

氏名	中村智美
学位論文題目	CD14 ⁺ follicular dendritic cells in lymphoid follicles may play a role in the pathogenesis of IgG4-related disease (IgG4 関連疾患における濾胞樹状細胞での CD14 発現)

学位論文内容の要旨

研究目的

IgG4 関連疾患は高 IgG4 血症と IgG4 陽性形質細胞の増加に伴う全身諸臓器の腫瘤形成または肥厚性病変を特徴とする原因不明の疾患である。しかしながら、高 IgG4 血症や組織中の IgG4 陽性細胞増加は、癌、悪性リンパ腫、血管炎、サルコイドーシス、多中心性キャスルマン病などの疾患でも起こることが報告されており、臨床経過や予後が異なるこれらの疾患を厳密に鑑別することが重要となっている。本疾患の病理組織学的な特徴は、リンパ濾胞の過形成と花筵様線維化で、これまで IgG4 陽性細胞の過増殖や制御性 T 細胞などの局在が報告されているが、他の免疫細胞の関与については不明のままである。そこで本研究では、リンパ濾胞において、単球、マクロファージ、濾胞樹状細胞に関する病理学的検討を行った。

実験方法

金沢医科大学病院において、IgG4 関連疾患包括診断基準によって IgG4 関連疾患と診断された治療開始前の 22 例（男性 15 例、女性 7 例）の病理組織検体を用いて行った。生検組織は、口唇小唾液腺 5 例、顎下腺 8 例、胆管 2 例、リンパ節 2 例、涙腺 2 例、後腹膜 1 例、十二指腸 1 例、精巣 1 例である。またコントロールとして、リンパ濾胞形成を有した良性疾患で、治療開始前の反応性リンパ節炎 3 例（リンパ節）、多中心性キャスルマン病 3 例（リンパ節）、シェーグレン症候群 13 例（口唇小唾液腺）の病理組織検体を用いた。各種病理検体に対して、HE 染色に加えて IgG, IgG4, CD68（マクロファージ）、CD163（M2 マクロファージ）、CD21（濾胞樹状細胞）、CD14（単球など）、CD16（単球）、CD3（T 細胞）、CD20（B 細胞）の免疫染色を行った。CD14 染色において IgG4 関連疾患群の組織のみで特徴的所見を認めたため、各標本において平均 5 濾胞ずつ濾胞内 CD14 陽性細胞数を測定した。また CD14 と CD21 の蛍光抗体による二重染色を行った。

実験成績

免疫染色の結果 CD14 陽性細胞の分布について有意差が認められた。IgG4 関連疾患患者群ではリンパ濾胞を有した 22 例中 13 例において、リンパ濾胞胚中心に CD14 陽性細胞を認め、また CD14 陽性組織では組織中の IgG4/IgG 比が有意に高くなっていた。対照群では全例リンパ濾胞内に CD14 陽性細胞を認めなかった。さらに CD14 と CD21 の二重染色を行

ったところ、CD14 陽性細胞と CD21 陽性細胞が共局在しており、リンパ濾胞肺中心内の CD14 陽性細胞は濾胞樹状細胞であると考えられた。一方、単球やマクロファージの分布は対照群との大きな差は見られなかった。

総括および結論

CD14 は Lipopolysaccharide (LPS) を認識する Toll-like receptor (TLR) 4 の共受容体として働き、細胞の活性化に関与していることが知られている。濾胞樹状細胞は、胚中心の形成に必須の免疫細胞であり、胚中心での B 細胞（中心細胞）への抗原提示に重要な役割を果たしている。本研究では IgG4 関連疾患において、リンパ濾胞胚中心に CD14 陽性細胞を認め、CD21 陽性細胞と共局在することから、濾胞樹状細胞が CD14 を発現していることを明らかにした。IgG4 関連疾患では、濾胞樹状細胞が CD14 を発現することで、TLR 下流のシグナル伝達がさらに亢進して活性化し、IgG4 陽性形質細胞産生の誘因となっていると考えられた。