

# 主 論 文 要 旨

報告番号	① 乙 第	号	氏 名	秋 山 光 浩
<b>主 論 文 題 名</b> 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)				
<b>(内容の要旨)</b> <p>IgG4関連疾患は血中IgG4高値、病変臓器へのIgG4陽性形質細胞の浸潤と線維化を特徴とし、全身罹患臓器の腫瘍性、結節性、肥厚性病変を呈する稀な慢性炎症性疾患である。病態は未知の点が多いが、末梢血中のオリゴクローナルな形質芽細胞増加が病勢を反映し、その免疫グロブリン遺伝子に高度な体細胞突然変異を認めることが報告されており、T細胞依存性にB細胞が分化・成熟していることが示唆されていた。その中でも、病変局所に多数のCD4陽性T細胞の浸潤と異所性胚中心の過形成を認めることから濾胞Tヘルパー細胞 (follicular helper T cells: Tfh) の病態への関与が疑われたが不明であった。本研究の目的は、IgG4関連疾患患者末梢血のTfhを解析し、病態への関与を明らかにすることである。</p> <p>未治療活動性のIgG4関連疾患患者17例を対象とし、類似疾患として原発性シェーグレン症候群、多中心性キャスルマン病、および健常人との比較解析を行った。</p> <p>IgG4関連疾患では、Tfh (CXCR5<sup>+</sup>CD45RA<sup>-</sup>CD4<sup>+</sup>T細胞) 数には差を認めなかったが、その亜分画であるTfh1 (Tfh中のCXCR3<sup>+</sup>CCR6<sup>-</sup>細胞) とTfh2 (Tfh中のCXCR3<sup>-</sup>CCR6<sup>+</sup>細胞) 数が疾患コントロールと健常人に比較して有意に増加していた。一方、Tfh17 (Tfh中のCXCR3<sup>-</sup>CCR6<sup>+</sup>細胞) 数には差を認めなかった。さらに、IgG4関連疾患患者Tfh2数は血中IgG4値と末梢血形質芽細胞数との正の相関を示した。Tfh1とTfh17数ではこれらの指標との相関は認めなかった。In vitroにおいてTfh亜分画とnaïve B細胞の共培養により機能的解析を行ったところ、IgG4関連疾患患者由来Tfh2はTfh1およびTfh17と比較してnaïve B細胞を形質芽細胞へと有意に分化誘導していた。さらに、Tfh2との共培養でのみIgG4産生が誘導された。重要なことに、健常人と比較してTfh2によるIgG4産生誘導はIgG4関連疾患患者で有意に亢進していた。</p> <p>さらに、IgG4関連疾患では疾患コントロール、健常人と比較して活性化Tfh1と活性化Tfh2数が有意に増加しており、これらは疾患活動性と正の相関を認めた。活性化Tfh1数は血中IgG4値とは相関を認めず、活性化Tfh2数のみ血中IgG4値との相関を認めた。ステロイド治療により疾患活動性が改善すると、活性化Tfh1数と活性化Tfh2数は減少した。</p> <p>以上より、IgG4関連疾患においてTfh1とTfh2が特徴的に増加しており、特にTfh2はB細胞の形質芽細胞への分化誘導とIgG4産生誘導に関与していることを見出した。さらに、末梢血でのTfh1とTfh2の活性化の状態が病勢を反映するバイオマーカーとなり得る可能性を見出した。</p>				