

# 論 文 要 旨

Basophils activated via TLR signaling may contribute to pathophysiology of type 1 autoimmune pancreatitis

(TLR シグナルを介して活性化された好塩基球は1型自己免疫性膵炎の病態に  
与する)

関西医科大学内科学第三講座  
(指導：岡崎 和一 教授)

柳川 雅人

## 【研究目的】

1 型自己免疫性膵炎 (AIP) は高 IgG4 血症、膵組織への IgG4 陽性形質細胞の浸潤や花筵様線維化などを特徴とし IgG4 関連疾患の膵病変とされているが、病因・病態に関してはいまだ解明されていない。

我々は 1 型免疫性膵炎 (AIP) の病態に M2 マクロファージが重要な働きをしていることを報告してきた。近年アレルギー疾患において、通常局所には存在しないとされている好塩基球が炎症部位に誘導され、それに伴いリクルートされた炎症性単球を好塩基球が M2 マクロファージへと誘導することで、炎症の抑制、線維化、Th2 免疫反応などに関わっていることが報告されている。今回、我々は 1 型 AIP における好塩基球について検討した。

## 【研究方法】

当院において膵臓癌が疑われて切除された 13 例の 1 型 AIP の膵組織を用いて、免疫組織化学染色法にて好塩基球の浸潤の有無について検討した。さらに浸潤した好塩基球上の Toll-like receptor (TLR) 発現について検討した。対象として 10 例のアルコール性慢性膵炎の膵組織を用いた。また、切除例のうち末梢血の検体が得られた 5 症例においては、組織と末梢血中の好塩基球上の TLR 発現について比較検討した。次に、内服治療のされていない 40 例の 1 型 AIP 患者 (男性 29 例、女性 11 例、平均年齢  $65.03 \pm 10.70$  歳)、対照群として 8 例のアルコール性肝炎患者 (男性 6 例、女性 2 例、平均年齢  $57.00 \pm 3.82$ )、内服治療のされていない 10 例の気管支喘息患者 (男性 6 例、女性 4 例、平均年齢  $51.70 \pm 13.38$  歳)、10 例のアトピー性皮膚炎患者 (男性 8 例、女性 2 例、平均年齢  $49.00 \pm 17.31$  歳)、27 例の健常人 (男性 16 例、女性 11 例、平均年齢  $65.63 \pm 10.43$  歳) の末梢血を用いて、TLR1-9 リガンドで刺激しフローサイトメトリーにより活性化好塩基球 (CD203c) の変化率を解析した。

## 【研究結果】

1 型 AIP の膵組織において、13 例中 10 例で通常は認めないとされている好塩基球の浸潤を認めた。浸潤している好塩基球の平均個数は強拡大 3 視野で  $8.615 \pm 2.528$  個であった。一方、アルコール性慢性膵炎の膵組織においては、好塩基球の浸潤は認められなかった。さらに組織に浸潤していた好塩基球は 10 例中 2 例で TLR2 を、2 例で TLR2 と 4 を、6 例で TLR4 を発現していた。TLR2、4 以外を発現している好塩基球は認められなかった。膵組織の得られた患者の末梢血中の好塩基球は、組織で発現する TLR (TLR2 あるいは 4) で高い活性化を認めた。また末梢血においては TLR4 刺激により 1 型 AIP 群 ( $9.875 \pm 1.148\%$ ) とアトピー性皮膚炎群 ( $11.768 \pm 1.899\%$ ) で健常人群 ( $5.051 \pm 0.730\%$ ) に比べ活性化率は有意に上昇を認めた。また、TLR2 刺激では 40 例中 7 例で好塩基球の高い活性化率を認めた。他の TLR 刺激においては各群で差は認めなかった。

### 【考察】

今回の研究で1型AIPにおいて好塩基球がアレルギー疾患と同じ機序で、炎症部位に誘導され、それに伴いリクルートされた炎症性単球をM2マクロファージへと誘導することで、1型AIPの特徴的なM2マクロファージの誘導、線維化、Th2免疫反応などに関わっている可能性が推測された。

### 【結論】

一部の1型AIPにおいて好塩基球がその病態生理に深く関与している可能性があること示唆された。