

## 腸管-膵臓免疫ネットワークからみた IgG4 関連疾患の発症機序の解明

渡邊智裕

近畿大学医学部 消化器内科

### 【研究の背景】

IgG4 関連疾患は血清 IgG4 値の上昇・IgG4 陽性細胞の罹患臓器への浸潤・多臓器障害を特色とする新規疾患概念である。従来、自己免疫性膵炎・唾液腺炎・後腹膜線維症などと診断されていた症例の大半が IgG4 関連疾患の臓器特異的表現型であることが判明した。本邦の内科医より提唱された本疾患には国内外から大きな注目が集まっている。しかしながら、IgG4 関連疾患の病態生理は不明であり、病態生理の理解に立脚した治療法は開発されていない。最近、我々は腸内細菌を認識して活性化される形質細胞様樹状細胞 (plasmacytoid dendritic cells, pDCs) が I 型 IFN と IL-33 を産生することにより、自己免疫性膵炎・IgG4 関連疾患を誘導することを見出した<sup>1-4)</sup>。しかしながら、「腸内細菌がどのような機序により自己免疫性膵炎・IgG4 関連疾患を誘導するのか？」は解明されていない。今回の研究において、我々は腸管-膵臓免疫ネットワークの解明を介して、自己免疫性膵炎・IgG4 関連疾患の病態解明を目指した。

### 【目 的】

自己免疫性膵炎・IgG4 関連疾患の発症に関わる腸管-膵臓免疫ネットワークを解明し、腸内細菌に対する免疫反応がどのようなメカニズムにより本疾患の発症を促進するのか明らかにすることを目指した。腸管バリアの人為的な破壊により、腸内細菌の全身臓器への Translocation を誘導した際に、膵臓・唾液腺に生じる免疫反応の解明と本疾患の病的腸内細菌の同定を目指した。

### 【方 法】

MRL/MpJ マウスに polyinosinic-polycytidylic acid (Poly (I:C)) を繰り返し、腹腔内投与し、自己免疫性膵炎・唾液腺炎を誘導した。Dextran sodium sulfate (DSS) の飲水により人為的に腸管バリアを破壊したマウスに Poly (I:C) を繰り返し腹腔内投与し、腸管バリアの破壊が自己免疫性膵炎・唾液腺の発症に及ぼす効果を検討した。膵臓・大腸・唾液腺の病理組織と免疫反応を解析するとともに、便および膵臓における腸内細菌叢を 16Sr RNA を標的とする次世代シーケンズにて解析した。

### 【結 果】

- 1) DSS の飲水により大腸炎が誘導されたが、その程度は DSS と Poly (I:C) を投与されたマウスと DSS 単独投与マウスで同程度であった。
- 2) Poly (I:C) の投与により、自己免疫性膵炎が誘導された。興味深いことに、DSS と Poly (I:C) の双方を投与されたマウスでは Poly (I:C) 単独投与マウスと比べて、重症の膵炎が誘導された。
- 3) Poly (I:C) 投与により自己免疫性唾液腺炎が誘導されたが、その程度は DSS と Poly (I:C) を投与されたマウスと Poly (I:C) 単独投与マウスで同程度であった。
- 4) DSS と Poly (I:C) の双方を投与されたマウスでは Poly (I:C) 単独投与マウスと比べて、膵臓に数多くの pDCs が浸潤し、I 型 IFN と IL-33 の膵臓における産生量が著明に増加していた。同様の傾向は大腸でも認められたが、唾液腺では認め

られなかった。

- 5) 腸内細菌叢の解析では、DSS と Poly (I:C) の双方を投与されたマウスでは膵臓における *Staphylococcus sciuri* の割合が増加していた。

### 【考 察】

本研究では DSS 投与により、人為的に腸管バリアを破壊した際に、自己免疫性膵炎・唾液腺炎発症マウスにおいて、どのような免疫反応が IgG4 関連疾患の標的臓器である膵臓と唾液腺に誘導されるのか？ 解明を試みた。その結果、人為的な腸管バリアの破壊は自己免疫性膵炎を悪化させるが、唾液腺炎には影響を与えないことが明らかになった。つまり、自己免疫性膵炎・IgG4 関連疾患の発症には腸管-膵臓免疫ネットワークが関与するが、腸管-唾液腺免疫ネットワークは関与しないことが示唆された。また、I 型 IFN と IL-33 を産生する pDCs が腸管-膵臓免疫ネットワークの主要な player であることも判明した。さらに、腸管バリアを破壊し腸管から膵臓への腸内細菌の Translocation を促進すると、*Staphylococcus sciuri* が膵臓へ移行していた。本菌の病原性については、今後無菌化マウスを用いて、検討を進める予定である。

### 【臨床的意義・臨床への貢献度】

自己免疫性膵炎・IgG4 関連疾患の病態生理は解明されていない。特に、本疾患の臨床的特徴の一つである多臓器病変を説明するメカニズムは不明である。本研究において、自己免疫性膵炎・IgG4 関連疾患の膵臓病変には腸管バリアの破綻が関与する一方で、唾液腺病変には腸管バリアの破綻が関与しないことが明らかになった。つまり、自己免疫性膵炎・IgG4 関連疾患の多臓器病変が同じメカニズムではなく、臓器ごとに異なるメカニズムで生じる可能性が示唆された。このように、本研究は自己免疫性膵炎・IgG4 関連疾患の多臓器病変の発症機序の一端を説明するものとして意義深いものである。

### 【参考・引用文献】

1. Watanabe T, Minaga K, Kamata K, Kudo M, Strober W. Mechanistic Insights into Autoimmune Pancreatitis and IgG4-Related Disease. *Trends Immunol* 2018;**39**:874-89.
2. Kamata K, Watanabe T, Minaga K, Hara A, Yoshikawa T, Okamoto A, *et al.* Intestinal dysbiosis mediates experimental autoimmune pancreatitis via activation of plasmacytoid dendritic cells. *Int Immunol* 2019;**31**:795-809.
3. Arai Y, Yamashita K, Kuriyama K, Shiokawa M, Kodama Y, Sakurai T, *et al.* Plasmacytoid Dendritic Cell Activation and IFN- $\alpha$  Production Are Prominent Features of Murine Autoimmune Pancreatitis and Human IgG4-Related Autoimmune Pancreatitis. *J Immunol* 2015;**195**:3033-44.
4. Watanabe T, Yamashita K, Arai Y, Minaga K, Kamata K, Nagai T, *et al.* Chronic Fibro-Inflammatory Responses in Autoimmune Pancreatitis Depend on IFN- $\alpha$  and IL-33 Produced by Plasmacytoid Dendritic Cells. *J Immunol* 2017;**198**:3886-96.