

論文審査の要旨及び担当者

報告番号	(甲) 乙 第	号	氏 名	秋 山 光 浩
論文審査担当者	主 査	内科学	竹 内 勤	
	皮膚科学	天 谷 雅 行	微生物学・免疫学	小 安 重 夫
	内科学	金 井 隆 典		
学力確認担当者：			審査委員長：天谷 雅行	
			試問日：平成28年10月 6日	
(論文審査の要旨)				
論文題名：Enhanced IgG4 production by follicular helper 2 T cells and the involvement of follicular helper 1 T cells in the pathogenesis of IgG4-related disease (IgG4関連疾患の病態における濾胞Tヘルパー2型細胞によるIgG4産生の亢進と濾胞Tヘルパー1型細胞の関与)				
<p>本研究では、日本で発見され新たな疾患概念として世界的に注目されているIgG4関連疾患の病態に着目し、本疾患に特徴的な形質芽細胞の分化およびIgG4産生における濾胞性Tヘルパー細胞の役割について臨床検体を用いて解析した。末梢血中の濾胞性Tヘルパー2型細胞数が本疾患で有意に増加し、血清IgG4値と形質芽細胞数と有意に相関していた。また、活性化された濾胞性Tヘルパー2型細胞数も本疾患で有意に増加しており、疾患活動性と有意に相関することが示された。<i>in vitro</i>実験において、本疾患患者由来の濾胞性Tヘルパー2型細胞はナイーブB細胞を形質芽細胞へと分化誘導し、IgG4産生を促進させたことから、濾胞性Tヘルパー2型細胞の増加が本疾患の病態と深く関わることを示唆された。</p> <p>審査では、濾胞性Tヘルパー2型細胞とその他の濾胞性Tヘルパー細胞サブセットとの違いを問われ、サイトカインの中ではIL-4とIL-21を産生し、転写因子のGATA3とBCL6を発現する細胞であると回答された。濾胞性Tヘルパー2型細胞以外のサブセットは形質芽細胞分化誘導能を認めず、真に濾胞性Tヘルパー細胞といえるかとの質問に対しては、ケモカイン受容体CXCR5を発現していること以外の知見がなく、今後網羅的な遺伝子発現解析を検討していると回答された。本疾患患者由来のナイーブB細胞はIgG4を発現しているか問われ、本研究では検討されていない旨、回答された。IgEとIgG4値に相関はあったかとの問いに対して、相関はなかったと回答された。IgG4へのクラススイッチをどのサイトカインが規定しているかに関して、IL-4、IL-10、IL-21、TGF-βが想定されており、検討中であると回答された。Tヘルパー2型細胞の病態への関与が問われ、実験ではTヘルパー2型細胞はナイーブB細胞との共培養では形質芽細胞への分化やIgG4産生を認めなかったと回答された。末梢血中の免疫細胞がどの程度病態を反映するかに関して、本疾患では臨床的活動性との有意な相関を認めており、意義があると回答された。また、病変局所でのIgG4産生への寄与度を問われ、末梢血中での解析は炎症のある病変局所および二次リンパ組織であるリンパ節、脾臓でのIgG4産生量の総和を見ており正確な寄与度は不明であるが、病変局所の異所性胚中心内でIgG4陽性B細胞を認め、AID (Activation-induced cytidine deaminase) 発現の亢進が報告されていると回答された。濾胞性Tヘルパー2型細胞増加の上流にある異常は何かという質問に関して、慢性的な抗原刺激を想定しており、抗原提示細胞の解析が必要であると回答された。また、どの抗原提示細胞が関与しているかに関して、病変局所での樹状細胞マーカー含め今後の検討課題であると回答された。治療前の末梢血の解析時期の違いが免疫細胞の割合に影響するかという問いに対して、大きく変化しないことを確認したと回答された。病変局所の組織障害はT細胞が担っているかに関して、本疾患において細胞傷害性CD4陽性T細胞の関与の報告がある一方、IgG4自体に病原性があるという報告も存在し、濾胞性Tヘルパー2型細胞が治療的となりうるかと考える、と回答された。</p> <p>以上のように、本研究は検討すべき課題を残しているものの、患者検体を用いて希少疾患の病態に迫った有意義な研究であると評価された。</p>				