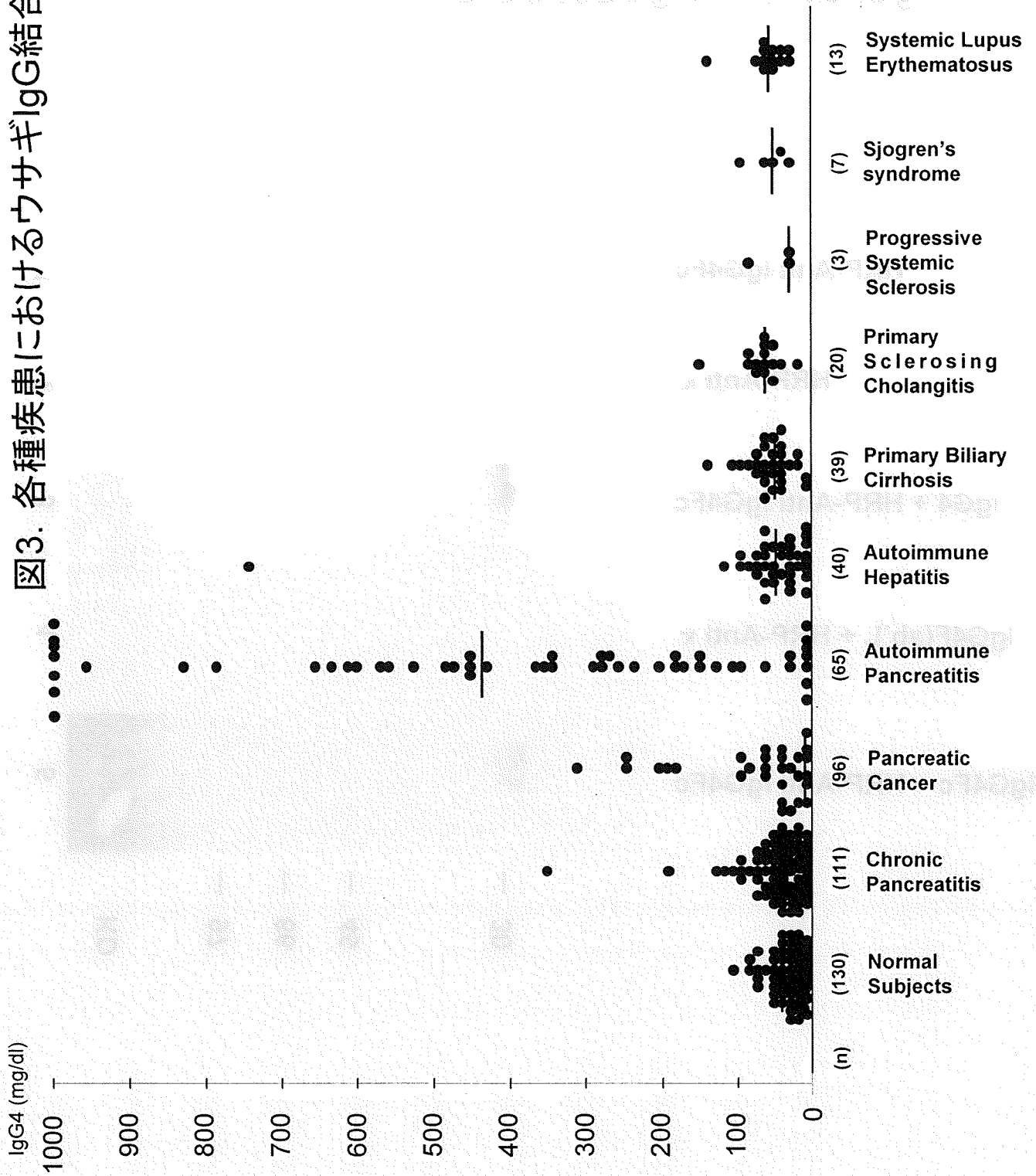


図3. 各種疾患におけるウサギIgG結合IgG4値



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(IgG4+MOLPS) の概念確立のための研究
分担研究報告書

IgG4 関連疾患におけるバイオマーカー探索

研究分担者 竹上 勉 金沢医科大学総合医学研究所 教授

研究要旨：病態の機構解明を目指し、DNA マイクロアレイによるトランスクリプトーム解析を行った。健常人および治療前後の患者における末梢血リンパ球より全 RNA をサンプルとして解析した。抽出された変動遺伝子群の機能をデータベース上で検索すると、免疫や炎症に関わる遺伝子が含まれており、これらの発現変動が疾患に関連することが予想された。今後はリアルタイム PCR による解析、プロテオミクスとの統合解析も取り入れて症例数を増やし、分子レベルでの発症機序解明や新規診断・治療法の開発を目指す。

共同研究者

石垣靖人

所属

金沢医科大学総合医学研究所

A. 研究目的

疾患の発症機構解明や病態解析には網羅的な遺伝子解析が有効であることは様々な疾患で明らかにされてきた(参考文献参照)。本研究では IgG4+MOLPS 患者における発症や病態の機構解明を目指し、患者および健常人末梢血リンパ球におけるトランスクリプトーム解析を行った。

B. 研究方法

健常人および患者の治療前後における末梢血リンパ球より全 RNA をサンプルとして抽出した。DNA マイクロアレイ解析のプラットフォームとしては、Affymetrix 社 Human Gene 1.0 ST アレイを利用し、GeneChip WT expression kit および GeneChip terminal labeling and control kit により調製した標識サンプルをハイブリダイズさせた。

解析ソフトウェアとしては Agilent 社 GeneSpring version 11.0 を利用し、遺伝子パスウェイデータベースには Ingenuity Pathways Analysis (IPA) を用いた。

(倫理面への配慮)

研究班における取り決めに従って倫理面に配慮した上で解析を行った。

C. 研究結果

患者および健常人の発現パターンを Principle component analysis により 3 次元に展開させると、異なる位置に分布することが明らかになった。治療前後において Fold change あるいは K-means クラスタリングを利用して変動した遺伝子を抽出するとともに、統計検定と Fold change を指標として病態にかかわらず患者で変動している遺伝子群を抽出した。

このようにして得られた変動遺伝子群の機能を検索すると、免疫や炎症に関わる遺伝子ファミリーが含まれており発症や病態との関わりが予想される。現在、症例数を増やすとともにリアルタイム PCR によるバリデーションを進めている。

D. 考察

リンパ球におけるトランスクリプトームは明らかに病態を遺伝子レベルで反映するものであった。今後はプロテオミクス解析とのデータの統合を進めるとともに、治療効果の判定に利用できるような遺伝子群の同定を進めていく必要があると考えられる。

E. 結論

末梢血リンパ球におけるトランスクリプトーム解析を行い、IgG4 疾患関連遺伝子のスクリーニングに成功した。

F. 参考文献

1. Perez *et al.*, Gene expression and chromosomal location for susceptibility to

Sjogren' s syndrome.

J. Autoimmun. 33:99-108(2009)

G. 健康危険情報

該当なし

H. 研究発表

1. 論文発表 (国内)

1. 島崎猛夫, 石垣靖人, 源利成, 元雄良治 ; 膵癌治療への分子標的薬への応用. 膵臓, (in press)

1. 論文発表 (海外)

1. Nukuzuma S, Nakamichi K, Nukuzuma C, Takegami T: Inhibitory effect of serotonin antagonists on JC virus propagation in acarrier culture of human neuroblastoma cells. *Microbiolo Immunol* 53: 496-501, 2009
2. Nukuzuma S, Kameoka M, Sugiura S, Nakamichi K, Nukuzuma C, Miyoshi I, Takegami T: Archetype JC virus efficiently propagates in kidney-derived cells stable expressing HIV-1 Tat. *Microbiolo Immunol* 53: 621-628, 2009
3. Kiba T, Kintaka Y, Suzuki Y, Ishizuka N, Ishigaki Y, Inoue S; Gene expression profiling in rat pancreas after VMH lesioning. *Pancreas*, (in press)
4. Kiba T, Kintaka Y, Suzuki N, Ishizuka N, Ishigaki Y, Inoue S; VMH lesions downregulate the expression of Per2 gene in the pancreas in the rat. *Neurosci. Lett.*, (in press)
5. Miyashita K, Nakada M, Shakoori A, Ishigaki Y, Shimasaki T, Motoo Y, Kawakami K, Minamoto T; An Emerging Strategy for Cancer Treatment Targeting Aberrant Glycogen Synthase Kinase 3 β . *Anticancer agents in Med Chem*, 9:1114-1122 (2009)
6. Takata T, Hasegawa T, Tatsuno T, Date J, Ishigaki Y, Nakamura Y, Tomosugi N, Takano F, Ohta T: Isolation of

N-acetylneuraminic acid and N-glycolylneuraminic acid from *Pleurocybella porrigens*. *J Health Sci*, 55 : 373-379 (2009)

7. Kiba T, Kintaka Y, Suzuki Y, Nakata E, Ishigaki Y, Inoue S: Ventromedial hypothalamic lesions change the expression of neuron-related genes and immune-related genes in rat liver. *Neurosci Lett*, 455:14-16 (2009)
8. Kiba T, Kintaka Y, Suzuki Y, Nakata E, Ishigaki Y, Inoue S: Gene expression profiling in rat liver after VMH lesioning. *Exp Biol Med*, 234 : 758-763 (2009)

2. 学会発表

1. Ishigaki Y, Kurihara T, Izumi S: Visualization of the mRNA structure in human cells by immuno-electron microscopy, 6th International symposium on electron microscopy in medicine and biology 2009 (神戸, 2009.09)
2. Shimasaki T, Ishigaki Y, Nakaya N, Tomosugi N, Tanaka T, Mai W, Kawakami K, Minamoto T, Motoo Y: Therapeutic effect of gemcitabine plus GSK3 β inhibitor on pancreatic cancer: basic analysis for future clinical trial, The International Pancreatic Research Forum 2009 (東京, 2009.03)
3. Takegami T, Murakami M, Sato K, Ota T, Ishigaki Y: Isolation of Japanese encephalitis virus (JEV) in Ishikawa, Japan and analysis of gene expression in JEV-infected cells by microarray, 43rd Joint Working Conference on Viral Diseases, US-Japan Cooperative Medical Science Program, Philadelphia (Philadelphia, 2009.07)
4. 石垣靖人: 基礎生物学研究所 大型スペクトログラフ: 生物学・医学への貢献と今後の展望, 第21回日本レーザー治療学会 (神戸, 2009.07) *日本レーザー治療学会誌* 8:15-18(2009)
5. 島崎猛夫, 石垣靖人, 夏 啓勝, 中谷直喜, 友杉直久, 田中卓二, 川上和之, 源 利成, 元雄良治: GSK3 β 阻害剤と塩酸ゲムシタピンの

- 併用による膵癌の新規治療戦略と分子基盤、第40回日本膵臓学会大会(東京, 2009. 07), 膵臓, 24 (3) : 290, 2009.
6. 島崎猛夫, 石垣靖人, 高田尊信, 北野綾子, 夏 啓勝, 友杉直久, 川上和之, 源 利成, 元雄良治: GSK3 β 阻害による抗がん剤誘導性上皮間葉移行 (EMT) の制御に基づく新規膵癌治療ストラテジー, 第20回日本消化器癌発生学会総会(広島, 2009. 11), 第20回日本消化器癌発生学会総会プログラム・抄録集, 79.
 7. 石垣靖人, 中川秀昭, 竹上 勉, 友杉直久, 後藤眞: 早期老化症候群の網羅的遺伝子発現解析, 日本薬学会第129年会(京都, 2009. 03)
 8. 島崎猛夫, 石垣靖人, 中谷直喜, 友杉直久, 麦 威, 川上和之, 源利成, 元雄良治: 膵癌に対する塩酸ゲムシタピンとGSK3 β 阻害剤併用の抗腫瘍効果とマイクロアレイ及びマイクロRNAによる解析, 第7回日本臨床腫瘍学会学術集会(名古屋, 2009. 03), 第7回日本臨床腫瘍学会学術集会プログラム・抄録集, 238.
 9. 村上 学, 及川陽三郎, 太田隆英, 石垣靖人, 竹上 勉: 石川県での分離 JEV (Ishikawa-K05) の細胞と実験動物での毒性, 第44回日本脳炎ウイルス生態学研究会(小樽, 2009. 06)
 10. Shimasaki T, Ishigaki Y, Xia Q, Takata T, Kitano A, Nakajima H, Tomosugi N, Kawakami K, Minamoto T, Motoo Y: Chemotherapy-induced changes in morphology and invasion ability of human pancreatic cancer cells., 第68回日本癌学会学術総会(横浜, 2009. 10)
 11. 村上 学, 及川陽三郎, 上村 清, 竹上 勉: 石川県内の水田近辺で行ったCDC型トラップによる蚊の採集結果, 第16回トガ・フラビ・ペスチウイルス研究会, 東京(2009, 10)
 12. 竹上 勉, 村上 学: フラビウイルス感染における宿主応答とウイルス病原性との関わり, 第57回日本ウイルス学会, 東京(2009, 10)
 13. 村上 学, 竹上 勉: Ishikawa-K05 (2005年石川県分離日本脳炎ウイルス) 感染時の細胞毒性と細胞応答, 第57回日本ウイルス学会, 東京(2009, 10)
 14. 奴久妻聡一, 亀岡正典, 杉浦重樹, 中道一生, 奴久妻智代子, 三好勇夫, 竹上 勉: HIV-1 Tat による Archetype JC ウイルスの増殖促進, 第57回日本ウイルス学会, 東京(2009, 10)
 15. 蔡傑, 石垣靖人, 太田隆英, 村上 学, 竹上 勉: HCV 蛋白 NS3 は宿主遺伝子の安定性に影響しうる, 第32回日本分子生物学会(横浜, 2009. 12)
 16. 石垣靖人: ヒト細胞における mRNA-タンパク質複合体の解析, 生物学領域の最新電子顕微鏡セミナー(石川郡, 2009. 11)
 17. 石垣靖人, 中川秀昭, 竹上 勉, 友杉直久, 後藤 眞: Werner 症候群におけるトランスクリプトーム解析, 第30回北陸臨床遺伝研究会(金沢, 2009. 11)
 18. 石垣靖人, 中村有香, 趙霞, 高田尊信, 尾崎守, 村上 学, 中川秀昭, 竹上 勉, 友杉直久: ナンセンス変異依存 mRNA 分解因子の解析, 金沢医科大学第45回学術集会(内灘, 2009. 07)
 19. 石垣靖人, 中村有香, 中川秀昭, 竹上勉, 友杉直久, 後藤眞: Werner 症候群における発現プロファイル解析, ヘリカーゼ研究会(東京, 2009. 08)
 20. 友杉直久, 高田尊信, 土田秀行, 石垣靖人, 竹上勉: IgG4 関連疾患におけるバイオマーカー探索, IgG4 セカンドミーティング(金沢, 2010. 02)

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

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

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

研究分担者 正木 康史 金沢医科大学血液免疫制御学 准教授

研究要旨：IgG4⁺MOLPS（IgG4 関連多臓器リンパ増殖症候群）は今世紀に入り本邦より発信された疾患概念であり、その診断基準や治療指針などがまだ決まっていない。それらを確立する目的で、多施設共同の前方視研究を立ち上げ、多数の施設において倫理委員会承認を得て、既に多くの症例登録を得ている。そこから得られたサンプルを用いて、プロテオミクス、トランスクリプトーム解析が進行しており、診断や予後予測に役立つ新たなバイオマーカーを探索している。

A. 研究目的

1. IgG4⁺MOLPS (IgG4 関連多臓器リンパ増殖症候群)の診断基準を確立する。
2. IgG4⁺MOLPS の診断および治療効果の指標に有用な血清学的、遺伝子学的、組織学的マーカーを探索する。
3. IgG4⁺MOLPS の治療指針を確立する。

B. 研究方法

多施設共同の前方視研究を行う。

1. 診断研究 IgG4⁺MOLPS (IgG4 関連多臓器リンパ増殖症候群)、Castleman 病その他の多クローン性高γグロブリン血症の鑑別診断のための多施設共同前方視的臨床研究
2. 治療研究：IgG4⁺MOLPS (IgG4 関連多臓器リンパ増殖症候群) のステロイド治療指針を決定するための第 II 相多施設共同前方視的治療研究
(倫理面への配慮)

上記のいずれの試験も、十分な説明の上、文書で同意の得られた症例を登録する。各施設の倫理委員会で承認を得て行う。

C. 研究結果

上記の前方視的臨床研究につき既に当院を含め 14 施設の承認を得ており、症例登録も 34 例得ている。
(更に多くの施設が倫理委員会審議中)。

基礎的研究として、IgG4⁺MOLPS 典型例の血清蛋白を用いたプロテオミクス解析、末梢血リンパ球由来の DNA マイクロアレイ解析が進行中であり、幾つか

の興味深い新規のタンパクおよび遺伝子が同定されつつあり、更に詳細に検討を続けている。

治療前の血清には、IgG1, IgG4, Igλ, Igκ の増加や α1-antitrypsin, Apolipoprotein-L1, Complement C4, C1q, Serum amyloid A protein precursor など炎症性因子の増加がみられた。

末梢血リンパ球のトランスクリプトーム解析および血清のプロテオミクス解析ともに、IgG4 関連疾患の治療前には、健常人および治療後とは大きく異なる発現パターンを呈することが判明した。その多くは炎症性因子であるが、IgG4 関連疾患バイオマーカーは不明である。症例数を増やすとともに、トランスクリプトーム解析ではリアルタイム PCR によるバリデーションを進める。

D. 考察

今回得られたマーカーの多くは炎症性因子であるが、IgG4 関連疾患バイオマーカーは不明である。症例数を増やすとともに、トランスクリプトーム解析ではリアルタイム PCR によるバリデーションを進める。

1. 達成度について

臨床試験は順調に倫理委員会承認施設数および登録症例数が増えてきている。それに伴い、臨床検体は蓄積され、解析が進められている。

2. 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

IgG4⁺MOLPS という新たな概念が生まれるまで、本疾患は様々な既知の疾患として誤った診断及び治療

を受けていた可能性がある。例えば、膵臓病変は膵臓癌として拡大手術を受けたり、リンパ節病変は悪性リンパ腫として抗がん剤治療を受けていた可能性がある。また涙腺・唾液腺病変はシェーグレン症候群として無治療経過観察されていた可能性がある。本疾患はステロイド治療で劇的な改善が認められるため、適切な診断と治療指針の確立が重要である。

また本疾患は 21 世紀に入り本邦より発信された概念であり、国際的な認知度が急速に高まってきている。

E. 結論

IgG4⁺MOLPS (IgG4 関連多臓器リンパ増殖症候群) の診断基準および治療指針を確立する事は重要であり、現在進行中の多施設共同前方視臨床研究により目的が達成される。国際的にも急速に認知度が高まってきている疾患概念であり、本邦から適切な指針を発信する必要がある。

F. 参考文献

下記発表論文参照

G. 健康危険情報

該当なし

H. 研究発表

1. 論文発表 (国内)

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—。臨床免疫学会誌。2009;32(6):478-83
2. 正木 康史、梅原久範、他. IgG4 関連多臓器リンパ増殖症候群(IgG4⁺MOLPS)の 114 例の臨床病理学的検討。中部リウマチ学会誌 2010 (in press).
3. 正木康史、ほか. 北陸支部教育セミナーまとめ—全身病としての IgG4 関連疾患. 日本内科学会雑誌. 2009, 98, 187-194.
4. 正木康史、梅原久範. IgG4 とリウマチ性疾患. リウマチ科. 2007. 38, 404-408.
5. 正木康史. IgG4 関連自己免疫疾患—AMOLPS /Mikulicz 病を中心に—. リウマチ科. 2006. 36, 504-509.
6. 萱井 進、正木康史. 唾液腺疾患 - その診断と治療 -シェーグレン症候群とミクリッツ病. ENTONI 2006. 69, 24-31
7. 正木康史. シェーグレン研究会における IgG4 関連疾患研究の経緯. IgG4 モノグラフ pp41-47,

前田書店, 2010 年

1. 論文発表 (海外)

1. Masaki Y, et al. Proposal for a new clinical entity, IgG4-positive multi-organ lymphoproliferative syndrome: Analysis of 64 cases of IgG4-related disorders. Ann Rheum Dis 2009;68:1310-1315; originally published online 13 Aug 2008; doi:10.1136/ard.2008.089169
2. Masaki Y, Umehara H. Reply to Dr.Chiba's Selected Summaries entitled "Are IgG4-positive multiorgan lymphoproliferative syndrome (IgG4+MOLPS) and autoimmune pancreatitis (AIP) different manifestations of a common clinicopathological entity?" Gastroenterol 2010, (in press)
3. Sato Y, Masaki Y, et el. IgG4-related sclerosing disease: special reference to autoimmune pancreatitis, lymph nodal lesion and lymphomagenesis of the ocular adnexa. Pathol Int 2010 (in press)
4. Masaki Y, Sugai S, Umehara H. IgG4-related diseases including so-called Mikulicz's disease and sclerosing pancreatitis: advancing diagnostic insights. J Rheumatol 2010 (in press)
5. Masaki Y, Sugai S, Umehara H. IgG4-related diseases (IgG4+MOLPS) - diagnostic problems and diagnostic criteria. Curr Immunol Rev 2010 (in press)
6. Yasuharu S, Kenji Notohara, Masaru K, Katsuyoshi T, Yasuharu M, Tadashi Y. IgG4-related diseases: Historical overview and pathology of hematological disorders. Pathology international.2010(in press)

2. 学会発表 (国内)

1. 正木康史、他. 共同研究を推進するための IgG4+MOLPS (IgG4 関連多臓器リンパ増殖症候群) 診断基準 (案) の提案. IgG4 研究会 2009 年 3 月 7 日
2. 正木康史、他. 107 例の IgG4+MOLPS に対する臨床病理学的検討と IgG4 関連 Mikulicz 病診断基準. 日本リウマチ学会 2009 年 4 月 21 日
3. 正木康史、他. IgG4 関連多臓器リンパ増殖症候

群(IgG4+ Multi-Organ Lympho-Proliferative Syndrome; IgG4+MOLPS) 103 例の臨床病理学的検討. 日本リンパ網内系学会. 2009 年 7 月 10 日

4. 正木康史, 他. IgG4 関連多臓器リンパ増殖症候群 (IgG4+MOLPS) の 114 例の臨床病理学的検討. 日本シェーグレン症候群学会. 2009 年 9 月 3 日
5. 正木康史, 他. IgG4 関連多臓器リンパ増殖症候群 (IgG4+MOLPS) の 114 例の臨床病理学的検討. 中部リウマチ学会. 2009 年 9 月 5 日
6. 正木康史. IgG4 関連多臓器リンパ増殖症候群 (IgG4+MOLPS) の診断と治療. 日本内科学会北陸地方会第 48 回生涯教育講演会. 2009 年 9 月 6 日
7. 正木康史, 他. IgG4 関連多臓器リンパ増殖症候群 (IgG4+MOLPS) の 114 例の臨床病理学的検討と診断基準 (案) の作成. 日本血液学会. 2009 年 10 月 25 日

2. 学会発表 (海外)

1. Masaki Y, Umehara H, et al.
on behalf of MOLPS/Mikulicz's disease Society of Japan. Proposal for a new clinical entity, IgG4-positive multi-organ lymphoproliferative syndrome: Analysis of 64 cases of IgG4-related lymphoproliferative disorders. 10th International conference of malignant lymphoma. Lugano, Swiss. 2008 年 6 月 6 日.
2. Masaki Y, Umehara H, et al.
Clinico-pathological Analysis of 114 Cases of IgG4+MOLPS (IgG4+ Multi-Organ LymphoProliferative Syndrome). 10th International Sjogren's syndrome symposium. Brest, France. 2009 年 10 月 1 日.

I. 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

IV. 協力研究報告

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) の確立のための研究
協力研究報告書

ミクリッツ病患者涙液のプロテオーム検索

研究協力者 北川 和子 金沢医科大学感覚機能病態学 教授

研究要旨：ミクリッツ病は IgG4 関連の涙腺炎症であり、炎症や涙腺機能異常が涙液の組成に反映することが推測される。質量分析装置を用いて涙液内タンパク質プロファイルを検討したところ、ミクリッツ病では、正常と異なるプロファイルが得られ、治療により改善することが判明した。

共同研究者

友杉 直久

所属

金沢医科大学 総合医学研究所
先進医療研究部門

涙液プロテオミクスにより、ミクリッツ病はシェーグレン症候群とは異なる病態を呈する疾患であることが示された。また、ステロイド治療によりその変動がみられたことより、治療指針としても有効である可能性が示唆された。

A. 研究目的

ミクリッツ病における涙腺の炎症が涙液内タンパク質の組成に反映されることが推測される。涙液は微量であるため試料となりにくいが、微小サンプルの解析に有用な mass spectrometry を用いて検討する。

B. 研究方法

シルマー試験紙を使用して採取した涙液をバッファーに溶解。その後プロテインチップアレイ (CM-10) に結合させ、mass spectrometry (SELDI-TOF-MS) により微量分析を行った。

(倫理面への配慮)

インフォームドコンセントを行い、同意を得た。

C. 研究結果

涙液採取は治療開始時と治療開始後の2時点で行った。ミクリッツ病の涙液プロテオームパターンは、筆者らがこれまで解析してきたシェーグレン症候群や、正常者とも異なるものであり、ステロイドによる治療により、その発現タンパク質に変動がみられた。

D. 考察

E. 結論

涙液プロテオミクスはミクリッツ病の診断、治療効果の判定に有用な方法であることが示唆された。

F. 参考文献

0. Tomosugi N, Kitagawa K, et al. Diagnostic potential of tear proteomic patterns in Sjögren's syndrome. *J Proteome Res.* 2005, 4(3):820-5.

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

1. The 10th International Symposium on Sjögren's Syndrome Brest, France, October 1-3, 2009
2. Diagnostic Potential of Tear and Serum Proteomic Patterns in Mikulicz's Disease. Kazuko Kitagawa, et al.

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

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業

IgG4 関連全身疾患の病態解明と疾患概念確立のための臨床研究
協力研究報告書

IgG4 関連疾患の臨床像

研究協力者 折口智樹 長崎大学大学院医歯薬学総合研究保健学専攻 教授

研究要旨：IgG4 関連疾患は、多彩な臓器病変を呈し、IgG 高値、補体低下例において組織障害が強かった。

共同研究者

江口勝美、川上 純、中村英樹、玉井慎美、有馬和彦、岩本直樹、川尻真也、古賀智裕

所属

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科
医療科学専攻展開医療講座
リウマチ免疫病態制御学

IgG4 関連疾患は、多彩な臓器病変を呈し、IgG 高値、補体低下例において組織障害が強かった。

F. 参考文献

該当なし

G. 健康危険情報

該当なし

A. 研究目的

IgG4 関連疾患の臨床像を明らかにする。

B. 研究方法

長崎大学病院リウマチ・膠原病内科で診療した IgG4 関連疾患 5 症例の臨床像について検討した。
(倫理面への配慮)

長崎大学ヒトゲノム・遺伝子解析研究ならびに長崎大学病院臨床研究の倫理委員会の承認を得ている。

C. 研究結果

IgG4 関連疾患 5 症例いずれにおいても IgG4 高値 (135 mg/day 以上 ; 平均 948 mg/dl) を認め、多彩な臓器病変を呈した。すべての症例で抗 SS-A、SS-B 抗体は陰性であった。

D. 考察

病理学的に腺組織の破壊が強く、IgG 著明高値 (5000mg/dl 以上) を呈した症例において補体低下がみられ、組織障害との関連が示唆された。

E. 結論

H. 研究発表

1. 論文発表

該当なし

2. 学会発表

1. 田口正剛, 川尻真也, 折口智樹, 岡田寛丈, 古賀智裕, 喜多潤子, 岩本直樹, 玉井慎美, 有馬和彦, 蒲池 誠, 山崎聡士, 中村英樹, 井田弘明, 川上 純, 江口勝美、当科において経験した IgG4 関連疾患の 5 症例、第 37 回 日本臨床免疫学会総会、東京、2009.11.13-15

I. 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
協力研究報告書

IgG4 関連疾患と結核

研究協力者 川野 充弘 金沢大学附属病院リウマチ・膠原病内科 講師

研究要旨: IgG4 関連疾患患者では, 結核菌に対する免疫反応が更新している患者群が一部に存在し, これらの患者では結核菌の特異抗原である CFP-10 や ESAT-6 に対して) Th2 優位の免疫反応を起こす。

共同研究者

水島伊知郎, 覚知泰志

所属

金沢大学附属病院 リウマチ・膠原病
内科

血を結核関連抗原である ESAT-6, CFP-10 で刺激すると IFN- γ のみならず Th2, Treg サイトカインである IL-10, IL-4 の産生も mRNA レベルで誘導される傾向にあることが判明した。

D. 考察

以前より, IgG4 関連疾患であるミクリッツ病に類似の唾液腺・涙腺腫脹が結核患者でもおこることが知られている。今回の検討結果から, 結核感染も血中の IgG4 濃度を上げる可能性が示唆され, 結核菌に対する Th2 優位の異常な免疫反応の継続が一部の IgG4 関連疾患の原因となっている可能性が示唆された。

E. 結論

IgG4 関連疾患患者の一部には, 過去の結核感染に対する免疫反応が継続している症例が存在し, IgG4 関連疾患の原因となっている可能性がある。

F. 参考文献

該当なし

G. 健康危険情報

該当なし

H. 研究発表

1. 論文発表 (海外)

1. Kawano M, Yamada K, Kakuchi Y, Ito K, Hamano R, Fujii H, Inoue R, Matsumura

A. 研究目的

IgG4 関連疾患の誘因の一つとして, 結核の潜在感染が IgG4 発症に関連しているかどうかを検討した。

B. 研究方法

IgG4 関連疾患 16 例において Quantiferon による検討を行い, 臨床所見や検査データ, 結核既往の有無, 結核接触歴の有無等と比較検討した。

〈倫理面への配慮〉

金沢大学の倫理委員会の承認を得ており, インフォームドコンセントを行い, 同意を得た上で解析を行った。

C. 研究結果

16 例中 7 例が Quantiferon 陽性であること (対照群のシェーグレン症候群 21 例は全て陰性), 結核感染患者 12 例中 2 例において血中 IgG4 濃度が 200 以上であること, Quantiferon 陽性の 7 例は陰性 9 例と比較して過去の結核感染と関係があり血中の IgE 濃度は陰性群に比し有意に低いことを明らかにした。更に, 陽性患者においては末梢

M, Tahira M, Zen Y, Yachie A, Nakashima A, Yamagishi M. A case of immunoglobulin G4-related chronic sclerosing sialadenitis and dacryoadenitis associated with tuberculosis. *Mod Rheumatol*. 2009;19(1):87-90

1. 論文発表 (国内)

1. 川野充弘. IgG4 関連疾患と結核. 川茂幸, 川野充弘. IgG4 関連疾患への誘い. 金沢. 前田書店. 2010.

2. 学会発表 (海外)

1. Fae Kim, Yasushi Kakudhi, Kazunori Yamada, Kiyooki Ito, Rika Kawamura, Ichiro Mizushima, Takashi Kato, Masami Masuhiro, Mitsuhiro Kawano, Masakazu Yamagishi. Clonal relationship between infiltrating and circulating immunoglobulin G4(IgG4)-positive plasma cells or lymphocytes in IgG4-related disease. 10th International symposium on Sjögren's syndrome. Brest France. 2009. 10.

2. 学会発表 (国内)

1. 川野充弘, 水島伊知郎, 山田和徳, 覚知泰志, 佐伯敬子, 西堀武明, 山口裕: IgG4 関連疾患と結核: 第 18 回日本シェーグレン症候群学会. 福岡. 2009. 9.
2. 川野充弘, 覚知泰志, 山田和徳, 鈴木康倫, 谷悠紀子, 水島伊知郎, 藤井博, 松村正巳, 金華恵, 山岸正和: IgG4 関連疾患患者における QuantiFERON TB-2G の検討: 第 53 回日本リウマチ学会総会・学術集会. 東京. 2009. 4.
3. 覚知泰志, 金華恵, 鈴木康倫, 谷悠紀子, 水島伊知郎, 藤井博, 松村正巳, 川野充弘, 山岸正和: IgG4 関連疾患における臓器間, 症例間の IgG4 産生共通クローンの検討: 第 18 回日本シェーグレン

ン症候群学会, 福岡, 2009. 9.

4. 覚知泰志, 金華恵, 鈴木康倫, 谷悠紀子, 水島伊知郎, 藤井博, 松村正巳, 川野充弘, 山岸正和: IgG4 陽性形質細胞浸潤を伴った皮下腫瘍を認めた IgG4 関連疾患の 1 例: 第 53 回日本リウマチ学会総会・学術集会. 東京. 2009. 4.

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

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
協力研究報告書

IgG4 関連疾患における臓器間, 症例間の IgG4 産生共通クローンの検討

研究協力者 川野 充弘 金沢大学附属病院リウマチ・膠原病内科 講師

研究要旨: IgG4 関連疾患患者では, 同一患者の臓器間や異なる患者間に同一もしくは非常に類似した CDR3 をもつ IgG4 が存在することが判明した。従って, 増加している IgG4 の一部は微生物抗原等の何らかの共通抗原を認識している可能性が示唆された。

共同研究者

水島伊知郎, 覚知泰志

所属

金沢大学附属病院リウマチ・膠原病内科

A. 研究目的

IgG4 関連疾患で増加している IgG4 のうち, 臓器間や末梢血・臓器間で共通の抗原を認識している可能性のある IgG4 抗体が存在するかどうかを検討した。

B. 研究方法

IgG4 関連疾患 3 症例の末梢血, 唾液腺, 肺の IgG4 産生細胞のクローンの共通性を凍結標本より抽出した mRNA から cDNA を作成してシーケンスすることにより解析した。

〈倫理面への配慮〉

インフォームドコンセントを行い, 同意を得た上で解析を行った。

C. 研究結果

局所における IgG4 産生細胞の大多数はポリクローナルであること, 一部に軽度のクローン集積があることを明らかにした。加えて, 同一症例内では臓器間・臓器と末梢血間に CDR3 領域の完全に一致するクローンを数クローン検出し, 更には症例間でも肺と唾液腺の間や, 唾液腺と末梢血の間に CDR3 領域の一致する共通クローンを検出した。

D. 考察

以前に我々は, 涙腺と末梢血間で共通の CDR3 を持つ IgG4 2 組を見だし, IgG4 クローンが末梢血と組

織間を移動している可能性を報告した。今回の我々の結果は, 臓器間のみならず, 患者間でも極めて類似した IgG4 が存在することを示しており, IgG4 関連疾患において増加している IgG4 は, 何らかの共通抗原を認識している可能性がある。

E. 結論

従って感染性微生物等の何らかの共通抗原により IgG4 の免疫反応が誘導されている可能性が示唆された。

F. 参考文献

該当なし

G. 健康危険情報

該当なし

H. 研究発表

1. 論文発表 (海外)

1. Kawano M, Yamada K, Kakuchi Y, Ito K, Hamano R, Fujii H, Inoue R, Matsumura M, Tahira M, Zen Y, Yachie A, Nakashima A, Yamagishi M. A case of immunoglobulin G4-related chronic sclerosing sialadenitis and dacryoadenitis associated with tuberculosis. *Mod Rheumatol.* 2009;19(1):87-90

1. 論文発表 (国内)

1. 川野充弘. IgG4 関連疾患と結核. 川茂幸, 川野充弘. IgG4 関連疾患への誘い. 金沢. 前田書店. 2010.

2. 学会発表 (海外)

1. Fae Kim, Yasushi Kakuchi, Kazunori Yamada, Kiyoaki Ito, Rika Kawamura, Ichiro Mizushima, Takashi Kato, Masami Masuhiro, Mitsuhiro Kawano, Masakazu Yamagishi. Clonal relationship between infiltrating and circulating immunoglobulin G4(IgG4)-positive plasma cells or lymphocytes in IgG4-related disease. 10th International symposium on Sjögren's syndrome. Brest France. 2009. 10.

2. 学会発表 (国内)

1. 川野充弘, 水島伊知郎, 山田和徳, 覚知泰志, 佐伯敬子, 西堀武明, 山口裕: IgG4 関連疾患と結核: 第 18 回日本シェーグレン症候群学会. 福岡. 2009. 9.
2. 川野充弘, 覚知泰志, 山田和徳, 鈴木康倫, 谷悠紀子, 水島伊知郎, 藤井博, 松村正巳, 金華恵, 山岸正和: IgG4 関連疾患患者における QuantiFERON TB-2G の検討: 第 53 回日本リウマチ学会総会・学術集会. 東京. 2009. 4.
3. 覚知泰志, 金華恵, 鈴木康倫, 谷悠紀子, 水島伊知郎, 藤井博, 松村正巳, 川野充弘, 山岸正和: IgG4 関連疾患における臓器間, 症例間の IgG4 産生共通クローンの検討: 第 18 回日本シェーグレン症候群学会, 福岡, 2009. 9.
4. 覚知泰志, 金華恵, 鈴木康倫, 谷悠紀子, 水島伊知郎, 藤井博, 松村正巳, 川野充弘, 山岸正和: IgG4 陽性形質細胞浸潤を伴った皮下腫瘍を認めた IgG4 関連疾患の 1 例: 第 53 回日本リウマチ学会総会・学術集会. 東京. 2009. 4.

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

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業
IgG4 関連全身疾患の病態解明と疾患概念確立のための臨床研究
協力研究報告書

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

研究協力者 高橋裕樹 札幌医科大学医学部内科学第一講座 准教授
山本元久 札幌医科大学医学部内科学第一講座 助教

研究要旨： ミクリッツ病症例の血漿を利用し、免疫沈降法およびプロテオミクス法によりミクリッツ病特異的なタンパク質を抽出した。また遺伝子チップを利用し、末梢血リンパ球の遺伝子発現を解析し、治療前に発現が亢進し、治療により変動を示した数種類の炎症および免疫関連遺伝子を同定した。

共同研究者
苗代康可
所属
札幌医科大学医学部内科学第一講座

A. 研究目的

近年、ミクリッツ病や自己免疫性膵炎といった IgG4 関連疾患がにわかに注目されている。これらの病態は全身性の疾患であり、その疾患概念の確立と診断方法および治療方針を示すことを目的とする。

B. 研究方法

ミクリッツ病の診断基準を満たした症例の臨床情報を事務局に集約し、その解析を実施する。また保存血清および組織学的な評価も同時に中央で行い、さらにはプロテオミクスおよび遺伝子解析を行う。

(倫理面への配慮)

札幌医科大学ゲノム審査委員会および IRB に申請し承認を得た (21-69、21-70)。

C. 研究結果

IgG4 関連ミクリッツ病 (日本シェーグレン症候群学会、2008 年) の診断基準を満たした 28 例の血漿を対象に、免疫沈降法にて免疫複合体を抽出した。酸により抗体抗原を解離させ、SELDI-TOF-MS 法にて 13.1kDa のタンパク質を抽出した。一方、3 名の治療前後の末梢血リンパ球を対象とし、発現している遺伝子を遺伝子チップで解析し、4 種類の遺伝子が治療

前に発現亢進を示し、治療後に低下していることが判明した。

D. 考察

ミクリッツ病では約 3 割に低補体血症、約半数に血中免疫複合体高値を呈することが判明し、何らかの免疫 (抗原抗体) 反応が病態に関与していることが示されたが、今回、それが別な方法でも証明された。今後、そのタンパク質を利用することにより、診断に応用できる可能性を有している。また遺伝子解析の結果から、今後の治療戦略に応用できるように検討を進めている。

E. 結論

ミクリッツ病症例の血漿を利用し、免疫複合体の構成に関わる 13.1kDa の蛋白の抽出に成功した。また DNA チップ解析により、疾患活動性に比例した 4 種類の遺伝子を同定した。

F. 参考文献

苗代康可, 他. 血漿のプロテオミクス解析. 日本臨床免疫学会誌 2007; 30: 145-150.

G. 健康危険情報

該当なし

H. 研究発表

1. 論文発表

1. 山本元久, 他. 全身性 IgG4 関連疾患. 検査と技術. 2009; 37: 610-616.
2. Yamamoto M, et al. The analysis of interleukin-6 in the patients with systemic IgG4-related plasmacytic syndrome (SIPS) - Expansion of SIPS to the territory of Castelman's disease. Rheumatology (Oxford). 2009; 48: 860-862.
3. Takano K, et al. A case of reversible hyposmia associated with Mikulicz's disease. Otolaryngol Head Neck Surg. 2009; 141: 430-431.
3. Naishiro Y, et al. Molecular based analysis of Mikulicz's disease. The 10th International Symposium on Sjogren's syndrome. 2009. 10, Brest, France.

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

2. 学会発表 (国内)

1. 山本元久, 他. IgG4 関連ミクリッツ病におけるアレルギーおよび関連遺伝子の発現解析. 第 18 回日本シェーグレン症候群学会. 2009.9, 福岡.
2. 苗代康可, 他. IgG4 関連ミクリッツ病の分子生物学的解析およびシェーグレン症候群との比較. 第 18 回日本シェーグレン症候群学会. 2009.9, 福岡.
3. 山本元久, 他. 当科で経験した systemic IgG4-related plasmacytic syndrome (SIPS)55 例の臨床的特徴の解析. 第 59 回日本アレルギー学会秋季学術大会. 2009.10, 秋田.
4. 山本元久, 他. ステロイド治療が及ぼす IgG4 関連ミクリッツ病の唾液腺分泌能における長期的予後に関する検討. 第 37 回日本臨床免疫学会総会. 2009.10, 東京.
5. 苗代康可, 他. IgG4 関連ミクリッツ病の分子生物学的解析およびシェーグレン症候群との比較. 第 37 回日本臨床免疫学会総会. 2009.10, 東京.

2. 学会発表 (海外)

1. Takahashi H, et al. Revival of Mikulicz's disease as a Systemic IgG4-related Disease. The 10th International Symposium on Sjogren's syndrome. 2009. 10, Brest, France.
2. Yamamoto M, et al. Serological and pathological analysis of 46 patients with Mikulicz's disease. The 10th International Symposium on Sjogren's syndrome. 2009. 10, Brest, France.

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
協力研究報告書

IgG4 関連疾患の呼吸器病変の解析

研究協力者 松井祥子 富山大学保健管理センター 准教授

研究要旨：呼吸器病変をもつ IgG4 関連多臓器リンパ増殖性疾患 (IgG4+MOLPS) について、臨床所見、画像所見、気管支鏡を含む検査所見等の臨床的検討を行い、呼吸器病変を有する症例の特徴を探る。

共同研究者

多喜博文、篠田晃一郎

所属

富山大学医学部第一内科

A. 研究目的

IgG4+MOLPS の呼吸器病変は多彩な病像を呈しており、肺癌やサルコイドーシス、気管支喘息などとの鑑別が困難である。表現型の多彩な病態の鑑別診断を非侵襲的に行うために、その臨床的特徴を探ることを目的とする。

B. 研究方法

富山大学附属病院通院中で高 γ グロブリン血症と胸部所見を呈する患者を対象に、症状・画像・検査所見を解析する。

(倫理面への配慮)

富山大学の倫理審査を経て、患者同意のもとに研究を遂行している。(臨 21-40、遺 21-4, 5)

C. 研究結果

IgG4+MOLPS 疾患の画像所見では、気管支病変から腫瘤性病変まで多彩な病像を呈していた。検査所見では、IgG4+MOLPS 症例において、呼吸器病変を有する症例は、呼吸器病変のない症例に比べて、多臓器にわたる病変があり、血清総蛋白、IgG、IgG4、IgE が有意に高値であることが判明した。また血清補体価は低い傾向にあった。

D. 考察

男性の高 IgG 血症、高 IgE 血症を呈する症例は、

IgG4+MOLPS を疑い全身的に精査を行う必要がある。またアレルギー歴がある症例が多いことから²⁾、アレルギー反応が本疾患の病態形成に関与している可能性があり、今後の検討が必要である。

E. 結論

IgG4+MOLPS においては、多臓器に病変を生じるような強い病勢の場合に、呼吸器病変も来すことが示唆された。

F. 参考文献

1. 松井 祥子 ; IgG4 関連疾患の肺病変日本胸部臨床 2008;67:378-386
2. Masaki Y., Dong L., Kurose N., Kitagawa K., Morikawa Y., Yamamoto M., Takahashi H., Shinomura Y., Imai K., Saeki T., Azumi A., Nakada S., Sugiyama E., Matsui S., Origuchi T., Nishiyama S., Nishimori I., Nojima T., Yamada K., Kawano M., Zen Y., Kaneko M., Miyazaki K., Tsubota K., Eguchi K., Tomoda K., Sawaki T., Kawanami T., Tanaka M., Fukushima T., Sugai S., Umehara H.
Proposal for a new clinicopathological entity, IgG4-positive multi-organ lymphoproliferative syndrome: analysis of 64 cases of IgG4-related disorders. Ann Rheum Dis. 68: 1310-1315, 2009

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

1. 松井祥子 : IgG4 関連肺疾患. Annual Review 呼吸器 2009 工藤翔二他編 128-135, 中外医学社, 東京, 2009
2. 松井祥子, 杉山英二, 多喜博文, 河岸由紀男, 三輪敏郎, 林龍二, 丸山宗治, 戸邊一之: ミクリッツ病と自己免疫性膵炎を合併し、IgG4 陽性形質細胞浸潤を伴った細気管支炎の1例. 日本呼吸器学会雑誌 47: 139-144, 2009.
3. 松井祥子 : 全身病としての IgG4 関連疾患; IgG4 関連疾患の肺病変についての検討. 日本内科学会雑誌 98: 902-903, 2009

2. 学会発表

1. 篠田晃一郎, 朴木博幸, 小川玲奈, 多喜博文, 松井祥子, 杉山英二, 戸邊一之: 多発性関節炎にて発症した IgG4-positive multi-organ lymphoproliferative syndrome の二例. 第53回日本リウマチ学会総会・学術集会, 2009, 4, 23-26, 東京
2. 篠田晃一郎, 松井祥子, 小川玲奈, 朴木博幸, 多喜博文, 杉山英二: 多発性関節炎にて発症した IgG4-positive multi-organ lymphoproliferative syndrome の二例. 第3回 IgG4 研究会, 2009, 3, 7, 舞子
3. Matsui S, Shinoda K, Taki H, Yamada T, Miwa T, Hayashi R, Tobe K, Fukuoka J, and Ishizawa S.: Pulmonary involvement of IgG4-positive multi-organ lymphoproliferative syndrome (IgG4+ MOLPS). 14th Congress of the APSR & 3rd Joint Congress of the APSR / ACCP. 2009, 11, 14-18, Seoul.
4. Matsui S, Shinoda K, Taki H, Tobe K, and Ishizawa S: Pulmonary involvement of IgG4-positive multi-organ lymphoproliferative syndrome (IgG4+ MOLPS). 10th International symposium on Sjögren's syndrome. 2009, 10, 1-3, Brest.

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

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
協力研究報告書

IgG4 関連疾患における腎実質病変

研究協力者 佐伯敬子 長岡赤十字病院 内科部長

研究要旨：IgG4 関連疾患に伴う腎実質病変の臨床病理像は自己免疫性膵炎と極めて類似していた。両者は共通の病態によって引き起こされていると考えられ、IgG4 関連全身疾患の存在を支持するものである。

共同研究者
西 慎一

所属
新潟大学医歯学総合病院
血液浄化療法部 准教授

IgG4+MOLPS という共通の病態により腎病変、膵病変（自己免疫性膵炎）が引き起こされていると考えられた。この結果は近年提唱された IgG4 関連全身疾患の概念^{2,3)}を支持するものである。

E. 結論

既存の腎病変の範疇とは異なる IgG4 関連疾患に伴う腎病変が存在する（IgG4 関連腎症）。

A. 研究目的

IgG4 関連多臓器リンパ増殖症候群(IgG4+MOLPS)に伴う腎実質病変の臨床病理学的特徴を明らかにする。

B. 研究方法

多施設共同の後方視研究。

各施設において IgG4+MOLPS に伴う腎実質病変と診断された症例を集積し、その臨床病理像を後方視的に検討する。

（倫理面への配慮）

個人情報の機密保持について十分配慮を行い、文書で同意の得られた症例を登録する。各施設の倫理委員会で承認を得て行う。

C. 研究結果

IgG4+MOLPS に伴う腎実質病変と診断した 23 例は、男性に多く、高 IgG、IgG4 血症、低補体、偏りのある病変分布が特徴的であった。病理学的には多数の IgG4 陽性形質細胞浸潤、渦を巻くような線維化を伴う間質性腎炎が主体であった。この臨床病理像は膵病変の有無にかかわらず均一で自己免疫性膵炎と極めて類似¹⁾するものであり、既存の腎疾患とは異なっていた。

D. 考察

F. 参考文献

1. Okazaki K, Chiba T. Autoimmune related pancreatitis. Gut 2002; 51: 1-4
2. Kamisawa T. IgG4-related sclerosing disease. World J Gastroenterol 2008; 14: 3948-3955
3. Masaki Y, et al. Proposal for a new clinical entity, IgG4-positive multi-organ lymphoproliferative syndrome: Analysis of 64 cases of IgG4-related disorders. Ann Rheum Dis 2009;68:1310-1315

G. 健康危険情報

該当なし

H. 研究発表

1. 論文、書籍

1. Saeki T, Imai N, Ito T, Yamazaki H, Nishi S. Membranous nephropathy associated with IgG4-related systemic disease and without autoimmune pancreatitis. Clin Nephrol 2009; 2: 173-178
2. Saeki T, Ito T, Yamazaki H, Imai N, Nishi S. Hypocomplementemia of unknown etiology: an opportunity to find cases of IgG4-positive multi-organ lymphoproliferative syndrome.