

## 論文内容の要旨及び審査結果の要旨

受付番号 医博甲第2560号 氏名 覚知 泰志

論文審査担当者 主査 中尾 眞二

副査 華山 力成

和田 隆志

### 学位請求論文

題 名 Analysis of IgG4-positive clones in affected organs of IgG4-related disease

掲載雑誌名 Modern Rheumatology (平成 28 年掲載予定)

IgG4 関連疾患の病態及び発生機序については未だ不明であるが、病変部において Th2 および制御性 T 細胞が誘導され、局所へのリンパ球・形質細胞浸潤、IgG4 の産生、線維化が起こると推測されている。病変部では、胚中心が高頻度に形成されている。また activation-induced cytidine deaminase (AID) が発現していることから、局所における IgG4 へのクラススイッチが行われている可能性が推測される。IgG4 関連疾患の発症原因に何らかの抗原が関与していた場合、各罹患臓器に浸潤している IgG4 陽性産生細胞に共通のクローンが存在すると考えられる。そこで我々は、抗原認識部位として重要な免疫グロブリン重鎖の third complementarity-determining region (CDR3) に着目した。

本研究では、IgG4 関連疾患患者の罹患臓器および血液中に存在する共通抗体産生細胞クローンの有無と、IgG4 関連疾患の病態に特異的な抗原が関与しているか否かを明らかにするため、IgG4 関連疾患患者 3 例を対象として、3 例の唾液腺組織と末梢血リンパ球、1 例の肺組織から mRNA を抽出し、AID、免疫グロブリン重鎖および IgG4 特異的プライマーを用いて RT-PCR 法を行った。IgM と IgG4 の免疫グロブリン重鎖の CDR3 をシーケンスし塩基配列を比較した。さらに、同一患者又は複数患者における共通の IgG4 産生細胞クローンの有無を確認するために、IgG4 の免疫グロブリン重鎖 CDR3 の塩基配列を比較した。得られた結果は以下のように要約される。

1. 3 例の唾液腺組織と 1 例の肺組織の対象組織全てにおいて同等レベルの AID の発現を認めた。
2. 症例 2 の唾液腺組織中に、同じ CDR3 の塩基配列を持つ IgM cDNA と IgG4 cDNA が検出された。他の 2 例の唾液腺組織や肺組織中には共通の CDR3 の塩基配列は検出されなかった。
3. 症例 1 と 3 の唾液腺組織と末梢血リンパ球由来の IgG4 cDNA において、症例内に同一の CDR3 の塩基配列が検出された。症例 2 の唾液腺組織と肺組織由来の IgG4 cDNA において類似の CDR3 の塩基配列が検出された。
4. 異なる患者で共通する IgG4 cDNA の CDR3 塩基配列が 4 種類検出された。このうち 1 種類は、症例 1 の末梢血リンパ球、症例 2 の肺組織、症例 3 の唾液腺組織の 3 症例間に共通して検出された。他の 3 種の塩基配列は、2 症例間において共通していた。

以上の結果から、局所における IgG4 へのクラススイッチが起こっている可能性に加えて、IgG4 関連疾患の病因に、患者間に共通した抗原が関与している可能性が示唆された。

本研究は IgG 関連疾患の発症に共通の抗原刺激が関与している可能性を示した重要な研究であることから、学位に値すると判断された。