

第 423 回松本歯科大学大学院セミナー

日 時: 2024 年 3 月 26 日(火) 17 時 30 分~19 時 00 分

場 所: 実習館 2 階研究所セミナー室

演 者: 中村 誠司 氏

九州大学大学院歯学研究院 特任教授

IgG4 関連疾患の病態解明を目指した免疫学的アプローチ

IgG4 関連疾患 (IgG4-related disease: IgG4-RD) は、我が国から発信された新しい疾患概念である。本疾患は、高 IgG4 血症を伴って、唾液腺、涙腺、眼窩、脾、肝胆、後腹膜腔などの全身の様々な臓器の腫大や肥厚を生じ、同部には著しい IgG4 形質細胞浸潤、線維化、閉塞性静脈炎がみられる特異な疾患群である。従来は Mikulicz 病と呼ばれていた涙腺・唾液腺病変はこの疾患群の代表的なものであり、この疾患概念のもとでは IgG4-related dacryoadenitis and sialoadenitis (IgG4-DS) と呼ばれている。IgG4-DS は、従来は Sjögren 症候群 (Sjögren's syndrome: SS) の亜型とも考えられていたが、最近では全く異なる病態であることが示されている。今回の講演では、私が IgG4 関連疾患の病態解明を目指して行ってきた免疫学的研究を紹介する。

私が従前から SS を対象に臨床的ならびに基礎的研究を行っていることもあり、IgG4-DS の研究は SS との比較研究から始まった。臨床的には、SS と IgG4-DS では多くの類似性があるものの、以下のような明らかな相違点がある。SS の腺腫脹は反復性、乾燥症状は重度、自己抗体は陽性、血清 IgG4 濃度は正常値、ステロイド反応性はほとんどみられない。

一方、IgG4-DS の腺腫脹は持続性、乾燥症状は軽度、自己抗体は陰性、血清 IgG4 濃度は高値、ステロイド反応性は著明である。画像所見も異なり、唾液腺造影では点状陰影が SS の特徴であるが、IgG4-DS ではその点状陰影は全くみられず、超音波検査では IgG4-DS は特異な網状・石垣状あるいは結節状の像を示す。病理組織学的には、両疾患ともに腺内に胚中心の形成を伴ったリンパ球の浸潤がみられるものの、SS では導管周囲性の浸潤が特徴であるのに対し、IgG4-DS では腺全体にびまん性に浸潤し、胚中心の形成もより多いという特徴がある。腺内に浸潤するリンパ球を免疫学的に解析すると、SS では浸潤する B 細胞には IgG4 陽性細胞はほとんどみられず、T 細胞のサブセットとしてはヘルパーT 細胞 (Th) 1、Th2、Th17 が優位である。一方、IgG4-DS では著明な IgG4 陽性 B 細胞の浸潤がみられ、T 細胞のサブセットとしては Th2 と制御性 T 細胞 (Treg) が優位であり、最近の知見では、特異な濾胞性ヘルパーT 細胞 (Tfh) や CD4 陽性細胞障害性 T 細胞 (CTL) などの存在も明らかになっている。さらに、浸潤するマクロファージのサブセットにも明らかな違いがみられ、IgG4-DS では M2 マクロファージの浸潤が著明で、IgG4-DS の特徴の一つである線維化や T 細胞の活性化に関わっており、その一方で、そのマクロファージの活性化機構に核酸代謝異常が関わり、IgG4-DS の病因である可能性も示唆されている。

以上のように、2 つの疾患の病態は大きく異なり、特に免疫学的には極めて対照的な相違点が見つかった。従来から SS は自己免疫疾患と考えられている一方で、IgG4-DS の病因は自己免疫ではなく、感染症あるいはアレルギーである可能性があり、自然免疫がより強く関わっている疾患と推察されるが、まだ詳細は不明である。今回の講演では、上記の研究の流れを主な結果を示しながら解説するので、2 つの疾患の病態に対する新しい理解に繋がれば幸いである。

Matsumoto Dental University
Graduate School of Oral Medicine

1780 Gobara, Hirooka, Shiojiri,
Nagano 399-0781, Japan

【略歴】

- 昭和57年 3月 九州大学歯学部卒業
昭和57年 4月 九州大学大学院歯学研究科博士課程歯学臨床系専攻入学
昭和61年 3月 九州大学大学院歯学研究科博士課程歯学臨床系専攻単位取得退学
昭和61年 4月 九州大学歯学部口腔外科学第二講座助手就任
昭和61年 8月 米国オクラホマ医学研究所免疫学部門留学 (postdoctoral fellow)
昭和61年12月 九州大学大学院歯学研究科博士課程歯学臨床系専攻修了 (歯学博士号取得)
昭和63年10月 米国バージニア大学医学部内科学教室リウマチ学部門留学 (research associate)
平成 1年10月 九州大学歯学部口腔外科学第二講座助手復職
平成 6年 6月 九州大学歯学部附属病院第2口腔外科講師昇任
平成16年12月 九州大学大学院歯学研究院口腔顎顔面病態学講座顎顔面腫瘍制御学分野教授昇任 (～令和 5年 3月)
平成24年 4月 九州大学病院副病院長 (統括・歯科担当) 就任 (～平成31年 3月)
平成31年 4月 九州大学大学院歯学研究院院長・大学院歯学府長・歯学部長就任 (～令和 5年 3月)
令和 5年 4月 九州大学大学院歯学研究院特任教授 (特別教員) 就任
九州大学名誉教授称号拝受
(現在に至る)

【主な学術活動】

- 日本学術会議 (連携会員)
日本口腔科学会 (監事・前理事長)
日本口腔内科学会 (常任理事・前理事長)
日本口腔外科学会 (元理事)
国際歯科研究学会日本部会 (IADR-JADR) (理事・前会長・名誉会員)
国際歯科研究学会 Asia Pacific Region (IADR-APR) (元会長)
日本口腔腫瘍学会 (監事・元理事)
日本シェーグレン症候群学会 (顧問・元理事)
日本頭頸部癌学会 (理事)
日本口腔ケア学会 (理事)
日本小児口腔外科学会 (理事)
日本歯学系学会協議会 (理事)
国際歯科医療安全機構 (理事)
日本口腔顎顔面外傷学会 (名誉会員)
厚生労働科学研究費補助金 (難治性疾患政策研究事業) 「IgG4 関連疾患の診断基準並びに診療指針の確立を目指す研究」 班 (前研究代表者)