

氏名(本籍)

かわむら えいいち

川村 栄一

(大分県)

学位の種類

博士(医学)

報告番号

甲第1485号

学位授与の日付

平成26年3月25日

学位授与の要件

学位規則第4条第1項該当(課程博士)

学位論文題目

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

論文審査委員 (主査)

福岡大学

教授

斉藤 喬雄

(副査)

福岡大学

教授

竹下 盛重

福岡大学

教授

田中 正利

福岡大学

教授

兼岡 秀俊

博士学位申請論文内容の要旨

博士学位申請論文名

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

(日本語訳)

博士学位申請論文キーワード

IgG4 related kidney disease	Th2
Treg	TGF- β 1,
fibrosis	

博士学位申請者氏名

川村 栄一

(平成 26 年 3 月 3 日提出)

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

【目的】

IgG4 関連腎臓病の免疫学的特異性および間質線維化の機序を免疫組織学的に明らかにする。

【方法】

2000 年から 2013 年までに福岡大学医学部病理学で診断された IgG4 関連腎臓病 (IgG4RKD) 16 例 (61-83 歳)を対象とし, Sjögren (SJS) 症候群 16 例 (20-73 歳)、特発性尿細管間質性腎炎 (ITIN) 17 例 (9-72 歳)を対照とした。Th1 細胞のマーカーとして CXCR3, Th2 細胞のマーカーとして CCR4, Treg 細胞のマーカーとして Foxp3, パラフィン切片において IgG, IgG1, IgG4, CD38, CD3, CXCR3, CCR4, Foxp3, Type I collagen, Type III collagen, Type IV collagen, Type VI collagen, TGF- β 1 抗体を使用して, 酵素抗体法で各マーカーの有無を検討した。

【結果】

IgG4 関連腎臓病において CCR4/CD3 陽性細胞比は他の 2 疾患との間に有意差は認められなかった。Foxp3/CD3 陽性細胞比は IgG4RKD において他の 2 疾患に比較して, 有意差を認めた。Foxp3/CD3 陽性細胞比と IgG4/IgG 陽性細胞比との間に有意な相関関係は認められなかったが正の相関を認めた。CXCR3/CD3 陽性細胞比は SJS において他の 2 疾患に比較して有意差を認めた。Type I, Type III, Type IV, Type VI collagen は 3 疾患において特異性を認めなかった。TGF- β 1 陽性細胞/炎症細胞比は IgG4RKD において他の 2 疾患に比較して, 有意差を認めた。FoxP3/CD3 陽性細胞比と TGF- β 1 陽性細胞/炎症細胞比の間には有意な相関を認めた。

【考察】

IgG4RKD は他の腎臓病に比較して, IL-4, IL-10, Foxp3, TGF- β の mRNA が高いことが報告されており, Th2 細胞と Treg 細胞が IgG4RKD の免疫応答の中心的役割を果たしていることが示唆されている。また SJS に比較して IgG4 関連疾患とされる Mikulicz 病で Th2 細胞および Treg 細胞に関係する IL-4, IL-10, Foxp3 の mRNA が有意に高いこと, IgG4/IgG 陽性形質細胞比と IL-10 および Foxp3 の mRNA 発現に相関を示すことが報告されており, Th2 細胞および Treg 細胞が組織内での IgG4 産生の

機序に関係していることが示唆されている。我々は SJS および TIN の尿細管間質性腎炎に比較して IgG4RKD では、Treg 細胞が優位である可能性を免疫組織学的に示した。Treg 細胞と IgG4/IgG 陽性形質細胞比との間に有意ではないが正の相関が認められ、Treg 細胞が組織内で IgG4 産生に関係している可能性が示唆された。IgG4RKD の間質の線維化における特殊性に着目して膠原線維の染色を行ったが、他の 2 疾患との間に差を見出すことができなかった。この膠原線維の特殊性を証明するのは今後の課題である。Treg 細胞が IL-10 および TGF- β を誘導することは知られており、Treg 細胞から誘導された TGF- β が IgG4 関連疾患の線維化に中心的な役割をはたしていることが推測されている。今回の研究で IgG4RKD は SJS および TIN に比較して有意に TGF- β 1 陽性細胞の浸潤を認め、Foxp3 陽性細胞/CD3 陽性細胞比と TGF- β 陽性細胞/浸潤細胞比との間に正の相関が認められたことから TGF- β 1 は Treg 陽性細胞に誘導され、このことが間質線維化の機序に関与している可能性が示唆された。

【結論】 IgG4 関連腎臓病は Treg 細胞優位の免疫応答により IgG4 を産生し、Treg 細胞に誘導された TGF- β 1 が間質の線維化に関係している可能性が示唆された。

論文審査結果の要旨

この論文は、IgG4関連腎臓病 (IgG4RKD) の免疫学的特異性および間質線維化の機序を免疫組織学的手法により示したものである。最近、Mikulicz病や自己免疫性膵炎などIgG4が特異的に関わる疾患についてはIgG4関連疾患と包括され、このなかで、腎障害に関してはIgG4RKDと呼ばれている。その主体は、特徴的な尿細管間質性腎炎(TIN)であるが、糸球体疾患や泌尿器科的疾患と関連する多面的な病態も注目されている。

学位申請者は、福岡大学医学部病理学で腎生検標本から病理診断されたIgG4RKD16例について、Sjögren症候群16例、特発性TIN17例を対照とし、腎間質組織細胞における各種免疫グロブリンやT細胞マーカーCD3、Th1細胞マーカーCXCR3、Th2細胞マーカーCCR4、制御性T(Treg)細胞マーカーFoxp3の発現を比較検討した。また、間質の主たる成分であるCollagenのType I、Type III、Type IV、Type V、間質線維化を誘導するTGF- β 1などについても、それぞれの抗体を用いて発現を検討した。その結果、IgG4RKDではTreg細胞優位の免疫応答によりIgG4が産生され、Treg細胞に誘導されたTGF- β 1が間質の線維化に関係していることが示唆された。しかし、線維成分におけるCollagenの特異性は明らかでなかった。

本論文の斬新さ、重要性、実験方法の正確性、表現の明確さ、質疑応答の内容は以下のとおりである。

1) 斬新さ

IgG4RKDの免疫学的機序に関する研究は少なく、とくにT細胞の免疫応答系を各種細胞マーカーを用いた免疫組織学的手法で解析し、Treg細胞の優位性を示した研究は、申請者によるものがはじめてである。

2) 重要性

IgG4関連疾患およびIgG4RKDは、わが国や米国をはじめ、世界的に注目されている疾患であり、その病態や成因を明らかにする研究については、各国がしのぎを削っている。とくに、その免疫学的特異性の解明は、他の免疫疾患の機序を検討する上でも手がかりとなる。したがって、本研究の成果も今後各方面で広く引用される可能性が高い。

3) 研究方法の正確性

正確な病理診断のもとに、比較的まれなIgG4RKD、Sjögren症候群、特発性TINについて、統計学的に解析可能な症例数で3群を設定することができた。また、各種細胞マーカーの検出に用いられた免疫組織学的手法も、これまで実績の多い施設で正確に行われて分析されており、精度が高いものとなっている。

4) 表現の明確さ

本研究では、IgG4RKDにおけるFoxp3の発現とそのTGF- β 1との相関性が統計学的に有意であった。この知見は、Treg免疫応答系による発症機序と、TGF- β 1を介する特異的なIgG4関連TINの線維化をそれぞれ明快に示しており、これまでの研究との考察により、その点を結論付けることができる。

5) 主な質疑応答

① CTや超音波検査などによる画像の変化は、この研究の所見から裏付けられるか？

A：病理学的に捉えられる部位と画像が一致しないこともあるが、概ね組織学的な解析から裏付けることが可能である。

② TregとTGF- β の関連性は明確に捉えられるか？

A：細胞数は少ないが、蛍光抗体法で二重染色された細胞を捉えることができおり、統計

学的な相関だけではなく、このような点からも関連性は高いと考えられる。

③ Tregに比較して、Th2の特異性が低かったが、TregがTh2に対しても制御性に働くのか？

A: 今回の結果ではそのような傾向があったが、それだけで結論づけることは難しい。これまでの研究では、IgG4関連疾患におけるTh2の役割を示すものが多く、両者が協調的に作用する可能性もある。

④ Tregの活性は何によって引き起こされるか？

A: 現在のところ不明であり、今後の重要な研究課題である。

⑤ IL-4やIL-10について、免疫組織学的所見だけではなく血清のレベルではどのようなものであるか？

A: IgG4関連疾患については、血清レベルでも高値であることを示した論文があり、これらのサイトカインがIgG4RKDの免疫応答にも重要であると思われる。

以上のように、IgG4RKDの病態や免疫学的機序について、審査委員より重要かつ有意義な質問が行われたが、申請者は適切に応答した。

申請者の発表や質疑の内容について、主査および副査で検討した結果、本論文は、IgG4RKDの発症に関する免疫学的機序について、新たな知見を示す重要な研究成果を記しており、学位論文に値すると評価された。