

【目的】 本邦から提唱された IgG4 関連疾患 (IgG4-related disease : IgG4-RD) は、高 IgG4 血症と罹患臓器への IgG4 陽性形質細胞の著名な浸潤、特徴的な花筵用線維化ならびに閉塞性静脈炎を呈する慢性炎症性疾患である。現在その治療にはステロイドが第一選択薬で有効である反面、ステロイド維持療法において累積ステロイド投与量の増加に伴う副作用のリスクや活動性の高い症例では再発率は極めて高いなど問題となっている。そのため病因究明と新規治療法の確立が求められている。これまで我々は、IgG4 関連疾患の罹患臓器における CD4⁺cytotoxicT (CD4⁺CTL) 細胞による慢性炎症性線維化について報告してきた。さらに特異的に IgG4 ヘクラススイッチしている疾患であり、この免疫学的特異性を標的にする分子標的薬が新規治療として有効ではないかと大いに期待できる。

濾胞性ヘルパーT (Tfh) 細胞は主に Interleukin-21 (IL-21) を産生し、胚中心の形成や B 細胞の成熟と活性化、抗体産生細胞への分化制御などの役割を担う CD4⁺T 細胞である。IgG4 関連疾患の罹患臓器では拡大した胚中心が過形成されており、また血中にはオリゴクローナルに増殖した IgG4⁺Plasmablast が多数認められる。さらに特定の免疫グロブリンが上昇するクラススイッチング病変であることを考えると、Tfh 細胞が病態形成に大きく関与している可能性が想定される。しかしながら、サイトカイン産生による機能的に区別された Tfh 細胞と各免疫グロブリンのクラススイッチに関する報告はなかった。

【方法と結果】 そこで本研究では、クラススイッチに関与するサイトカインである IL-4 に着目した。クラススイッチが実際に起こっているヒトリンパ組織を用いて IL-4 産生 Tfh 細胞を IL-4 Capture アッセイにてソーティングし、その遺伝子発現を解析した。その結果、IL-4 産生 Tfh 細胞は non-IL-4Tfh 細胞とは異なる遺伝子群を発現しており、B 細胞との相互作用に関連した遺伝子や特徴的な遺伝子 (*BATF*, *ICOS*, *CD40L*, *IL-21R*, *PD1*, *CD200*) が特に上昇していた。この IL-4⁺Tfh 細胞は IgG4 関連疾患患者の胚中心形成部位とその周囲で増加しており、*in vivo* で血清 IgG4 値と正の相関を認めた。

IgG4 関連疾患の病態形成におけるモデル

