spatial analysis on the induction of PD-L1+ macrophages by CD8+ T cells at the marginal microenvironment of triple-negative breast cancer	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Breast Cancer	6. 最初と最後の頁 1094 ~ 1104
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s12282-023-01507-9	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Ohe Rintaro, Kaneko Yutaka, Namba Hiroyuki, Nishi Katsuhiko, Goto Jun-Ichi, Futakuchi Mitsuru, Nishitsuka Koichi	4. 巻 16
2. 論文標題 Utility of Liquid-Based Cytology and Cell Block Procedure Obtained by Vitrectomy to Diagnose Ocular Sarcoidosis-The Significance of Epithelioid Granuloma and Epithelioid Cells	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Clinical Ophthalmology	6. 最初と最後の頁 3289 ~ 3296
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.2147/OPHTH.S376141	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Geng Xiangrong, W.C, G.X, C.P, W.J, V.JA, S.B, P.T, H.Y, R.J, S.M, W.A, B.N, H.P, B.NG, I.K, H.AC, T.T, M.J, B.C, T.L, C.S, de P.C.L.J. LA, C.HF, P.J, R.JS, Q.T, T.LC, H.HS, Z.L, L.CA, Ohe Rintaro, T.T, Z.-MA, M.-ZC, W.RA	4. 巻 12
2. 論文標題 GATA-3 is a proto-oncogene in T-cell lymphoproliferative neoplasms	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Blood Cancer Journal	6. 最初と最後の頁 149
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41408-022-00745-y	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Kawakatsu Shinobu, Kobayashi Ryota, Morioka Daichi, Hayashi Hiroshi, Utsunomiya Aya, Kabasawa Takanobu, Ohe Rintaro, Futakuchi Mitsuru, Otani Koichi	4. 巻 43
2. 論文標題 Clinicopathological diversity of semantic dementia: Comparisons of patients with early onset versus late onset, left sided versus right sided temporal atrophy, and TDP type A versus type C pathology	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Neuropathology	6. 最初と最後の頁 5~26
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/neup.12859	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Hosokawa Yuka, Toubai Tomomi, Ohe Rintaro, Hosokawa Masashi, Sato Ryo, Yamada Akane, Aizawa Keiko, Himuro Masahito, Ito Satoshi, Yamamoto Masakazu, Peltier Daniel, Ishizawa Kenichi	4. 巻 5
2. 論文標題 Successful treatment of acute pancreatitis associated with late-onset acute liver GVHD after second allogeneic hematopoietic cell transplantation	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Blood Cell Therapy	6. 最初と最後の頁 79~82
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.31547/bct-2021-023	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Rintaro Ohe, Suran Yang, Daisuke Yamashita, Chihiro Ichikawa, Akihisa Saito, Takanobu Kabasawa, Aya Utsunomiya, Naing Ye Aung, Yuka Urano, Takumi Kitaoka, Kazushi Suzuki, Daiichiro Takahara, Akiko Sasaki, Yuya Takakubo, Michiaki Takagi, Mitsunori Yamakawa, Mitsuru Futakuchi	4. 巻 -
2. 論文標題 Pathogenesis of follicular thymic hyperplasia associated with rheumatoid arthritis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Pathology International	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) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計11件（うち招待講演 2件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 大江倫太郎
2. 発表標題 AIで迫る細胞間相互作用の可視化
3. 学会等名 第19回日本病理学会カンファレンス（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Ohe R, Kitaoka T, Kabasawa T, Futakuchi M
2. 発表標題 Pathogenesis of follicular thymic hyperplasia associated with rheumatoid arthritis
3. 学会等名 The 63rd Annual Meeting of the Japanese Society for Lymphoreticular Tissue Research
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 大江倫太郎、宇都宮文、内山尚哉、福田瑞貴、北岡匠、樺澤崇允、二口充
2. 発表標題 肝内胆管癌における腫瘍細胞とマクロファージの相互作用
3. 学会等名 第112回日本病理学会総会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 大江倫太郎、福田瑞貴、鈴木一司、北岡匠、川村一郎、二口充
2. 発表標題 Intratumoral heterogeneity of colorectal cancer -Interaction between budding and TAM-
3. 学会等名 The 31th Meeting of the Japanese Association for Metastasis Research
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 大江倫太郎, 二口充
2. 発表標題 Utility of Liquid-Based Cytology and Cell Block Obtained by Vitrectomy to Diagnose Ocular Sarcoidosis -Significance of Epithelioid Granuloma and Epithelioid Cells-
3. 学会等名 第94回日本病理学会東北支部学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 大江倫太郎, 北岡匠, 樺澤崇允, 二口充
2. 発表標題 IgG4関連唾液腺炎における特異的な線維化誘導のメカニズムの解明
3. 学会等名 先端モデル動物支援プラットフォーム 2022年度成果発表会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 大江倫太郎
2. 発表標題 希少がん病理診断「リンパ腫・組織球腫瘍、樹状細胞腫瘍の病理診断」
3. 学会等名 2022年度第3回希少がん病理診断講習会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Rintaro Ohe, Takanobu Kabasawa, Mitsuru Futakuchi
2. 発表標題 Establishment of Predicting Druggable Genes by Using Micro-specimens
3. 学会等名 The 30th Meeting of the Japanese Association for Metastasis Research
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Rintaro Ohe, Takanobu Kabasawa, Mitsuru Futakuchi
2. 発表標題 Establishment of Predicting Druggable Genes by Using Micro-specimens in gastric and colorectal cancers
3. 学会等名 The 80th Annual Meeting of the JapaneseCancer Association
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 大江倫太郎, 福田瑞貴, 鈴木一司, 北岡匠, 二口充
2. 発表標題 大腸癌における腫瘍内不均一性 Buddingの意義
3. 学会等名 先端モデル動物支援プラットフォーム 2021年度成果発表会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Rintaro Ohe, Ichiro Kawamura, Kazushi Suzuki, Mizuki Fukuda, Kitaoka Takumi, Mitsuru Futakuchi
2. 発表標題 Intratumoral heterogeneity in colorectal cancer -significance of budding-
3. 学会等名 the 111th Annual Meeting of the Japanese Society of Pathology
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 大江倫太郎	4. 発行年 2023年
2. 出版社 文光堂	5. 総ページ数 11
3. 書名 非腫瘍性疾患病理アトラス リンパ組織	

〔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
--	---------------------------	-----------------------	----

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