

《女性研究者等研究支援成果報告 概要・要旨》

＜課題名＞

IgG4 関連血管病変の進展・予後とサイトカイン及びマトリックスメタロプロテアーゼの関連

＜代表者所属・職名・氏名＞

医薬保健研究域保健学系・准教授・笠島 里美

＜研究成果要旨＞

IgG4-related abdominal aortic aneurysm (IgG4-AAA)は、炎症性線維形成を示す動脈病変の新しい疾患概念であり、血清 IgG4 高値、組織 IgG4 陽性細胞浸潤を特徴とする。解離・瘤破裂等の急性な致死性の合併症が起こりうるので、その病態、進展・予後因子について今回、検討した。

病理組織像を、IgG4-AAA, non-IgG4-AAA, atherosclerotic AAA (aAAA) では、解剖例に比較して、Matrix metalloproteinases (MMP)2, MMP9 及び MMP14 陽性細胞が動脈外膜に多数認められ、他の MMPs の陽性像は乏しかった。特に IgG4-AAA では、他の 3 群に比較し、MMP2, MMP9 の陽性細胞総数が有意に高かった。MMP9 産生細胞は、リンパ濾胞間では、組織球、線維芽細胞が主体で、少数だが組織樹状細胞、形質細胞型樹状細胞での MMP9 陽性像が見られた。MMP9 陽性の組織球と形質細胞型樹状細胞は IgG4-AAA での陽性数が有意に多く特徴的であった。リンパ濾胞内では、大型の濾胞樹状細胞での MMP9 陽性像が主体で、組織球、線維芽細胞、形質細胞型樹状細胞でも MMP9 陽性が見られた。IgG4-AAA では、MMP9 陽性細胞は濾胞樹状細胞、組織球、線維芽細胞、形質細胞型樹状細胞の全てが他の 3 群よりも有意に多く、特に MMP9 陽性濾胞樹状細胞の多数の陽性数は特徴的であった。血清 MMP9 は、解剖例のみで低く、IgG4-AAA, non-IgG4-AAA, aAAA では同様に高値であった。血清 MMP9 は組織 MMP9、動脈瘤径との正の相関があり、更に血清 IgG4、組織 IgG4 陽性細胞数とも相関傾向を有した。MMP2 はリンパ濾胞間の組織球、線維芽細胞が陽性であった。IgG4-AAA では、他の 3 群に比して MMP2 陽性組織球の数が有意に多数であった。血清 MMP2 は IgG4-AAA でやや高値であり、動脈瘤径と正の相関があるが、血清 IgG4、組織 IgG4 陽性細胞数との相関はなかった。MMP14 もリンパ濾胞間の組織球、線維芽細胞のみが陽性であった。MMP14 陽性の組織球や線維芽細胞の細胞数の構成率は、IgG4-AAA, non-IgG4-AAA, aAAA の 3 群間での差は乏しかった。

IgG4-AAA を組織学的な活動期と線維期の時期別に比較すると、IgG4-AAA 活動期は、IgG4-AAA 線維期と比較して、血清 IgG4 値が高い、IgG4/IgG 比が高い、組織 IgG4 陽性細胞数が多い、IgG4/IgG 比が高い、好酸球浸潤が多いといった、より IgG4 関連疾患の特徴を強く有していた。IgG4-AAA 活動期は、MMP9 陽性細胞数が多く、血清 MMP9 高値であり、より高い MMP9 産生亢進状態と考えられた。

血管内治療の症例において、IgG4-AAA, non-IgG4-AAA, aAAA の術後の経時的な血清値、臨床像を比較すると、IgG4-AAA の半数では、術後 MMP9 上昇例があり、MMP9 の術前術後差も大きかった。即ち、IgG4-AAA の中で、術後血清 IgG4 値の上昇する群が、術後 MMP9 上昇を示し、動脈瘤径拡大、動脈周囲線維化の増悪の傾向があった。血管内治療の症例においても、血清 IgG4 値と血清 MMP9 は正の相関があり、IgG4-AAA での活動性に相応した高い MMP9 産生が示唆された。IgG4-AAA と MMP2 の関連、MMP2 と術後の増悪因子との関係性はなかった。

以上より、IgG4-AAA の半数程度では、血管治療術後も動脈壁内で IgG4-RD に関わる多彩な炎症像が持続し、IgG4 が上昇、MMP9 産生が継続し、動脈瘤径拡大に関わることが示唆された。