

IgG4 関連疾患 (IgG4-related disease: IgG4-RD) は、高 IgG4 血症と罹患臓器への IgG4 陽性形質細胞の浸潤を特徴とする全身性疾患であり、本邦から提唱された新規疾患概念である。その病因については新規疾患概念ということもあり、いまだ不明な点が多いが、われわれの研究により、M2 マクロファージ (MΦ) が病変局所で集積していることが明らかになった。そこで本研究では、IgG4 関連疾患の病態形成における M2 MΦ を含む自然免疫関連の分子に注目して、免疫学的検討を行った。まず、IgG4-RD 患者 (n = 3) と健常者 (n = 3) の顎下腺を用いて DNA マイクロアレイを行い、発現変動遺伝子の抽出および機能解析を行った。また、抽出した候補分子については、IgG4-RD 患者 (n = 7)、シェーグレン症候群患者 (n = 10) および健常者 (n = 10) の唾液腺を用いて validation を行った。その結果、IgG4-RD 群と健常者群の間には 1,182 個の発現変動遺伝子が抽出された。機能解析では、IgG4-RD は T/B 細胞活性化やケモタキシスなどの免疫反応に関する遺伝子群の発現増加を認め、その中でもコラーゲン様構造マクロファージ受容体 (MARCO) および TLR7 が著明に亢進していた。免疫組織化学染色では MARCO と TLR7 は、IgG4-RD 患者の唾液腺にのみリンパ濾胞周囲に強い発現を認め、M2 マクロファージ (CD163 陽性細胞) と局在がほぼ一致していた。最近の報告では、マウスのマクロファージでは TLR7 のアゴニストで刺激することで Th2 細胞のサイトカイン産生を誘導する IL-33 の産生が亢進することが明らかになっていることから、IL-33 と TLR ファミリーとの相関について検討を行ったところ、TLR7 のみに IL-33 と正の相関を認めた。

Schematic model of cytokine network in IgG4-RD

