

硬化性胆管炎の病態形成における制御性T細胞の関与

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-03 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/29619

特集Ⅱ 硬化性胆管病変の診断と問題点

硬化性胆管炎の病態形成における制御性T細胞の関与*

全 陽**
中 沼 安 二***

Key Words : IgG4, sclerosing cholangitis, autoimmune pancreatitis, Treg, IL-10

はじめに

自己免疫性膵炎(autoimmune pancreatitis : AIP)で高率に硬化性胆管炎を合併することが明らかになり, AIPに合併した胆管炎と原発性硬化性胆管炎(primary sclerosing cholangitis : PSC)との異同が臨床的にも病理学的にも注目されている¹⁾. 2001年にHamanoらがAIP患者で血中IgG4値が特異的に上昇することを報告し²⁾, その後, 病変局所にIgG4陽性細胞の密な浸潤があることが明らかにされ, AIPやそれに合併する胆管炎はIgG4陽性細胞の浸潤を特徴とする特異な病態と理解されている³⁾. さらに, 明確な膵炎がなく, 胆管病変のみを有する症例も報告されている⁴⁾. 本稿ではAIP合併の有無に関わらず, IgG4陽性細胞の多数の浸潤を伴う硬化性胆管炎をIgG4関連硬化性胆管炎(IgG4-related sclerosing cholangitis : IgG4-SC)と総称して解説する.

PSCとIgG4-SCには臨床的な差異があり, とくにステロイド治療に対する反応性が大きく異なるため, 両疾患を正しく鑑別することは臨床的に重要である. また, 病理組織学的な違いも明らかになりつつある. しかしながら, その病態形成に関わる免疫学的機序に関しては不明な点

が多い. とくに, AIPやIgG4-SCで, なぜIgG4陽性細胞の浸潤が誘導されるか, なぜ血中IgG4値が上昇するのかは不明であり, 今後の大きな研究テーマと思われる. 本稿では, 近年注目されている制御性T細胞(regulatory T cell : Treg)に着目して, PSCとIgG4-SCの病態の違いを解説する. まず, 両疾患の組織学的違いを解説し, その病態形成におけるTregの関与を考察する.

PSCとIgG4-SCの病理学的差異

PSCとIgG4-SCの病理学的な違いを表1に示す⁵⁾. 胆管に沿った病変の分布に関しては, PSCではびまん性の胆管炎を呈する症例が多いのに対し, IgG4-SCでは種々の広がりを示す限局性の硬化性胆管炎を呈する症例が多い. 限局性の炎症が非常に顕著な症例では, 腫瘤性病変を形成し, 炎症性偽腫瘍の合併として報告されている^{6,7)}. 炎症性偽腫瘍はとくに肝門部に発生する例が多い⁸⁾. 胆管壁の横断面の炎症の局在にも違いがあり, PSCでは胆管内腔で炎症が強く, 上皮のびらんや黄色肉芽腫性炎症をよく伴う(図1). 一方, IgG4-SCでは内腔から漿膜側にかけて胆管壁全層性に炎症がみられ, 胆管壁は高度に肥厚する(図2). この胆管壁のびまん性肥厚が画像でとらえられ, 胆管癌との鑑別が問題となることが多い. 画像的にPSCは胆管内腔の狭小化が主体で, IgG4-SCでは狭窄に加え胆管壁の肥厚が目立つ

* Possible involvement of regulatory T cells in the pathogenesis of sclerosing cholangitis.

** Yoh ZEN, M.D.: 金沢大学医学部附属病院病理部(〒920-8641 金沢市宝町13-1); Division of Pathology, Kanazawa University Hospital, Kanazawa 920-8641, JAPAN

*** Yasuni NAKANUMA, M.D.: 金沢大学大学院医学系研究科形態機能病理学

表 1 原発性硬化性胆管炎(PSC)とIgG4関連硬化性胆管炎(IgG4-SC)の病理学的差異

	PSC	IgG4-SC
胆管炎の分布	びまん性	限局性>びまん性
胆管壁の炎症の局在	内腔に強い炎症	全層性の炎症
粘膜のびらん	あり	なし
胆管壁肥厚	軽度	高度
偽腫瘍の合併	なし	あり
リンパ球・形質細胞浸潤	軽度～中等度	高度
好酸球浸潤	しばしばあり	しばしばあり
黄色肉芽腫性炎症	あり	なし
付属腺周囲の炎症	軽度	高度
胆管異型上皮	稀にあり	なし
閉塞性静脈炎	なし	あり
IgG4陽性細胞の浸潤	なし～少数	非常に多い

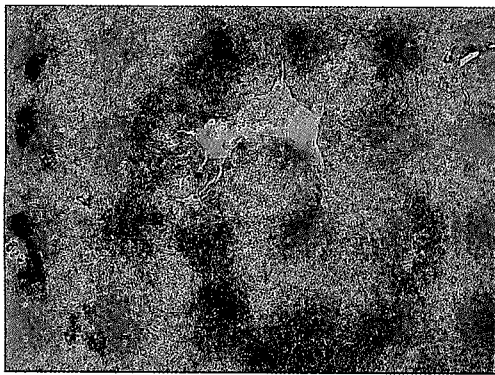
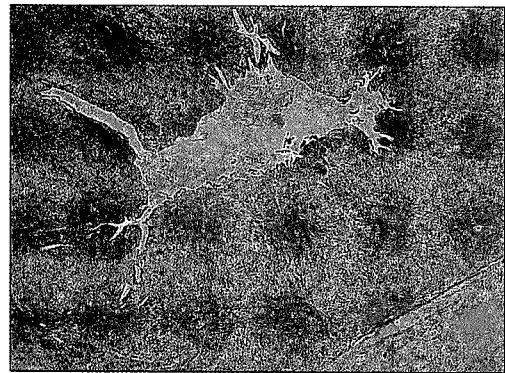
図 1 原発性硬化性胆管炎(PSC)の胆管組織像
炎症は胆管内腔側に強く、びらんを伴って内腔が狭小化している。漿膜側の炎症は軽度。HE染色，20倍

図 2 IgG4関連硬化性胆管炎(IgG4-SC)の胆管組織像

胆管壁全層性に炎症がみられ、胆管壁は肥厚している。HE染色，20倍

は、これらの病理所見を反映した画像所見と考えられる。IgG4-SCでは上皮の脱落は通常目立たない。

組織学的に、病変内に浸潤する炎症細胞はリンパ球と形質細胞を主体とし、症例によっては好酸球浸潤が目立つ症例があるのは両疾患に共通した所見である。IgG4-SCに特徴的な所見として、閉塞性静脈炎があげられる(図3)⁹⁾。また、免疫染色では病変内にびまん性かつ多数のIgG4陽性細胞の浸潤がみられる(図4)。PSCでは形質細胞浸潤が目立つ部位でも、IgG4陽性細胞は少数認めるのみである(図5)⁵⁾。

これらの病理学的所見の中でも、われわれはIgG4陽性細胞の浸潤と、胆管壁のびまん性肥厚や硬化(線維化)がIgG4-SCを特徴づける重要な組織所見と考えている⁵⁾。

制御性 T 細胞

生体内の免疫学的自己寛容の維持と自己反応性 T 細胞の排除には 3 つの機序があると考えられている¹⁰⁾。第一は胸腺内の T 細胞の分化過程における、自己抗原に対する TCR を有する T 細胞の clonal deletion による排除である。第二に、胸腺もしくは末梢組織で T 細胞が自己抗原を認識し anergy となり不活性化される。第三は、細胞接着や液性因子により生体内の免疫系を負に制御する細胞が存在し、その制御機構が active suppression と呼ばれている。この active suppression を担う T 細胞が Treg である。1970 年代、生体内の免疫を負に制御する T 細胞は suppressor T cell としてその存在が提唱されたが、表面マーカーを同定するまでには至らず、1980 年代にはほと

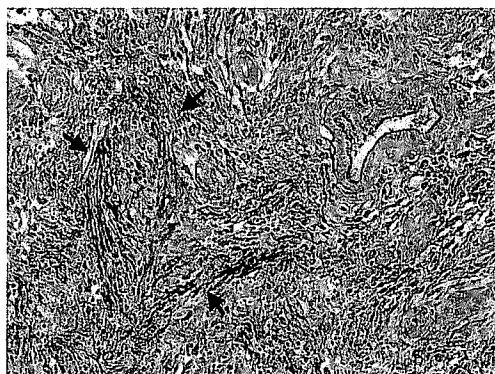


図3 IgG4関連硬化性胆管炎(IgG4-SC)でみられる閉塞性静脈炎
動脈に伴走する静脈が炎症を伴って閉塞する(矢印).
EVG染色, 200倍

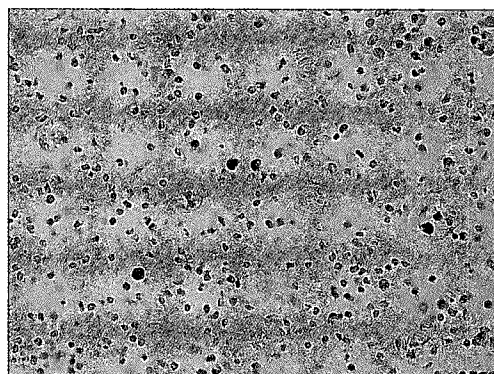


図5 原発性硬化性胆管炎(PSC)におけるIgG4免疫染色
形質細胞は多数みられるが, IgG4陽性細胞はごく僅かしかみられない. 400倍

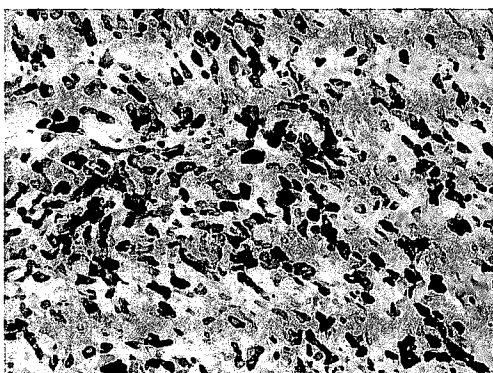


図4 IgG4関連硬化性胆管炎(IgG4-SC)におけるIgG4免疫染色
多数のIgG4陽性細胞の浸潤を伴う. 400倍

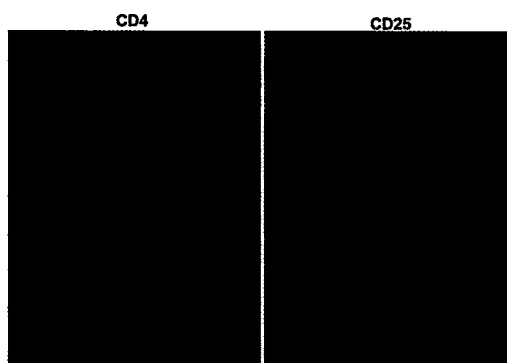


図6 原発性硬化性胆管炎におけるCD4とCD25の二重免疫染色
CD4陽性細胞の浸潤はみられるが, CD25陽性細胞の浸潤はほとんどみられない. 200倍

んど研究されなくなった。その後、1995年に坂口らがCD4⁺CD25⁺を特徴とする T 細胞にその機能があることを明らかにし、Tregと名前を変えて、再び脚光を浴びることとなった¹¹⁾。

これまでに、いくつかのTregがその表面マーカーや産生するサイトカインの違いにより同定されている。大別すると、生まれながらに存在するnaturally arising Tregと、抗原刺激で誘導されるadoptively induced Tregがある¹²⁾。現在もっとも盛んに研究されているCD4⁺CD25⁺ Tregはnaturally arising Tregに分類される。CD4⁺CD25⁺ Tregは細胞-細胞接着(cell-to-cell contact)で体内の免疫を制御することがわかっている¹³⁾。一方、制御性のサイトカイン(IL-10やTGF-β)の産生に関しては不明な点が多く、これらのサイト

カインを直接産生するのか、別の細胞に産生を誘導するのかは明らかにされていないが、その免疫制御機序の一部はこれらのサイトカインを介していると考えられている¹⁴⁾。

自己免疫性疾患とTreg

自己免疫性疾患の発症とTregの関与については現在、多くの研究が行われている。これまでの報告のほとんどは、自己免疫性疾患患者ではTregの細胞数の減少や機能低下があるとしている¹⁵⁾。Tregの機能低下により、自己反応性T細胞の抑制が破綻することが、自己免疫性疾患発症の一端を担っていると考えられている。

肝胆道系では、これまでに自己免疫性肝炎(autoimmune hepatitis: AIH)や原発性胆汁性肝

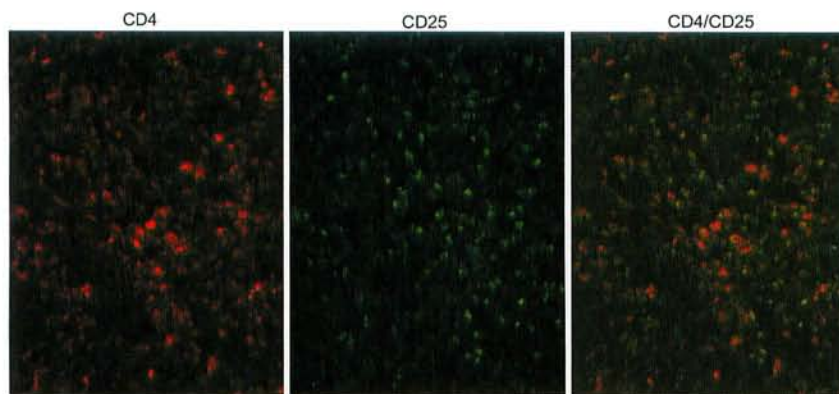


図7 IgG4関連硬化性胆管炎におけるCD4とCD25の二重免疫染色
CD4陽性細胞だけでなく、CD25陽性細胞も多くみられ、二重陽性細胞も散見される。
400倍



図8 IgG4関連硬化性胆管炎におけるFoxp3発現
浸潤リンパ球の核内にFoxp3の発現がみられる。
400倍

硬変(primary biliary cirrhosis : PBC)とTregの関連について研究されている。AIH患者の末梢血中のCD4⁺CD25⁺Tregは健常人に比して有意に少ないと報告された¹⁶⁾。また、PBC患者でも同様に末梢血中のCD4⁺CD25⁺Tregは有意に少なく、さらに肝組織中に浸潤するTregはウイルス性肝炎に比して有意に少ないと報告されている¹⁷⁾。つまり、末梢血中だけでなく、病変局所のTregの減少が自己免疫性疾患の発症に重要でないかと推察される。

硬化性胆管炎とTreg

PSCとIgG4-SCの病理組織切片を用いて、CD4とCD25の二重染色を行い、病変局所に浸潤するCD4⁺CD25⁺二重陽性細胞を評価したところ、PSCではCD4陽性細胞は障害胆管周囲に多く認めら

れたが、CD25陽性細胞の浸潤は少なく、CD4⁺CD25⁺二重陽性細胞はごく少数しか認めなかった(図6)。一方、IgG4-SCでは病変内に多数のCD4陽性細胞とCD25陽性細胞の浸潤がみられ、CD4⁺CD25⁺二重陽性細胞を多数認めた(図7)。

CD4⁺CD25⁺Tregは特異的な転写因子であるFoxp3の発現を特徴とする。Foxp3発現細胞の浸潤に関して、免疫染色で解析すると、IgG4-SCでは病変内にFoxp3陽性細胞の浸潤がびまん性にみられたが、PSCでは少数のFoxp3陽性細胞しか認められなかった(図8)。

また、胆道以外に発生するIgG4関連病変(AIP, 慢性硬化性唾液腺炎¹⁸⁾, 肺炎症性偽腫瘍¹⁹⁾)の組織切片を用いてFoxp3の免疫染色を行うと、IgG4-SCと同様に、多数のFoxp3陽性細胞の浸潤が認められた。これらの結果から、Foxp3⁺CD4⁺CD25⁺Tregの多数の浸潤はIgG4-SCだけでなく、他のIgG4関連疾患にも共通の特徴と考えられる。

また、肝内結石症、唾石症、シェーグレン症候群(唾液腺)の組織切片を用いてFoxp3陽性細胞の浸潤を検討し、IgG4関連疾患やPSCと比較したところ、IgG4-SCを含むIgG4関連疾患では、PSCだけでなく、他の炎症性疾患に比しても有意に多数のFoxp3陽性細胞の浸潤が認められた(図9)。一方、PSCでは他の炎症性疾患に比してFoxp3陽性細胞の浸潤は有意に少なかった(図9)。これらの結果から、IgG4-SCではFoxp3⁺CD4⁺CD25⁺Tregの多数の浸潤がその病態形成に関与している可能性が示唆される。また、PSCでは病

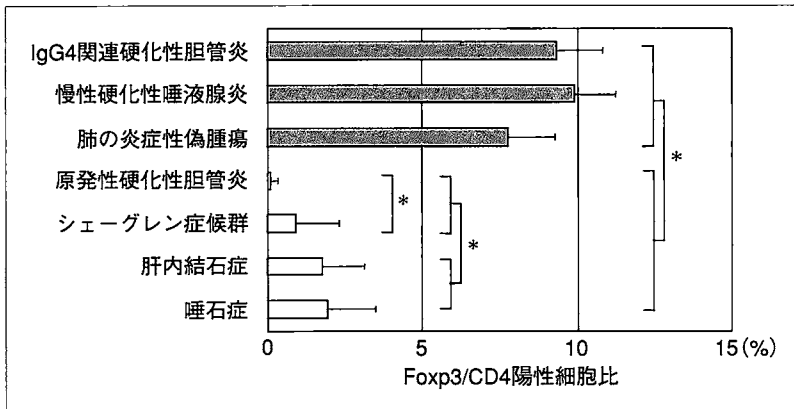


図9 疾患別にみた病変局所に浸潤するFoxp3/CD4陽性細胞比
* P<0.05

変局所においてFoxp3⁺CD4⁺CD25⁺Tregによる免疫抑制作用が低下しており、これまで報告されている他の自己免疫性疾患と同様に、局所におけるTregによる免疫抑制機構の破綻がPSCの病態形成に関与している可能性が示唆される。

IgG4関連疾患におけるIL-10とTGF-β発現

上にも述べたが、CD4⁺CD25⁺Tregが直接産生するかは明らかにされていないが、Tregによる免疫制御機構にIL-10やTGF-βなどの制御性サイトカインが関与していると考えられている。そこで、IgG4関連疾患(AIP,慢性硬化性唾液腺炎,慢性硬化性涙腺炎),PSC,PBCの凍結組織から抽出したmRNAを用いて、IL-10とTGF-βの発現をRT-PCRとreal-time PCRで検討した。RT-PCRでは、PSCやPBCにIL-10の発現はほとんど確認できず、real-time PCRでIL-10/CD4発現比を定量すると、IgG4関連疾患で優位にIL-10/CD4発現比が高値あった。同様に、TGF-β/CD4発現比もIgG4関連疾患で優位に高値だった。これらの結果から、IgG4-SCではCD4⁺CD25⁺Tregの多数の浸潤だけでなく、制御性サイトカインであるIL-10やTGF-βの発現亢進がその病態形成に関与している可能性が示唆される。

Tregに着目したIgG4関連疾患の病理

これまでに報告されている自己免疫性疾患ではTregの機能低下がその病態形成に関与してい

るとの報告がなされているが¹⁵⁾、IgG4-SCを含むIgG4関連疾患では病変局所内に多数のTregの浸潤を認めた。とくに、IL-10やTGF-βなどの制御性サイトカインの病変局所での産生が亢進している点は興味深い。IL-10はB細胞に作用し、IgG4産生を誘導するサイトカインとして知られており²⁰⁾、IgG4関連疾患におけるIgG4陽性細胞の浸潤、さらには血中IgG4値の上昇にも関与している可能性がある。一方、TGF-βは強い線維化誘導サイトカインであり、IgG4関連疾患で見られる硬化性炎症の硬化(線維化)に関与している可能性がある。われわれは、先に述べたとおり、IgG4陽性細胞の浸潤と、胆管壁のびまん性肥厚や硬化(線維化)が、IgG4-SCの大きな病理学的特徴と考えている。これらの病理学的特徴をTregの浸潤亢進とIL-10やTGF-βの過剰産生という観点から説明できるかもしれないと推察している。

しかしながら、なぜIgG4-SCではTregが局所に多数浸潤しているのか、その機序は分からない。通常、Tregはなんらかの免疫を抑制する過程で機能する。今後はTregの浸潤を誘導するさらに上流にある免疫応答の解明が、IgG4-SCの病態のさらなる理解につながると期待される。

おわりに

本稿では、硬化性胆管炎の病変局所におけるTregの関与を解説した。PSCとIgG4-SCではTregはまったく異なる挙動を示しており、Tregを中心とした免疫応答にこれらの病態を解明するkey

eventが生じているのかもしれない。さらなる症例の蓄積と研究により、これらの病態が解明されることを期待したい。

文 献

- 1) Takikawa H, Takamori Y, Tanaka A, et al. Analysis of 388 cases of primary sclerosing cholangitis in Japan ; Presence of a subgroup without pancreatic involvement in older patients. *Hepatol Res* 2004 ; 29 : 153-159.
- 2) Hamano H, Kawa S, Horiuchi A, et al. High serum IgG4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis. *N Engl J Med* 2001 ; 344 : 732-8.
- 3) Hamano H, Kawa S, Ochi Y, et al. Hydronephrosis associated with retroperitoneal fibrosis and sclerosing pancreatitis. *Lancet* 2002 ; 359 : 1403-4.
- 4) Mendes FD, Jorgensen R, Keach J, et al. Elevated serum IgG4 concentration in patients with primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol* 2006 ; 101 : 2070-5.
- 5) Zen Y, Harada K, Sasaki M, et al. IgG4-related sclerosing cholangitis with and without hepatic inflammatory pseudotumor, and sclerosing pancreatitis-associated sclerosing cholangitis : do they belong to a spectrum of sclerosing pancreatitis? *Am J Surg Pathol* 2004 ; 28 : 1193-203.
- 6) Nakanuma Y, Tsuneyama K, Masuda S, et al. Hepatic inflammatory pseudotumor associated with chronic cholangitis : report of three cases. *Hum Pathol* 1994 ; 25 : 86-91.
- 7) Nonomura A, Minato H, Shimizu K, et al. Hepatic hilar inflammatory pseudotumor mimicking cholangiocarcinoma with cholangitis and phlebitis-a variant of primary sclerosing cholangitis? *Pathol Res Pract* 1997 ; 193 : 519-25.
- 8) Hamano H, Kawa S, Uehara T, et al. Immunoglobulin G4-related lymphoplasmacytic sclerosing cholangitis that mimics infiltrating hilar cholangiocarcinoma : part of a spectrum of autoimmune pancreatitis? *Gastrointest Endosc* 2005 ; 62 : 152-7.
- 9) Kawaguchi K, Koike M, Tsuruta K, et al. Lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis with cholangitis : a variant of primary sclerosing cholangitis extensively involving pancreas. *Hum Pathol* 1991 ; 22 : 387-95.
- 10) Maloy KJ, Powrie F. Regulatory T cells in the control of immune pathology. *Nat Immunol* 2001 ; 2 : 816-22.
- 11) Sakaguchi S. Regulatory T cells : key controllers of immunologic self-tolerance. *Cell* 2000 ; 101 : 455-8.
- 12) Fehervari Z, Sakaguchi S. CD4⁺ Tregs and immune control. *J Clin Invest* 2004 ; 114 : 1209-17.
- 13) Sakaguchi S, Sakaguchi N, Asano M, et al. Immunologic self-tolerance maintained by activated T cells expressing IL-2 receptor alpha-chains (CD25). Breakdown of a single mechanism of self-tolerance causes various autoimmune diseases. *J Immunol* 1995 ; 155 : 1151-64.
- 14) Shevach EM. CD4⁺CD25⁺ suppressor T cells : more questions than answers. *Nat Rev Immunol* 2002 ; 2 : 389-400.
- 15) Sakaguchi S, Ono M, Setoguchi R, et al. Foxp3⁺ CD25⁺CD4⁺ natural regulatory T cells in dominant self-tolerance and autoimmune disease. *Immunol Rev* 2006 ; 212 : 8-27.
- 16) Longhi MS, Ma Y, Bogdanos DP, et al. Impairment of CD4(+)CD25(+) regulatory T-cells in autoimmune liver disease. *J Hepatol* 2004 ; 41 : 31-7.
- 17) Lan RY, Cheng C, Lian ZX, et al. Liver-targeted and peripheral blood alterations of regulatory T cells in primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2006 ; 43 : 729-37.
- 18) Kitagawa S, Zen Y, Harada K, et al. Abundant IgG4-positive plasma cell infiltration characterizes chronic sclerosing sialadenitis (Kuttner's tumor). *Am J Surg Pathol* 2005 ; 29 : 783-91.
- 19) Zen Y, Kitagawa S, Minato H, et al. IgG4-positive plasma cells in inflammatory pseudotumor (plasma cell granuloma) of the lung. *Hum Pathol* 2005 ; 36 : 710-7.
- 20) Akdis M, Blaser K, Akdis CA. T regulatory cells in allergy. *Chem Immunol Allergy* 2006 ; 91 : 159-73.