

論文の内容の要旨

論文提出者氏名	小 松 雅 宙
論文審査担当者	主 査 桑 原 宏 一 郎 副 査 梅 村 武 司 ・ 小 泉 知 展 ・ 松 井 祥 子
論文題目 The utility of serum C-C chemokine ligand 1 in sarcoidosis: A comparison to IgG4-related disease (サルコイドーシスにおける血清 CCL1 の有用性： IgG4 関連疾患との比較)	
(論文の内容の要旨) <p>【背景・目的】サルコイドーシス（サ症）および IgG4 関連疾患（IgG4-related disease: IgG4-RD）はいずれも様々な臓器に病変を呈する全身性疾患である。両疾患の胸部画像所見は、いずれもリンパ路沿いに進展し、肺門リンパ節腫脹を特徴とする。一方でサ症は、Th1 型細胞免疫反応により病変部に類上皮細胞肉芽腫が形成されるのに対して、IgG4-RD の病変部では Th2 型細胞免疫反応の活性化がみられ、その病態は異なる。先行研究では、サ症および肺に病変を有する IgG4-RD の気管支肺胞洗浄（bronchoalveolar lavage: BAL）液におけるサイトカイン・ケモカインの解析を行い、IgG4-RD ではサ症に比して Th2 優位であることを報告した。</p> <p>CCL1 は、単球やリンパ球の遊走・活性化に関連するケモカインである。これまでに気管支喘息やアトピー性皮膚炎などの疾患で上昇がみられ、一般的には Th2 に関連したケモカインとされる。上述の先行研究では、BAL 液中 CCL1 は、サ症において IgG4-RD に比して有意に高値であった。Th1 優位な疾患であるサ症において CCL1 上昇がみられたことに着目したところ、BAL 液中 CCL1 はサ症の活動性と相関があり、さらに Th1 関連のメディエーターとの関連が示唆された。</p> <p>本研究では、血清 CCL1 を含めた各種メディエーターをサ症、IgG4-RD、健常者の 3 群で評価した。またサ症においては血清 CCL1 と臨床情報との関連を検討した。</p> <p>【方法】対象は 2010 年 4 月から 2018 年 9 月の期間に信州大学医学部附属病院呼吸器・感染症・アレルギー内科を受診し、病理学的所見に基づいてサ症と診断された 44 例、IgG4-RD 14 例、アレルギー疾患の既往のない健常者 14 例である。臨床情報は電子カルテから抽出し、後ろ向きに解析を行った。サ症における画像評価は胸部 X 線写真および胸部 CT を解析した。胸部 CT については、既報に準じて気管支血管束の肥厚、小粒状影、網状影、浸潤影、リンパ節腫大、胸膜肥厚についてそれぞれ 4 段階にスコア化した。3 群の血清 CCL1 は ELISA を用いて測定した。また、血清中の 17 種類のメディエーター（IL-1β、IL-2、IL-4、IL-5、IL-6、IL-8、IL-10、IL-12(p40)、IL-12(p70)、IL-13、eotaxin、IFN-γ、IP-10、MCP-1、MIP-1α、MIP-1β、TNF-α）はマルチプレックスアッセイで測定した。さらにサ症においては、血清および BAL 液中 CCL1、CCL17、CCL18 を ELISA で測定した。2 群間での解析においては Mann-Whitney の U 検定を用いた。3 群間の検定で、正規分布とみなせる場合には一元配置分散解析を、みなせない場合には Kruskal-Wallis 検定を用いた。2 変量における相関については Spearman の相関係数を用いた。有意水準は 5%未満とした。</p> <p>【結果】解析対象の内訳は、サ症群（男性 27 人、女性 17 人、年齢中央値 49 歳）、IgG4-RD 群（男性 9 人、女性 5 人、年齢中央値 68.5 歳）、健常者（男性 14 人、年齢中央値 34.5 歳）であった。</p> <p>血清 CCL1 の評価では、サ症群（中央値 55.5 pg/mL）は IgG4-RD 群（中央値 6.2 pg/mL）、健常者（中央値 0.0 pg/mL）と比べて有意に高値であった。また CT で肺門縦隔リンパ節の腫大が著明な群では、乏しい群に比して血清 CCL1 は有意に高値であった。さらにサ症において血清 CCL1 は血清可溶性 IL-2 受容体と正の相関がみられた。また、BAL 液での総細胞数およびリンパ球数と正の相関を認めた。</p>	

3群における各種血清メディエーターの解析では、IP-10はサ症においてIgG4-RDおよび健常者に比べて有意に高値であった。

また血清CCL1とBAL液中CCL1との間に正の相関がみられた。サ症における血清CCL1はTh1関連の血清マーカー（IP-10、TNF- α ）との間に正の相関がみられた。一方、血清CCL1とTh2関連の血清マーカー（CCL-17、CCL18）との間に、有意な相関はみられなかった。

【考察】

サ症における血清CCL1はIgG4-RD、健常者に比べて有意に高値であることが判明した。また、血清CCL1は血清可溶性IL-2受容体や胸部CTにおけるリンパ節腫大との間に関連がみられ、サ症の活動性を反映することが示唆された。

サ症は何らかの抗原物質に対する慢性炎症が原因とされ、抗原物質としてアクネ菌や抗酸菌が候補として考えられている。CCL1は感染に対する抵抗性に重要な因子とされているが、その役割は明らかではない。岸らはCCL1を強発現させた遺伝子改変マウスモデルを作製し、肺の慢性炎症に関する評価を行った。BCGを同マウスに投与したところ、対照群と比較して肺組織内で有意な肉芽形成の促進が観察された。また、別の動物モデルでは、抗酸菌抗原による肉芽形成においてCCL1の高発現が報告されている。これらから、CCL1はサ症の肉芽形成に重要な役割を果たしている可能性が考えられる。

また本研究で血清CCL1は血清IP-10と正の相関がみられた。IP-10はIFN- γ により誘導され、Th1型細胞免疫反応に関与するとされる。IP-10はサ症における肉芽形成に強い関連が報告されている。

サ症における肉芽形成においてTh2型細胞免疫反応も重要な役割を果たすとされているが、本研究ではTh2関連ケモカインであるCCL17、CCL18との間に有意な相関は見られなかった。以上から、サ症においてCCL1はTh2よりもTh1に関連した役割を果たしていると考えられた。

【結論】

血清CCL1はサ症の活動性と有意な相関が認められた。またサ症においてCCL1はTh2よりもTh1に関連した病態に関与していると考えられた。