

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 3 日現在

機関番号：37111

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24591221

研究課題名(和文) IgG4関連腎臓病における免疫応答の解析

研究課題名(英文) Immune reaction observed in IgG4-related kidney disease

研究代表者

中島 衡 (NAKASHIMA, Hitoshi)

福岡大学・医学部・教授

研究者番号：70188960

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000円

研究成果の概要(和文)：生検腎組織を用いて、IgG4関連腎臓病(IgG4-RKD)病変は、Th2とTregが中心的に働いて創出している病態であることを明らかとした。認められるサイトカインパターンは、慢性寄生虫感染症における宿主免疫反応と同様であり、Th2反応主体のアレルギー性疾患発症を寄生虫感染が抑える免疫反応である。一方ヒト剖検症例腎臓では、病変部は動脈周囲炎の形態を呈していた。IgG4RKDを血管炎の病態と捉えて、血管炎モデルMRL/lprマウスにマンソン吸虫感染させ、Th2とTreg中心の免疫反応下での血管炎の組織学的変化を解析した。感染マウスは、IgG4-RKD類似の動脈周囲炎を呈することが明らかとなった。

研究成果の概要(英文)：Based on the cytokine production results from biopsied kidney tissues, Th2 and Treg appear to play a central role in IgG4-related kidney disease (IgG4-RKD). The expression pattern of cytokine mRNA observed in IgG4-RKD was similar with that seen in chronic helminth infected patients. It has been revealed that this immune reaction suppresses allergic Th2 response, and has been called a 'modified Th2 response'. Pathological analysis using dissected kidney organ indicated that IgG4-RKD showed periarteritis. Then we infected vasculitis model animal, MRL/lpr mice, with schistosoma mansoni and performed histological analysis. The histological findings in kidney from infected mice were significantly different from those in uninfected mice, and showed periarteritis like human IgG4-RKD. It was indicated that helminth infection induced Th2 and Treg predominant immunity, and which may alter vasculitis phenotype in MRL/lpr mice.

研究分野：腎臓内科学

キーワード：IgG4関連腎臓病 Th2反応 制御性T細胞 寄生虫感染

1. 研究開始当初の背景

血清学的に高 IgG4 血症をもち、病理学的に病変組織中への顕著な IgG4 陽性形質細胞浸潤を呈する全身性の多臓器障害性の疾患を全身性 IgG4 関連疾患と呼ぶことが提唱され、Saekiらにより IgG4 関連尿管間質性腎炎の存在が明らかにされてきた。2001 年 Hamano らが、自己免疫膵炎を報告して以来、様々な病態での高 IgG4 血症との関連が報告され、腎障害もそのうちの一つであることが明らかとなり、症例報告数は増加している。日本腎臓学会では、WG を構成し、IgG4 関連腎臓病 (IgG4 related kidney disease; IgG4RKD) の診断基準、診断のアルゴリズムを作成した。

2. 研究の目的

この研究では、特徴的な IgG4 産生の亢進がどのような免疫反応下で起こるのかを明らかにするために、生検腎組織の検討を行うとともに、モデルマウス作成を行い、実際の免疫学的機序を解析することを目的とする。

3. 研究の方法

生検腎組織からのサイトカイン mRNA の発現を解析し、多くの疾患による間質性腎炎のそれと比較した。IgG4RKD は、Th2 と Treg が中心的に働いている病態であることが明らかとなった。このサイトカインパターンは、慢性の寄生虫感染症における宿主の免疫反応と同様であり、この反応は、Th2 が活性化した病態であるアレルギー性疾患の発症を抑えていることが明らかにされている。我々はさらに血管炎モデルの MRL/lpr マウスにマンソン吸虫感染を行う実験を進めた。

4. 研究成果

IgG4-RKD では、IL-4、IL-5 などの Th2 サイトカインと IL-10、TGF-β などの抑制性 T 細胞由来サイトカイン、さらに転写因子 FoxP3 の産生が増強していた。IFN γ や IL-12 などの Th1 由来サイトカインや IL-6、IL-17 などの Th17 関連サイトカイン産生は認められなかった。以上のことから IgG4 関連腎疾患は、Th2 と Treg が中心的に働く病態であることが明らかとなった。ヒト剖検症例の腎臓を用いて詳細な検討を行ってみると、この細胞浸潤から線維化病変は、動脈血管に沿ってその周辺に存在し、動脈周囲炎の形態を呈していることに気がついてきた。血管炎モデルの MRL/lpr マウスにマンソン吸虫感染を行ったところ、非感染マウスには、多くのフィブリノイド壊死が伴うタマネギ状の閉塞性動脈炎を来し、IgG4-RKD に特徴的な線維化は認められなかった。

一方、マンソン吸虫感染 MRL/lpr マウスでは、これとは大きく異なる組織像を呈していた。動脈周囲に著明な細胞浸潤と線維化を認めるが、血管内腔には細胞の増殖はなく、閉塞所見は認められなかつ

た。線維化した部分は、花筵状の形態をとり、まさに IgG4-RKD に特徴的な所見を呈していた。免疫状態を Th2+Treg ヘシフトさせることで、血管炎モデルの MRL/lpr マウスが表出する血管炎組織が大きく異なることが示された。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 17 件)

Kawamura E, Hisano S, Nakashima H, Takeshita M, Saito T: Immunohistological analysis for immunological response and mechanism of interstitial fibrosis in IgG4 related kidney disease. *Mod Rheumatol* 2015

DOI: 10.3109/14397595.2014.1001474 **査読**

有り

Watanabe R, Yasuno T, Hisano S, Sasatomi Y, Nakashima H: Distinct cytokine mRNA expression pattern in immunoglobulin G4-related kidney disease associated with renal cell carcinoma. *Clin Kidney J* 7;269-274, 2014.

DOI:10.1093/ckj/sfu024 **査読有り**

Yasuno T, Osafune K, Sakurai H, Asaka I, Tanaka A, amaguchi A, Yamada K, Hitomi H, Arai S, Kurose Y, Higaki Y, Sudo M, Ando S, Nakashima H, Saito T, Kaneoka H: Functional analysis of iPSC-derived myocytes from a patient with carnitine palmitoyltransferase II deficiency. *Bioche Bioph Res Comm* 448; 175-181, 2014.

査読有り

Miyake K, Adachi K, Watanebe M, Sasatomi Y, Ogahara S, Abe Y, Ito K, Justin YKD, Saito T, Nakashima H, Hamano S: Parasites alter the pathological phenotype of lupus nephritis. *Autoimmunity* 47:538-547, 2014 DOI:

10.3109/08916934.2014.929669 **査読有り**

Moriyama M, Tanaka A, Maehara T, Furukawa S, Nakashima H, Nakamura S; T helper subsets in Sjogren's syndrome and IgG4-related dacryoadenitis and sialoadenitis: A critical review *J Autoimmun* 51: 81-86, 2014 doi: 10.1016/j.jaut.2013.07.007.

査読有り

Moriyama M, Tanaka A, Maehara T, Ohyama Y, Shimizu M, Nakashima H, Hayashida J, Shinozaki S, Kubo Y, Furukawa S, Kikuta T, Nakamura S; Clinical characteristics of Mikulicz's disease as an IgG4-related disease. *Clin Oral Invest.* 17.1995-2002,2013 **査読有**

り

Terawaki Y, Nomiya T, Akehi Y, Takenoshita H, Nagaishi R, Tsutsumi Y, Murase K, Nagasako H, Hamanoue N, Sugimoto K, Takada A, Ito K, Abe Y, Sasatomi Y, Ogahara S, Nakashima H, Saito T, Yanase T: The efficacy of incretin therapy in patient with type 2 diabetes undergoing hemodialysis.

Diabetology & Metabolic Syndrome 5:10, 2013

査読有り

Ifuku M, Miyake K, Watanebe M, Ito K, Abe Y, Sasatomi Y, Ogahara S, Hisano S, Sato H, Saito T, Nakashima H: The different role of Th cytokine mRNA expressions across different forms of glomerulonephritis. *Am J Nephrol*. 38:115-123, 2013

査読有り

Nakashima Y, Kondo M, Fukuda T, Harada H, Horiuchi T, Ishinishi T, Jojima H, Kuroda K, Miyahara H, Maekawa M, Nishizaka H, Nagamine R, Nakashima H, Otsuka T, Shono E, Suematsu E, Shimauchi T, Tsuru T, Wada K, Yoshizawa S, Yoshizawa S, Iwamoto Y. Remission in patients with active rheumatoid arthritis by tocilizumab treatment in routine clinical practice: results from 3 years of prospectively registered data. *Mod Rheumatol*. 2013.

DOI:10.1007/s10165-013-0878-z **査読有り**

Saeki T, Kawano M, Mizushima I, Yamamoto M, Wada Y, Nakashima H, Homma N, Tsubata Y, Takahashi H, Ito T, Yamazaki H, Saito T, Narita I:

The clinical course of patients with IgG4-related kidney disease. *Kidney Int*.84,826-833,2013 **査読有り**

Miyahara Y, Nishimura S, Watanabe M, Ito K, Nakashima H, Saito T; Scavenger receptor expressions in the kidney of mice with lipoprotein glomerulopathy. *Clin Exp Nephrol* 16:115-121, 2012 **査読有り**

Tanaka A, Moriyama M, Nakashima H, Miyake K, Hayashida J, Maehara T, Shinozaki S, Kubo Y, Nakamura S; Th2 and Regulatory Immune Reactions Contributes to IgG4 Production and the Initiation of Mikulicz's Disease. *Arthritis Rheum*, 64, 254-263, 2012 **査読有り**

Maehara T, Moriyama M, Nakashima H, Miyake K, Hayashida J, Tanaka A, Kubo Y, Nakamura S: Interleukin-21 contributes to germinal centre formation and immunoglobulin G4 production in IgG4-related dacryoadenitis and sialoadenitis, so called Mikulicz's disease. *Ann Rheum Dis*.

71;2011-2019, 2012 **査読有り**

Kawano M, Mizushima I, Yamaguchi Y, Imai N, Nakashima H, Nishi S, Hisano S, Yamanaka N, Yamamoto M, Takahashi H, Umehara H, Saito T, Saeki T; Immunohistochemical characteristics of IgG4-related tubulointerstitial nephritis:

Detailed analysis of 20 Japanese cases. *Int J Rheumatol*. 2012; 609795,2012 **査読有り**

Ito K, Nakashima H, Watanabe M, Ishimura A, Miyahara Y, Abe Y, Yasuno T, Ifuku M, Sasatomi Y, Saito T; Macrophage impairment produced by Fc receptor gamma deficiency plays a principal role in the development of lipoprotein glomerulopathy in concert with apoE abnormalities. *Nephrol Dial Transplant*.

27:3899-3907, 2012 **査読有り**

Abe Y, Matsumae T, Eto S, Watanabe M, Ito K, Sasatomi Y, Ogahara S, Nakashima H, Saito T; Total and HMW adiponectin is independently associated with B-type natriuretic peptide and anemia in chronic hemodialysis patients. *Intern Med*. 51(23):3247-3252, 2012 **査読有り**

Sasatomi Y, Ito K, Abe Y, Miyake K, Ogahara S, Nakashima H, Saito T; Association of hypoalbuminemia with severe anemia in patients with diabetic nephrosclerosis. *Ren Fail*.

34(2):189-93, 2012 **査読有り**

〔学会発表〕(計 12 件)

第 112 回日本内科学会総会・講演会 2015.04.10 京都シンポジウム 1. IgG4 関連疾患における最近の進歩 5. IgG4 関連腎臓病・IgG4 関連後腹膜線維症。 中島 衡

第 53 回日本内科学会九州支部主催生涯教育講演会 2015.1.10 福岡 IgG4 関連腎臓病の診断と治療。 中島 衡

第 23 回日本シェーグレン症候群学会学術集会 2014.09.12-13 長崎 IgG4 関連腎臓病におけるステロイド治療。 佐伯敬子、川野充弘、水島伊知郎、山本元久、和田庸子、乳原善文、中島 衡、伊藤朋之、山崎肇、成田一衛、齋藤喬雄

第 57 回日本腎臓学会学術総会 2014.7.4-6. 横浜 剖検腎における IgG4 関連腎臓病の病理組織学的検討。 水島伊知郎、川野充弘、佐伯敬子、乳原善文、大原信哉、佐藤康晴、山田和徳、中島 衡、西慎一、山口裕、久野敏、山中宣昭、長田道夫、齋藤喬雄

第 57 回日本腎臓学会学術総会 2014.7.4-6. 横浜

IgG4 関連腎臓病の免疫学的特異性と間質線維化の機序に関する免疫組織学的検討。川村栄一、久野敏、中島衡、斎藤喬雄

第 57 回日本腎臓学会学術総会

2014.7.4-6. 横浜

IgG4 関連腎臓病におけるステロイド初期投与量の検討。佐伯敬子、川野充弘、水島伊知郎、乳原善文、中島衡、伊藤朋之、山崎肇、成田一衛、斎藤喬雄

The 14th Asian Pacific Congress of Nephrology

2014.5.14-17. Tokyo

Symposium 5. IgG4 related disease

Alternative Th2 response in IgG4-related

kidney disease. Nakashima H

第 58 回日本リウマチ学会 2014.4.24-26

東京

IgG4 関連腎臓病におけるステロイド初期投与量の検討。佐伯敬子、川野充弘、水島伊知郎、山本元久、乳原善文、中島衡、伊藤朋之、山崎肇、成田一衛、斎藤喬雄

第 58 回日本リウマチ学会

2014.4.24-26 東京

腎細胞癌を合併した IgG4 関連腎臓病患者のサイトカインの発現による病態解明。安野哲彦、前山彰、城島宏、三宅勝久、中島衡

第 57 回日本リウマチ学会 2013.4.18-20

京都

IgG4 関連腎臓病 43 例の臨床経過。佐伯敬子、川野充弘、水島伊知郎、山本元久、和田庸子、中島衡、伊藤朋之、山崎肇、高橋裕樹、斎藤喬雄、成田一衛

第 56 回日本腎臓学会 2013.5.10 東京

寄生虫感染によるループス腎炎組織型の改変。

三宅勝久、渡辺真穂、斎藤喬雄、中島衡

第 32 回サルコイドーシス / 肉芽腫性疾患学会総会 2012.10.05 福岡

イブニングセミナー「IgG4 関連疾患の病像と病態」中島衡

〔図書〕(計 2 件)

中島衡 見逃すと怖い膠原病 100 の質問 230 ページメディカルレビュー社 2014 年 4 月

中島衡 IgG4 関連腎臓病のすべて

病因と発症機序 P.39-45

症例に学ぶ IgG4 関連腎臓病 P.180-184

南江堂、2014

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

取得状況 (計 0 件)

〔その他〕

6. 研究組織

(1) 研究代表者

中島 衡 (NAKASHIMA, Hitoshi)

福岡大学・医学部・教授

研究者番号：70188960

(2) 研究分担者

三宅 勝久 (MIYAKE, Katsuhisa)

福岡大学・医学部・講師

研究者番号：50448411

(3) 連携研究者

()

研究者番号：