

京都大学	博士 (医学)	氏名	紀山和弘
論文題目	Serum BAFF and APRIL levels in patients with IgG4-related disease and their clinical significance (IgG4 関連疾患における血清 BAFF 値および血清 APRIL 値の臨床的意義)		
(論文内容の要旨)			
<p>【背景と目的】 IgG4 関連疾患 (IgG4-related disease: IgG4-RD)は高 IgG4 血症、IgG4 産生形質細胞の臓器浸潤、組織の線維化を特徴とする多臓器疾患である。本疾患は、これまで 1 型自己免疫性膵炎、硬化性胆管炎、ミクリッツ病、キトナー腫瘍、リーデル甲状腺炎、炎症性大動脈瘤、尿細管間質性腎炎、後腹膜線維症など多彩な臨床像をとることが知られていたが、近年独立した疾患として提唱された。本疾患では (1) 高ガンマグロブリン血症を呈する (2) 自己免疫性膵炎において種々の自己抗体が検出される (3) ステロイドに対する治療反応性が良好であることより、自己免疫疾患の側面を持つが、その病因・病態は未だ不明な点が多い。</p> <p>B cell activating factor of the tumor necrosis factor family: BAFF (BLyS, TALL-1)と A proliferation-inducing ligand: APRIL (TRDL-1, TALL-2)は TNF ファミリーに属するホモ三量体のサイトカインであり、末梢における B 細胞のホメオスタシスに重要な役割を果たす。BAFF は自己免疫疾患やアレルギー性疾患における増悪因子と考えられているが、APRIL の自己免疫疾患への関与は未だ明確ではない。我々は IgG4-RD 患者における血清 BAFF 値および血清 APRIL 値を測定し、その臨床的意義との関連について検討した。</p> <p>【方法と対象】 IgG4-RD 患者 (n=18)、原発性シェーグレン症候群 (Primary Sjögren's syndrome: pSS)患者 (n=13)、健常者 (n=10)を対象とした。すべての IgG4-RD 患者で血清 IgG4 値は 135mg/dL を超えていた。15 名の患者では生検標本で IgG4 陽性形質細胞が IgG 陽性形質細胞の 40%を超え、または強拡大視野当たり 10 個を超える IgG4 陽性形質細胞の浸潤を認め、典型的な線維化および硬化を伴う病理組織学的特徴に基づいて診断した。生検できなかった 3 名は、他の疾患を除外後に、高 IgG4 血症と典型的な臨床症状に基づいて診断した。それらの血清 BAFF および APRIL 値を ELISA で測定し、障害臓器数や血清学的パラメーターとの相関を検討した。またステロイド治療後の血清 BAFF/APRIL 値の推移について検討した。</p> <p>【結果】 IgG4-RD 患者における血清 BAFF 値 (1.512 ± 0.393 ng/mL)・血清 APRIL 値 (3.736 ± 3.271 ng/mL)は健常者の血清 BAFF 値 (0.904 ± 0.262 ng/mL)・血清 APRIL 値 (1.327 ± 1.259 ng/mL)と比べてそれぞれ有意に高値であった ($P < 0.01$)。また、pSS 患者の血清 BAFF 値 (1.820 ± 0.954 ng/mL)レベルと同等であったが、血清 APRIL 値 (11.250 ± 7.418 ng/mL)より有意に低値を示した。IgG4-RD 患者において血清 BAFF 値は血清 IgG4 値や障害臓器数とは有意な相関を認めなかったが、血清 IgG4 値と血清 APRIL 値には有意な負の相関を認めた ($r = -0.626$, $P = 0.022$)。ステロイド治療により血清 BAFF 値は一旦健常者レベルまで低下したが、その後ステロイドの減量に伴って再上昇する例を多く認め、BAFF は IgG4 関連疾患の疾患活動性を反映している可能性があると考えられた。一方でステロイド治療後の血清 APRIL 値は上昇する傾向にあり、APRIL は IgG4 関連疾患の進行に対</p>			

する防御因子として機能する可能性が示唆された。

【考察と結論】 IgG4-RD 患者において血清 BAFF 値および血清 APRIL 値が上昇すること、血清 BAFF 値が疾患活動性を反映していることを明らかにした。本結果は BAFF/APRIL 抗原系の IgG4-RD の病態への関与を示唆するもので、感染などを契機とする BAFF 産生亢進の結果、BAFF が B 細胞に作用し、IgG4 へのクラススイッチおよび IgG4 産生を促進しているという病態が考えられた。一方で、APRIL は IgG4-RD の病態に抑制的に働いている可能性が示唆された。

(論文審査の結果の要旨)

IgG4 関連疾患 (IgG4-related disease: IgG4-RD)は高 IgG4 血症、IgG4 産生形質細胞の臓器浸潤、組織の線維化を特徴とする多臓器疾患であるがその病態は未だ不明である。BAFF (B cell activating factor of the tumor necrosis factor family)と APRIL (A proliferation-inducing ligand) は TNF ファミリーに属するサイトカインであり、末梢 B 細胞のホメオスタシスにおいて重要な役割を果たす。本研究では IgG4-RD の病態における BAFF・APRIL の役割を検討するため IgG4-RD 患者 18 名、原発性シェーグレン症候群 (Primary Sjögren's syndrome: pSS)患者 13 名、健常者 10 名の血清 BAFF・APRIL 値を ELISA で測定し、臨床所見との相関を検討した。

IgG4-RD 患者における血清 BAFF・APRIL 値はいずれも健常者の血清 BAFF・APRIL 値に比して有意に高値であった ($P < 0.01$)。また、pSS 患者の血清 BAFF 値レベルと同等であったが、血清 APRIL 値より有意に低値であった ($P < 0.01$)。血清 IgG4 値と血清 APRIL 値には有意な負の相関を認めた ($r = -0.626$, $P = 0.022$)。IgG4-RD 患者血清 BAFF 値はステロイド治療により健常者レベルに低下したがステロイド減量に伴い再上昇する例を認め、血清 BAFF が IgG4-RD の疾患活動性を反映する可能性が示唆された。一方ステロイド治療後の血清 APRIL 値は上昇傾向にあり、APRIL が IgG4-RD の病態における防御因子である可能性が示唆された。

以上の研究は IgG4-RD の疾患マーカーとしての BAFF・APRIL の有用性を明らかにするものであり、IgG4-RD の病態解明に寄与すると考えられる。

したがって、本論文は博士 (医学) の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、平成 24 年 12 月 28 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。

要旨公開可能日： 年 月 日以降