

登録・適格性確認表

電話登録の際も2日以内に研究事務局へFax登録

Fax: 076-286-9290 金沢医科大学 血液免疫制御学(血液・リウマチ膠原病科)
IgG4⁺MOLPS 治療研究 研究事務局(正木 康史)

施設名 _____ 担当医 _____

施設登録患者番号 _____

治療開始予定日 西暦 _____ 年 _____ 月 _____ 日

記入責任医師 _____ 記入日 西暦 _____ 年 _____ 月 _____ 日

以下の1)～3)の全てを満たしますか?

登録の場合は全ての□に check が必要です。

1) IgG4 関連多臓器リンパ増殖性症候群 (IgG4⁺MOLPS) の診断基準の条件を満たしますか?

(1) 血清学的に高 IgG4 血症 (135mg/dl 以上) を認める。

(2) 組織に著明な IgG4 陽性形質細胞浸潤

(強拡大5視野で IgG4⁺/IgG⁺が 50%以上) を認める。

2) 成人 (20 歳以上) の初発例。

3) 書面により本人の同意が得られている。

以下の除外条件を確認してください。登録の場合は全てに check が必要です。

Castleman 病、Wegener 肉芽腫、Sarcoidosis、悪性リンパ腫、がん、その他の明らかな自己免疫疾患・膠原病 (SLE、ANCA 関連血管炎、抗 SS-A、抗 SS-B 抗体陽性のシェーグレン症候群、など) は除外されている。

明らかな重症感染症なし。

ステロイド治療/免疫抑制剤/抗がん化学療法の治療歴なし。

IgG4 関連多臓器リンパ増殖性疾患 (IgG4+MOLPS) 診断の手引き

【概念】

IgG4+MOLPS は、血清 IgG4 高値と IgG4 陽性形質細胞の腫瘍形成あるいは組織浸潤を特徴とする疾患である。このため、全身の炎症病態に加え、罹患臓器固有の障害を来す。従来、ミクリッツ病、Küttner 腫瘍、自己免疫性膵炎、硬化性胆管炎、下垂体炎、Riedel 甲状腺炎、間質性肺炎、間質性腎炎、肥厚性硬膜炎、前立腺炎、リンパ節腫大、縦隔線維症、後腹膜線維症、炎症性大動脈瘤、冠動脈腫瘍性病変および炎症性偽腫瘍など多岐に渡る病態の中に IgG4 関連が含まれている可能性がある。

(A) IgG4+MOLPS を疑う病態 (下記の項目の4点以上)

1 項目のみで疑われるもの (4点)

- 1) 対称性の涙腺・耳下腺・顎下腺のいずれかの腫脹
- 2) 自己免疫性膵炎の確診
- 3) 炎症性偽腫瘍の診断
- 4) 後腹膜線維症
- 5) 生検組織病理診断で形質細胞性リンパ増殖症またはCastleman病のいずれかが疑われた場合

2 項目以上で疑われるもの (2点)

- a) 一側性の涙腺・耳下腺・顎下腺のいずれかの腫脹、b) 眼窩内腫瘍、c) 自己免疫性肝炎、d) 硬化性胆管炎、e) 前立腺炎、f) 肥厚性硬膜炎、g) 間質性肺炎、h) 間質性腎炎、i) 縦隔線維症、k) 甲状腺炎/甲状腺機能低下症、l) 下垂体炎、m) 炎症性大動脈瘤

検査異常 (1点)

- a) 原因不明なポリクローナル高IgG血症、b) 低補体血症または免疫複合体陽性、c) 高IgE血症または好酸球増多、d) Ga-scanやFDG-PETで強く集積する腫瘍性病変やリンパ節腫大 (未生検で可)

【診断基準について】

IgG4+MOLPS の診断には、血清 IgG4>135mg または病理組織における IgG4 陽性形質細胞/IgG 陽性形質細胞 > 40% という大前提が必須である。しかし、IgG4+MOLPS は全身の諸臓器に発生するという特徴があり、罹患臓器により発現症状および病理像が異なる。従って、罹患臓器毎の診断基準の確立が必要であるが、現時点では、下記の2疾患について診断基準が作成されている。

(B) IgG4 関連 Mikulicz 病診断基準 (日本シェーグレン学会、2008年9月)¹⁾

- 1) 涙腺・耳下腺・顎下腺の持続性 (3ヶ月以上)、対称性に2ペア以上の腫脹を認める。
- 2) 血清学的に高 IgG4 血症 (135mg/dl 以上) を認める。
- 3) 涙腺・唾液腺組織に著明な IgG4 陽性形質細胞浸潤 (強拡大5視野で IgG4/IgG が50%以上) を認める。

1) と、2) または 3) を満たすものを IgG4 関連 Mikulicz 病とする。全身性 IgG4 関連疾患の部分症状であり、多臓器の病変を伴う事も多い。

鑑別診断: Sarcoidosis、Castleman 病、Wegener 肉芽腫、悪性リンパ腫、癌、その他既知の疾患

(C) 自己免疫性膵炎臨床診断基準 2006 (厚生労働省難治性膵疾患調査研究班・日本膵臓学会)²⁾

- 1) 膵画像検査にて特徴的な主膵管狭細像と膵腫大を認める。
- 2) 血液検査で高ガンマグロブリン血症、高 IgG 血症、高 IgG4 血症、自己抗体のいずれかを認める。
- 3) 病理組織学的所見として膵にリンパ球、形質細胞を主とする著明な細胞浸潤と線維化を認める。

上記の1) を含め2項目以上を満たす症例は、自己免疫性膵炎と診断する。但し、他の原因による膵炎や膵癌・胆管癌などの悪性疾患を除外することが必要である。

参考文献:

- 1) 正木康史、梅原久範。IgG4 関連疾患—その診断の混沌、および混沌から抜け出すための提言—。日本臨床免疫学会会誌、32:478-483、2009。
- 2) 厚生労働省難治性膵疾患調査研究班・日本膵臓学会。自己免疫性膵炎臨床診断基準2006。膵臓17:395-397、2006

Ⅲ. 分 担 研 究 報 告

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業
新規疾患,IgG4 関連多臓器リンパ増殖性疾患(IgG4+MOLPS)確立のための研究
分担研究報告書

IgG4 関連疾患における IgG4 サブクラス自己抗体の同定

研究分担者 三森 経世 京都大学大学院医学研究科臨床免疫学 教授

研究要旨：IgG4 関連疾患患者における血清 IgG4 の病因および病態への関与は不明である。本研究は IgG4 関連疾患患者血清における IgG4 サブクラス自己抗体の検出を試み、その対応抗原の同定、さらにその臨床的意義について検討する事を目的とする。本研究による IgG4 認識自己抗原の同定は本疾患の発症機序ならびに病態形成機構の解明につながる可能性がある。

A. 研究目的

IgG4 関連疾患は血清 IgG4 の上昇と IgG4 産生形質細胞の多臓器への浸潤を特徴とする慢性炎症性疾患である。本疾患における IgG4 の病因的意義はいまだ不明であり、制御性 T 細胞や補体活性化機序が病態に関与していると考えられているが、IgG4 産生が Th2 サイトカインによる B 細胞のポリクローナルな活性化によるものか、特定の自己抗原の認識による B 細胞活性化が存在するかどうかは明らかではない。これまで発症に直接関連すると考えられる自己抗原はいまだ同定されていない。本研究は IgG4 関連疾患患者血清における IgG4 サブクラス自己抗体の検出とその対応抗原の同定、さらにその臨床的意義について検討する事を目的とする。

B. 研究方法

[蛋白免疫沈降法による患者血清 IgG4 結合蛋白の同定]

患者血清 IgG4 を吸着させた抗ヒト IgG4 モノクローナル抗体結合トシル基活性化磁性ビーズを作成し、³⁵S メチオニン標識 Hela 細胞抽出物と反応させ、形成された免疫沈降物を SDS-ポリアクリルアミド電気泳動し、オートラジオグラフィーで検出する^{1,2)}。本法により患者血清 IgG4 が結合する抗原の蛋白成分の同定を試みる。特定の蛋白が同定された場合、患者血清中の IgG4 抗体と同定された蛋白との反応性をリコンビナント蛋白を用いた ELISA 法により検証する。

(倫理面への配慮)

研究の意義及び研究結果の報告に対して患者に文書による説明と同意を得る。検査結果はプライバシーを尊重し厳重に管理するものとする。

C. 研究結果

現在当施設の IgG4 関連疾患患者血清の回収が終了している。コントロールとしてシェーグレン症候群患者血清、および健常者血清を用いて解析予定である。

D. 考察

当研究により得られた知見は本疾患の病因・病態解明のみならず診断、治療にも大きく寄与することが予想される。

E. 結論

現在解析中である。

F. 参考文献

1. Mimori T, Hardin JA, Steitz JA. Characterization of the DNA-binding protein antigen Ku recognized by autoantibodies from patients with rheumatic disorders. J Biol Chem 1986;261(5):2274-2278.
2. Nakashima R, Imura Y, Kobayashi S, Yukawa N, Yoshifuji H, Nojima T, Kawabata D, Ohmura K, Usui T, Fujii T, Okawa K, Mimori T. The RIG-I-like receptor IFI1H/MDA5 is a dermatomyositis-specific autoantigen recognized by the anti-CADM-140 antibody. Rheumatology, 2009;49(3):433-440.

G. 健康危険情報

該当なし

H. 研究発表

1. 論文発表

該当なし

2. 学会発表

該当なし

I. 知的所有権の取得状況

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

実施内容

実施内容

2019年10月10日(木) 14時～15時
第1回 研究発表会(第1回)を開催
2019年10月10日(木) 15時～16時
第2回 研究発表会(第2回)を開催

実施内容

2019年10月10日(木) 16時～17時
第3回 研究発表会(第3回)を開催
2019年10月10日(木) 17時～18時
第4回 研究発表会(第4回)を開催

2019年10月10日(木) 14時～15時
第1回 研究発表会(第1回)を開催
2019年10月10日(木) 15時～16時
第2回 研究発表会(第2回)を開催
2019年10月10日(木) 16時～17時
第3回 研究発表会(第3回)を開催
2019年10月10日(木) 17時～18時
第4回 研究発表会(第4回)を開催

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業
新規疾患, IgG4 関連多臓器リンパ増殖性疾患 (IgG4+MOLPS) の確立のための研究
分担研究報告書

IgG4+MOLPS 病理：特に多発性キャッスルマン病との関係

研究分担者 吉野 正 国立大学法人岡山大学 教授

研究要旨：IgG4 関連リンパ節病変の鑑別として multicentric Castleman's disease (MCD) が重要であり、組織学的鑑別点を見出すとともに MCD/IPL では IL-6 の上昇に伴う生体反応が著明で、一方 IgG4 関連リンパ節症では、血中 IL-6 の上昇はほとんどみられず差異がみられた。

以上より現在の IgG4 関連疾患の診断基準 (IgG4/IgG-positive cell ratio $\geq 50\%$ および血中 IgG4 $\geq 135\text{mg/dl}$) を満たすキャッスルマン病が存在することが判明した。

A. 研究目的

IgG4 関連疾患の診断基準を明確にする。

IgG4 関連疾患の診断基準を満たすキャッスルマン病が存在する。

B. 研究方法

組織学的に IgG4 関連疾患が疑われ、血清学および臨床的に IgG4 関連疾患として矛盾しないものを抽出し、臨床病理学的に検討する。

(倫理面への配慮)

データは個人が特定できないように集計して解析した。

F. 参考文献

該当なし

C. D. 研究結果及び考察

IgG4 関連硬化性疾患のリンパ節病変について検討した。その結果、IgG4 陽性細胞の浸潤パターンから、主として濾胞間に浸潤する interfollicular plasmacytosis 型と胚中心内に浸潤する intra-germinal center plasmacytosis 型に分類することができた。interfollicular plasmacytosis 型の一部は全身性にリンパ節腫脹を来す例に多くみられる傾向があった。鑑別として multicentric Castleman's disease (MCD) が重要であり、組織学的鑑別点を見出すとともに MCD/IPL では IL-6 の上昇に伴う生体反応が著明で、一方 IgG4 関連リンパ節症では、血中 IL-6 の上昇はほとんどみられず差異がみられた。

以上より現在の IgG4 関連疾患の診断基準

(IgG4/IgG-positive cell ratio $\geq 50\%$ および血中 IgG4 $\geq 135\text{mg/dl}$) を満たすキャッスルマン病が存在することが判明した。

G. 健康危険情報

該当なし

H. 研究発表

1. 論文発表 (国内)

1. 高田尚良、吉野 正：エビジェネティクス岡山医学会雑誌 2008；119：323-325
2. 柳井広之、吉野 正：卵巣小細胞癌（高カルシウム血症型）-卵巣小型円形細胞腫瘍の鑑別-病理と臨床 2008；26：302-303
3. 大西尚子、佐藤康晴、市村浩一、高田尚良、守都敏晃、田村麻衣子、吉野 正、岡田裕之、田利 晶：十二指腸原発濾胞性リンパ腫の臨床病理学的特徴血液・腫瘍科 56：603-609、2008年
4. 吉野 正、佐藤康晴、市村浩一、田中健大、高田尚良、守都敏晃、大西尚子、田村麻衣子、岡田裕之、河原祥朗、竹中龍太、田利 晶：消化管濾胞性リンパ腫 特に十二指腸症例の臨床病理学的特徴：胃と腸 2008；43：1039-1046
5. 柳井広之、吉野 正：上皮・間質性および間質性腫瘍（平滑筋腫瘍以外）：病理と臨床 2008；26：380-384
6. 大森昌子、柳井広之、荻野哲也、松川昭博、吉野 正：悪性転化を示した nuclear plisading

E. 結論

- を伴う隆起性皮膚線維肉腫の1例：診断病理
2008；25：72-75
7. 吉野 正：悪性リンパ腫：改訂準備が進む新WHO分類：病理と臨床 2008；26：308-309
 8. 田利 晶、麻奥英毅、柏戸宏造、田中信治、福本 晃、谷 洋、藤原 恵、中山宏文、吉野 正：消化管 follicular lymphoma の治療方針：胃と腸 2008；43：1099-1102
 9. 寺崎靖、奥村広和、石浦嘉久、余川茂、栗林正人、児玉浩一、元井勇、杉原政美、斉藤勝彦、田中健大、吉野 正、大竹茂樹、中尾眞二：放射線療法と rituximab 単剤療法が奏功した膀胱原発 mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) リンパ腫：臨床血液 49：30-34、2008
 10. 市村浩一、佐藤康晴、高田尚良、守都敏晃、吉野 正：悪性リンパ腫における分子病理診断の役割：病理と臨床 2008；26：690-700
 11. 吉野 正、田中健大：悪性リンパ腫の新WHO分類：検査と技術 2009；37：150-153
 12. 小島 勝、佐藤康晴、大月寛郎、小林 寛、吉野 正、中村栄男：IgG4 関連硬化性疾患でのリンパ節病変：病理と臨床 2009；27：67-72
 13. 吉野 正：非免疫不全者のEBウイルス (EBV) リンパ増殖性疾患) 会議：病理と臨床 2009；27：186-187
 14. 田中健大、吉野 正：MALT lymphoma とヘリコバクター：総合臨床 2009；58：1273-1274
 15. 市村浩一、吉野 正：悪性リンパ腫の分子病理診断：医学のあゆみ：229(10)：969-974, 2009
 16. 牧田雅典、村上一郎、吉岡尚徳、田中寿明、山本和彦、今城健二、高田尚良、吉野 正：副腎・精巣腫瘍を呈した節外性 CD20 陽性末梢性 T 細胞性リンパ腫：臨床血液 50(5)：413-418, 2009
 17. 高田尚良、吉野 正：消化管原発濾胞性リンパ腫とは：血液・腫瘍科 58(5)：612-617, 2009
 18. 中村栄男、大島孝一、吉野 正：WHO 分類改訂における主な論点と日本の貢献：血液・腫瘍科 58(5)：524-530, 2009
 19. 田村麻衣子、吉野 正：胃以外のMALTリンパ腫に対する Helicobacter pylori 除菌治療後の長期予後：Helicobacter Reserch 2009；13：290-294
1. 論文発表 (海外)
 1. Hatanaka Y, Imaoka Y, Torisu K, Kamihara Y, Hashizume K, Ichimura K, Yoshino T, Tani Y. A Simplified, Sensitive Immunohistochemical Detection System Employing Signal Amplification Based on Fluorescyl-Tyramide/Antifluorescein Antibody Reaction: Its Application to Pathologic Testing and Research. Appl Immunohistochem Mol Morphol. 2008;16:87-93.
 2. Takenaka R, Kawahara Y, Okada H, Tsuzuki T, Yagi S, Kato J, Ohara N, Yoshino T, Imagawa A, Fujiki S, Takata R, Nakagawa M, Mizuno M, Inaba T, Toyokawa T, Sakaguchi K. Endoscopic submucosal dissection for cancers of the remnant stomach after distal gastrectomy. Gastrointest Endosc. 2008 Feb;67(2):359-363.
 3. Nomura Y, Karube K, Suzuki R, Ying G, Takeshita M, Hirose S, Nakamura S, Yoshino T, Kikuchi M, Ohshima K. High-grade mature B-cell lymphoma with Burkitt-like morphology: results of a clinicopathological study of 72 Japanese patients. Cancer Sci. 2008 Feb;99(2):246-52.
 4. Terasaki Y, Okumura H, Ishiura Y, Yokawa S, Kuribayashi M, Kodama K, Motoi I, Sugihara M, Saito K, Tanaka T, Yoshino T, Ohtake S, Nakao S. [Primary mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma of the urinary bladder successfully treated by radiotherapy and rituximab] Rinsho Ketsueki. 2008 Jan;49(1):30-4. Japanese.
 5. Y Sato, K Ichimura, T Tanaka, K Takata, T Morito, H Sato, E Kondo, H Yanai, N Ohara, T Oka and T Yoshino: Duodenal follicular lymphomas share common characteristics with mucosa-associated lymphoid tissue lymphomas: J. Clin. Pathol. 2008;61:377-381; originally published online 29 Jun 2007;
 6. Ohshima K, Kimura H, Yoshino T, Kim CW, Ko YH, Lee SS, Peh SC, Chan JK; CAEBV Study Group. Proposed categorization of pathological states of EBV-associated T/natural killer-cell lymphoproliferative disorder (LPD) in children and young adults:

- overlap with chronic active EBV infection and infantile fulminant EBV T-LPD. *Pathol Int.* 2008 Apr;58(4):209-17.
7. Kawahara K, Sasada S, Nagano T, Suzuki H, Kobayashi M, Matsui K, Takata K, Yoshino T, Michida T, Iwasaki T. Pleural MALT lymphoma diagnosed on thoroscopic resection under local anesthesia using an insulation-tipped diathermic knife. *Pathol Int.* 2008 Apr;58(4):253-6.
 8. Kubota T, Moritani S, Yoshino T, Nagai H, Terasaki H. Ocular Adnexal Mucosa-Associated Lymphoid Tissue Lymphoma with Polyclonal Hypergammaglobulinemia. *Am J Ophthalmol.* 2008 Jun;145(6):1002-1006. Epub 2008 Mar 12; [Epub ahead of print]
 9. Takahashi E, Asano N, Li C, Tanaka T, Shimada K, Shimada S, Yoshino T, Kojima M, Hara K, Eimoto T, Nakamura S. Nodal T/NK-cell lymphoma of nasal type: a clinicopathological study of six cases. *Histopathology.* 2008 Apr;52(5):585-96.
 10. Matsuo T, Ichimura K, Shinagawa K, Yoshino T. Different histopathological types of orbital lymphoma 16 years after systemic follicular lymphoma: immunohistochemical and immunogenetic analyses of two cases. *J Clin Exp Hematop.* 2008 Apr;48(1):17-24.
 11. Yamaguchi M, Nakamura N, Suzuki R, Kagami Y, Okamoto M, Ichinohasama R, Yoshino T, Suzumiya J, Murase T, Miura I, Ohshima K, Nishikori M, Tamaru JI, Taniwaki M, Hirano M, Morishima Y, Ueda R, Shiku H, Nakamura S. De novo CD5+ diffuse large B-cell lymphoma: results of a detailed clinicopathological review in 120 patients. *Haematologica.* 2008 Jun 12. [Epub ahead of print]
 12. Ohashi K, Rai K, Fujiwara Y, Osawa M, Hirano S, Takata K, Kondo E, Yoshino T, Takata M, Tanimoto M, Kiura K. Induction of lung adenocarcinoma in transgenic mice expressing activated EGFR driven by the SP-C promoter. *Cancer Sci.* 2008 Jun 16. [Epub ahead of print]
 13. Takenaka R, Kawahara Y, Okada H, Hori K, Inoue M, Kawano S, Tanioka D, Tsuzuki T, Yagi S, Kato J, Uemura M, Ohara N, Yoshino T, Imagawa A, Fujiki S, Takata R, Yamamoto K. Risk factors associated with local recurrence of early gastric cancers after endoscopic submucosal dissection. *Gastrointest Endosc.* 2008 Jun 17. [Epub ahead of print]
 14. Kondo E, Tanaka T, Miyake T, Ichikawa T, Hirai M, Adachi M, Yoshikawa K, Ichimura K, Ohara N, Moriwaki A, Date I, Ueda R, Yoshino T. Potent synergy of dual antitumor peptides for growth suppression of human glioblastoma cell lines. *Mol Cancer Ther.* 2008 Jun;7(6):1461-71.
 15. Sato Y, Ohshima K, Ichimura K, Sato M, Yamadori I, Tanaka T, Takata K, Morito T, Kondo E, Yoshino T. Ocular adnexal IgG4-related disease has uniform clinicopathology. *Pathol Int.* 2008 Aug;58(8):465-70.
 16. Nomura Y, Yoshida S, Karube K, Takeshita M, Hirose S, Nakamura S, Yoshino T, Kikuchi M, Ohshima K. Estimation of the relationship between caspase-3 expression and clinical outcome of Burkitt's and Burkitt-like lymphoma. *Cancer Sci.* 2008 Aug;99(8):1564-9.
 17. Yanai H, Takahashi N, Omori M, Oda W, Yamadori I, Takada S, Matsuura H, Yoshino T. Immunohistochemistry of p63 in primary and secondary vulvar Paget's disease. *Pathol Int.* 2008 Oct;58(10):648-51.
 18. Yamamoto M, Okano M, Fujiwara T, Kariya S, Higaki T, Nagatsuka H, Tsujigiwa H, Yamada M, Yoshino T, Urade Y, Nishizaki K. Expression and Characterization of PGD(2) Receptors in Chronic Rhinosinusitis: Modulation of DP and CRTH2 by PGD(2). *Int Arch Allergy Immunol.* 2008 Sep 19;148(2):127-136. [Epub ahead of print]
 19. Doi H, Horiike N, Hiraoka A, Koizumi Y, Yamamoto Y, Hasebe A, Ichikawa S, Yano M, Miyamoto Y, Ninomiya T, Ishimaru Y, Miyagawa M, Takamura K, Kawasaki H, Kozuka T, Maed

- T, Yoshino T. Primary hepatic marginal zone B cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type: case report and review of the literature. *Int J Hematol*. 2008 Sep 23. [Epub ahead of print]
20. Sato Y, Takata K, Ichimura K, Tanaka T, Morito T, Tamura M, Yoshino T. IgG4-producing marginal zone B-cell lymphoma. *Int J Hematol*. 2008 Nov;88(4):428-33. Epub 2008 Oct 8.
 21. Nomura Y, Lavu EK, Muta K, Niino D, Takeshita M, Hirose S, Nakamura S, Yoshino T, Kikuchi M, Ohshima K. Histological characteristics of 21 Papua New Guinean children with high-grade B-cell lymphoma, which is frequently associated with EBV infection. *Pathol Int*. 2008 Nov;58(11):695-700.
 22. Wakimoto T, Tomisaka R, Nishikawa Y, Sato H, Yoshino T, Takahashi K. Identification and characterization of human thymic cortical dendritic macrophages that may act as professional scavengers of apoptotic thymocytes. *Immunobiology*. 2008;213(9-10):837-47. Epub 2008 Sep 10.
 23. Sato Y, Onishi N, Morito T, Takata K, Mizobuchi K, Nagatsuka H, Ichimura K, Tanaka T, Tamura M, Yoshino T. Patients with localized primary non-tonsillar oral diffuse large B-cell lymphoma exhibit favorable prognosis despite a non-germinal center B-cell-like phenotype. *Cancer Sci*. 2009 Jan;100(1):42-6. Epub 2008 Oct 23
 24. Hagiwara M, Takata K, Shimoyama Y, Yamamoto K, Takahashi E, Asano N, Iwase Y, Okazaki Y, Tamada Y, Yoshino T, Tomita Y, Nakamura S. Primary cutaneous T-cell lymphoma of unspecified type with cytotoxic phenotype: Clinicopathological analysis of 27 patients. *Cancer Sci*. 2009 Jan;100(1):33-41. 2008 Oct 23. [Epub ahead of print]
 25. Tsuchiyama J, Yoshino T, Saito T, Furukawa T, Ito K, Fuse I, Aizawa Y. Cutaneous lymphocyte antigen-positive T cells may predict the development of acute GVHD: alterations and differences of CLA(+) T- and NK-cell fractions. *Bone Marrow Transplant*. 2009 Jun;43(11):863-73. Epub 2008 Dec 1.
 26. Asano N, Yamamoto K, Tamaru JI, Oyama T, Ishida F, Ohshima K, Yoshino T, Nakamura N, Mori S, Yoshie O, Shimoyama Y, Morishima Y, Kinoshita T, Nakamura S. Age-related EBV-associated B-cell lymphoproliferative disorders: comparison with EBV-positive classical Hodgkin lymphoma in elderly patients. *Blood*. 2009 Mar 19;113(12):2629-36. Epub 2008 Dec 15.
 27. Terasaki Y, Okumura H, Saito K, Sato Y, Yoshino T, Ichinohasama R, Ishida Y. HHV-8/KSHV-negative and CD20-positive primary effusion lymphoma successfully treated by pleural drainage followed by chemotherapy containing rituximab. *Intern Med*. 2008;47(24):2175-8. Epub 2008 Dec 15.
 28. Sumida T, Kitadai Y, Masuda H, Shinagawa K, Tanaka M, Kodama M, Kuroda T, Hiyama T, Tanaka S, Nakayama H, Yoshihara M, Yoshino T, Chayama K. Rapid progression of Epstein-Barr virus-positive gastric diffuse large B-cell lymphoma during chemotherapy: a case report. *Clin J Gastroenterol* 2008; 1: 105-109
 29. Yamamoto M, Okano M, Fujiwara T, Kariya S, Higaki T, Nagatsuka H, Tsujigiwa H, Yamada M, Yoshino T, Urade Y, Nishizaki K. Expression and characterization of PGD2 receptors in chronic rhinosinusitis: modulation of DP and CRTH2 by PGD2. *Int Arch Allergy Immunol*. 2009;148(2):127-36. Epub 2008 Sep 19.
 30. Hosokawa S, Toyooka S, Fujiwara Y, Tokumo M, Soh J, Takigawa N, Hotta K, Yoshino T, Date H, Tanimoto M, Kiura K. Comprehensive analysis of EGFR signaling pathways in Japanese patients with non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2009 Jan 30. [Epub ahead of print] Links
 31. Sato Y, Kojima M, Takata K, Morito T, Asaoku H, Takeuchi T, Mizobuchi K, Fujihara M, Kuraoka K, Nakai T, Ichimura K, Tanaka T, Tamura M, Nishikawa Y, Yoshino T. Systemic IgG4-related lymphadenopathy: a clinical

- and pathologic comparison to multicentric Castleman's disease. *Mod Pathol.* 2009 Apr;22(4):589-99. Epub 2009 Mar 6.
32. Nishimori H, Matsuo K, Maeda Y, Nawa Y, Sunami K, Togitani K, Takimoto H, Hiramatsu Y, Kiguchi T, Yano T, Yamane H, Tabayashi T, Takeuchi M, Makita M, Sezaki N, Yamasuji Y, Sugiyama H, Tabuchi T, Kataoka I, Fujii N, Ishimaru F, Shinagawa K, Ikeda K, Hara M, Yoshino T, Tanimoto M; for the West-Japan Hematology and Oncology Group (West-JHOG). The effect of adding rituximab to CHOP-based therapy on clinical outcomes for Japanese patients with diffuse large B-cell lymphoma: a propensity score matching analysis. *Int J Hematol.* 2009 Apr;89(3):326-31. 2009 Mar 27. [Epub ahead of print]
 33. Iwamuro M, Okada H, Takenaka R, Kawahara Y, Shinagawa K, Morito T, Ichimura K, Yoshino T, Yamamoto K. Nine cases of mantle cell lymphoma with gastrointestinal involvement. *Nippon Shokakibyō Gakkai Zasshi.* 2009 Apr;106(4):520-8.
 34. Shikata H, Matumoto T, Teraoka H, Kaneko M, Nakanishi M, Yoshino T. Myeloid sarcoma in essential thrombocythemia that transformed into acute myeloid leukemia. *Int J Hematol.* 2009 Mar;89(2):214-7. Epub 2009 Jan 27.
 35. Takahashi HK, Mori S, Wake H, Liu K, Yoshino T, Ohashi K, Tanaka N, Shikata K, Makino H, Nishibori M. Advanced glycation end products subspecies-selectively induce adhesion molecule expression and cytokine production in human peripheral blood mononuclear cells. *J Pharmacol Exp Ther.* 2009 Apr 20. [Epub ahead of print]
 36. Takata K, Sato Y, Nakamura N, Kikuti YY, Ichimura K, Tanaka T, Morito T, Tamura M, Oka T, Kondo E, Okada H, Tari A, Yoshino T. Duodenal and nodal follicular lymphomas are distinct: the former lacks activation-induced cytidine deaminase and follicular dendritic cells despite ongoing somatic hypermutations. *Mod Pathol.* 2009;22:940-9. Apr 24. [Epub ahead of print]
 37. Munemasa M, Yoshino T, Kobayashi K, Miyake T, Takase-Sakugawa S, Mannami T, Shinagawa K, Tanimoto M, Akagi T. Expression of thyroglobulin on follicular dendritic cells of thyroid mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma. *Acta Med Okayama.* 2009 Apr;63(2):71-8.
 38. Kato M, Sanada M, Kato I, Sato Y, Takita J, Takeuchi K, Niwa A, Chen Y, Nakazaki K, Nomoto J, Asakura Y, Muto S, Tamura A, Iio M, Akatsuka Y, Hayashi Y, Mori H, Igarashi T, Kurokawa M, Chiba S, Mori S, Ishikawa Y, Okamoto K, Tobinai K, Nakagama H, Nakahata T, Yoshino T, Kobayashi Y, Ogawa S. Frequent inactivation of A20 in B-cell lymphomas. *Nature.* 2009;459:712-716 May 3. [Epub ahead of print]
 39. Morito T, Fujihara M, Asaoku H, Tari A, Sato Y, Ichimura K, Tanaka T, Takata K, Tamura M, Yoshino T. Serum soluble interleukin-2 receptor level and immunophenotype are prognostic factors for patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Cancer Sci.* 2009;100:1255-1260 Apr 22. [Epub ahead of print]
 40. Nishikawa Y, Sato H, Oka T, Yoshino T, Takahashi K. Immunohistochemical discrimination of plasmacytoid dendritic cells from myeloid dendritic cells in human pathological tissues. *J Clin Exp Hematop.* 2009 May;49(1):23-31.
 41. Wake H, Takahashi HK, Mori S, Liu K, Yoshino T, Nishibori M. Histamine inhibits advanced glycation end products-induced adhesion molecule expression on human monocytes. *J Pharmacol Exp Ther.* 2009 Jun 30. [Epub ahead of print]
 42. Ishii T, Hiraki T, Mimura H, Gobara H, Kurose T, Fujiwara H, Sakurai J, Yanai H, Yoshino T, Kanazawa S. Infusion of hypertonic saline into the lung parenchyma during radiofrequency ablation of the lungs with multitined expandable electrodes: results using a porcine model. *Acta Med Okayama.* 2009 Jun;63(3):137-44.
 43. Kondo T, Oka T, Sato H, Shinnou Y, Washio K,

- Takano M, Morito T, Takata K, Ohara N, Ouchida M, Shimizu K, Yoshino T. Accumulation of aberrant CpG hypermethylation by Helicobacter pylori infection promotes development and progression of gastric MALT lymphoma. Int J Oncol. 2009 Sep;35(3):547-57.
44. Ohashi K, Takigawa N, Osawa M, Ichihara E, Takeda H, Kubo T, Hirano S, Yoshino T, Takata M, Tanimoto M, Kiura K. Chemopreventive effects of gefitinib on nonsmoking-related lung tumorigenesis in activating epidermal growth factor receptor transgenic mice. Cancer Res. 2009 Sep 1;69(17):7088-95. Epub 2009 Aug 18.
45. Takahashi HK, Liu K, Wake H, Mori S, Zhang J, Liu R, Yoshino T, Nishibori M. Prostaglandins E2 inhibits advanced glycation end products-induced adhesion molecule expression, cytokine production and lymphocyte proliferation in human peripheral blood mononuclear cells. J Pharmacol Exp Ther. 2009 Aug 21. [Epub ahead of print]
46. Tari A, Asaoku H, Kashiwado K, Yoshino T, Kitadai Y, Tanaka S, Fujiwara M. Predictive value of endoscopy and endoscopic ultrasonography for regression of gastric diffuse large B-cell lymphomas after Helicobacter pylori eradication. Digestive Endoscopy. 2009; 21: 219-227.
4. Spontaneous regression した胃原発びまん性大細胞型リンパ腫
田中健大、市村浩一、佐藤康晴、高田尚良、守都敏晃、田村麻衣子、吉野 正
5. IgG4-producing marginal zone B-cell lymphoma
林 詠子、佐藤康晴、高田尚良、市村浩一、田中健大、守都敏晃、田村麻衣子、吉野 正
6. Follicular lymphoma, hyaline-vascular variant の1例
戸田博子、佐藤康晴、市村浩一、高田尚良、田村麻衣子、田中健大、守都敏晃、吉野 正
7. びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫の臨床病理学的検討—層別化と sIL-2R との関連—
守都敏晃、藤原 恵、佐藤康晴、高田尚良、田中健大、市村浩一、田村麻衣子、吉野 正
8. 成人 T 細胞白血病/リンパ腫 (ATLL) における特異的 DNA メチル化と病態との相関
佐藤妃映、岡 剛史、神農陽子、鷺尾佳奈、高田尚良、守都敏晃、田村麻衣子、黄 新剛、北村雄太、村上一郎、大内田守、大原信哉、大島孝一、宇都宮與、高橋聖之、吉野 正
9. 壊死性リンパ節炎における CD30 発現とその分子生物学的意義の検索
國友知義、田端哲也、高田尚良、佐藤康晴、守都敏晃、田村麻衣子、市村浩一、田中健大、吉野 正
10. Mucinous tubular and spindle cell carcinoma の1例
田村麻衣子、黒田直人、佐藤康晴、柳井広之、吉野 正

2. 学会発表

第98回日本病理学会

平成21年5月1日・2日・3日 京都

1. IgG4 関連疾患と lymphomagenesis
佐藤康晴、吉野 正
2. 十二指腸濾胞性リンパ腫の臨床病理および分子生物学的解析
高田尚良、佐藤康晴、中村直哉、市村浩一、田中健大、守都敏晃、田村麻衣子、岡 剛史、近藤英作、吉野 正
3. 胚中心における Rel ファミリー転写因子の発現と役割
近藤英作、高田尚良、西川由利子、田代雄一、吉野 正

第49回日本リンパ網内系学会総会

平成21年7月9日・10日・11日 淡路

11. Follicular lymphoma of the gastrointestinal tract
Tadashi Yoshino, Katsuyoshi Takata, Yasuharu Sato, Toshiaki Morito, Maiko Tamura, Takehiro Tanaka, Koichi Ichimura, Eisaku Kondo
12. 十二指腸濾胞性リンパ腫の臨床病理学および分子生物学的検索
高田尚良、佐藤康晴、中村直哉、菊池・アイラ幸江、市村浩一、田中健大、守都敏晃、田村麻衣子、岡 剛史、近藤英作、岡田裕之、田利 晶、吉野 正

13. びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫の臨床病理学的検討-層別化と sIL-2R との関連-
守都敏晃、藤原 恵、麻奥英毅、田利 晶、佐藤康晴、市村浩一、田中健大、高田尚良、田村麻衣子、吉野 正
14. 成人 T 細胞白血病/リンパ腫 (ATLL) における特異的 DNA メチル化と病態との関連
佐藤妃映、岡 剛史、神農陽子、鷺尾佳奈、高田尚良、守都敏晃、田村麻衣子、黄 新剛、北村雄太、大原信哉、村上一郎、大内田守、谷本光音、大島孝一、宇都宮與、高橋聖之、吉野 正
15. 全身性 IgG4 関連リンパ節症の臨床病理学的特徴-多中心性キャッスルマン病との比較も含めて-
佐藤康晴、小島 勝、高田尚良、守都敏晃、麻奥英毅、竹内 保、溝渕光一、藤原 恵、倉岡和矢、中井登紀子、市村浩一、田中健大、田村麻衣子、戸田博子、木谷匡志、林 詠子、吉野 正

第 68 回日本癌学会学術総会

平成 21 年 10 月 1 日・2 日・3 日横浜

16. 新 WHO 分類 (第四版) の基づくリンパ系腫瘍の新たな認識
吉野 正、大島孝一、中村栄男
17. 成人 T 細胞白血病/リンパ腫 (ATLL) における異常 DNA メチル化と病態との相関
佐藤妃映、岡 剛史、神農陽子、鷺尾佳奈、北村雄太、大原信哉、大内田 守、清水憲二、谷本光音、大島孝一、宇都宮 與、高橋聖之、吉野 正
18. 間葉系肝細胞の osteoblastic/adipocytic 分化における特異的遺伝子の DNA メチル化
姜 穎哲、岡 剛史、佐藤妃映、神農陽子、北村雄太、大原信哉、吉野 正

I. 知的所有権の取得状況

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

新規疾患, IgG4 関連多臓器リンパ増殖性疾患 (IgG4+MOLPS) の確立のための研究
分担研究報告書

自己免疫性膵炎における IgG4 陽性細胞の診断的意義に関する研究

研究分担者 岡崎和一 関西医科大学内科学第三講座 (消化器肝臓内科) 教授

研究要旨: 自己免疫性膵炎の自験切除例を病理組織学的に検討し、IgG4 陽性細胞浸潤の意義について検討した。IgG4 陽性形質細胞浸潤に加え、花筵状線維化 (storiform fibrosis)、閉塞性静脈炎が特徴的所見であった。しかしながら、一部の膵癌周囲にも IgG4 陽性形質細胞浸潤を認め、IgG4 陽性細胞浸潤は本症の病変成立機序に重要であると想定されるが、反応性機序による可能性も考えられた。以上より、血中 IgG4 高値や IgG4 陽性細胞浸潤は診断のためには、必要条件であるが、十分条件ではないと考えられた。

共同研究者

内田一茂、楠田武生、小藪雅紀

所属

関西医科大学内科学第三講座

A. 研究目的

IgG4 関連多臓器疾患には IgG4 関連硬化性膵炎としての自己免疫性膵炎 (AIP) や IgG4 関連硬化性胆管炎が代表的病変として知られている。わが国における AIP は膵腫大と膵管狭細像を特徴とし、病理学的にはリンパ球や IgG4 陽性形質細胞浸潤と線維化を主体とする lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis (LPSP) が殆どを占める。一方、欧米から報告される AIP には、LPSP に加えて好中球浸潤を主体とする idiopathic duct-centric chronic pancreatitis (IDCP) も含まれている。いずれにおいても、膵癌との鑑別が困難なことも多く、時に切除後、膵癌が否定され最終的に腫瘤形成性膵炎と診断されることもあるがその実態は不明である。今回、AIP (LPSP) における IgG4 陽性細胞浸潤の診断における意義を検討するために、自験切除例について病理学的に解析した。

B. 研究方法

1) 1997 年から 2007 年までに本学にて手術された腫瘤形成性膵炎 19 例についてその組織学的検討をし、IgG1・IgG4 について免疫組織化学を用いて解析した。さらにコントロールとして、膵癌 9 例とも対比した。

(倫理面への配慮)

本研究のために新たな検査はせず、過去の手術標本を用いた。解析にあたっては年齢と性別のみの個人情報を対象

となるため個人が特定されることはない。

C. 研究結果

1) 原因分類

IDCP 1 例 / LPSP 9 例 / アルコール性膵炎 1 例であった (表 1)。男女比は IDCP では女性 1 例、LPSP は男性 3 例女性 6 例、アルコール性膵炎は全例男性であった。黄疸を認めた症例は、LPSP で 4 例、アルコール性膵炎では 1 例、IDCP では認めなかった。膵外病変は LPSP のみに認められた。糖尿病は LPSP で 6 例、アルコール性膵炎で 2 例に認められた。

表 1. 膵切除患者の一覧

	IDCP (n=1)	LPSP (n=9)	アルコー ル性膵炎 (n=10)
性別 (男/女)	0/1	3/6	9/0
年齢	65	54.3 (56-73)	53.3 (39-75)
黄疸	-	4 (44.4%)	1 (11.1%)
膵外病変			
Sclerosing cholangitis	-	4 (44.4%)	0
thyroiditis	-	4 (44.4%)	0
Retroperitoneal fibrosis	-	2 (22.2%)	0
糖尿病	-	6 (66.7%)	2 (22.2%)

2) LPSP における病理組織学的検討

病理組織学的には LPSP と診断された 9 例全例に特徴的な

膵管周囲や小葉間にリンパ球浸潤、形質細胞浸潤、閉塞性静脈炎、花筵状線維化 (storiform fibrosis) を認めたが、好中球浸潤は認めなかった。免疫組織化学的には、IDCP では IgG1 陽性細胞、IgG4 陽性細胞はそれぞれ、20.7cells/HPF、8.0cells/HPF であった。LPSP はそれぞれ 7.6±2.4cells/HPF、20.0±6.0cells/HPF であった。以上より、LPSP と IDCP は異なる疾患であると考えられた。

3) 膵癌における病理組織学的検討

膵癌9例中全例において、癌に接した部位にいわゆる花筵状線維化とは異なる高度の線維化を認め、閉塞性膵炎の所見を認めた。1例においては、LPSP 類以の所見として、リンパ球浸潤や濾胞形成、IgG4 陽性形質細胞浸潤、閉塞性静脈炎を認めた。

D. 考察

近年、自己免疫性膵炎の報告は急増しており、症例の集積につれて、日本における病理所見の特徴については LPSP として、ほぼコンセンサスが得られつつある。一方、IDCP は若年に多く潰瘍性大腸炎を合併することが多く再燃がないことが知られており、高齢男性に多い LPSP とは異なるものと考えられる。今回、術後腫瘍形成膵炎と診断された半数は非アルコール性膵炎であり、9例 (90%) は LPSP として診断できたが、IDCP も1例 (10%) 認めた。LPSP と診断できた症例はいずれも高度な IgG4 陽性形質細胞浸潤に加え、花筵状線維化 (storiform fibrosis)、閉塞性静脈炎が特徴的所見であった。しかしながら、一部の膵癌周囲にも IgG4 陽性形質細胞浸潤を認め、IgG4 陽性細胞浸潤は本症の病変成立機序に重要であると想定されるが、反応性増殖による可能性も考えられた。以上より、血中 IgG4 高値や IgG4 陽性細胞浸潤は診断のためには、必要条件であるが、十分条件ではないと考えられた。

E. 結論

LPSP は IgG4 陽性形質細胞浸潤に加え、花筵状線維化 (storiform fibrosis)、閉塞性静脈炎が特徴的所見であり、IDCP は異なる疾患である。血中 IgG4 高値や IgG4 陽性細胞浸潤は診断のためには、必要条件であるが、十分条件ではないと考えられ、診断には注意を要すると考えられた。

F. 参考文献

0. Yoshida K, et al. Chronic pancreatitis caused by an autoimmune abnormality. Proposal of the concept of autoimmune pancreatitis. *Dig Dis Sci* 1995;40:1561-8

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Koyabu M, Uchida K, Okazaki K, et al. Primary sclerosing cholangitis with elevated serum IgG4 levels and/or infiltration of abundant IgG4-positive plasma cells. *J Gastroenterol*. 2009 Sep 18. [Epub ahead of print]
2. Uchida K, Yazumi S, Okazaki K et al. Long-term outcome of autoimmune pancreatitis. *J Gastroenterol*. 2009 Apr 25. [Epub ahead of print]
3. Okazaki K, Kawa S, Kamisawa T, et al. Japanese clinical guidelines for autoimmune pancreatitis. *Pancreas*. 2009;38 (8) :849-66.

2. 学会発表 (国際学会)

1. Uchida K, Miyoshi H, Okazaki K, et al. Analysis of Regulatory T cells in Patients with Autoimmune pancreatitis. 40 th Anniversary Meeting of American Pancreatic Association and Japan Pancreatic Society. 2009/05. Honolulu
2. Y Sakaguchi, T Kusuda, M Okazaki. AN ANIMAL MODEL FOR ACUTE, CHRONIC, AND SEVERE PANCREATITIS WITH THE ANALYSES OF REGENERATION MECHANISMS. 40 th Anniversary Meeting of American Pancreatic Association (APA) and Japan Pancreatic Society (JPS). 2009/05. Honolulu
3. Okazaki K. How Do We Diagnose AIP? 40 th Anniversary Meeting of APA and JPS. 2009/05. Honolulu
4. Okazaki K. Subtypes of AIP (LPSP AND IDCP). 40 th Anniversary Meeting of APA and JPS. 2009/05. Honolulu
5. Okazaki K. ANATOMY of a FRIENDSHIP Gunter Kloppel & the Verona Pancreatic Team. 2009/09. Verona
6. Uchida K, Miyoshi H, Okazaki K. et al. Regulatory T cells in patients with autoimmune pancreatitis. European Pancreatic Club Meeting 2009, Szeged, Hungary
7. Uchida K, Miyoshi H, Okazaki K. et al. Analysis of CD4+CD25high regulatory T cells in patients with autoimmune pancreatitis. International Pancreatic Research Forum. 2009, Tokyo

2. 学会発表 (国内学会)

1. 内田一茂, 楠田武生, 岡崎和一. 自己免疫性膵炎における制御性T細胞に関する検討. 第51回日本消化器病学会大会, 京都, 2009年11月
2. 内田一茂, 小藪雅紀, 楠田武夫, 三好秀明, 坂口雄次, 西尾彰功, 岡崎和一. 自己免疫性膵炎における制御性T細胞とIgG4に関する検討. 日本消化器免疫学会, 松山, 2009年9月
3. 内田一茂, 高岡 亮, 岡崎和一. 自己免疫性膵炎

診断基準2006の再評価 診断基準の国際化に向けて
自験例における自己免疫性膵炎臨床診断基準
2006と海外診断基準との前向き比較検討。東京、
2009年7月

4. 内田一茂、小藪徹紀、岡崎和一。自己免疫性膵炎
患者における制御性T細胞とIgG4陽性細胞に関す
る検討。札幌、2009年5月
5. 坂口雄尺、深田憲将、三好秀明、楠田武生、福井寿
朗、内田一茂、西尾章功、岡崎和一。WBN/Kobラッ
トの慢性膵炎・膵外病変における自己免疫性機序の
関与及び制御性T細胞の免疫応答。札幌、2009年
5月

H. 知的所有権の出願・取得状況

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

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業
新規疾患, IgG4関連多臓器リンパ増殖性疾患 (IgG4+MOLPS) の確立のための研究
分担研究報告書

IgG4 の異種動物 IgG に対する結合性に関する研究について

研究分担者 川 茂幸 信州大学健康安全センター 教授

研究要旨: IgG4 は自己免疫性膵炎ならびに IgG4 関連疾患 (IgG4-related diseases) の診断に有用である。われわれは IgG4 抗体の対応抗原を検索する過程で、IgG4 が IgG1, IgG2, IgG3 と反応し、結合様式はリュウマトイド因子の Fab-Fc 結合ではなく、Fc-Fc 結合であることを見出した。リュウマトイド因子は本来異種動物 IgG に対して反応性を有する免疫グロブリンとして同定された。従って、IgG4 も異種動物 IgG に対して結合性を有する可能性がある。本研究では、IgG4 が異種動物 IgG に結合性を有するか、もし有するとすればその結合様式について検討した。IgG4 は各種異種動物 IgG に対して結合性を示したが、動物種によりその結合性は大きく異なっていた。マウス IgG サブクラス毎に反応性を検討した結果、IgG2a に対して強い結合性を示したが、IgG1, IgG2b, IgG3 に対しては弱く、サブクラス毎に IgG4 に対する反応性が異なっていた。ウサギ IgG に対して IgG4Fab と IgG4Fc の反応性を Western blotting 法で検討した結果、IgG4Fc が結合し、ヒト IgG サブクラス同様、IgG4 の異種動物 IgG に対する結合性は Fc-Fc 結合であった。ウサギ IgG 結合性 IgG4 値は自己免疫性膵炎血清で高い値を認め、健常人や各種疾患では低値であった。今回の結果より、検体中の IgG4 が各種異種動物 IgG を用いた測定系に影響を与える可能性が示唆された。

共同研究者

太田正徳¹、浜野英明²、梅村武司³、
伊藤哲也⁴、新倉則和⁵

所属

信州大学法医学教室¹
信州大学消化器内科^{2,3,4,5}

性を有する可能性がある。種々の測定系には異種動物 IgG 抗体が使用されており、IgG4 がこれら測定系の IgG 抗体と反応することがあれば、測定系に影響を与える可能性がある。本研究では、IgG4 が異種動物 IgG に結合性を有するか、もし有するとすればその結合様式について検討した。

A. 研究目的

IgG4 は自己免疫性膵炎ならびに IgG4 関連疾患 (IgG4-related diseases) の診断に有用である。しかしこれらの疾患の発症や病態にどのような役割をはたしているのか不明である。われわれは IgG4 抗体の対応抗原を検索する過程で、IgG4 が IgG1, IgG2, IgG3, IgG4? と反応し、結合様式はリュウマトイド因子の Fab-Fc 結合ではなく、Fc-Fc 結合であることを見出した。¹⁾ この IgG4 の特異なリュウマトイド因子様の反応性は他の研究者からも確認された。²⁾ リュウマトイド因子は本来異種動物 IgG に対して反応性を有する免疫グロブリンとして同定された。³⁾ 従って、IgG4 も異種動物 IgG に対して結合

B. 研究方法

IgG4 は自己免疫性膵炎患者プール血清よりアフィニティクロマトグラフィーにて精製し、ペプシン、パパイン処理により IgG4Fab と IgG4Fc を作成した。

市販の各種異種動物 IgG に対する IgG4 の結合性を ELISA 法にて検討した。ウサギ IgG に対して、IgG4Fab と IgG4Fc の反応性を Western blotting 法で検討した。ウサギ IgG に対する各種疾患 IgG4 の結合性を ELISA 法にて検討した。
(倫理面への配慮)

侵襲性の高い生検や膵管造影などの施行に際し

ては文書で同意を得た。遺伝子的検討は含まれておらず、特に倫理面に問題ないと判断した。診断の為に侵襲的な検査を施行する際には、十分に説明し書面で同意を得た。検体採取に際しては患者さんから同意を得た。

C. 研究結果

IgG4 は各種異種動物 IgG に対して結合性を示したが、動物種によりその結合性は大きく異なっていた (図 1)。マウス、ウサギ IgG は強い結合性を示し、ヒツジ、ウマ、ラット IgG はほとんど結合せず、モルモット、ウシ、ヤギ、イヌ IgG は中間の結合性であった (図 1)。マウス IgG に対して強い結合性を示したので、マウス IgG サブクラス毎に反応性を検討した結果、IgG2a に対して強い結合性を示したが、IgG1, IgG2b, IgG3 に対しては弱く、サブクラス毎に IgG4 に対する反応性が異なっていた。

ウサギ IgG に対して IgG4Fab と IgG4Fc の反応性を Western blotting 法で検討した結果、IgG4Fc が結合し、ヒト IgG サブクラス同様、IgG4 の異種動物 IgG に対する結合性は Fc-Fc 結合であった (図 2)。

ウサギ IgG に対する各種疾患 IgG4 の反応性を ELISA 法で検討した結果、自己免疫性膵炎血清で高い値を認め、健康人や各種疾患では低値であった (図 3)。ウサギ IgG 結合性 IgG4 値は IgG4 値そのものと強い相関を認めた。

D. 考察

今回の検討より IgG4 は各種異種動物 IgG に対しても結合性を有し、結合様式はヒト IgG サブクラスと同様に Fc-Fc 結合であった。ただ動物種により結合能が大きく異なっていた。これはマウス IgG サブクラスの検討より、IgG4 は異種動物 IgG の特定のサブクラスに対して強い結合性を有すると考えられ、市販されている動物 IgG それぞれについて、結合性の異なるサブクラスが有意となっているためではないか。つまり、マウスやウサギ IgG は強い結合性のサブクラスが有意となっていて、ヒツジ、ウマ、ラット IgG では結合性の低いサブクラスが有意となっていた可能性がある。もちろん進化の過程でそれぞれの動物種で結合性に違いが生じた可能性も否定できない。

今回の結果より、検体中の IgG4 が各種異種動

物 IgG を用いた測定系に影響を与える可能性が示唆された。

E. 結論

IgG4 は各種異種動物 IgG に対して結合性を示したが、動物種によりその結合性は大きく異なっていた。その結合性はヒト IgG サブクラス同様、Fc-Fc 結合であった。ウサギ IgG 結合性 IgG4 値は自己免疫性膵炎血清で高い値を認め、健康人や各種疾患では低値であった。今回の結果より、検体中の IgG4 が各種異種動物 IgG を用いた測定系に影響を与える可能性が示唆された。

F. 参考文献

1. Kawa, S., Kitahara, K., Hamano, H., Ozaki, Y., Arakura, N., Yoshizawa, K., Umemura, T., Ota, M., Mizoguchi, S., Shimozuru, Y. and Bahram, S., A novel immunoglobulin -immunoglobulin interaction in autoimmunity. *PLoS One* 2008. 3: e1637.
2. Rispens, T., Ooievaar-De Heer, P., Vermeulen, E., Schuurman, J., van der Neut Kolfshoten, M. and Aalberse, R. C., Human IgG4 binds to IgG4 and conformationally altered IgG1 via Fc-Fc interactions. *J Immunol* 2009. 182: 4275-4281.
3. Waalder, E., On the occurrence of a factor in human serum activating the specific agglutination of sheep blood corpuscles. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1940. 17: 172-188.

G. 健康危険情報

該当なし

H. 研究発表

1. 論文発表 (国内)

1. 岡崎 和一, 川 茂幸, 神澤 輝実, 伊藤 鉄英, 乾 和郎, 入江 裕之, 入澤 篤志, 久保 恵嗣, 能登原 憲司, 長谷部 修, 藤永康成, 大原 弘隆, 田中 滋城, 西野 隆義, 西森 功, 西山 利正, 須田 耕一, 白鳥 敬子, 下瀬川 徹, 田中 雅夫. 自己免疫性膵

1. 論文発表 (海外)

1. Ito M, Yasuo M, Yamamoto H, Tsushima K, Tanabe T, Yokoyama T, Hamano H, Kawa S, Uehara T, Honda T, Kawakami S, Kubo K. Central airway stenosis in a patient with autoimmune pancreatitis. *Eur Respir J*. 2009;33:680-3.
2. Tsushima K, Tanabe T, Yamamoto H, Koizumi T, Kawa S, Hamano H, Honda T, Uehara T, Kawakami S, Kubo K. Pulmonary involvement of autoimmune pancreatitis. *Eur J Clin Invest*. 2009;39:714-22.
3. Umemura T, Katsuyama Y, Hamano H, Kitahara K, Takayama M, Arakura N, Kawa S, Tanaka E, Ota M. Association analysis of Toll-like receptor 4 polymorphism with autoimmune pancreatitis. *Hum Immunol*. 2009;70:742-6.
4. Fujinaga Y, Kadoya M, Kawa S, Hamano H, Ueda K, Momose M, Kawakami S, Yamazaki S, Hatta T, Sugiyama Y. Characteristic findings in images of extra-pancreatic lesions associated with autoimmune pancreatitis. *Eur J Radiol*. 2009 Jul
5. Okazaki K, Kawa S, Kamisawa T, Ito T, Inui K, Irie H, Irisawa A, Kubo K, Notohara K, Hasebe O, Fujinaga Y, Ohara H, Tanaka S, Nishino T, Nishimori I, Nishiyama T, Suda K, Shiratori K, Shimosegawa T, Tanaka M. Japanese clinical guidelines for autoimmune pancreatitis. *Pancreas*. 2009;38:849-66.
6. Kawa S, Hamano H, Ozaki Y, Ito T, Kodama R, Chou Y, Takayama M, Arakura N. Long-Term Follow-Up of Autoimmune Pancreatitis: Characteristics of Chronic Disease and Recurrence. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2009;7:S18-S22
7. Ito T, Kitahara K, Umemura T, Ota M, Shimozuru Y, Kawa S, Bahram S. A Novel

2. 学会発表 (国内)

1. 浜野英明、梅村武司、川茂幸、「自己免疫性膵炎の免疫遺伝学的背景と IgG4 のリウマトイド因子活性の検討」、第 51 回日本消化器病学会大会、(京都) 2009 ワークショップ

2. 学会発表 (海外)

1. Kawa S, Hamano H; "Inflammation and carcinogenesis of the pancreas; AIP and Pancreatic cancer, Long term prognosis of AIP ". 5th Joint Meeting of the Japanese Society of Gastroenterology and the American Gastroenterological Association". May 7-8, Sapporo, 2009
2. Ito T, Kitahara K, Kawa S, "Human IgG4 binds to each IgG subclass with Fc-Fc interaction" 40th Anniversary Meeting of American Pancreatic Society and Japan Pancreas Society, November 4-7, 2009, Hawaii
3. Kawa S; "Role of Serologic testing to diagnose AIP" AIP International Cooperative Study Group (APICS) Consensus Meeting, 2009, Nov 4, Hawaii
4. Kawa S, Hamano H, Fujinaga Y, Ozaki Y, Okazaki K, Kamisawa T, Shimosegawa T, Tanaka M, mini symposium3: autoimmune pancreatitis "Differentiating AIP from Pancreatic Cancer" 40th Anniversary Meeting of American Pancreatic Society and Japan Pancreas Society, November 4-7, 2009, Hawaii

I. 知的財産権の出願・登録状況

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

図1. IgG4の各種異種動物 IgGに対する結合性

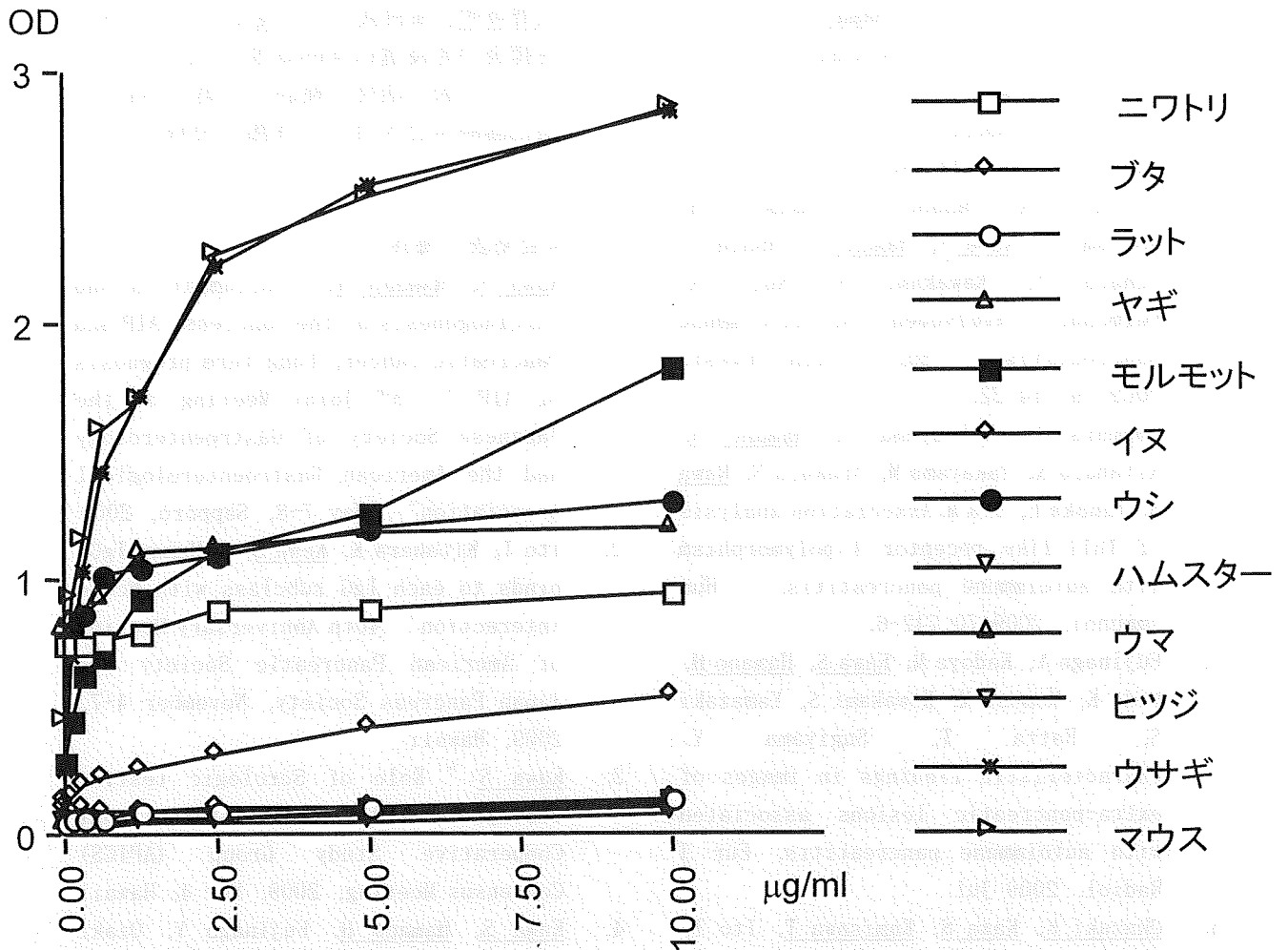


図2. ウサギIgGに対するigGFabとIgGFの反応性。
IgGFcがウサギIgGと反応した。

