

図4 血中アミラーゼ値とBMIおよび内臓脂肪量との関係

びトリプシンは肥満者で有意に低値となり、食事療法を行うことにより改善するとの報告がある⁵⁾。

近年、肥満症や高血圧、高脂血症、糖尿病などの生活習慣病はそれぞれが独立した別の病気ではなく、肥満、特に内臓脂肪が蓄積した肥満(内臓脂肪型肥満)が原因であることが明らかにされ、メタボリックシンドロームと呼ばれている。メタボリックシンドロームでは蓄積した内臓脂肪から種々のアディポサイトカインが放出され、いろいろな臓器に障害を及ぼすことが報告されている。特に肝臓にトリグリセリドが過剰に蓄積した非アルコール性脂肪肝(NAFLD)の一部が非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)から肝硬変に進行することが広く知られており、脂肪肝に対して積極的な治療が行われるようになった。

本研究では肥満者、特にメタボリックシンドロームの高リスク者である内臓脂肪蓄積型肥満者において膵障害が発症する可能性があるか否かを明らかにするために、CT画像による膵の形態学的変化と血中アミラーゼ値について検討したわけである。

今回の検討では、単純CTによる膵画像では内臓肥満者の19%に膵に脂肪沈着あるいは膵萎縮を認めた。一方、内臓脂肪の蓄積を認めない群ではわずか3%にしか膵の変化を認めず、内臓脂肪の蓄積が膵への脂肪沈着に何らかの影響を与えている可能性が示唆された。同様に血中アミラーゼ値の低下についてもBMIによる肥満度よ

り内臓脂肪蓄積の影響が強かった。このことから膵への脂肪沈着が膵の実質細胞に何らかの影響を与え、膵の機能低下あるいは萎縮を起こす可能性が推測される。今後、メタボリックシンドローム該当者における膵外分泌機能低下および耐糖能異常(膵内分泌機能障害)についてさらに詳細な検討が必要であると考えられる。

E. 結論

肥満患者では血中アミラーゼ値の低下を認めた。肥満患者、特に内臓脂肪型肥満患者ではCT画像上、膵領域への脂肪沈着を示唆する所見を高頻度に認め、血中アミラーゼ値も有意に低下していた。以上から、内臓脂肪蓄積型肥満者では膵機能低下を起こす可能性があり、今後さらに詳細な検討が必要であると考えられる。

F. 参考文献

1. Marks WM, Filly RA, Callen PW. Ultrasonic evaluation of normal pancreatic echogenicity and its relationship to fat deposition. *Radiology* 1980; 137: 475-479.
2. Jacobs JE, Coleman BG, Arger PH, Langer JE. Pancreatic sparing of focal fatty infiltration. *Radiology* 1994; 190: 437-439.
3. Matsumoto S, Mori H, Miyake H, Takaki H, Maeda T, Yamada Y, Oga M. Uneven fatty replacement of the pancreas: evaluation with CT. *Radiology* 1995; 194: 453-458.

4. 岡村毅与志, 齊藤裕輔, 小原 剛, 高後 裕.
後天性膵体尾部脂肪置換. 別冊日本臨牀 膵臓
症候群. 日本臨牀社, 1996; 422-426.
5. Kondo T, Hayakawa T, Shibata T, Sato Y, Toda Y.
Serum levels of pancreatic enzymes in lean and
obese subjects. Int J Pancreatol 1988; 3: 241-248.

G. 研究発表

1. 論文発表 該当なし
2. 学会発表 該当なし

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得 該当なし
2. 実用新案登録 該当なし
3. その他 該当なし

膵性糖尿病の臨床的検討 —インスリンシグナル伝達の抑制因子SHIP2の発現異常による病態—

研究報告者 船越顕博 国立病院機構九州がんセンター消化器内科 医長

共同研究者

瀧口総一（国立病院機構九州がんセンター臨床研究部）

宮坂京子（東京都老人総合研究所臨床生理）

【研究要旨】

SH2-Containing Inositol 5-Phosphatase2 (SHIP2)は、脂肪組織や筋肉を初めとして生体に広範囲に存在し、PI3-Kの反応産物であるPI (3,4,5) P3を脱リン酸化し、インスリン作用を抑制することが報告されている。本研究では、SHIP2トランスジェニックマウスを作成し、SHIP2の発現異常による病態をマウス個体レベルで解析することを計画した。本研究期間中に作成したトランスジェニックマウスを使用して、NIDDM（糖尿病、肥満）などの表現型の解析を行うところまでは至らなかったが、今後の解析により新しい病態モデルマウスとなる可能性がある。

A. 研究目的

インスリンは糖、脂質、タンパク質の代謝作用のほか、細胞増殖、アポトーシスの抑制など、多岐にわたる生理作用を有する。インスリンの細胞内シグナルの経路のひとつにphosphatidylinositol 3-kinase (PI3-K)を介する経路があり、インスリンの代謝作用はこの経路の活性化によって発現する。SH2-Containing Inositol 5-Phosphatase2 (SHIP2)は、脂肪組織や筋肉を初めとして生体に広範囲に存在し、PI3-Kの反応産物であるPI (3,4,5) P3を脱リン酸化し、インスリン作用を抑制することが報告されている（図1）。SHIP2はインスリンの代謝作用を生理的に制御しているだけでなく、その発現の異常な亢進がインスリン抵抗性病態の一因に関与している可能性がある¹⁻³⁾。例えば自然発症NIDDMモデル動物の一つであるdb/dbマウスの骨格筋および脂肪組織において、SHIP2の発現亢進が認められ、TZD系糖尿病治療薬の投与によるインスリン感受性の改善とSHIP2の発現の正常化が同時に起こることが報告されている⁴⁾。そこでヒト分化脂肪細胞におけるSHIP2遺伝子の発現調節メカニズムを明らかに報告した⁵⁾。またヒトSHIP2遺伝子の発現調節領域に存在するDNA多

型と遺伝子発現との関係を解析し、さらにコホート研究によりそれらの多型とNIDDM病態（耐糖能異常、肥満）との相関性を解析し、診断および予後マーカーとして利用できると考えた⁶⁾。さらに、NIDDMと膵性糖尿病の病態の差についても明らかにできると思われる。

本研究では、SHIP2遺伝子のトランスジェニックマウスを作成し、SHIP2の過剰発現と病態と

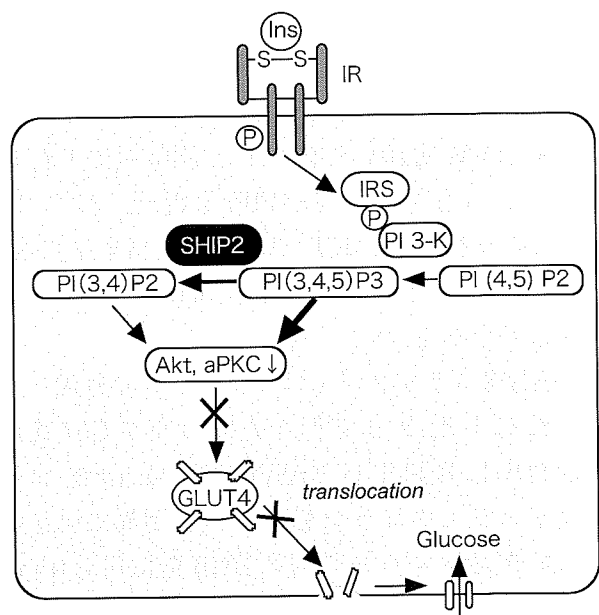


図1 SHIP2によるインスリンシグナルの抑制

の関連性を明らかにする。作成したトランスジェニックマウスはNIDDM病態(耐糖能異常, 肥満)を示すことが予想される。

B. 研究方法

1. SHIP2 transgene vectorの構築

SHIP2 transgene vector (pSV-SHIP2) は, pRL-SV40 vector (Promega) にマウスC57BL6/N cDNA libraryよりクローニングしたSHIP2 cDNAをSV40プロモーターの下流に挿入して作成した。

2. 細胞の培養

サル腎癌細胞株COS7は, Dulbecco's modified Eagle medium (Life Technologies), 10 % FBS, 100 IU/ml penicillin, and 100 μ g/ml streptomycinにて37°C, 5% CO₂の条件下で培養した。

3. 遺伝子導入

細胞への遺伝子導入はすべて, Lipofectamine 2000 (Invitrogen)を使用しリポフェクションにより行った。

4. ウエスタンブロッティング

細胞粗抽出液 (5 μ g)をSDS-PAGEにより分離した後, PVDF膜に移し, 抗SHIP2抗体(G20, Santa Cruz Biotechnology)を使用してWestern blottingを行った。検出はECL kit (Amersham)により化学発光により行った。

5. 脱リン酸化アッセイ

反応基質である3-位放射標識 (3*,4,5) -PIP₃を得るために, (4,5) -PIP₂を [γ -³²P]-ATP (Amersham)とPI 3-kinase (Sigma)を用いて標識し作成した。50 mM HEPES (pH7.25), 0.5 mM EDTA, 5 mM MgCl₂の条件下で, 細胞粗抽出液 (5 μ g)と反応基質 (3*,4,5) -PIP₃を混ぜ, 37°C, 60 min 反応を行い, CHCl₃で反応生成物を抽出後, TLCで分離した。検出はBAS-1500 (Fuji Film)を使用して行った。

6. SHIP2トランスジェニックマウスの作成

定法にしたがって行った。マウスC57BL/6の受精卵に直鎖化したpSV-SHIP2 vectorをマイクロインジェクションした。卵を仮親に戻し生まれてきた子マウスの尾のDNAを使用しtransgeneの有無をPCRで判定した。transgeneが挿入されていることが確認された子マウスをファ

ウンダーマウスとしてC57BL/6マウスと交配した。

7. サザンブロッティング

マウスの尾より調製したゲノムDNA (10 μ g)を制限酵素で消化し, 0.8%アガロースにより分離後, 定法に従いサザンブロッティングを行った。検出にはBAS-1500 (Fuji Film)を使用した。(倫理面への配慮)

動物実験はNIH animal care guidelinesおよびヘルシンキ宣言に則り, 動物愛護の配慮のもとに行った。

C. 研究結果

1. SHIP2蛋白質発現の*in vitro*での確認

SHIP2蛋白質を広範に発現するトランスジェニックマウスを作成することを目指してSHIP2 transgene vector (pSV-SHIP2)を構築した(図2A)。pSV-SHIP2は, マウスにおいて広範な発現を示すSV40プロモーターの下流にSHIP2 cDNAは挿入している。pSV-SHIP2をSV40プロモーターからの発現効率の高いサル腎癌細胞株COS7にトランスフェクションして, ウエスタンブロッティングによりSHIP2蛋白質強制発現の確認をした。その結果, pSV-SHIP2を導入した場合にのみ140 kDaの位置にSHIP2由来と考えられるバンドを検出した(図2B)。

2. SHIP2蛋白質の脱リン酸化活性の測定

pSV-SHIP2より発現したSHIP2蛋白質がPI (3,4,5) P₃に対する脱リン酸化活性を有しているのか検討した。COS7細胞にpSV-SHIP2とコントロールベクターpRL-SV40をトランスフェクション後, 細胞粗抽出液を調整し, PI (3,4,5) P₃を基質として脱リン酸化活性の測定を行った。その結果, pSV-SHIP2をトランスフェクションしたときにのみ反応生成物であるPI (3,4) P₂が検出された(図2C)。したがって, pSV-SHIP2より発現したSHIP2蛋白質は活性体であることが確認された。

3. SHIP2トランスジェニックマウスの作成

pSV-SHIP2 vectorをマウス受精卵にマイクロインジェクションし, 出生した子マウス(53匹)のうち3匹にvectorが挿入されていることが確認され, ファウンダーマウスとして実験に使用し

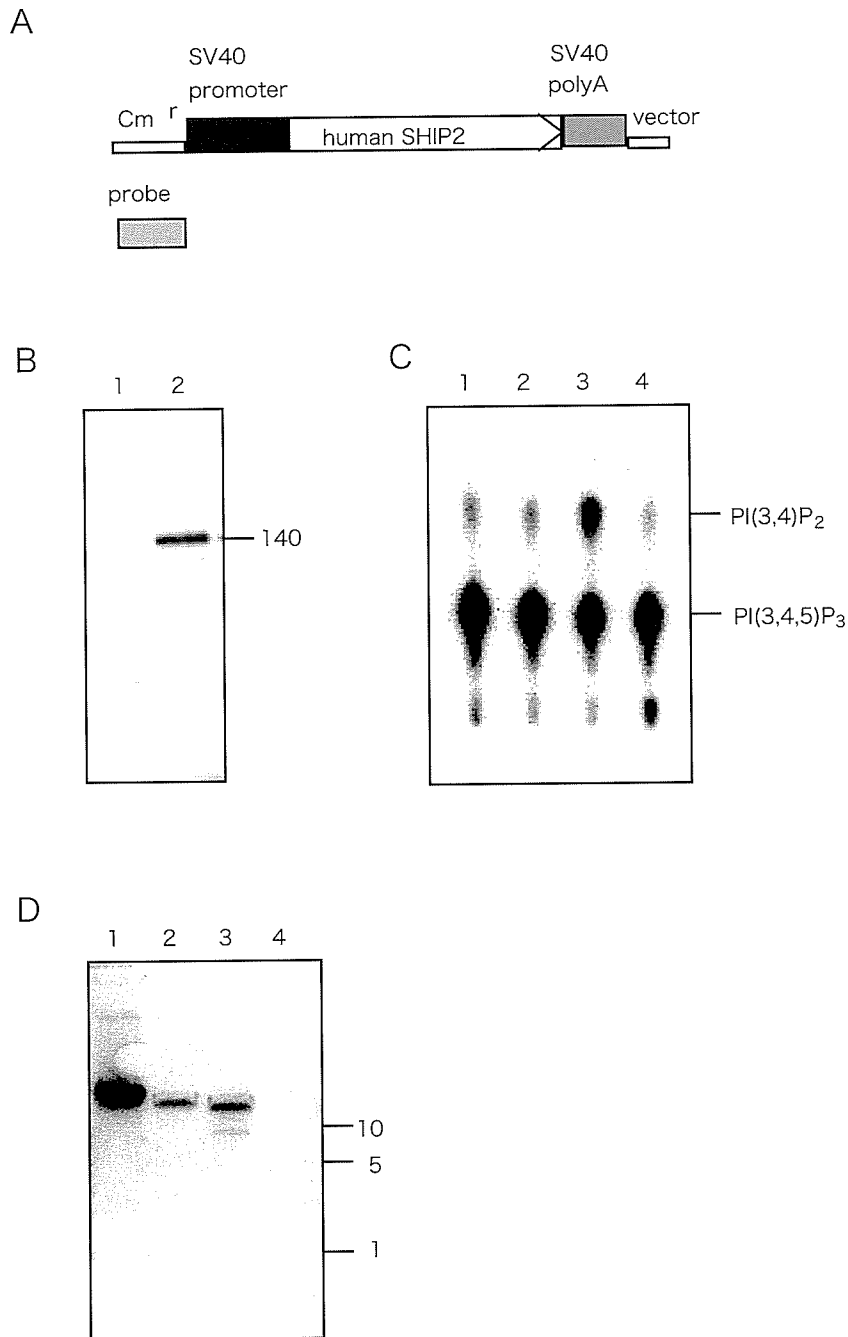


図2 SHIP2トランスジェニックマウスの作成

A, SHIP2 transgene vector (pSV-SHIP2)の構造. B, ウェスタンブロットによる SHIP2 transgene 発現の確認. 抗SHIP2抗体を使用した. lane1; COS7/ pRL-SV40 (empty vector), lane2; COS7/ pSV-SHIP2. C, 脱リン酸化アッセイによる SHIP2 transgene 発現の確認. lane1; PBS (negative control), lane2; COS7/ pRL-SV40, lane3; COS7/ pSV-SHIP2, lane4; 生合成PI(3,4,5)P₃. D, ファウンダーマウスにおける SHIP2 transgene のサザンブロットによる確認. プローブの位置は, Aに示す. 使用した制限酵素(EcoRI)のサイトはpSV-SHIP2ベクター上にはない. lane1; Founder#1, lane2; Founder#2, lane3; Founder#3, lane4; 野生型マウス.

た. ゲノム上に挿入されたvectorのコピー数を推定するためにサザンブロットを行った. その結果, Founder#1に最も高コピーのvectorが挿入していることが確認され, 表現型の出る可能性が高いと考えられた(図2D).

今後, 表現型として, 体重, 酸素消費量測定によるエネルギー代謝, 高脂肪食による肥満誘導を解析する.

D. 考察

本研究では, SHIP2遺伝子のトランスジェニックマウスを作成し, SHIP2の過剰発現と病態との関連性を明らかにすることを目的とした. 研究期間内にトランスジェニックマウスの作成は終了したが, 表現型解析までは至らなかった. 今後, 特にNIDDM病態(耐糖能異常, 肥満)を中心として解析を進める予定である. 今回は広

範囲の組織に発現を示すウイルス由来のSV40プロモーターをSHIP2 transgeneのプロモーターとして選択した。これにより膵臓、筋肉、脂肪、肝臓などの広範な組織でSHIP2発現の上昇が観察される予定である。本トランスジェニックマウスで何らかの表現型が観察された場合には、組織あるいは時期特異的な発現システムによる詳細な検討を計画している。

現在までにSHIP2のノックアウトマウスに関する報告は複数存在する。ある報告では、SHIP2ノックアウトマウスではインスリンに対する感受性が増し、激しい低血糖のために新生児時に死亡するとのことである⁷⁾。また、他の報告では、SHIP2遺伝子の欠損は、生育には影響がなく、グルコースとインスリンのレベルは正常であったが、高脂肪食を摂取させた場合の体重増加に対して抵抗性があるとのことである⁸⁾。したがって、本研究で作成したSHIP2の広範囲発現トランスジェニックマウスでは、耐糖能異常あるいは肥満などのNIDDMに特徴的な表現型が予想され、新しい病態モデル動物となる可能性がある。

E. 結論

本研究では、インスリン作用を抑制因子SHIP2のトランスジェニックマウスを作成し、SHIP2の過剰発現と病態との関連性を明らかにすることを目的として研究を進めた。その結果、3系統のSHIP2広範囲発現トランスジェニックマウスの作成に成功した。本研究で作成したトランスジェニックマウスでは、耐糖能異常あるいは肥満などのNIDDMに特徴的な表現型が予想され、新しい病態モデル動物となる可能性がある。

F. 参考文献

1. Pesesse X, Deleu S, De Smedt F, Drayer L, Erneux C. Identification of a second SH2-domain-containing protein closely related to the phosphatidylinositol polyphosphate 5-phosphatase SHIP. *Biochem Biophys Res Commun* 1997; 239: 697-700.
2. Ishihara H, Sasaoka T, Hori H, Wada T, Hirai H,

Haruta T, Langlois WJ, Kobayashi M. Molecular cloning of rat SH2-containing inositol phosphatase 2 (SHIP2) and its role in the regulation of insulin signaling. *Biochem Biophys Res Commun* 1999; 260: 265-272.

3. Schurmans S, Carrio R, Behrends J, Pouillon V, Merino J, Clement S. The mouse SHIP2 (Inpp11) gene: complementary DNA, genomic structure, promoter analysis, and gene expression in the embryo and adult mouse. *Genomics* 1999; 62: 260-271.
4. Hori H, Sasaoka T, Ishihara H, Wada T, Murakami S, Ishiki M, Kobayashi M. Association of SH2-containing inositol phosphatase 2 with the insulin resistance of diabetic db/db mice. *Diabetes* 2002; 51: 2387-2394.
5. Ishida S, Funakoshi A, Miyasaka K, Iguchi H, Takiguchi S. Sp family of transcription factors regulates human SHIP2 gene expression. *Gene* 2005; 348: 135-141.
6. Ishida S, Funakoshi A, Miyasaka K, Shimokata H, Ando F, Takiguchi, S. Association of SH-2 containing inositol 5'-phosphatase 2 gene polymorphisms and hyperglycemia. *Pancreas* 2006; 33: 63-67.
7. Clement S, Krause U, Desmedt F, Tanti JF, Behrends J, Pesesse X, Sasaki T, Penninger J, Doherty M, Malaisse W, Dumont JE, Le Marchand-Brustel Y, Erneux C, Hue L, Schurmans S. The lipid phosphatase SHIP2 controls insulin sensitivity. *Nature* 2001; 409: 92-97.
8. Sleeman MW, Wortley KE, Lai KM, Gowen LC, Kintner J, Kline WO, Garcia K, Stitt TN, Yancopoulos GD, Wiegand SJ, Glass DJ. Absence of the lipid phosphatase SHIP2 confers resistance to dietary obesity. *Nat Med* 2005; 11: 199-205.

G. 研究発表

1. 論文発表 該当なし
2. 学会発表 該当なし

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得 該当なし

- 2. 実用新案登録 該当なし
- 3. その他 該当なし

圧負荷による活性酸素種依存性シグナルの検討

研究報告者 大槻 眞 産業医科大学 消化器・代謝内科 教授

共同研究者

浅海 洋, 宮本珠生, 田口雅史, 田代充生, 木原康之, 中村早人 (産業医科大学 消化器・代謝内科)

【研究要旨】

慢性膵炎は膵実質の脱落と線維化を特徴とする慢性進行性の難治性膵疾患であり, その膵組織内圧は正常膵よりも上昇していることが知られている. われわれは膵線維化の中心的役割を果たす膵星細胞(pancreatic stellate cell: PSC)に圧負荷を加えるとコラーゲン合成が促進されること, ならびにPSCの活性化・コラーゲン合成に活性酸素種(reactive oxygen species: ROS)が重要な役割を果たしている可能性を示してきた. そこで, 圧負荷刺激によるPSC内ROSの働き, および抗酸化剤の治療的可能性について検討した. Wistar系雄性ラット膵より単離したPSCに圧負荷を加えると, 刺激30秒後には細胞内にROSが誘導され, 抗酸化剤の前投与により誘導が抑制された. 圧負荷刺激によりI型プロコラーゲンおよび α -smooth muscle actin蛋白発現, 線維化関連遺伝子発現はいずれも有意に増強したが, 抗酸化剤前投与により発現が抑制された. p38 mitogen activated protein kinase (MAPK)のリン酸化は圧負荷2分後に活性化し, 抗酸化剤前投与により抑制された. これらの結果から, PSCにおいてROSはp38 MAPKより上流に位置し, 圧負荷により誘導されるコラーゲン合成の重要なシグナルとして作用している可能性が示唆された. また, 抗酸化剤やポリフェノールなどが, 慢性膵炎における膵線維化進展を抑制する可能性が考えられた.

A. 研究目的

慢性膵炎は膵実質の脱落と線維化を特徴とする慢性進行性の疾患であるが, 病因や進展機序について不明な部分が多く根本的な治療もない難治性膵疾患である. 1998年に膵線維化の中心的役割を果たす膵星細胞(pancreatic stellate cell: PSC)が分離・同定されてから^{1,2)}, PSCを用いた*in vitro*の研究で膵線維化進展の機序が解明されつつある.

慢性膵炎では膵組織内圧が正常膵より高いことが知られており^{3,4)}, われわれは, 圧負荷によってPSCがコラーゲンやサイトカインの合成を促進することを明らかにした⁵⁾. また, 強力な抗酸化剤である緑茶カテキン epigallocatechin gallate (EGCG)がエタノールによって誘導されるPSCの酸化ストレスを消去し, コラーゲンやサイトカインの合成を抑制することから, PSCの活性化やコラーゲン合成における酸化ストレスや活性酸素種(reactive oxygen species: ROS)の重要性について報告してきた⁶⁾. そこで, 今回われわれは圧負荷刺激におけるPSC内のROSの働きにつ

いて検討した.

B. 研究方法

Wistar系雄性ラット(200~250g)より膵臓を摘出し, 既報³⁾に準じてPSCを分離・培養し, 2~3系代目を使用した. 10%牛胎児血清(fetus bovine serum: FBS)加 Dulbecco's modified eagle medium (DMEM)で24時間培養後, 0.1% FBS加 DMEMに培地を変更し, さらに24時間培養した. その後, 内部の温度を37°Cに保つことのできる密閉したチャンバー内で, コンピューター制御下にヘリウムガスにて80 mmHgの圧負荷を加え, ①PSC内のROSの誘導をhydroxyphenyl fluorescein (細胞内に発生する高反応性のROSと反応し蛍光を呈する)を用いた蛍光顕微鏡にて, ②PSCの活性化の指標として α -smooth muscle actin (SMA)のmRNA発現を定量的RT-PCR法および蛋白発現をWestern blot法にて, ③PSCの細胞外基質(ECM)産生に対する作用としてI型プロコラーゲン α 1の蛋白発現をWestern blot法にて, ④線維化関連遺伝子に対する作用として,

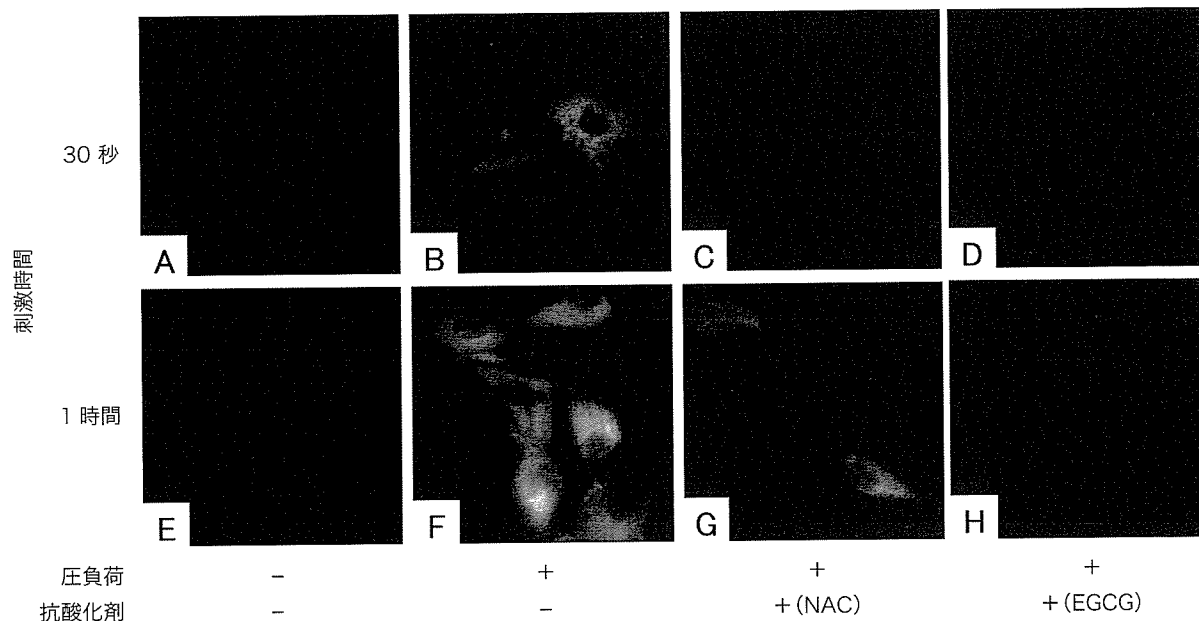


図1 圧負荷刺激(80 mmHg)による細胞内ROSの誘導
 刺激時間30秒：A)対照群，B)圧負荷(80 mmHg)群，C) NAC添加後圧負荷群，D) EGCG添加後圧負荷群。
 刺激時間1時間：E)対照群，F)圧負荷(80 mmHg)群，G) NAC添加後圧負荷群，H) EGCG添加後圧負荷群。

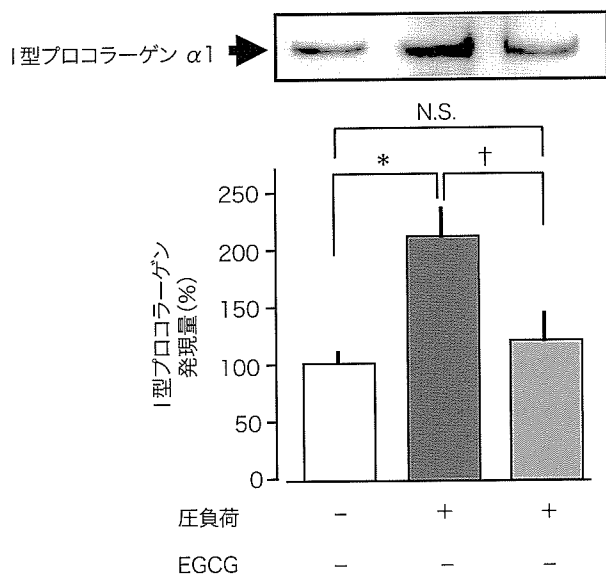


図2 圧負荷刺激(80 mmHg)および抗酸化剤EGCGのI型プロコラーゲン α1 蛋白発現に与える影響
 圧負荷(80mmHg) 1時間刺激後，24時間培養した後に蛋白を抽出し，Western blot法にて検討した。
 平均値±標準偏差，n=4，* $P < 0.05$ vs. 対照群，† $P < 0.05$ vs. 圧負荷群(抗酸化剤非投与群)。

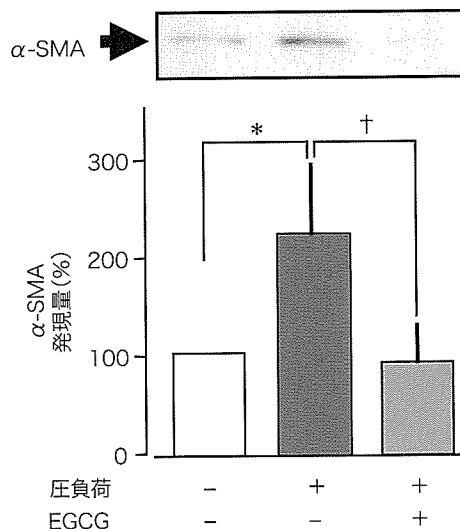


図3 圧負荷刺激(80 mmHg)および抗酸化剤EGCG前処置の α-SMA 蛋白発現に与える影響
 圧負荷(80 mmHg) 1時間刺激後，24時間培養した後に蛋白を抽出し，Western blot法にて検討した。
 平均値±標準偏差，n=4，* $P < 0.05$ vs. 対照群，† $P < 0.05$ vs. 圧負荷群(抗酸化剤非投与群)。

α-SMA, I型プロコラーゲン, transforming growth factor (TGF) - β1のmRNA発現を定量的RT-PCRにて，⑤p38 mitogen activated protein kinase (MAPK)のリン酸化(活性化)をWestern blot法にてそれぞれ検討した。

(倫理面への配慮)

本実験は，本学の動物実験および飼育倫理委員会の承認を得て(承認番号：AE03-071)，動物愛護の配慮のもとに行った。

C. 研究結果

蛍光顕微鏡による観察では，30秒の圧負荷刺激にてPSC内にROSの誘導を認める蛍光が認められ，1時間の圧負荷刺激ではその蛍光がさらに増強した(図1B, F)。ところが抗酸化剤であるN-acetyl-L-cysteine (NAC)あるいはEGCGを30分前に添加しておく，圧負荷刺激(30秒刺激および1時間刺激とも)によるPSC内の蛍光発現が抑制された。特にEGCGでは蛍光発現がほとん

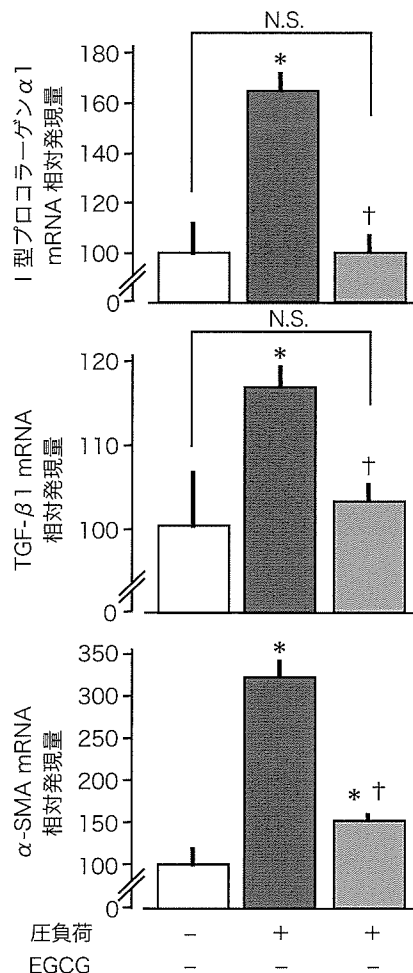


図4 圧負荷刺激(80 mmHg)および抗酸化剤EGCGの線維化関連遺伝子発現に与える影響
 圧負荷(80 mmHg) 1時間刺激後, mRNAを抽出し定量的RT-PCR法にて検討した。
 平均値±標準偏差, n=4, * P <0.05 vs. 対照群, † P <0.05 vs. 圧負荷群(抗酸化剤非投与群)。

ど認められなかった(図1C, D, G, H)。

圧負荷刺激によりPSCにおける α -SMA, I型プロコラーゲン α 1蛋白発現は有意に増強したが, 抗酸化剤EGCGを30分前に添加しておくと圧負荷による両蛋白発現はコントロールと同等のレベルまで抑制された(図2, 図3)。また α -SMA, I型プロコラーゲン α 1, TGF- β 1のmRNA発現も圧負荷により有意に増強したが, 抗酸化剤EGCG処置により有意に抑制された(図4A-C)。

PSCの α -SMAおよびI型コラーゲン合成においてp38 MAPKは重要なシグナルとして作用しており, 圧負荷刺激においてp38 MAPKは刺激2分後に有意にリン酸化(活性化)されたが, 抗酸化剤EGCGの前投与により圧負荷によって誘導されるp38 MAPKのリン酸化も有意に抑制され

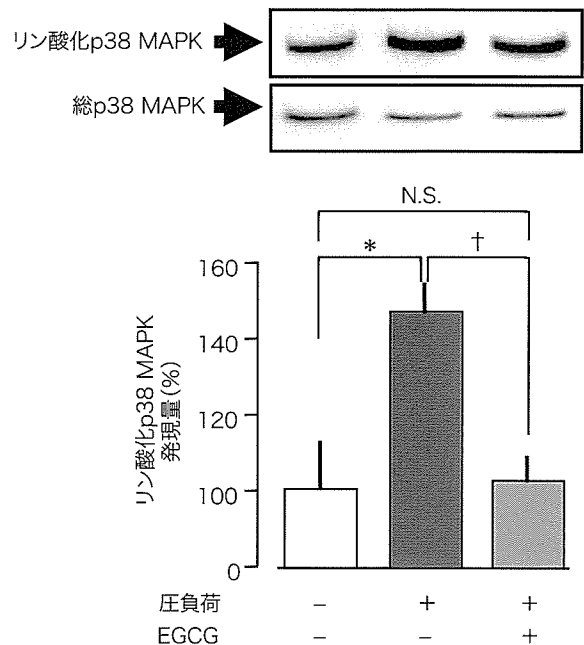


図5 圧負荷刺激(80 mmHg)および抗酸化剤EGCGのp38MAPKリン酸化に与える影響
 圧負荷(80 mmHg) 2分間刺激後, 蛋白を抽出しWestern blot法にて検討した。
 平均値±標準偏差, n=4, * P <0.05 vs. 対照群, † P <0.05 vs. 圧負荷群(抗酸化剤非投与群)。

た(図5)。

D. 考察

PSCに圧負荷を加えると, 刺激後早期に細胞内にROSが誘導され, 刺激の持続によりROSの誘導も増強するものと考えられた。抗酸化剤は圧負荷によって誘導される細胞内ROSの発生を抑制し, α -SMAやI型コラーゲン合成も抑制した。圧負荷刺激により, ①細胞内ROSの誘導は30秒という早期から認められ, 2分後にp38 MAPKのリン酸化が生じること, ②抗酸化剤の前投与によりp38 MAPKのリン酸化が抑制されたことから, ROSがMAPKなどよりも上流のシグナルとして作用し, 細胞外基質やサイトカイン産生にかかわっている可能性が示唆された。肝線維化の中心的役割を果たす肝星細胞(HSC)においても, ROS-p38 MAPK経路が存在することが知られており⁷⁾, HSCと遺伝的相同性が極めて高いPSCにおいても同様の経路が存在する可能性がある。今回の検討から, EGCGなどの抗酸化剤により肝線維化進展を抑制できる可能性が示唆されたが, まだ不明な点があり, 今後さらなる検討が必要である。

E. 結論

慢性膵炎の膵線維化進展において、膵星細胞内に発生する活性酸素種が重要な役割を果たしており、抗酸化剤やポリフェノールなどに膵線維化阻止効果がある可能性が示唆された。

F. 参考文献

1. Apte MV, Haber PS, Applegate TJ, Norton ID, McCaughan GW, Korsten MA, Pirola RC, Wilson JS. Peri-acinar stellate shaped cells in rat pancreas: identification, isolation, and culture. *Gut* 1998; 43: 128–133.
2. Bachem M, Schneider E, Grob H, Weidenbach H, Schmid RM, Menke A, Siech M, Beger H, Grunert A, Adler G. Identification, culture and characterization of pancreatic stellate cells in rats and humans. *Gastroenterology* 1998; 115: 421–432.
3. Jalleh RP, Aslam M, Williamson RC. Pancreatic tissue and ductal pressures in chronic pancreatitis. *Br J Surg* 1991; 78: 1235–1237.
4. Manes G, Buchler M, Pieramico O, Di Sebastiano P, Malfertheiner P. Is increased pancreatic pressure related to pain in chronic pancreatitis? *Int J Pancreatol* 1994; 15: 113–117.
5. Watanabe S, Nagashio Y, Asaumi H, Nomiya Y, Taguchi M, Tashiro M, Kihara Y, Nakamura H, Otsuki M. Pressure activates rat pancreatic stellate cells. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2004; 287: G1175–G1181.
6. Asaumi H, Watanabe S, Taguchi M, Tashiro M, Nagashio Y, Nomiya Y, Nakamura H, Otsuki M. Green tea polyphenol (–)-epigallocatechin-3-gallate inhibits ethanol-induced activation of pancreatic stellate cells. *Eur J Clin Invest* 2006; 36: 113–122.
7. Adachi T, Togashi H, Suzuki A, Kasai S, Ito J, Sugahara K, Kawata S. NAD (P) H oxidase plays a crucial role in PDGF-induced proliferation of hepatic stellate cells. *Hepatology* 2005; 41: 1272–1281.

G. 研究発表

1. 論文発表 該当なし
2. 学会発表
 - 1) Miyamoto T, Asaumi H, Watanabe S, Taguchi M, Tashiro M, Otsuki M. Pressure induces extracellular matrix and cytokine synthesis in pancreatic stellate cells via generation of reactive oxygen species. The 38th meeting of the European Pancreatic Club, Tampere, Finland June 7–10, 2006
 - 2) 浅海 洋, 渡邊史郎, 田口雅史, 田代充生, 大槻 眞. 圧負荷により誘導された活性酸素種は細胞外基質・サイトカイン産生における重要なシグナルとして働く. 第48回日本消化器病学会大会, 札幌 2006年10月11–13日

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得 該当なし
2. 実用新案登録 該当なし
3. その他 該当なし

3. 自己免疫性膵炎

自己免疫性膵炎の画像診断

研究報告者 大原弘隆 名古屋市立大学大学院臨床機能内科学 講師

共同研究者

中沢貴宏, 安藤朝章, 林 香月, 田中創始, 小川観人, 城 卓志
(名古屋市立大学大学院臨床機能内科学)

【研究要旨】

自己免疫性膵炎の画像上の特徴は膵臓のびまん性の腫大と膵管狭細像である。しかし症例が増えるにつれて典型的でない症例が増加し、診断が難しくなってきた。そこで名古屋市立大学病院およびその関連施設で経験した自己免疫性膵炎37例の画像上の特徴とさらに自己免疫性膵炎と診断できなかった症例に対してはその理由について検討した。画像上の特徴として、主膵管像は15例が限局性の狭細像を呈していた。限局性の膵腫大を6例に、膵腫大を認めない症例が3例あった。膵石灰化を3例に、膵嚢胞を2例に認めた。腹部超音波検査にて1例で単発、3例で多発する低エコー腫瘤を認めた。16例で肝門部や肝内胆管に狭窄を認めた。これら27例中6例が膵癌、2例が胆管癌と診断され、7例が外科的切除を受けた。自己免疫性膵炎と診断できなかった理由としては5例では自己免疫性膵炎および自己免疫性膵炎に合併する硬化性胆管炎の疾患概念がなかったこと、または自己免疫性膵炎の概念を熟知していなかったことが挙げられる。3例は膵管狭細像や膵腫大が限局していたり、腫大を認めなかったことにより、膵癌と診断されてしまった。以上の検討より自己免疫性膵炎を正確に診断するには疾患概念および自己免疫性膵炎が呈する多彩な像を熟知することが大切であると考えられた。

A. 研究目的

吉田らが1995年に自己免疫性膵炎の特徴を、1) 血中のガンマグロブリン、IgGの上昇、2) 自己抗体の出現、3) 膵臓のびまん性腫大、4) びまん性の主膵管狭細像、5) 組織学的にはリンパ球の浸潤を伴う線維化、6) 急性膵炎の発症がないこと、7) 膵内胆管の狭窄と上流胆管の拡張、胆汁うっ滞とビリルビンの高値、8) 膵臓の石灰化がないこと、9) 膵嚢胞がないこと、10) 他の自己免疫疾患を合併すること、11) ステロイド治療が有効であることと報告した¹⁾。

その後2002年に日本膵臓病学会から診断基準が提唱された²⁾。1) 主膵管の1/3以上にわたり、びまん性の膵管狭細像および膵腫大のみられること、2) 血中のガンマグロブリン、IgGの上昇、自己抗体の出現、3) 組織学的に膵臓はリンパ球、形質細胞の浸潤を伴う線維性変化を認める。

しかし症例が増えるにつれて典型的でない症例が増加し、診断が難しくなってきた。そこで自験例の自己免疫性膵炎について画像上の特徴

とさらに自己免疫性膵炎と診断できなかった理由について検討した。

B. 研究方法

1. 1989年より2005年までに名古屋市立大学病院およびその関連施設で経験し、日本膵臓病学会の診断基準(2002年)²⁾により自己免疫性膵炎と診断された37症例を対象として画像的な特徴について検討した。内視鏡的逆行性膵管胆管造影像により主膵管における狭細像の長さや胆管狭窄の部位について、腹部CT像により膵腫大の程度、石灰化、膵嚢胞の有無について、腹部超音波像により低エコー腫瘤の有無について検討した。

主膵管における狭細像の長さについては主膵管全体の長さの1/3以上の長さで狭細像を認めるものをびまん性、1/3未満の長さの狭細像を限局性と定義して、頭部と尾部の両方に狭窄を認めるものは別に分類した。胆管像の分類は筆者らの提唱する胆管病変の分類を用いた³⁾。すなわ

表1 内視鏡的逆行性膵管造影における膵管像所見

膵管狭細像の範囲	症例数
1. びまん性(≥1/3)	22
2. 限局性(<1/3)	15
1) 膵頭部	7
2) 膵体部	2
3) 膵体部と尾部	6

表2 CTおよび腹部超音波検査における膵臓の画像所見

画像所見	症例数
1. CTでの膵腫大範囲	
1) びまん性(≥1/3)	27
2) 限局性(<1/3)	7
膵頭部	6
膵頭部・尾部	1
3) 腫大なし	3
2. CT画像所見	
1) 膵石灰化	3
2) 膵嚢胞	2
3. 腹部超音波所見	
1) 低エコー腫瘤	4
多発性	1
単発性	3

表3 内視鏡的逆行性胆管造影における胆管像所見

胆管狭窄のタイプ	症例数
1. 狭窄なし	3
2. 狭窄あり	34
Type 1	18
Type 2	9
Type 3	4
Type 4	3

ち下部胆管に狭窄をきたすものをtype 1, 肝内に多発狭窄をきたすものをtype 2, 肝門部と下部胆管に狭窄をきたすものをtype 3, 肝門部のみに狭窄をきたすものをtype 4とした。

2. 自己免疫性膵炎と正しく診断できなかった症例についてその理由を検討した。

(倫理面への配慮)

研究に使用した画像診断の結果は匿名化しているため研究対象者のプライバシーは完全に保護されており, 倫理面の問題は無いと考える。

C. 研究結果

1. 内視鏡的逆行性膵管造影検査にて22例はびまん性の狭細像を, 9例は限局性の狭細像を, 6例は頭部と尾部の両方に狭細像を認めた(表1)。

2. CT検査にてびまん性の腫大を27例に, 限局性の腫大を6例に認めた。1例は頭部と尾部に腫大を認めた。なお3例は膵腫大を認めなかった(表2)。

3. CT検査にて膵臓の石灰化を3例に, 嚢胞を2例に認め, 腹部超音波検査にて低エコー腫瘤を1例で多発性に, 3例で単発に認めた(表2)。

4. 胆管像の狭窄像はtype 1を18例に, type 2を9例に, type 3を4例に, type 4を3例に認めた。3例では胆管像に狭窄を認めなかった(表3)。

5. 6例が膵癌と2例が胆管癌と診断された。そのうち7例が外科的切除を受けた。自己免疫性膵炎と診断できなかった理由として5例は自己免疫性膵炎および自己免疫性膵炎に合併する硬化性胆管炎の疾患概念が確立する以前の症例であったこと, または確立後であったが自己免疫性膵炎の概念を熟知していなかったことが挙げられる。他の3例は膵管狭細像や膵腫大が限局していたり, 腫大を認めなかったことにより, 膵癌と診断されてしまった。

D. 考察

自己免疫性膵炎の典型例は膵臓のびまん性腫大と膵管狭細像, 膵内胆管の狭窄とその上流胆管の拡張, 膵石灰化や膵嚢胞のないことと報告されてきた。この定義に自験例37例をあてはめると, わずか7例のみが典型例であった。他の症例は, 膵管狭細と膵腫大の範囲が限局していたり, 膵外の胆管に狭窄をきたしたり, 膵の石灰化, 嚢胞を認めたりした。膵管狭細像が主膵管全体の1/3未満の症例も多数みられることが指摘されるようになり, わが国の自己免疫性膵炎の診断基準が改訂され, 罹患範囲に関する制限は削除された⁴⁾。外科的に手術を施行された症例が7例あった。自己免疫性膵炎および自己免疫性膵炎に合併する硬化性胆管炎の疾患概念が確立される以前の症例もあったが, 診断基準が作成された後でも疾患概念を熟知していなかったことが誤診の原因であった。よって自己免疫性膵炎を他疾患と誤診しないようにするには, 自己免疫性膵炎の疾患概念の普及が最も大切であると考えられた。また疾患概念を理解していても, 正しく診断できなかった症例が3例あり, いずれ

も限局性の膵管狭細像を呈していた。1例は、膵腫大を認めず、1例は限局性の膵腫大を、他の1例は腹部超音波にて低エコー腫瘤を呈していたため膵癌と診断された。しかし、術後にIgG4を測定した2例はいずれも高値を呈していた。よって膵管の限局性狭細像を認めて膵癌を疑った症例に対しては全例IgG4を測定する必要があると考えられた。さらに本研究を通じて、自己免疫性膵炎の診断においては、多彩な画像を呈することを熟知した上で、血中の抗核抗体、IgG、IgG4値の測定に加えて、type 2, 3, 4の特徴的な胆管病変や唾液腺炎、後腹膜線維症などの全身合併症⁵⁾も参考にして総合的に診断する必要があると考えられた。

E. 結論

自己免疫性膵炎は画像的に多彩な像を呈し、典型例とは異なる像を呈する症例が多く、正確に診断するには疾患概念および自己免疫性膵炎が呈する多彩な像を熟知することが大切であると考えられた。

F. 参考文献

1. Yoshida K, Toki F, Takeuchi T, Watanabe S, Shiratori K, Hayashi N. Chronic pancreatitis caused by an autoimmune abnormality. Proposal of the concept of autoimmune pancreatitis. *Dig Dis Sci* 1995; 40: 1561–1568.
2. 日本膵臓学会. 日本膵臓学会自己免疫性膵炎診断基準2002年. *膵臓* 2002; 17: 585–587.
3. Nakazawa T, Ohara H, Sano H, Ando T, Joh T. Schematic classification of sclerosing cholangitis with autoimmune pancreatitis by cholangiography. *Pancreas* 2006; 32: 229.
4. Okazaki K, Kawa S, Kamisawa T, Naruse S, Tanaka S, Nishimori I, Ohara H, Ito T, Kiriyama S, Inui K, Shimosegawa T, Koizumi M, Suda K, Shiratori K, Yamaguchi K, Yamaguchi T, Sugiyama M, Otsuki M. Clinical diagnostic criteria of autoimmune pancreatitis: revised proposal. *J Gastroenterol* 2006; 41: 626–631.
5. Ohara H, Nakazawa T, Sano H, Ando T, Okamoto T, Takada H, Hayashi K, Kitajima Y, Nakao H,

Joh T. Systemic extra-pancreatic lesions associated with autoimmune pancreatitis. *Pancreas* 2005; 31: 332–337.

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Ohara H, Nakazawa T, Sano H, Joh T, Takahashi S. Histopathologic similarities of inflammatory pseudotumor to autoimmune pancreatitis. A morphologic and immunohistochemical study of four cases. *Pancreas* 2006; 32: 115–117.
- 2) Nakazawa T, Ohara H, Sano H, Ando T, Joh T. Schematic classification of sclerosing cholangitis with autoimmune pancreatitis by cholangiography. *Pancreas* 2006; 32: 229.
- 3) Nakazawa T, Ohara H, Sano H, Ando T, Imai H, Takada H, Hayashi K, Kitajima Y, Joh T. Difficulty in diagnosing autoimmune pancreatitis by imaging findings. *Gastrointest Endosc* 2007; 65: 99–108.
- 4) 大原弘隆, 中沢貴宏, 佐野 仁, 安藤朝章, 岡本 哲, 高田博樹, 林 香月, 喜多島康弘, 中尾春寿, 城 卓志. 自己免疫性膵炎の膵外合併症. *膵臓* 2006; 21: 378–380.
- 5) 大原弘隆, 中沢貴宏. 自己免疫性膵炎の診断と治療. *肝胆膵疾患の診断と治療 トピックス* 2006. 乾 和郎編集. アークメディア, 東京 2006; 116–122.

2. 学会発表

- 1) 中沢貴宏, 大原弘隆, 安藤朝章. 硬化性胆管変の診断と問題点 原発性硬化性胆管炎と自己免疫性膵炎に合併する硬化性胆管炎の臨床病理学的検討. 第92回消化器病学会総会, 小倉 2006年4月20–22日
- 2) 喜多島康弘, 中沢貴宏, 大原弘隆, 田中創始, 林 香月, 高田博樹, 安藤朝章, 城 卓志, 内藤 格, 佐野 仁, 後藤和夫. 炎症性偽腫瘍と自己免疫性膵炎の病理学的比較検討. 第92回消化器病学会総会, 小倉 2006年4月20–22日
- 3) 中沢貴宏, 大原弘隆, 城 卓志. 難治性自己免疫性肝疾患の病態と新しい治療 硬化性胆管炎の臨床病理学的検討. 第48回日本消化器病学会大会, 札幌 2006年10月11–13日

- 4) 高田博樹, 中沢貴宏, 大原弘隆. 自己免疫性膵炎の新局面 自己免疫性膵炎に合併する全身合併症および硬化性胆管炎の検討. 第48回日本消化器病学会大会, 札幌 2006年10月11-13日

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得 該当なし
2. 実用新案登録 該当なし
3. その他 該当なし

十二指腸乳頭部生検のIgG4免疫染色による 自己免疫性膵炎の診断の有用性に関する検討

研究報告者 神澤輝実 東京都立駒込病院内科 医長

共同研究者

屠 隼揚, 雨宮こずえ, 来間佐和子, 江川直人 (東京都立駒込病院内科)

【研究要旨】

自己免疫性膵炎では、膵臓癌との鑑別がしばしば問題となる。自己免疫性膵炎患者6例の主乳頭では、膵と連続して密なリンパ球と形質細胞の浸潤を認めた。免疫組織化学的には、全例で多数($\geq 10/\text{high power field}$)のCD4ないしCD8陽性のTリンパ球とIgG4陽性の形質細胞の浸潤主乳頭に認め、ステロイド治療後では、それらの浸潤は減少した。一方、対照の膵臓癌、アルコール性慢性膵炎、乳頭炎の主乳頭では、IgG4陽性形質細胞の浸潤はほとんど認められなかった。以上より、主乳頭の生検のIgG4免疫染色は、自己免疫性膵炎の補助診断に有用であると考えられた。

A. 研究目的

自己免疫性膵炎は、種々の画像的および血清学的特徴を有するが、膵臓癌との鑑別がしばしば困難である^{1,2)}。両者は膵の生検により鑑別可能であるが、膵生検は合併症もあり、安易に施行することはできない。われわれは、自己免疫性膵炎のより簡便な補助診断の開発を目的に、十二指腸乳頭部生検のIgG4免疫染色の有用性を検討した。

B. 研究方法

自己免疫性膵炎患者6例の主乳頭組織(切除標本3例、内視鏡的に主乳頭からの生検組織3例)において、病理組織学的検索と抗CD4、CD8、IgG4抗体を用いて免疫組織化学的検討を行った。これら6例の画像所見は、びまん性膵腫大4例、膵頭部の限局性腫大2例であり、血中のIgG4値は180～1,240 mg/dlであった。生検例では、ステロイド治療が施行され、いずれも著効した。ステロイド治療後1例で施行された主乳頭の再生検組織においても、同様な検索を行った。対照として、膵臓癌3例とアルコール性慢性膵炎5例の切除例の主乳頭組織と乳頭炎の疑いで生検された5例の主乳頭組織において、同様な検索を行った。

(倫理面への配慮)

切除ないし生検されたパラフィン切片を用いた免疫組織化学的検討であり、研究対象者のプライバシーは保護されており、倫理面に特に問題はないと考える。

C. 研究結果

内視鏡的に自己免疫性膵炎の主乳頭は3例とも腫大傾向にあった。病理組織学的に自己免疫性膵炎患者の主乳頭には、膵と連続して密なリンパ球と形質細胞の浸潤を認めた。免疫組織化学的には、全例で多数($\geq 10/\text{high power field}$)のCD4、CD8陽性のTリンパ球とIgG4陽性の形質細胞の浸潤を認めた(図1)。ステロイド治療後では、それらの浸潤は減少した(図1)。対照例では、CD4ないしCD8陽性のTリンパ球の軽度～中等度の浸潤を一部の症例で認めたが、IgG4陽性形質細胞の浸潤はほとんど($\leq 3/\text{high power field}$)認められなかった(表1)。

D. 考察

自己免疫性膵炎では、膵臓癌との鑑別がしばしば問題となる。自己免疫性膵炎の膵の組織像はリンパ球と形質細胞の密な浸潤と線維化である²⁾。この特徴的なリンパ球と形質細胞の密な浸

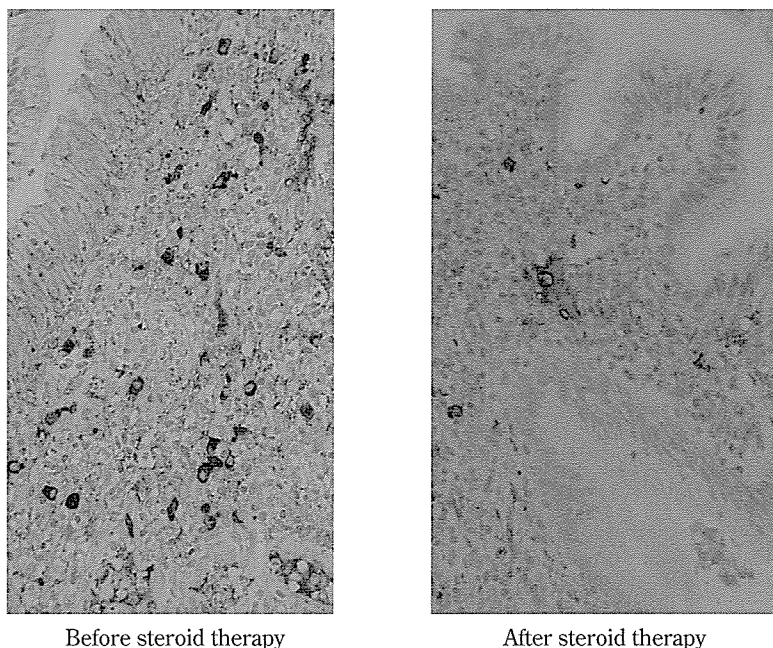


図1 自己免疫性膵炎患者の主乳頭からの生検組織のIgG4免疫染色

表1 主乳頭に浸潤したIgG4陽性形質細胞とCD4ないしCD8陽性Tリンパ球の数

Papilla	IgG4-positive plasma cells	CD4-positive T lymphocyte	CD8-positive T lymphocyte
Resection			
AIP (n = 3)	++	++	++
Control	-	+ ~ -	+ ~ -
Biopsy			
AIP (n = 3)	++	++	++
Control	-	+ ~ -	+ ~ -

++ : ≥ 10 / high power field

+ : 9-4 / high power field

- : ≤ 3 / high power field

潤は膵から連続して主乳頭にも認められた。免疫組織化学的には、主乳頭部にも膵と同様に密なCD4ないしCD8陽性のリンパ球とIgG4陽性の形質細胞の浸潤を認めた。さらにこの所見は内視鏡下の主乳頭部の生検組織でも認められ、その浸潤はステロイド治療後に減少した。一方、対照の膵臓癌、アルコール性慢性膵炎や乳頭炎の主乳頭には、IgG4陽性形質細胞の浸潤はほとんど認められなかった。このことより、主乳頭の生検組織のIgG4染色は、自己免疫性膵炎の補助診断に有用であると考えられた。

今回の対象の自己免疫性膵炎例はすべて膵頭部に病変を認めたが、今後膵体部や膵尾部に限局した自己免疫性膵炎例における主乳頭部の変化を調べる必要がある。

E. 結論

自己免疫性膵炎患者の主乳頭には特異的に多数のIgG4陽性形質細胞の浸潤を認め、主乳頭の生検のIgG4免疫染色は自己免疫性膵炎の補助診断に有用であると考えられた。

F. 参考文献

1. Kamisawa T, Egawa N, Nakajima H, Tsuruta K, Okamoto A, Kamata N. Clinical difficulties in the differentiation of autoimmune pancreatitis and pancreatic carcinoma. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 2694-2699.
2. Kamisawa T, Okamoto A. Autoimmune pancreatitis: proposal of IgG4-related sclerosing disease. *J Gastroenterol* 2006; 41: 613-625.

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kamisawa T, Okamoto A. Autoimmune pancreatitis: proposal of IgG4-related sclerosing disease. J Gastroenterol 2006; 41: 613–625.
- 2) Kamisawa T, Nakajima H, Egawa N, Funata N, Tsuruta K, Okamoto A. IgG4-related sclerosing disease incorporating sclerosing pancreatitis, cholangitis, sialadenitis and retroperitoneal fibrosis with lymphadenopathy. Pancreatology 2006; 6: 132–137.
- 3) Kamisawa T, Tu Y, Nakajima H, Egawa N, Tsuruta K, Okamoto A. The usefulness of biopsying the major duodenal papilla to diagnose autoimmune pancreatitis –a prospective study using IgG4-immunostaining. World J Gastroenterol 2006; 12: 2031–2033.

2. 学会発表

- 1) Kamisawa T. Clinical spectrum, serum markers and radiologic features. DDW 2006 AGA. Los Angeles, May 20–25, 2006
- 2) Kamisawa T, Egawa N, Nakajima H, Tsuruta K, Okamoto A. The usefulness of biopsying the major duodenal papilla to diagnose autoimmune pancreatitis: a prospective study using IgG4-immunostaining. DDW 2006 ASGA. Los Angeles, May 20–25, 2006
- 3) Kamisawa T. Clinical, serological, and radiological features of AIP and its systemic manifestations. 2006 Joint Meeting of the American Pancreatic Association and International Association of Pancreatology, Chicago, November 1–4, 2006
- 4) Kamisawa T. Autoimmune Pancreatitis in Japan. Korean Society of Pancreatobiliary Diseases. Seoul, September 30, 2006

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得 該当なし
2. 実用新案登録 該当なし
3. その他 該当なし

EUS-FNAによる自己免疫性膵炎の診断と病態解明

研究報告者 山雄健次 愛知県がんセンター中央病院消化器内科部 部長

共同研究者

水野伸匡, 澤木 明, 石川英樹, 伯耆徳之 (愛知県がんセンター中央病院消化器内科部)
成瀬 達, 洪 繁 (名古屋大学大学院消化器内科学)

【研究要旨】

自己免疫性膵炎では、膵導管細胞周囲への形質細胞やリンパ球を主体とした炎症細胞浸潤を認めることから、膵導管細胞が炎症のターゲットである可能性が示唆されているが、自己免疫性膵炎における膵導管細胞の形態学的な変化などはほとんど検討されていない。本研究では19G trucut針を用いた膵生検により自己免疫性膵炎患者より膵組織を採取し、膵導管細胞の形態を評価可能かどうかについて検討した。19G trucut針による生検組織は膵切除標本に匹敵する標本が得られ、癌との鑑別のみならず、線維化や炎症細胞浸潤の程度まで評価可能であった。HE染色による組織診断では、膵導管細胞の同定が困難であったためアクアポリン水チャンネルに対する抗体(抗AQP1抗体)を用いて免疫組織学的検討を行ったところ、膵導管細胞は膵組織上で容易に同定可能であった。抗AQP1抗体を用いた染色は、膵組織での導管細胞の同定に有用であった。

A. 研究目的

自己免疫性膵炎 (autoimmune pancreatitis; AIP)は高齢男性に好発し、びまん性の膵腫大や膵管狭細像、膵内外分泌機能障害を特徴とする。高 γ グロブリン血症や血清IgG, IgG4値の上昇、血中自己抗体の存在などに加え、ステロイド治療によく反応することから、その発症に自己免疫機序の関与が疑われている。

AIPの手術標本を用いた病理組織学的検討では、膵導管周囲への形質細胞やリンパ球を主体とした炎症細胞浸潤を認める^{1,2)}ことや、患者血清を用いた免疫組織化学染色で膵導管細胞上皮が染色される³⁾ことから、導管細胞自身が炎症のターゲットである可能性が示唆されているが、詳細は不明である。

これまで私たちは膵腫瘍性病変の良悪性鑑別に、22G穿刺針による超音波内視鏡下穿刺吸引法(endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration; EUS-FNA)を用いており、その有用性について報告した⁴⁾。しかし、22G針による吸引生検では癌と炎症性腫瘍との鑑別診断には有用であるが、針が細いため採取できる組織が少なく、炎症の程度などの組織学的な検索は困難であっ

た。最近、EUS下に病理組織学的検討に十分な量の組織を採取する方法として19G trucut生検針が開発された。

本研究では、AIPの病態解明における超音波内視鏡下trucut生検 (EUS-TCB)の有用性を、膵管上皮のマーカーとしてヒトの膵管上皮に発現する水チャンネルであるアクアポリン1に対する抗体(抗AQP1抗体)を用いて検討した。

B. 研究方法

1. 対象患者

1997年1月から2005年12月までに当院で経験したAIP 20例中、EUS-TCBを行った5例と膵体尾切除術を施行された1例の計6例を対象とした。対照として、他疾患で膵切除された4例を正常対照群(正常群)とした。

2. 膵組織の採取

穿刺用スコープはコンベックス型超音波内視鏡GF-UCT-240 (Olympus社)、観測装置はSSD-5500 (Aloka社)を使用した。EUS-TCBでは、穿刺針はtrucut針(Quick Core needle, Wilson-Cook社)を使用し、通常の超音波内視鏡下穿刺 (EUS-FNA) では22G針(NA-200H-8022,