

Rheumatol Int 2009; 30: 99-103

3. 佐伯敬子、西慎一。IgG4 関連腎症。Nephrology Frontier、大阪市 メディカルレビュー社。2009; 8: 167-171
4. 佐伯敬子。IgG4 関連疾患。Medicina、東京都、医学書院。2009; 46: 2007-2010

2. 学会発表 (海外)

1. Saeki T, Nishi S, Imai N, Ito T, Yamazaki H, Narita I. Renal parenchymal lesions in IgG4-positive multi-organ lymphoproliferative syndrome (IgG4+MOLPS). 10th International Sjogren's syndrome symposium. Brest, France. 2009年10月1日.

2. 学会発表 (国内)

1. 佐伯敬子、伊藤朋之、山崎肇、西慎一。IgG4 関連疾患の臨床経過の検討。第53回日本リウマチ学会総会、東京都、2009年4月23日
2. 佐伯敬子、今井直史、伊藤朋之、山崎肇、本間則行、鈴木健介、斎藤亮彦、西慎一。IgG4 関連腎症の長期臨床経過。第52回日本腎臓学会総会、横浜市、2009年6月3日
3. 佐伯敬子、西慎一、今井直史、伊藤朋之、山崎肇、津畑豊、本間則行、高田琢磨、斎藤亮彦、上野光博、成田一衛。IgG4 関連腎症の臨床病理学的所見と予後。第18回日本シェーグレン症候群学会、福岡市、2009年9月3日

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

IgG4 関連疾患と鑑別を要するリンパ増殖性疾患の臨床病理学的検討

研究協力者 小島 勝 獨協医科大学形態病理学 准教授

研究要旨: IgG4 関連疾患の疾患概念を明確にするために IgG4 関連疾患類似病変の臨床病理学的解析を行った。肺の形質細胞肉芽腫, 橋本病, キャッスルマン病(形質細胞型)には IgG4 関連疾患に含まれる疾患と含まれない疾患があることが明らかになった。リンパ節外に発生する progressive transformation of germinal center はリンパ節のそれと異なり IgG4 関連疾患に含まれる可能性は低いことが明らかになった。既知の自己免疫疾患に伴うリンパ節の異型リンパ増殖疾患の臨床病理学的解析を行ったところ、臨床所見は異なるが病理組織像は IgG4 関連疾患と極めて類似していた。IgG4 関連疾患の治療についてはステロイドが有効と思われるので病理組織像が類似した疾患と本疾患との鑑別は臨床上有用と思われる。

A. 研究目的

IgG4 関連疾患の疾患概念を明確にするために IgG4 関連疾患類似病変の臨床病理学的解析を行う。IgG4 関連疾患と類似の病理組織像を呈する疾患を主として臨床所見の分析と免疫組織学的手法を用いて鑑別する。必要に応じて免疫グロブリンの遺伝子ならびに T 細胞受容体遺伝子の再構成を polymerase chain reaction (PCR) 法によって検索した。

B. 研究方法

生検材料のホルマリン固定パラフィン切片をもちいた免疫組織学的検討と PCR 法。

(倫理面への配慮)

生検検体の使用に当たってインホームドコンセントを得た。

C. D. 研究結果及び考察

1) 肺の形質細胞肉芽腫, 橋本病, キャッスルマン病(形質細胞型)には IgG4 関連疾患に含まれる疾患と含まれない疾患が含まれることが明らかになった(論文 1, 2, 学会発表 1)。

2) リンパ節外に発生する progressive transformation of germinal center (PTGC) はリンパ節のそれと異なり IgG4 関連疾患に含まれる可能性は低いことが明らかになった(論文 3, 学会発表 2)。

3) IgG4 関連疾患のリンパ節病変の重要な鑑別疾患である既知の自己免疫疾患に伴う異型リンパ増

殖疾患の臨床病理学的解析を行ったところ臨床所見は異なるが病理組織像は極めて類似していることが明らかになった(論文 4)。

評価

1) 達成度について

形質細胞の多クローン増殖を来たすさまざまな疾患において IgG4 関連疾患が存在することをごく一部明らかにできた。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

IgG4 関連疾患の治療についてはステロイドが有効と思われるので病理組織像が類似した疾患と本疾患との鑑別は臨床上有用と思われる。

3) 今後の展望について

丁寧な臨床病理学的検討により IgG4 関連疾患と類似疾患との鑑別は大部分が可能になると思われる。

4) 研究内容の効率性について

臨床所見の解析と、主として免疫染色による病理学的な解析は症例が集積されれば対費用効果は高い。

E. 結論

IgG4 関連疾患と類似疾患の鑑別は臨床的な対応の上からも重要である。

F. 参考文献

1. Zen Y, et al. IgG4-positive plasma cells

in inflammatory pseudotumor (plasma cell granuloma) of the lung. Hum Pathol 2005;36: 710-717.

2. Li Y, et al: Immunohistochemistry of IgG4 can help subclassify Hashimoto's autoimmune thyroiditis. Pathology International 2009;59:636-641.
3. Sato Y, et al. Systemic IgG4- related lymphadenopathy: a clinical and pathologic comparison to multicentric Castleman's disease. Mod Pathol 2009;22:589-599

G. 健康危険情報
該当なし

H. 研究発表

1. 論文発表

1. Kojima M, et al. Castleman's disease of the retroperineum. With special reference to IgG-4 related disorder. JCEH 2010;50 (in press).
2. Kojima M, et al. Presence of immunoglobulin heavy chain rearrangement in so-called "plasma cell granuloma of the lung". Pathol Res Pract 2010;206:83-87
3. Kojima M, et al. Progressive transformation of germinal center of the extranodal organs. A clinicopathologic, immunohistochemical and genotypic study of 14 cases. Pathol Res Pract doi:10.1016/j.prp.2009.12.001
4. Kojima M, et al. Atypical lymphoplasmacytic and immunoblastic proliferation of autoimmune disease. Clinicopathologic and immunohistoc
5. hemical study of 9 cases. JCEH 2010;50 (in press)

2. 学会発表

1. 廣川 満良, 小島 勝, 他. IgG4 関連疾患としての橋本病. 病理学的立場から. 第13回日本内分泌学会学術総会 シンポジウム1 繊維化を伴う甲状腺疾患の病態と免疫グロブリンのサブクラス 2009年10月23日(講演, 甲府市)
2. Kojima M, et al. Progressive transformation of germinal center of the extranodal site. A clinicopathologic, immunohistochemical and

genotypic study of 14 cases. The 10th Japanese-Korean Lymphoreticular Workshop 2009 2009年10月29日(講演 福島市)

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

自己免疫性膵炎の異時性膵外病変の検討

研究協力者 神澤 輝実 東京都立駒込病院内科 部長

研究要旨：自己免疫性膵炎 56 例の膵外病変の発症時期について検討した。自己免疫性膵炎 56 例中 25 例 (45%) に膵外病変を認め、血中 IgG4 値は膵外病変を有する例で明らかに高値であった ($p=0.0002$)。膵外病変は、同時性を 18 例 29 病変、異時性を 11 例 18 病変 (自己免疫性膵炎発症前 16 病変、発症後 2 病変) に認めた。14 例は、2 病巣以上の膵外病変を認めた。自己免疫性膵炎に先行する膵外病変は、硬化性唾液腺炎 (8 例)、頸部・縦郭リンパ節腫大 (4 例)、涙腺腫大 (2 例)、後腹膜線維症 (1 例)、両側肺門部リンパ節腫大 (1 例) であった。これらの病巣は、組織学的検索により IgG4 関連疾患であることが証明された。これらの病巣に対しては、ステロイド投与は行われず、3-48 月後に自己免疫性膵炎が発症した。自己免疫性膵炎発症時、これらの病巣は存続した。自己免疫性膵炎発症後に生じた膵外病変は、後腹膜線維症 (1 例) と全身性リンパ節腫大 (1 例) であり、両者ともステロイド治療なしの自己免疫性膵炎の経過観察中に発症した。すべての膵外病変はステロイド治療により、自己免疫性膵炎と共に改善した。自己免疫性膵炎とその膵外病変は IgG4 関連硬化性疾患の諸臓器病変であり、しばしば異時性に発症する。唾液腺腫大、リンパ節腫大などの既往歴は、自己免疫性膵炎の診断をよりサポートすると思われる。

共同研究者

宅間健介、安食 元

田畑拓久、江川直人

所属

東京都立駒込病院内科

患者のプロフィールを後ろ向きに調べた研究であり、倫理的に問題はない。

C. 研究結果

1. 自己免疫性膵炎 56 例中 25 例 (45%) に膵外病変を認めた。膵外病変を認めた例と認めない例とで年齢、性別に差を認めなかったが、血中 IgG4 値は膵外病変を有する例で明らかに高値であった ($628.8 \pm 522.3 \text{ mg/dl}$ vs. $281.9 \pm 276.6 \text{ mg/dl}$, $p=0.002$) (表 1)。

2. 膵外病変は、同時性を 18 例 29 病変、異時性を 11 例 18 病変 (自己免疫性膵炎発症前 16 病変、発症後 2 病変) に認めた。14 例は、2 病巣以上の膵外病変を認めた。自己免疫性膵炎に先行する膵外病変は、硬化性唾液腺炎 (8 例)、頸部・縦郭リンパ節腫大 (4 例)、涙腺腫大 (2 例)、後腹膜線維症 (1 例)、両側肺門部リンパ節腫大 (1 例) であった。これらの病巣は、組織学的検索により IgG4 関連疾患であることが証明された。これらの病巣に対しては、ステロイド投与は行われず、3-48 月後に自己免疫性膵炎が発症した。自己免疫性膵炎発症時、これらの病巣は存続した。自己免疫性

A. 研究目的

自己免疫性膵炎には種々の膵外病変期により同時性と異時性 (自己免疫を認めるが、その合併する時期に関する検討は少ない。我々は、自己免疫性膵炎の異時性膵外病変を中心に検討した。

B. 研究方法

当院で経験した自己免疫性膵炎 56 例の膵外病変について、発症時期により同時性と異時性 (自己免疫性膵炎発症前、発症後) に分けて、臨床的、画像的、組織学的に検討した。下部胆管のみの硬化性胆管炎は、膵外病変から除外した。

(倫理面への配慮)

膵炎発症後に生じた膵外病変は、後腹膜線維症(1例)と全身性リンパ節腫大(1例)であり、両者ともステロイド治療なしの自己免疫性膵炎の経過観察中に発症した(表2)。すべての膵外病変はステロイド治療により、自己免疫性膵炎と共に改善した。

D. 考察

自己免疫性膵炎では、高頻度に血中 IgG4 値の上昇を認める。病理組織学的に自己免疫性膵炎の膵臓には、著しい T リンパ球と IgG4 陽性の形質細胞の浸潤と密な線維化を認め、膵内外の静脈には高頻度に閉塞性静脈炎を認める。この特徴的な炎症性変化は、膵周囲組織を越え十二指腸壁や後腹膜まで及んで認められる。自己免疫性膵炎には、多彩な膵外病変(胆管狭窄、唾液腺腫大、涙腺腫大、後腹膜腫瘍など)を認めるが、これらの病理組織像は膵臓とほぼ同様である。さらに自己免疫性膵炎患者のほぼ全身諸臓器(胃、大腸、肝臓、皮膚、骨髄など)に多数の IgG4 陽性形質細胞の浸潤が認められた。自己免疫性膵炎では、膵臓だけでなく、これらの膵外病変もステロイド治療により著しく改善する。そこで、我々は全身諸臓器に T リンパ球と IgG4 陽性の形質細胞の密な浸潤を呈する IgG4 関連硬化性疾患という新しい疾患の概念を提唱した。IgG4 関連硬化性疾患は全身疾患で、線維化と閉塞性静脈炎を生じる膵臓、胆管、胆嚢、唾液腺、後腹膜などにおいて臨床徴候を呈する。自己免疫性膵炎は本疾患の膵病変であり、その膵外病変は本疾患の諸臓器の病巣である。(図1、表3)²⁻⁴⁾。

この概念からすると、自己免疫性膵炎もその膵外病変もランダムに発症して良いと思われる。しかし、本研究では膵外病変の発症時期に関していくつかの傾向が認められた。肝門部ないし上部胆管の硬化性胆管炎と硬化性胆嚢炎は全例自己免疫性膵炎と同時発症であった。これは、自己免疫性膵炎が合併する硬化性胆管炎による閉塞性黄疸で発症することが多いためと思われる。硬化性唾液腺炎は8例で自己免疫性膵炎に先行し、いずれも悪性腫瘍を疑われて生検ないし切除を受け、良性であることよりそのまま経過観察され、3-48月後に自己免疫性膵炎が発症した。唾液腺腫大は自他覚的に気づきやすいため、膵臓より早期に発見される可能性がある。唾液腺病変発症時に膵臓にも病変があったか否かは不明であるが、唾液腺腫大の8例の経過中に自己免疫性膵炎が発

症したことは両者に密な関係があることが強く示唆される。リンパ節腫大は唾液腺病変に附随することが多いが、1例は肺門リンパ節腫大が先行してサルコイドーシスが疑われた。後腹膜線維症は尿管閉塞による水腎症として自己免疫性膵炎の発症前後に認められた。

自己免疫性膵炎とその膵外病変は IgG4 関連硬化性疾患の諸臓器病変であり、しばしば異時性に発症する。唾液腺腫大、リンパ節腫大などの既往歴は、自己免疫性膵炎の診断をよりサポートすると思われる。

E. 結論

自己免疫性膵炎とその膵外病変は IgG4 関連硬化性疾患の諸臓器病変であり、しばしば異時性に発症する。唾液腺腫大、リンパ節腫大、後腹膜線維症は自己免疫性膵炎に先行して、リンパ節腫大と後腹膜線維症は自己免疫性膵炎発症後に膵外病変として起こりえる。これらの事項は、自己免疫性膵炎の正しい診断に役立つと思われる。

F. 参考文献

1. Kamisawa T, Funata N, Hayashi Y, Eishi Y, Koike M, Tsuruta K, Okamoto A, Egawa N, Nakajima H. A new clinicopathological entity of IgG4-related autoimmune disease. *J Gastroenterol* 2003; 38: 982-984
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. *Pancreatol* 2006; 6: 132-137
3. Kamisawa T, Okamoto A. Autoimmune pancreatitis. Proposal of IgG4-related sclerosing disease. *J Gastroenterol*. 2006; 41: 613-625

G. 健康危険情報

該当なし

H. 研究発表

1. 論文発表

1. Kensuke T, Kamisawa T, Anjiki H, Egawa N, Igarashi Y. Metachronous extrapancreatic lesions in autoimmune pancreatitis. Intern Med, in press.

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

表 1. Comparison of parameters between autoimmune pancreatitis patients with and without extrapancreatic lesions

	Patients without extrapancreatic lesions	Patients with extrapancreatic lesions	P value
Number of cases	31	25 (11)*	
Age at diagnosis (years)	60.3±16.4	66.3±6.0 (64.6±7.0)*	NS (NS)*
Male/Female	25/6	20/5 (8/3)*	NS (NS)*
Serum IgG4(mg/dl)	281.9±276.6	628.8±522.3 (746.3±633.5)*	p=0.002 (p=0.004)*

* , Patients with metachronous extrapancreatic lesions; NS, not significant

表 2. Extrapancreatic lesions in patients with autoimmune pancreatitis

	Preceding	Synchronous	Subsequent	Total
Sclerosing cholangitis of the intrahepatic bile duct	0	4	0	4
Sclerosing cholecystitis	0	14	0	14
Sclerosing sialadenitis	8	5	0	13
Swelling of lacrimal glands	2	0	0	2
Retroperitoneal fibrosis	1	2	1	4
Inflammatory pseudotumor of the lung	0	1	0	1
Distant lymphadenopathy	5	3	1	9
Total	16	29	2	47

表 3 IgG4 関連硬化性疾患

-
- ・全身諸臓器に CD4 ないし CD8 陽性 T リンパ球と IgG4 陽性形質細胞の密な浸潤を呈する全身性疾患である。
 - ・ 著しい線維化と閉塞性静脈炎を生じる臓器において、以下の如くの病態の臨床徴候を呈する。
 - 脾臓：自己免疫性脾炎
 - 胆管：硬化性胆管炎
 - 胆嚢：硬化性胆嚢炎
 - 唾液腺：硬化性唾液腺炎
 - 後腹膜：後腹膜線維症
 - ・ リンパ節腫大を高率に伴う。
 - ・ 高齢の男性に好発する。
 - ・ 血中 IgG4 値測定が、診断に有用である。
 - ・ ステロイド治療が奏功する。
 - ・ 悪性腫瘍を疑診されることが多いので、本症の存在を念頭におくことが肝要である。
 - ・ IgG4 の役割を含めた発症機序や病態は不明である。
-

IgG4関連硬化性疾患

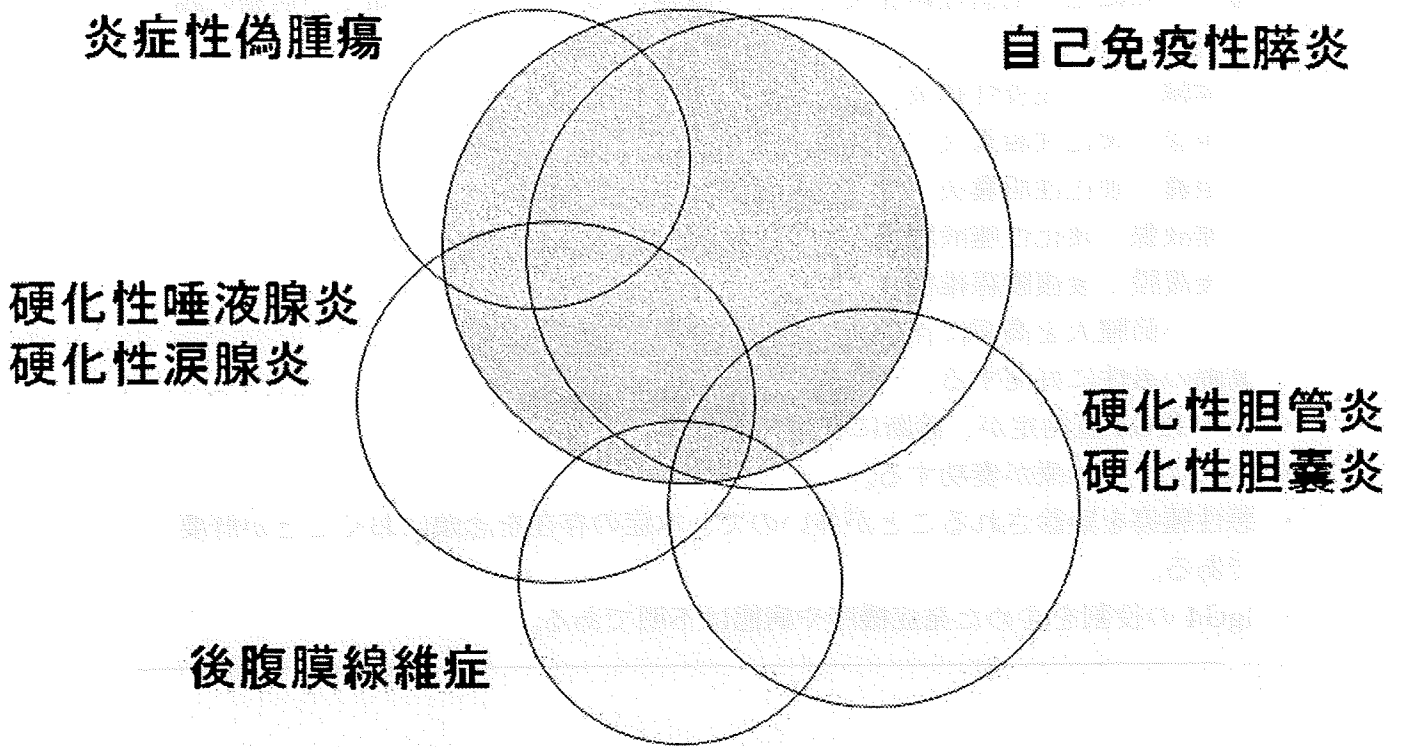


図1. IgG4関連硬化性疾患の疾患概念

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 関連多臓器リンパ疾患 (IgG4+MOLPS) の確立のための研究
協力研究報告書

リウマチ性疾患および IgG4 関連疾患における IgG4 定量値と
好酸球数に関する研究

研究協力者 西山 進 倉敷成人病センター 医長

研究要旨：リウマチ性疾患と IgG4 関連疾患の IgG4 定量値を測定し、疾患判定の感度・特異度を求めた。また IgG4 と好酸球数の関係を検討した。IgG4 定量値はリウマチ性疾患では低値であるのに対し、IgG4 関連疾患で 1078 ± 948 mg/dl と高値を示した。IgG4 関連疾患判定の感度・特異度は IgG4 100 mg/dl をカットオフにすると 97.4%と 97.9%であった。好酸球数は IgG4 ≤ 100 mg/dl 群よりも IgG4 > 100 mg/dl 群の方が有意に高値であった ($p < 0.001$)。IgG4 関連疾患の IgG4 定量値と好酸球数の相関は $r = 0.55$ ($p < 0.001$)と有意な関係を認めた。

共同研究者

浅沼浩子¹、吉永泰彦¹、宮脇昌二¹、山本元久²、高橋裕樹²、正木康史²、下山久美子²、佐伯敬子²、折口智樹²、和田秀雄²、川野充弘²、梅田直人²、中田真司²、松井祥子²、西森 功²、内田瑞希²、金子政彦²

所属

- 1 倉敷成人病センター、
- 2 IgG4+MOLPS/Mikulicz 病検討会

IgG4 定量値は原発性 SS で 27 ± 24 mg/dl、続発性 SS で 33 ± 32 mg/dl、その他で 27 ± 17 mg/dl に対して、IgG4 関連疾患では 1078 ± 948 mg/dl と高値を示した。IgG4 関連疾患判定の感度・特異度は IgG4 100 mg/dl をカットオフにすると 97.4%と 97.9%、135 mg/dl で 96.1%と 98.9%、150 mg/dl で 93.5%と 100%であった。IgG4 ≤ 100 mg/dl 群における好酸球数 $108 \pm 127/\mu l$ よりも IgG4 > 100 mg/dl 群における $422 \pm 415/\mu l$ の方が有意に高値であった ($p < 0.001$)。リウマチ性疾患の IgG4 定量値と好酸球数の相関は $r = 0.11$ ($p = 0.27$)であったが、IgG4 関連疾患では $r = 0.55$ ($p < 0.001$)と有意な正の相関関係を認めた。

A. 研究目的

リウマチ性疾患と IgG4 関連疾患 IgG4 定量値を測定し、疾患判定の感度・特異度を求めた。また IgG4 と好酸球数の関係を検討した。

B. 研究方法

自験リウマチ性疾患 94 例 (原発性 SS 33, 続発性 SS 25, その他 36) と、IgG4+MOLPS/Mikulicz 病検討会で登録された IgG4 関連疾患 77 例の計 171 例。

(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。

C. 研究結果

D. 考察

IgG4 関連疾患に比べてリウマチ性疾患では IgG4 が低値であり、両疾患は異なる疾患と考えられた。また、IgG4 関連疾患において、IgG4 高値と好酸球増多の関連を認めたことは、本疾患がアレルギーと関連していることを示唆した。

E. 結論

IgG4 関連疾患はリウマチ性疾患と異なり、IgG4 が異常高値を示し、優れた感度・特異度をもって両疾患を区別することが可能であった。IgG4 関連疾患では IgG4 定量値と好酸球数の間に有意な正の相関関係を認めた。

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

該当なし

1. 論文発表

該当なし

2. 学会発表

1. リウマチ性疾患および IgG4 関連疾患における
IgG4 定量値と好酸球数の検討

西山 進1、浅沼浩子1、吉永泰彦1、宮脇昌二

1、山本元久2、高橋裕樹2、正木康史2、下山

久美子2、佐伯敬子2、折口智樹2、和田秀雄2、

川野充弘2、梅田直人2、中田真司2、松井祥子

2、西森 功2、内田瑞希2、金子政彦2

1 倉敷成人病センター リウマチ膠原病セン
ター

2 IgG4+MOLPS/Mikulicz 病検討会。

2. 第18回日本シェーグレン症候群学会

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

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 鈴木律朗 名古屋大学大学院医学系研究科造血細胞移植情報管理
・生物統計学 准教授

研究要旨: IgG4+MOLPS (IgG4 関連多臓器リンパ増殖症候群) は、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。しかしながら、その診断基準は未確定であり、疾患認知度が低いこと、さらに多彩な部分症状を呈するため全診療科にまたがることなどから、疾患患者数の把握が困難である。人口流動の少ない石川県を例にとり、金沢医科大学・金沢大学の症例数から、IgG4+MOLPS の国内での発生症例数の概算を試みた。その結果、年間で 336 人から 1300 人の新規発症があると推定され、本疾患が致死性疾患でないことを考慮すると、現在本邦では 20 年間に発症した最大 26,000 人の患者がいると推定される。

A. 研究目的

(1) 「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」の実施のために必要な生物統計学的検討を行う。

(2) 金沢医科大学・金沢大学の症例数から、IgG4+MOLPS の国内での発生症例数を概算する。

B. 研究方法

(1) 二項分布法を用いた。

(2) 症例数と石川県の人口分布から、把握率・診断未確定例を考慮した算定を行った。

〈倫理面への配慮〉

研究協力者の分担研究課題に関しては、個人情報扱わず、倫理面への配慮を考慮する必要はなかった。

C. D. 研究結果及び考察

(1) 臨床研究での期待奏効率を 95%、閾値奏効率を 80% と設定すると、検出力(1-β) 80%、αエラー 5%とした場合、二項分布法に基づきその検出に必要な症例数は 42 例となる。病理中央診断などでの診断不適合例が出ると想定して、症例数を 10% 上乗せして 46 例を試験の目標症例数とする。

(2) 算定の前提として、まず本疾患の発症率に地域差はないものと仮定する。金沢医科大学および金沢大学での 2003 年から 2009 年の 7 年間の新規 IgG4+MOLPS 診断例のうち、石川県内在住者はそれぞれ 7 人および 22 人であった。このため 7 年間の診断例数は 29 人となり、ポワソン分布に

よる 95% 信頼区間は 19.4-41.7 人となる。石川県の人口 1,166,599 人で単純計算すると、人口 100 万人対の発症数は 7 年間で 24.9 人(95% 信頼区間: 16.6-35.7 人)となる。疾患の認知がまだ低いことによる診断率および患者紹介率などから、50-90% の症例把握率と推定すると、年間発症率は上位推計で 7.11 人、下位推計で 3.95 人となり、それぞれの 95% 信頼区間を考慮すると 2.63-10.2 人の幅がある。これを日本の 2008 年 10 月 1 日の推計人口 127,931,339 人にあてはめると、年間で 336 人から 1300 人の新規発症があると推定できる。本疾患が致死性疾患でないことを考慮すると、現在本邦では 20 年間に発症した最大 26,000 人の患者がいると推定される。

評価

1) 達成度について

本年度の目標を達成できた。(1)に関しては、第 II 相試験を開始することができた。(2)に関しては本疾患の粗発生数を算定できた。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について
前向き臨床試験についても、粗発生数の概算についても、本邦では初めての成果であり、社会的意義は高い。

3) 今後の展望について

(1) 前向き臨床試験については、症例登録を完遂して意義がある。試験完遂の折は、生物統計学に基づいた解釈が重要で、その際にも結論を導くように算定を行う。

(2) 本年度の粗発生率の概算は、本疾患の発生率に地域差

がないという前提に立っている。今後、他の地域の発生数が明らかになれば、それに基づいた粗発生率を同様に算定することで、本邦でのより正確な症例数を推定することが可能になると同時に、地域差があるか否かの判定も可能になる。診断基準の策定や診断技術の向上・疾患の理解啓蒙などにより症例数が増加すれば、それに応じた修正を加えて行くことも必要である。

4) 研究内容の効率性について

他の研究者との連絡を密に取ることで、本研究は効率性に
遂行できた。

E. 結論

IgG4⁺MOLPS は、現状の認識では稀少疾患に属する。しかしながら、その診断基準は未確定であり、疾患認知度が低いこと、多彩な部分症状を呈するため全診療科にまたがる可能性があるため現状の把握率が低いこと、原因不明の炎症性疾患・腫瘍、アレルギー性疾患、自己免疫疾患と混同されていること、等を考慮すると、患者数はこれより多い可能性はある。ステロイドを適正に使用すれば対処可能であるため、疾患の正確な認識と知識啓蒙が急務であると
考えられる。

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) 国内

1. 論文発表

1. 鈴木律朗:第7章 成熟T細胞腫瘍・NK細胞腫瘍の未分化大細胞型T細胞リンパ腫(ALCL). 阿部達生編 造血器腫瘍アトラス改訂第4版 日本医事新報社 東京 pp.401-407, 2009
2. 鈴木律朗: Extranodal NK/T cell lymphoma の多様性 血液・腫瘍科 58(5): 594-599, 2009
3. 鈴木律朗:造血幹細胞移植領域における臨床研究の方法論 内科 104(2): 322-329, 2009
4. 兵 理絵, 鈴木律朗: CLL 診断前マーカーであるB細胞クローン. 分子細胞治療 8(5): 394-395, 2009
5. 鈴木律朗:リンパ腫—どのリンパ腫が治癒可能になったか—. Medical Practice 27(2): 204-210, 2010
6. 鈴木律朗: 悪性リンパ腫の生物学. 鈴木律朗, 伊豆津宏二, 山口素子編 血液診療エキスパート Vol. 3 悪性リンパ腫 中外医学社 東京 (印刷中)
7. 鈴木律朗: WHO 分類第4版による悪性リンパ腫の診

断、分類のポイントは? 金倉 謙, 木崎昌弘, 鈴木律朗, 神田善伸編 EBM 血液疾患の治療 2010-2011. 中外医学社 東京 (印刷中)

8. 鈴木律朗, 兵 理絵: 発熱などのB症状のある患者で、血中EBV-DNAが検出された場合の対応は? 金倉謙, 木崎昌弘, 鈴木律朗, 神田善伸編 EBM 血液疾患の治療 2010-2011. 中外医学社 東京 (印刷中)
 9. 鈴木律朗: Mixed phenotype acute leukemia, B/myeloid, NOS. 朝長万左男, 直江知樹編 WHO 血液腫瘍分類 造血組織編~WHO 分類をうまく活用するために~. 医薬ジャーナル社 大阪 (印刷中)
 10. 鈴木律朗: Mixed phenotype acute leukemia, T/myeloid, NOS. 朝長万左男, 直江知樹編 WHO 血液腫瘍分類 造血組織編~WHO 分類をうまく活用するために~. 医薬ジャーナル社 大阪 (印刷中)
 11. 鈴木律朗: Mixed phenotype acute leukemia, NOS - rare types. 朝長万左男, 直江知樹編 WHO 血液腫瘍分類 造血組織編~WHO 分類をうまく活用するために~. 医薬ジャーナル社 大阪 (印刷中)
 12. 鈴木律朗: Other ambiguous lineage leukemias. 朝長万左男, 直江知樹編 WHO 血液腫瘍分類 造血組織編~WHO 分類をうまく活用するために~. 医薬ジャーナル社 大阪 (印刷中)
 13. 鈴木律朗: Natural killer (NK)-cell lymphoblastic leukemia/lymphoma. 朝長万左男, 直江知樹編 WHO 血液腫瘍分類 造血組織編~WHO 分類をうまく活用するために~. 医薬ジャーナル社 大阪 (印刷中)
 14. 鈴木律朗: 臨床医に必要なリンパ腫の遺伝子異常の基礎知識 菊池昌弘, 田村和夫, 大島孝一, 鈴宮淳司編 症例検討を通して学ぶ悪性リンパ腫の実践 メディカルレビュー社 大阪 (印刷中)
 15. 鈴木律朗: Precursor lymphoid malignancies の理解を. 菊池昌弘, 田村和夫, 大島孝一, 鈴宮淳司編 症例検討を通して学ぶ悪性リンパ腫の実践 メディカルレビュー社 大阪 (印刷中)
- #### 2) 海外
1. Atsuta Y., Suzuki R., Nagamura-Inoue T., Taniguchi S., Takahashi S., Kai S., Sakamaki H., Kouzai Y., Kasai M., Fukuda T., Azuma H., Takanashi M., Okamoto S., Tsuchida M., Kawa K., Morishima Y., Kodera Y., and Kato S. for the Japan Marrow Donor Program and the Japan Cord Blood Bank Network. Disease-specific analyses of unrelated cord blood transplant compared with unrelated bone marrow transplant in adult patients with acute leukemia. Blood 113(8): 1631-1638, 2009

2. Kuwatsuka Y., Miyamura K., Suzuki R., Kasai M., Maruta A., Ogawa H., Tanosaki R., Takahashi S., Koda K., Yago K., Atsuta Y., Yoshida T., Sakamaki H. and Kodera Y.: Hematopoietic stem cell transplantation for core binding factor acute myeloid leukemia: t(8;21) and inv(16) represent different clinical outcomes. *Blood* 113 (9): 2096-2103, 2009
 3. Suzuki R., Suzumiya J. and Oshimi K.: Differences between nasal and extra-nasal NK/T-cell lymphoma. *Blood* 113 (24): 6260-6261, 2009
 4. Inamoto Y., Ito M., Suzuki R., Nishida T., Nishiwaki S., Iida H., Kohno A., Murata M., Sawa M., Oba T., Yanada M., Naoe T., Ichihashi R., Fujino M., Yamaguchi T., Morishita Y., Hirabayashi N., Kodera Y. and Miyamura K.: Clinicopathological manifestations and treatment of intestinal transplant-associated microangiopathy (i-TAM). *Bone Marrow Transplant* 44 (1): 43-49, 2009
 5. Lee S.Y., Kumano K., Nakazaki K., Sanada M., Matsumoto A., Yamamoto G., Nannya Y., Suzuki R., Ota S., Ota Y., Izutsu K., Sakata-Yanagimoto M., Hangaishi A., Yagita H., Fukayama M., Seto M., Kurokawa M., Ogawa S. and Chiba S.: Gain-of-function mutations and copy number increases of Notch2 in diffuse large B-cell lymphoma. *Cancer Sci* 100 (5): 920-926, 2009
 6. Shimada K., and Suzuki R.: Concurrent chemoradiotherapy for limited-stage extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type. *J Clin Oncol* 2010 (in press)
 7. Hyo R., Tomita N., Takeuchi K., Aoshima T., Fujita A., Kuwabara H., Hashimoto C., Takemura S., Taguchi J., Sakai R., Fujita H., Fujisawa S., Ogawa K., Motomura S., Suzuki R. and Ishigatsubo Y.: The therapeutic effect of rituximab on CD5-positive and CD5-negative diffuse large B-cell lymphoma. *Hematol Oncol* (in press)
 8. Inamoto Y., Murata M., Katsumi A., Kuwatsuka Y., Tsujimura A., Ishikawa Y., Sugimoto K., Onizuka M., Terakura S., Nishida T., Kanie T., Tajiri H., Iida H., Suzuki R., Abe A., Kiyoi H., Matsushita T., Miyamura K., Kodera Y., Naoe T.: Donor single nucleotide polymorphism in the CCR9 gene affects the incidence of skin GVHD. *Bone Marrow Transplant* 2010 (in press)
 9. Suzuki R., Suzumiya J., Yamaguchi M., Nakamura S., Kameoka J., Kojima H., Abe M., Kinoshita T., Yoshino T., Iwatsuki K., Kagami Y., Tsuzuki T., Kurokawa M., Ito K., Kawa K., and Oshimi K. for The NK-cell Tumor Study Group: Prognostic factors for mature natural killer (NK)-cell neoplasms: aggressive NK-cell leukemia and extranodal NK-cell lymphoma, nasal-type. *Ann Oncol* 2010 (in press)
 10. Suzuki R., Ohtake S., Takeuchi J., Nagai M., Kodera Y., Hamaguchi M., Miyawaki S., Karasuno T., Shimodaira S., Ohno R., Nakamura S. and Naoe T.: The clinical characteristics of CD7+ CD56+ acute myeloid leukemias other than M0. *Int J Hematol* 2010 (in press)
 11. Yoshimi A., Suzuki R., Atsuta Y., Iida M., Lu D.-P., Tong W., Ghavanzadeh A., Alimoghaddam K., Lie A.K.W., Liang R., Chan L.L., Haipeng L., Tan P.-L., Hwang W.Y.K., Chiou T.-J., Chen P.-M., Binh T.V., Minh N.N., Min C.-K., Hwang T.-J., and Kodera Y. on behalf of Asia-Pacific Blood and Marrow Transplantation Group (APBMT): Hematopoietic stem cell transplantation activity in Asia: A report from the Asia-Pacific Blood and Marrow Transplantation Group. *Bone Marrow Transplant* 2010 (in press)
 12. Asano N., Suzuki R., Oshima K., Kagami Y., Ishida F., Yoshino T., Morishima Y. and Nakamura S.: Linkage of expression of chemokine receptors (CXCR3 and CCR4) and cytotoxic molecules in peripheral T-cell lymphoma, unspecified and ALK-negative anaplastic large cell lymphoma. *Int J Hematol* 2010 (in press)
2. 学会発表 (海外)
1. Kodera Y., Kim S., Nagafuji K., Hino M., Miyamura K., and Suzuki R. for the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. Preregistration and five-year follow-up system for bone marrow and peripheral blood stem cell family donors: the interim report. The 35th Annual Meeting of the European Group for Blood and Marrow Transplantation, 2009 (Oral presentation) April 1, 2009, Goteborg, Sweden
 2. Kodera Y., Iida M., Atsuta Y., Yoshimi A. and

- Suzuki R. : Current status, history and future prospects of blood and marrow transplantation in Japan, and the progress of WBMT since the last February. The 14th Congress of the Asia-Pacific Blood and Marrow Transplantation Group 2009 (Oral presentation) August 27, 2009, Seoul, Korea
3. Suzuki R., Yamaguchi M., Izutsu K., Yamamoto G., Takada K., Harabuchi Y., Isobe Y., Gomyo H., Koike T., Okamoto M., Suzumiya J., Nakamura S., Kawa K. and Oshimi K. : Prospective measurement of EBV-DNA in plasma and peripheral blood mononuclear cells of extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type. The 51th Annual Meeting of the American Society of Hematology, Dec. 6, 2009 (Oral presentation, Abstract #135), New Orleans, USA
 4. Suzuki R., Terakura S., Kohno A., Sawa M., Kuwatsuka Y., Atsuta Y., Murata M., Miyamura K., Fukumoto M. and Morishita Y. Individual dose adjustment of oral busulfan in conditioning regimen coupled with cyclophosphamide. The 14th Congress of the Asia-Pacific Blood and Marrow Transplantation Group 2009 (Poster) August 27, 2009, Seoul, Korea
 5. Iida M., Suzuki R., Atsuta Y., Min C.-K., Wu T., Nivison-Smith I., Khatami F., Bihn T. V., Lie A., Chan L. L., Jootar S., Hwang W., Srivastava A., Tesneem F. and Kodera Y. : Activity survey of hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) in the Asia-Pacific Blood and Marrow Transplantation Group (APBMT). The 14th Congress of the Asia-Pacific Blood and Marrow Transplantation Group 2009 (Poster) August 27, 2009, Seoul, Korea
 6. Suzuki R., Yamaguchi M., Izutsu K., Yamamoto G., Takada K., Harabuchi Y., Isobe Y., Gomyo H., Koike T., Okamoto M., Suzumiya J., Nakamura S., Kawa K. and Oshimi K. : Prospective measurement of EBV-DNA in plasma and peripheral blood mononuclear cells of extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type. The 51th Annual Meeting of the American Society of Hematology, Dec. 6, 2009 (Oral presentation, Abstract #135), New Orleans, USA
 7. Terakura S., Sawa M., Ohashi H., Kato T., Nishiwaki S., Imahashi N., Murata M., Miyamura K., Atsuta Y., Suzuki R., Naoe T., Ito T. and Morishita Y. : Optimization of fludarabine + melphalan conditioning for marrow transplantation from unrelated donors for patients with hematopoietic malignancies: a prospective dose-finding trial using modified continual reassessment method. The 51th Annual Meeting of the American Society of Hematology, Dec. 6, 2009 (Poster, Abstract #2273), New Orleans, USA
 8. Kim S. W., Yoon S. S., Suzuki R., Yi H. G., Ago H., Imamura M., Wake A., Yoshida T., Lee J. J., Kim J. S., Maeda Y., Izutsu K., Kang H. J., Lee J. H., Kim H. C., Suzumiya J., Matsuno Y., Kim C. W., Nagafuji K., Takaue Y., Harada M. and Kim C. S. : Autologous versus allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (SCT) for peripheral T-cell lymphomas (PTCLs): Japan and Korea cooperative study with 330 patients. The 51th Annual Meeting of the American Society of Hematology, Dec. 6, 2009 (Poster, Abstract #2284), New Orleans, USA
 9. Shigematsu A., Tanaka J., Suzuki R., Kawase T., Akiyama H., Fukuda T., Kumano K., Yoshida F., Kanamori H., Kobayashi N., Fukuhara T. and Imamura M. : Superior outcomes using medium-dose VP-16/CY/TBI to CY/TBI as a conditioning regimen for allogeneic stem cell transplantation for adult patients with acute lymphoblastic leukemia. The 51th Annual Meeting of the American Society of Hematology, Dec. 6, 2009 (Poster, Abstract #2306), New Orleans, USA
 10. Hyo R., Abe Y., Nosaka K., Taniguchi K., Sakai R., Noda N., Shimono M., Sunami K., Usui N., Ohshima K. and Suzuki R. : Proposal of progressive adult onset EBV-associated lymphoproliferative disorder (PAEBV) as a rapid-onset neoplastic disease. The 51th Annual Meeting of the American Society of Hematology, Dec. 6, 2009 (Poster, Abstract #2920), New Orleans, USA
2. 学会発表 (国内)
1. Suzuki R., Yamaguchi M., Izutsu K., Yamamoto G., Takada K., Harabuchi Y., Isobe Y., Gomyo H., Koike T., Okamoto M., Suzumiya J., Nakamura S., Kawa K. and Oshimi K. : Prospective evaluation of EBV-DNA in peripheral blood of extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type. 第71回日本血液学会総会(口演) 2009年10月25日(日)、京都市 京都国際会議

- 場
2. 兵 理絵、安部康信、野坂生郷、谷口享子、酒井リカ、野田鎮彦、下野玄英、角南一貴、薄井紀子、大島孝一、鈴木律朗: Progressive adult onset EBV-LPD (PAEBV). 第71回日本血液学会総会 (口演) 2009年10月23日(金)、京都市 京都国際会議場
 3. 石川裕一、清井 仁、宮村耕一、中野祐往、北村邦朗、河野璋夫、杉浦 勇、横澤敏也、花村明利、山本一仁、飯田浩充、恵美宣彦、鈴木律朗、大西一功、直江知樹: Imatinib 血中トラブ濃度は in vitro BCR/ABL キナーゼ阻害効果を反映し治療効果と相関する. 第71回日本血液学会総会 (口演) 2009年10月23日(金)、京都市 京都国際会議場
 4. 澤 正史、福本真理子、寺倉精太郎、鋸塚八千代、安田貴彦、稲本賢弘、宮村耕一、齋藤繁紀、島田和之、河野璋夫、村田 誠、鳥野樹博、谷口修一、長藤宏司、熱田由子、鈴木律朗、森下剛久: 用量調節経口ブスルファンとシクロホスファミドを用いた造血幹細胞移植におけるブスルファン血中濃度解析. 第71回日本血液学会総会 (口演) 2009年10月25日(日)、京都市 京都国際会議場
 5. Kohno A., Terakura S., Saito S., Shimada K., Kuwatsuka Y., Yasuda T., Inamoto Y., Miyamura K., Sawa M., Murata M., Karasuno T., Taniguchi S., Nagafuji K., Atsuta Y., Suzuki R., Fukumoto M. and Morishita Y. Phase II study of hematopoietic stem cell transplantation with targeted busulfan + cyclophosphamide. 第71回日本血液学会総会(口演) 2009年10月25日(日)、京都市 京都国際会議場
 6. 熱田由子、鈴木律朗、山下卓也、福田隆浩、宮村耕一、坂巻 壽、小寺良尚: 成人血縁者間造血幹細胞移植における二次性形腫瘍. 第71回日本血液学会総会 (口演) 2009年10月25日(日)、京都市 京都国際会議場
 7. Miyazaki K., Yamaguchi M., Suzuki R., Kobayashi Y., Niitsu N., Ennishi D., Tamaru J., Ishizawa K., Kashimura M., Kagami Y., Sunami K., Yamane H., Nishikori M., Kosugi H., Yujiri T., Nakamura N., Masaki Y., Itoh K., Nawa Y., Hyo R., Sakai A., Tsukamoto N., Yano T., Katayama N., Kinoshita T. and Nakamura S. Retrospective analysis of CD5+ DLBCL treated with chemotherapy with or without rituximab. 第71回日本血液学会総会 (口演) 2009年10月25日(日)、京都市 京都国際会議場
 8. Shiba N, Tamura K., Kanazawa T., Tsukada S., Nakagawa A., Tanaka F., Suzuki R., Kawa K. and

Arakawa H. Pediatric nasal NK/T-cell lymphoma treated with RT-DeVIC and a review of the literature. 第71回日本血液学会総会 (口演) 2009年10月25日(日)、京都市 京都国際会議場

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 関連リンパ増殖性疾患 (IgG4+MOLPS) の確立のための臨研究
協力研究報告書

眼科領域の IgG4 関連疾患

研究協力者 安積 淳 神戸海星病院 眼科部長

研究要旨：IgG4 関連疾患はしばしば眼科領域に発生する。Mikulicz 病がその代表的病態と考えられるが、涙腺以外の眼窩組織に浸潤する場合があります、ときにリンパ腫（とくに節外性辺縁帯 B 細胞リンパ腫）との鑑別が難しい。また、重篤な視機能障害をおこす場合があります、周知されるべきである。

共同研究者

全 陽

所属

金沢大学医学部病理部

な視力低下がみられた。これら症例では眼窩先端部付近で外眼筋の肥厚が高度で、視神経の圧迫が視力障害の原因と考えられた。また、2009 年度眼腫瘍研究会において、眼球強膜の肥厚から腫瘍と考えられた症例が、眼球摘出による病理学的精査の結果 IgG4 陽性形質細胞の高度な浸潤を伴うことが示された。

A. 研究目的

眼科領域でみられる IgG4 関連疾患について、その臨床像を明らかにする。

B. 研究方法

研究協力者所属施設ならびに神戸大学医学部附属病院で経験された眼窩部 IgG4 関連疾患について、その臨床像、臨床経過を検討する。また、眼科系学会で報告された疑い症例について、研究班班会議で討議し、IgG4 関連疾患診断基準のありかたを検証する。
(倫理面への配慮)

発表に際して、患者氏名を表示せず、本人と確認できるデータは開示しない。顔写真使用の際は、不要部分を隠蔽する。

C. 研究結果

神戸大学医学部附属病院で経験された、眼窩部リンパ増殖性病変 53 例の解析を行った。免疫グロブリン遺伝子再構成は、サザンプロット法を用いて、既に全ての症例で検討されており、陽性 26 例、陰性 27 例であった。病理組織標本に IgG4 染色を追加（金沢大学病理部 全先生のご好意による）した結果、遺伝子再構成陽性 26 例中 24 例で IgG4 陰性、遺伝子再構成陰性 27 例中 22 例で IgG4 染色陽性であった。

血中 IgG4 濃度高値と眼窩組織（涙腺、外眼筋）の肥厚から IgG4 関連疾患と考えられた 3 症例で、高度

D. 考察

眼科領域の IgG4 関連疾患は Mikulicz 病にみられる両側涙腺の腫脹がその臨床的典型と考えられている。しかし、研究者が一施設で経験した IgG4 関連疾患には、こうした典型から逸脱した症例も多くみられた。

IgG4 関連疾患が涙腺を巻き込む場合は、比較的検査が容易なことから病理組織診断を得る機会に恵まれる。しかし、病理組織学的に節外性辺縁帯 B 細胞リンパ腫 (MALT リンパ腫) との鑑別が困難な場合も多く、それと診断されていたものもあった。研究者の施設では遺伝子再構成陰性症例のほとんどは IgG4 陽性形質細胞浸潤陽性で、これら 2 つの検査を行うことでリンパ腫と IgG4 関連疾患を鑑別できると思われた。

視力消失、眼球喪失は quality of life の低下に繋がる重大問題である。IgG4 関連疾患が眼球を含めた眼窩組織を侵した場合、最終的に高度な視力低下、眼球破壊をきたす可能性が示された。視機能障害を伴う眼窩疾患、眼部腫瘍性疾患の鑑別上、IgG4 関連疾患の重要性が広く周知されるべきである。

E. 結論

眼科領域に発生する IgG4 関連疾患には多様性がある。涙腺を中心として腫瘤を形成する場合は、リ

リンパ腫との鑑別が重要である。また、筋組織や神経組織に沿って進展する場合には視機能障害に繋がる可能性があることを広く周知すべきである。

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

該当なし

2. 学会発表 (海外)

1. AtsushiAzumi: Lymphoproliferative lesion of the orbit. APAO・AAO Joint Congress, Bali 2009, Bali International Convention Center, 2009年5月18日

2. 学会発表 (国内)

1. 安積 淳: IgG4 関連疾患の臨床. 山形医学交流会館, 2009年6月20日
2. 安積 淳: 眼窩領域の IgG4 関連疾患. 第27回日本眼腫瘍研究会第1回斑会議 IgG4 スタートアップミーティング, ホテル金沢, 2009年8月22日
3. 安積 淳: 眼科領域のリンパ増殖性病変. 愛知県眼科医会平成21年度第4回学術研修会, 東海テレビ テレビピアホール, 2009年10月24日

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 (IgG4+MOLPS) の確立のための研究
協力研究報告書

ファージディスプレイ法による IgG4 反応性抗原分子の探索と同定

研究協力者 伊藤邦彦 静岡県立大学薬学部 教授

研究要旨: IgG4 関連疾患において IgG4 の果たす役割を明確にする目的で、患者体内で増加する IgG4 が反応する抗原分子の探索をファージディスプレイランダムペプチドライブラリーを用いて行い、最終的に抗原分子の同定を行う

共同研究者

近藤雅紘、成島悠太、出口和輝

所属

静岡県立大学薬学部

患者血漿中に増加する IgG4 反応性抗原分子の同定とその役割の解明が期待される。

E. 結論

今後、鋭意検討を進めていく。

A. 研究目的

IgG4 関連疾患において IgG4 が結果的に増加しているのかあるいは積極的に病態形成に寄与しているのかを明らかにするため、IgG4 が反応する抗原分子の探索と同定を行う。

B. 研究方法

IgG4 関連疾患の確定診断がついた患者 7 名より得られた血清をプールしたプール血清に対してファージディスプレイランダムペプチドライブラリーをパニングする。パニング終了後に得られたファージクローンのプール血清に対する反応性とランダムペプチド部分の配列を検討する。タンパク質データベースより、既存のタンパク質との相同性を解析する。

(倫理面への配慮)

患者血清は金沢医科大学において文書による同意に基づき採取され、直ちに連結可能匿名化が行われた。本試料の一部を分与され、本研究に使用した。

C. 研究結果

現在、患者血清の IgG 画分への精製の必要性について検討するとともに、ランダムペプチドライブラリーのタイターチェックを行っているところであり、本検討が終了次第、本実験に入る予定である。

D. 考察

F. 参考文献

1. Frulloni L, *et al.*, *N. Engl. J. Med.*, 361, 2135-42 (2009)
Itoh, K., et al., *Cancer Sci.*, 100, 126-31 (2009)
Itoh, K., et al., *Cancer Sci.*, 98, 1696-700 (2007)

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