

図6〔症例①〕自己免疫性膵炎のステロイド治療後のERCP
2001年9月中旬撮像。

表4〔症例①〕入院時検査成績(2003年11月中旬)

WBC	7,300/ μ l	T.chol.	136 mg/dl
RBC	455 \times 10 ⁴ / μ l	T.G.	105 mg/dl
Hb	14.1 g/dl	Amylase	34 IU/l
Plts	17.8 \times 10 ⁴ / μ l	Lipase	6 IU/l
CRP	13.0 mg/dl	Elastase-1	310 ng/dl
ESR(1 h/2 h)	60/125 mm	ANA	(-)
T.Bil	5.8 mg/dl	抗TPO抗体	2.7 U/ml
D.Bil	3.9 mg/dl	抗Tg抗体	37.1 U/ml
I.Bil	1.9 mg/dl	抗SS-A抗体	<10.0
T.P.	7.1 g/dl	抗SS-B抗体	32.9
Alb	3.9 g/dl	AMA	<20
γ -globulin	1.3 g/dl	Ig A	413 mg/dl
ZTT	7.5 U	Ig M	181 mg/dl
TTT	5.2 U	Ig G	1370 mg/dl
GOT	249 IU/l	IgG 4	48 mg/dl
GPT	634 IU/l	CEA	2.3 ng/ml
LDH	190 IU/l	CA 19-9	<2 U/ml
ALP	929 IU/l	ST 439	<1.0 U/ml
γ -GTP	678 IU/l	DUPAN-2	<25 U/ml
Cho.E.	108 IU/l	HbA _{1c}	6.1 %
		PFD	68.4 %

性黄疸を生じ、再燃がみられた。表4に、再燃時の入院時検査成績を示す。再燃時には、初回時と同様に、閉塞性黄疸がみられたが、膵管関連酵素の上昇はみられなかった。

自己抗体では、SS-B抗体が上昇していたが、IgG 1370 mg/dl、IgG 4 48 mg/dl は正常域であった。ERCPでは、図7に示すように、膵頭部領域の

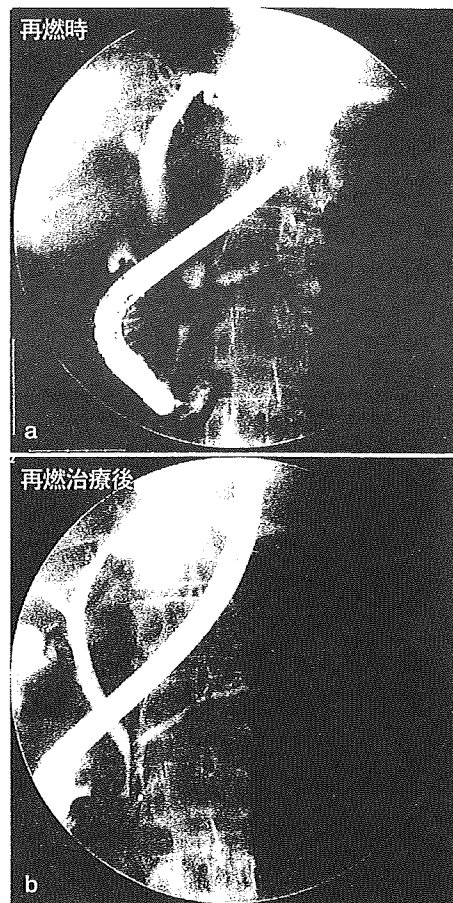


図7〔症例①〕自己免疫性膵炎の再燃時治療前後のERCP
a. 2003年11月中旬, b. 2004年1月上旬。

同じ部位に膵管狭細型所見と総胆管下部に閉塞所見がみられ、PSL 30 mg/日にて、再び緩解した。

〔症例②〕

表 2 の症例 2 である。75 歳、男性。

既往歴 特記事項なし。

生活習慣 日本酒 2 合/日×50 年。

現病歴 2 週間前から、上腹部重圧感を認め、3 日前から褐色尿に気づき、2004 年 10 月中旬に受診した。

10 月初旬の検診で肝機能検査は正常であった。

血液検査 表 5 に示すように、閉塞性黄疸を伴う肝胆道系酵素上昇と膵関連酵素の上昇がみられた。

IgG 1,980 mg/dl, IgG 4 317 mg/dl と上昇し、自己抗体も抗 TPO 抗体、抗 Tg 抗体が陽性を示した。

画像所見 図 8 に示すように、Dynamic MRI では、膵腫瘍は、造影後期相で染まり上がり、図 9 に示すように、MRCP では、膵管は膵頭部と体部に 2 か所で狭細所見を呈し、総胆管下部も閉塞していた。

PSL 30 mg/日の治療にて、図 10 に示すように、膵体部の病変は緩解したが、膵頭部の狭細病変と総胆管下部の狭窄は軽度残存がみられた。ところが、初回治療から 5 か月後に、PSL 5 mg 投与中に、再燃した。IgG 1,903 mg/dl, IgG 4 396 mg/dl と再上昇したが、閉塞性黄疸はみられず、図 11 に示すように、

表 5 (症例②) 入院時検査成績(2004 年 10 月中旬)

WBC	6,300/ μ l	Amylase	218 IU/l
RBC	503 \times 10 ⁴ / μ l	P-Amylase	162 IU/l
Hb	16.2 g/dl	Elastase-1	2544 ng/dl
Plts	33.8 \times 10 ⁴ / μ l	ANA	\times 80
CRP	1.18 mg/dl	抗 DNA	3.2 U/ml
ESR(1 h/2 h)	60/125 mm	抗 TPO 抗体	0.4 U/ml
T.Bil	4.2 mg/dl	抗 Tg 抗体	0.4 U/ml
D.Bil	2.9 mg/dl	抗 SS-A 抗体	(-)
I.Bil	1.3 mg/d	抗 SS-B 抗体	(-)
TP	7.5 g/dl	GAD Ab	<1.3
Alb	4.0 g/dl	AMA	<20
γ -globulin	1.8 g/dl	RF	10
ZTT	7.5 U	IgA	292 mg/dl
TTT	5.2 U	IgM	117 mg/dl
GOT	157 IU/l	IgE	612 IU/ml
GPT	236 IU/l	IgG	1980 mg/dl
LDH	199 IU/l	IgG 4	317 mg/dl
ALP	864 IU/l	CEA	1.7 ng/ml
γ -GTP	656 IU/l	CA 19-9	41 U/ml
Cho.E.	108 IU/l	HbA _{1c}	6.3 %
T.chol.	136 mg/dl	U-CPR	84.9 μ g/day
T.G.	105 mg/dl		

ERCP にて膵管はびまん性に狭細型変化を示し、造影剤がほとんど入らない状態であった。胆管は、肝門部胆管の狭窄所見が新たに出現していた。再度、PSL 30 mg/日に増量することで順調に軽快した。

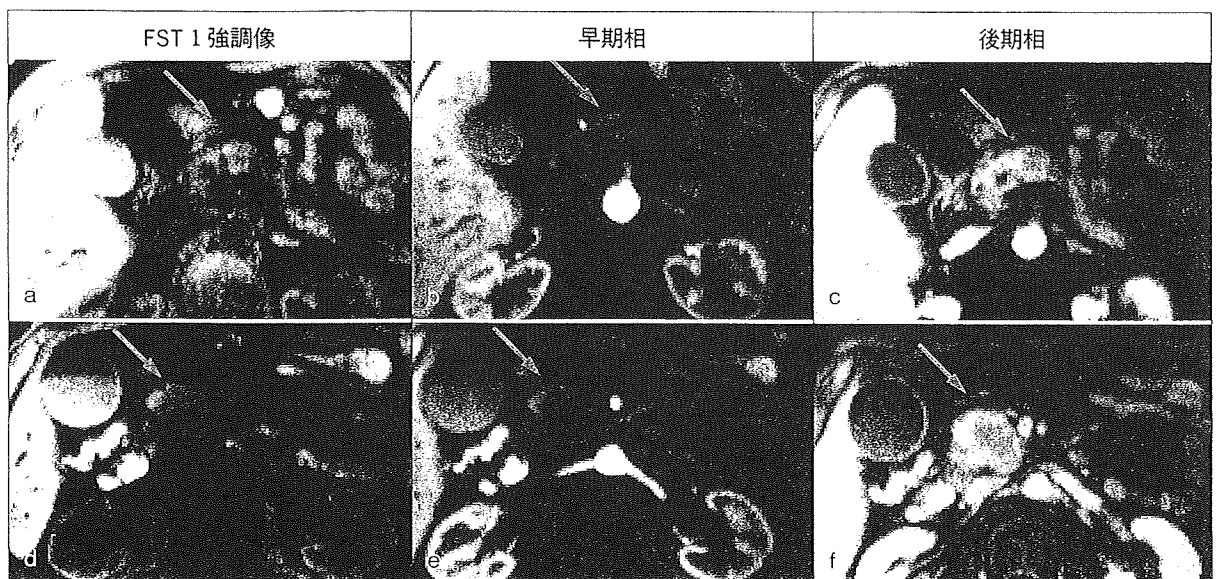


図 8 (症例②) 自己免疫性膵炎の Dynamic MRI
造影後期相で膵腫瘍は染まり上がる()。



図9 〔症例②〕自己免疫性膵炎のMRCP

消化器病学会のシンポジウムでの集約

2008年10月に東京で開催された第50回日本消化器病学会において、AIPのステロイド投与の意義に関するシンポジウムがあり、AIPの標準ステロイド治療を確立する目的で、シンポジスト16施設の多施設共同研究として、Kamisawaら⁹⁾により集約し解析された。

総計563例のAIPをもとに、ステロイド治療群の寛解率は98%とステロイド未使用群の74%に対して、有意に高かった。ステロイドの初期投与量(30mg群と40mg群)と寛解までの期間との間には、相関はみられなかった。ステロイド治療されたAIP患者459名中377名(82.1%)でステロイド維持療法が施行された。維持療法中のAIP再燃率は23.1(63/

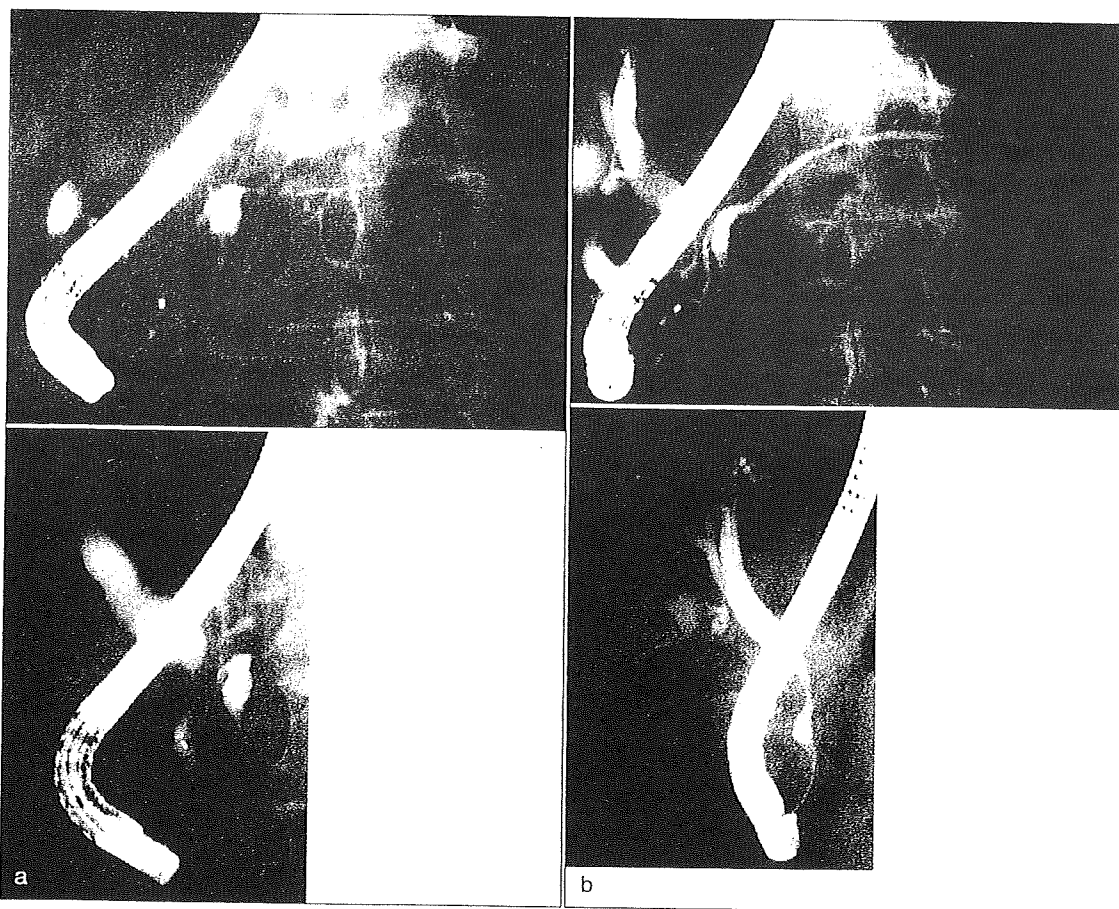


図10 〔症例②〕自己免疫性膵炎の初回ステロイド治療前後のERCP
a. 治療前, b. 治療4週間後.

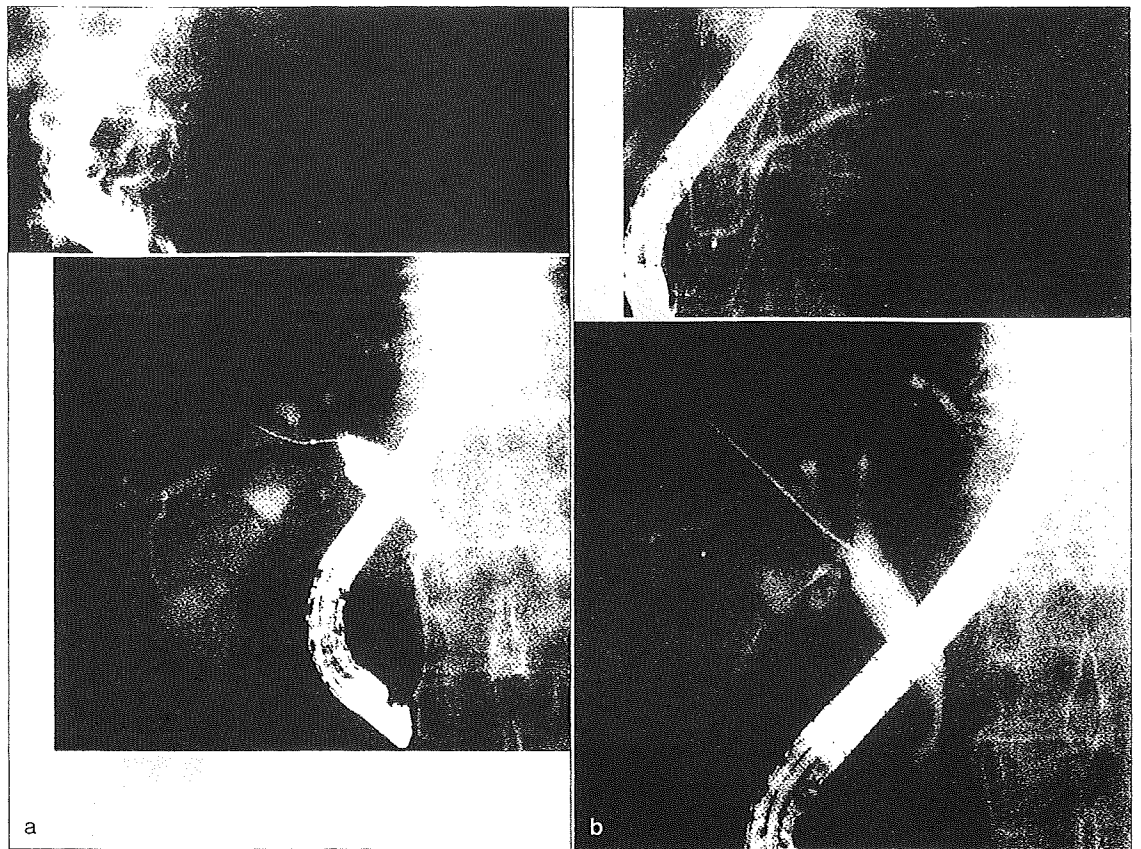


図11 〔症例②〕自己免疫性膵炎の再燃時ステロイド治療前後の ERCP
a. 再燃時の治療前, b. 再燃時の治療4週間後.

273) %であり、維持療法を中断した104名のAIP患者の再燃率33.7% (35/104)より有意に低率であった。

結論として、AIPのステロイド治療は、0.6 mg/kg/日で開始し、3~6か月かけて維持量に減量することが推奨された。しかし、低容量のステロイド維持療法は、AIPの再燃を減少させるが、完全に再燃を防ぐことはできないと結論された。

自己免疫性膵炎の ステロイド治療の問題点

AIPに対する韓国の診断基準では、ステロイドへの反応性が診断基準項目に取り上げられている。日本では、膵腫瘍に対して、安易なステロイド治療を施行することで、膵臓癌に対する適切な治療が遅れることを危惧して、この項目はあえてAIP臨床診断

基準2006に入れていない。

しかし、韓国ではAIPの膵管狭細像は、ステロイド治療後早期に改善するが膵癌の膵管狭細像は改善を認めないことより、採用されている。現実には、膵臓癌の診断で膵切除されるAIP症例が少なからず存在していることから、2008年1月に日本と韓国の研究者によりAsian diagnostic criteria for AIPが提唱され、AIPと膵癌との鑑別困難例には、ステロイドの2週間投与による診断的治療がoptional criteriaとして採用された。

米国Mayo ClinicのHISTORt基準でも十分な膵癌の除外診断をしたうえで、客観的にステロイド治療の反応が評価しうる症例にステロイド治療の反応性を診断項目として取り入れている。今後、ステロイドの診断的治療については、さらに慎重に検討される必要がある。

AIPに対するステロイド治療期間については、

2008年の厚生労働省難治性膵疾患調査研究班からPSL 5~7.5 mg/日を3年間を維持することが推奨された。ステロイド長期投与により糖尿病・胃潰瘍・骨粗鬆症・易感染性・血栓形成傾向などの合併症への対応も問題となる。糖尿病については、AIPのステロイド治療により初期治療の段階では改善する場合が多いが、長期になる場合には、膵萎縮や膵石形成など慢性膵炎への進展により糖尿病の悪化が懸念される。骨粗鬆症や大腿骨骨頭壊死、あるいは動脈硬化症の増悪による脳血管障害や心血管・腎機能障害などのステロイド維持療法期間中の種々の合併症に注意が必要であることはいままでもない。さらに各種悪性腫瘍の合併にも注意が必要である。このように、全身的管理を行うことが必要になる。

自己免疫性膵炎の ステロイド治療の今後の課題

高齢男性に多い疾患のAIPは、その再燃時にはステロイド治療により容易に寛解が得られる。一方、ステロイド維持療法は、再燃を減少させるが、完全に防止できるわけでもない。ステロイド維持療法の長期化による合併症のリスクも上昇する。したがって、ステロイド早期離脱可能AIP群と維持療法に必要なAIP群の鑑別に役立つ指標を検索していくことが今後の課題である。膵管・胆管の形態学的改善度や血清学的改善度なども1つの指標となる可能性がある。

●文献

- 1) Sarles H, Sarles JC, Muratore R, et al. Chronic inflammatory sclerosis of the pancreas-an autonomous pancreatic disease? *Am J Dig Dis* 1961; 6: 688-698
- 2) Nakano S, Takeda I, Kitamura K, et al. Vanishing tumor of the abdomen in patient with Sjögren's syndrome. *Am J Dig Dis* 1978; 23: S75-79
- 3) Kawaguchi K, Koike M, Tsuruta K, et al. Lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis with cholangitis. *Hum Pathol* 1991; 22: 387-395
- 4) Toki F, Koza T, Oi I, et al. An unusual type of chronic pancreatitis showing diffuse irregular narrowing of the entire main pancreatic duct on ERCP- a report of four cases. *Endoscopy* 1992; 24: 640
- 5) Yoshida K, Toki F, Takeuchi T, et al. Chronic pancreatitis caused by an autoimmune abnormality. Proposal of the concept of autoimmune pancreatitis. *Dig Dis Sci* 1995; 40: 1561-1568
- 6) Nishimori I, Okazaki K, Suda K, et al. Treatment of autoimmune pancreatitis. The consensus on the treatment of autoimmune pancreatitis by The Research Committee of Intractable Diseases of the Pancreas supported by the Ministry of Health, Labor and Welfare of Japan. *Suizo* 2005; 20: 343-348
- 7) Nishimori I, Okazaki K, Suda K, et al. The consensus on the treatment of autoimmune pancreatitis-based on the survey on the actual status. In: Fiscal 2004 annual report of surveillance study on intractable pancreatic diseases by the RCIPD Japan, 2005, 223-231
- 8) Nishimori I, Otsuki M. Study on the steroid treatment and recurrence of autoimmune pancreatitis. In: Fiscal 2005-2007 synthetic annual report of surveillance study on intractable pancreatic diseases by the RCIPD Japan, 2008, 190-201
- 9) Kamisawa T, Shimosegawa T, Okazaki K, et al. Standard steroid therapy for autoimmune pancreatitis. *GUT* 2009 Apr 26. [Epub ahead of print]

自己免疫関連性胆管炎をめぐって

IgG4 関連硬化性胆管炎は IgG4 関連硬化性疾患の
胆管病変である*神澤 輝実¹⁾・宅間 健介¹⁾・安食 元¹⁾・江川 直人¹⁾
倉田 昌直²⁾・本田 五郎²⁾・鶴田 耕二²⁾

要約：自己免疫性膵炎の膵臓の病理組織像は、Tリンパ球とIgG4陽性形質細胞の密な浸潤を伴う線維化と閉塞性静脈炎であり、他疾患では認められず本疾患に特異的である。自己免疫性膵炎に合併する膵外病変の組織像も膵臓と同様であり、さらに自己免疫性膵炎患者の全身諸臓器にはIgG4陽性形質細胞の密な浸潤が認められることより、われわれはIgG4関連硬化性疾患という新しい全身疾患の概念を提唱した。自己免疫性膵炎はIgG4関連硬化性疾患の膵病変であり、高頻度に合併する硬化性胆管炎はIgG4関連硬化性疾患の胆管病変である。IgG4関連硬化性疾患は、線維化と閉塞性静脈炎を生じる膵、胆管、胆嚢、唾液腺、後腹膜などにおいて臨床徴候を呈する。高率にリンパ節腫大を伴い、悪性腫瘍を疑われることが多いが、無益な外科手術を行わない為にも、本症を念頭におくことが肝要である。

Key words：自己免疫性膵炎、IgG4関連硬化性胆管炎、IgG4関連硬化性疾患

はじめに

自己免疫性膵炎には多彩な膵外病変の合併を認めるが、その中でも胆管病変の合併頻度が最多である。われわれは、自己免疫性膵炎はIgG4が関連する全身性疾患（IgG4関連硬化性疾患）の膵病変である可能性を報告してきた¹⁻³⁾。今回、自己免疫性膵炎の合併するIgG4関連硬化性胆管炎は、IgG4関連硬化性疾患の胆管病変である可能性について論じる。

I. 自己免疫性膵炎の膵臓の病理組織像

自己免疫性膵炎の膵臓は、腫大して硬く、膵被膜の線維性肥厚を認める。組織学的には、膵における著しいリンパ球と形質細胞の浸潤と、腺管周囲および膵小葉間質を中心とした線維化が特徴的であり、リンパ

濾胞の形成もみられ、腺房は萎縮する。膵管周囲に細胞浸潤と線維化を特に強く認め、このため膵管内腔は狭細する。膵内外の静脈には閉塞性静脈炎を認める（lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis：LPSP）。浸潤する炎症性細胞は、CD4ないしCD8陽性のTリンパ球とIgG4陽性形質細胞である。この変化はアルコール性慢性膵炎や膵臓癌の膵には認められず、自己免疫性膵炎に特徴的な変化と考えられる¹⁻⁴⁾。

II. 自己免疫性膵炎の膵外病変の病理組織像

自己免疫性膵炎には、同時性および異時性にしばしば合併し、ステロイド治療によって膵病変と同様に改善する種々の膵外病変を認める。

唾液腺病変は、自験例では25%に認められ、両側の顎下腺腫大を呈する事が多く、シェーグレン症候群でしばしば陽性となる抗SS-Aおよび抗SS-B抗体はほとんどが陰性である。両側涙腺腫大を伴う事もある。胆嚢壁肥厚も約30%の症例で認められる。後腹膜線維症は、自験例では8%に合併し、水腎症を呈する事が多い。また、肝や肺に炎症性腫瘍を形成する事がある。

* IgG4-related Sclerosing Cholangitis is the Biliary Lesion of IgG4-related Sclerosing Disease

1) 東京都立駒込病院内科

2) 同 外科

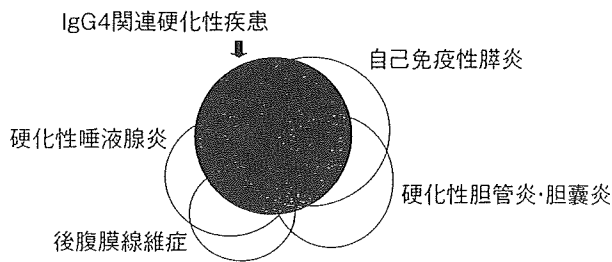


図1 IgG4関連硬化性疾患における、自己免疫性膵炎、硬化性胆管炎、硬化性胆嚢炎、硬化性唾液腺炎、後腹膜線維症の位置づけ

これらの病理組織像は、膵臓と同様の密な T リンパ球と IgG4 陽性形質細胞の浸潤を伴う線維化で、閉塞性静脈炎を高頻度に認め、病理組織学的には硬化性唾液腺炎、硬化性涙腺炎、硬化性胆嚢炎、後腹膜線維症、炎症性偽腫瘍に相当する²⁻⁵⁾。

III. 自己免疫性膵炎の全身諸臓器の病理組織像

IgG4 陽性形質細胞の密な浸潤は、膵臓及び膵外病変のみられる膵周囲後腹膜組織、胆嚢壁、唾液腺だけでなく、リンパ節、胃粘膜、大腸粘膜、皮膚、骨髄などにも認められる¹⁻⁴⁾。この変化は、膵臓癌、アルコール性慢性膵炎、シェーグレン症候群などでは、ほとんど認められず、本症に特徴的変化である。

IV. IgG4 関連硬化性疾患の提唱

自己免疫性膵炎では、ほぼ全身諸臓器に IgG4 陽性形質細胞の密な浸潤を認め、その膵外病変も、膵臓と同様に多数のリンパ球と IgG4 陽性形質細胞の浸潤と線維化と閉塞性静脈炎の病理組織像であり、これらの変化はステロイド治療により一様に改善した。

そこで、われわれは全身諸臓器に 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¹⁻³⁾。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、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。高率にリンパ節腫大を伴う。高齢の男性に好発し、ステロイドが奏効する。膵臓のみ臨床徴候を呈する例もあるが、複数の臓器に渡って病変が認められることも少なくない。また、膵病変を呈さない Mikulizu 病などの IgG4 関連硬化性疾患の存在も明らかになってきた。腫瘍の形成とリンパ節腫大により、診療当初は悪

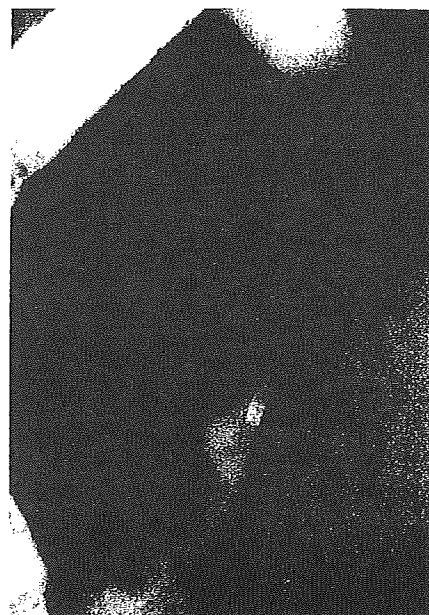


図2 自己免疫性膵炎に伴う下部胆管狭窄 (ERCP)

性腫瘍が疑われることが多いが、本症はステロイド治療が有効なことより、慎重な鑑別診断を行い無益な手術を避ける必要がある (図1)。また、従来 multifocal fibrosclerosis と称されてきた、原因不明の全身諸臓器の硬化性病変の一部は、IgG4 関連硬化性疾患である可能性が高い⁴⁾。

V. IgG4 関連硬化性胆管炎

自己免疫性膵炎の膵外病変としては、胆管病変の合併頻度が最も高率で^{3,5,6)}、自験例では 56 例中 45 例に認められた。自己免疫性膵炎の初発症状として、胆管狭窄による閉塞性黄疸が最も多い。下部 (膵内) 胆管に狭窄を伴うことが多いが (図2)、CT、US、IDUS などでは、胆管壁は全周性に肥厚し、その肥厚は狭窄のない胆管の部位まで及ぶことがある (図3)。組織学的に胆管壁は、リンパ球と IgG4 陽性の形質細胞の密な浸潤を伴う線維化により全層性に肥厚した IgG4 関連硬化性胆管炎の所見であり、閉塞性静脈炎を認める (図4, 5)。この変化は狭窄部だけでなく広範囲に認められる。広範囲の胆管壁肥厚を呈する例では、硬化性胆嚢炎を合併することが多い⁷⁾。胆管病変にも、ステロイドは奏効し、治療前に挿入した胆道ステントもステロイド治療開始 1 ヶ月内に抜去可能となる。

一方、上部胆管や肝内胆管に狭窄を認めると、PSC 様の胆道造影所見を呈する (図6)。しかし、これは病理組織像、好発年齢、炎症性腸疾患の合併頻度、ステロイドの反応性などを考慮すると、いわゆる PSC とは

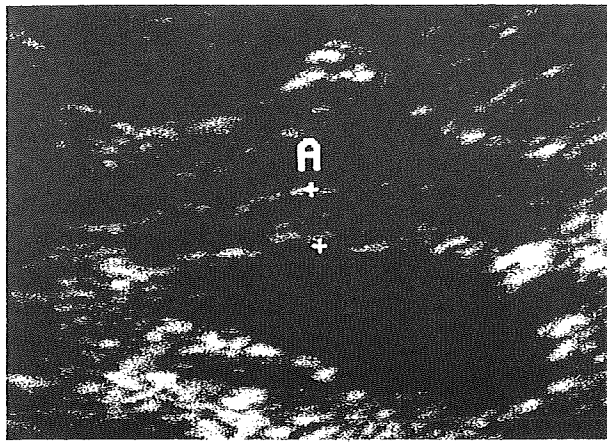


図3 自己免疫性膵炎にみられる狭窄のない部分での胆管壁肥厚 (US)

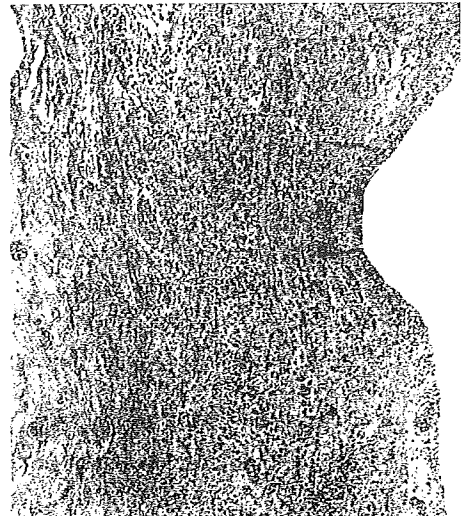


図4 IgG4関連硬化性胆管炎の病理組織像。胆管壁全層の線維化と細胞浸潤



図5 IgG4関連硬化性疾患の胆管壁に浸潤するIgG4陽性形質細胞 (IgG4免疫染色)

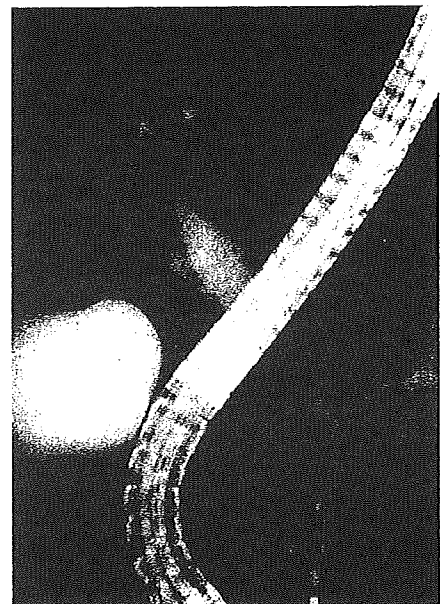


図6 自己免疫性膵炎に合併した肝門～肝内胆管狭窄 (ERCP)

異なる病態である。本邦におけるPSCの発症年齢は二峯性で、欧米と異なって高齢発症のPSCがかなり認められるが、これらの多くは自己免疫性膵炎に合併した硬化性胆管炎の可能性がある^{6,8,9)}。また、近年、明らかな膵病変を呈さないIgG4関連硬化性胆管炎の報告も認められる¹⁰⁾。

IgG4関連硬化性胆管炎は、病理組織学的にも、臨床的にも、IgG4関連硬化性疾患の胆管病変と考えられる。

おわりに

自己免疫性膵炎は全身諸臓器にTリンパ球とIgG4

陽性の形質細胞の密な浸潤を呈し、膵、胆道系、後腹膜、唾液腺などに線維化を起こすIgG4関連硬化性疾患の膵病変であり、高頻度に合併する硬化性胆管炎はIgG4関連硬化性疾患の胆管病変である。

参考文献

- 1) Kamisawa T, Funata N, Hayashi Y, et al : A new clinicopathological entity of IgG4-related autoimmune disease. J Gastroenterol 38 : 982-984, 2003.
- 2) Kamisawa T, Nakajima H, Egawa N, et al : IgG4-related sclerosing disease incorporating sclerosing

- pancreatitis, cholangitis, sialadenitis and retroperitoneal fibrosis with lymphadenopathy. *Pancreatol* 6 : 132-137, 2006.
- 3) Kamisawa T, Okamoto A : Autoimmune pancreatitis : proposal of IgG4-related sclerosing disease. *J Gastroenterol* 41 : 613-625, 2006.
 - 4) Kamisawa T, Funata N, Hayashi Y, et al. : Close relationship between autoimmune pancreatitis and multifocal fibrosclerosis. *Gut* 52 : 683-687, 2003.
 - 5) Kamisawa T, Egawa N, Nakajima H, et al. : Extrapane-creatic lesions in autoimmune pancreatitis. *J Clin Gastroenterol* 39 : 904-907, 2005.
 - 6) Nakazawa T, Ohara H, Sano H, et al. : Clinical differences between primary sclerosing cholangitis and sclerosing cholangitis with autoimmune pancreatitis. *Pancreas* 30 : 20-25, 2005.
 - 7) Kamisawa T, Tu Y, Nakajima H, et al. : Sclerosing cholecystitis associated with autoimmune pancreatitis. *World J Gastroenterol* 12 : 3736-3739, 2006.
 - 8) Kamisawa T, Egawa N, Tsuruta K, et al. : Primary sclerosing cholangitis may be overestimated in Japan. *J Gastroenterol* 40 : 318-319, 2005.
 - 9) Kamisawa T, Takuma K, Anjiki H, et al. : Sclerosing cholangitis associated with autoimmune pancreatitis differs from primary sclerosing cholangitis. *World J Gastroenterol* 15 : 2357-2360, 2009.
 - 10) Hamano H, Kawa S, Uehara T, et al. : Immunoglobulin G4-related lymphoplasmacytic sclerosing cholangitis that mimics infiltrating hilar cholangiocarcinoma : part of a spectrum of autoimmune pancreatitis? *Gastrointest Endosc* 62 : 152-157, 2005.

* * *

IgG4 関連硬化性疾患

神澤輝実*1 銭元樹男*2 大林民典*3

IgG4-Related Sclerosing Disease

*Terumi KAMISAWA, MD*1, Mikio ZENIMOTO*2 and Taminori OBAYASHI, MD*3*

Autoimmune pancreatitis (AIP) is a peculiar type of pancreatitis of presumed autoimmune etiology. AIP is diagnosed currently based on characteristic radiological findings (irregular narrowing of the main pancreatic duct and enlargement of the pancreas) in combination with serological findings (elevation of serum IgG, and IgG4, and presence of autoantibodies), clinical findings (elderly male preponderance, occasional extrapancreatic lesions, and favorable response to steroid therapy), and histopathological findings (dense infiltration of IgG4-positive plasma cells and T lymphocytes with fibrosis and obliterative phlebitis in the pancreas). Based on histological and immunohistochemical examination of various organs of AIP patients, a novel clinicopathological entity of "IgG4-related sclerosing disease" has been proposed. This is a systemic disease that is characterized by extensive IgG4-positive plasma cell and T lymphocyte infiltration of various organs. Clinical manifestations are apparent in organs such as the pancreas, bile duct, gallbladder, salivary or lacrimal gland, and retroperitoneum, where tissue fibrosis with obliterative phlebitis is pathologically induced. AIP is not simply a form of pancreatitis but rather a pancreatic lesion reflecting an IgG4-related sclerosing disease. This disease includes autoimmune pancreatitis, IgG4-related sclerosing cholangitis, IgG4-related cholecystitis, IgG4-related sialadenitis, IgG4-related retroperitoneal fibrosis. In some cases, only 1 or 2 organs are clinically involved, while in others 3 or 4 organs are affected. Serum IgG4 levels and immunostaining with anti-IgG4 antibody are useful in establishing the diagnosis. Since malignant tumors are frequently suspected on initial presentation, IgG4-related sclerosing disease should be considered in the differential diagnosis to avoid unnecessary surgery.

[Rinsho Byori 57 : 1113~1119, 2009]

Corresponding author: *Terumi KAMISAWA, MD*, Department of Internal Medicine, Tokyo Metropolitan Komagome Hospital, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8677, Japan. E-mail: kamisawa@cick.jp

【Key Words】 IgG4-related sclerosing disease (IgG4 関連硬化性疾患), autoimmune pancreatitis (自己免疫性膵炎), IgG4, steroid (ステロイド), chronic pancreatitis (慢性膵炎)

近年、発症機序に何らかの自己免疫現象の関与が膵炎として注目されている^{1)~3)}。自己免疫性膵炎は示唆される膵炎の存在が明らかになり、自己免疫性本邦から世界に発信した新しい疾患概念で、近年は

*1 東京都立駒込病院内科, *2,3 同 臨床検査科 (〒113-8677 東京都文京区本駒込 3-18-22)

世界的に注目されているが、その病因や病態はまだ完全に解明されてなく、発症機序は不明である。

我々は、自己免疫性膵炎患者の全身諸臓器の検索より、本疾患が IgG4 が関連した全身性疾患 (IgG4 関連硬化性疾患) である可能性を指摘した^{4)~7)}。自己免疫性膵炎やその膵外病変は、この IgG4 関連硬化性疾患のそれぞれの臓器病変である可能性がある。本稿では、最初に自己免疫性膵炎について概説し、その後 IgG4 関連硬化性疾患について述べる。

I. 自己免疫性膵炎

A. 臨床症状

自己免疫性膵炎は、高齢の男性に好発する (自験 57 例は男性 46 例, 女性 11 例, 診断時平均年齢 63 歳)。閉塞性黄疸で発症することが多く、黄疸は動揺することがある。腹痛や背部痛などの膵炎症状を呈する例もあるが、多くは軽度である。無症状で、糖尿病の発症や増悪にて発見されることもある。自験例では糖尿病の合併を 56% に、膵外分泌機能の低下を 90% の症例で認めた。糖尿病のほとんどは 2 型糖尿病である。脂肪便を呈するほどの著しい膵外分泌機能低下はみられない。後述するステロイド治療により、インシュリンの分泌能は良くなり、約半数の例で膵内外分泌機能が改善する⁸⁾。

B. 診断

自己免疫性膵炎の診断基準は、日本から 2002 年に世界で初めて提唱され⁹⁾、2006 年に改訂された (Table 1)¹⁰⁾。現在はこの基準を用いて診断する。

本症の診断においては、膵癌や胆管癌などの腫瘍

性の病変を否定することが極めて重要である。診断に際しては、可能な限りの内視鏡的な病理組織学的アプローチ (膵液細胞診、膵管・胆管ブラッシング細胞診、胆汁細胞診など) を施行すべきである。US や EUS 下での膵生検も必要な場合もある。診断基準では、膵管狭細像と膵腫大の画像所見が必須であり、これと血清学的検査所見ないし病理組織学的所見の組み合わせにより診断する。

内視鏡的逆行性膵管造影 (ERP) による膵管狭細像は、本症に特徴的である。正常な膵管像は、膵管壁は平滑であり、主膵管径は膵頭部から尾部にかけて漸減するが、本症では主膵管径が正常より小さく、かつ壁の不整像を伴う膵管狭細像を呈する。典型例では、主膵管全体にわたるび慢性変化を呈する (Fig. 1)。ある領域に限局した変化の症例では、限局した狭細像の上流の主膵管には著しい拡張を認めず、膵臓癌との鑑別に役立つ。

多くの症例はび慢性の膵腫大を呈する (sausage-like appearance) が、限局性膵腫大例では膵癌との鑑別が困難なことがある。体外式 US では、低エコーを主体とし、内部に高エコースポットが散在する (Fig. 2)。CT では、膵腫大部に造影後正常膵とほぼ同様の造影効果が得られることが多く、膵癌との鑑別に有用である。また、造影により膵辺縁に low density の被膜様低吸収域 (capsule-like rim) が認められることがある。通常の慢性膵炎においてしばしばみられる膵嚢胞や膵石の合併は稀である。膵周囲にリンパ節腫大を認める例もある。

Table 1 Clinical Diagnostic Criteria of Autoimmune Pancreatitis 2006

1. Diffuse or segmental narrowing of the main pancreatic duct with irregular wall and diffuse or localized enlargement of the pancreas by imaging studies, such as abdominal ultrasonography (US), computed tomography (CT) and magnetic resonance imaging (MRI).
2. High serum γ -globulin, IgG or IgG4, or the presence of autoantibodies, such as antinuclear antibodies and rheumatoid factor.
3. Marked inter-lobular fibrosis and prominent infiltration of lymphocytes and plasma cells in the peri-ductal area, occasionally with lymphoid follicles in the pancreas.

Diagnosis of autoimmune pancreatitis is established when criterion 1, together with criterion 2 and/or 3, are fulfilled.

However, it is necessary to exclude malignant diseases such as pancreatic or biliary cancers.



Figure 1 Endoscopic retrograde pancreatography of a patient with autoimmune pancreatitis showing diffuse irregular narrowing of the main pancreatic duct.

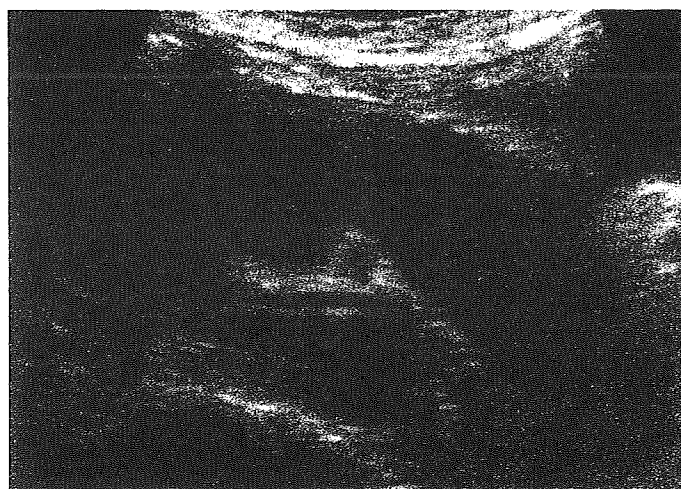


Figure 2 Ultrasonography of a patient with autoimmune pancreatitis showing diffuse hypoechoic enlargement of the pancreas.

約半数の例で、血中 γ グロブリン値(2.0g/dl以上)、血中IgG値(1800mg/dl以上)の上昇や抗核抗体やリウマチ因子などの自己抗体の陽性所見を認める。他の自己免疫性疾患に特異的な抗ミトコンドリア抗体や抗SSA/SSB抗体の陽性率は低い。本症では、IgGのサブクラスであるIgG4の血中値の上昇(135mg/dl以上)が高率(80~90%)に認められる。血中IgG4の上昇は、膵癌や他の慢性膵炎ではほとんどみられないことより、本症にかなり特異的で、他疾患との鑑別に有益である。

病理組織学的には、著しいリンパ球と形質細胞の浸潤と膵小葉間質を中心とした線維化が特徴的で

あり、リンパ濾胞の形成もみられ、腺房は萎縮する(Fig. 3A)。膵管周囲に細胞浸潤と線維化を特に強く認め、このため膵管内腔は狭細する。膵内外の静脈には閉塞性静脈炎を認める。浸潤する炎症性細胞は、主にTリンパ球とIgG4陽性形質細胞である(Fig. 3B)。この炎症性細胞浸潤と線維化は、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。

C. 治療

本症はステロイドが奏功するが、治療開始前に膵癌や胆管癌を否定しなければならない。

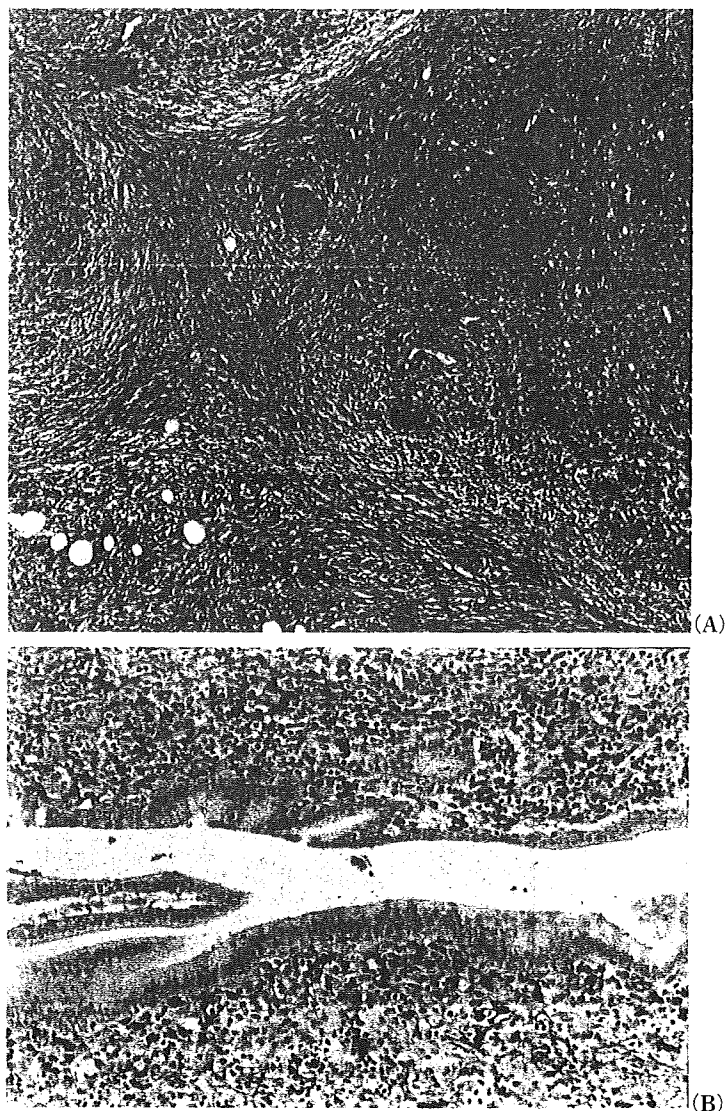


Figure 3 Histopathological findings of pancreas with autoimmune pancreatitis.

(A) Dense fibrosis with marked lymphoplasmacytic infiltration. (B) Abundant infiltration of IgG4-positive plasma cells (IgG4 immunostaining).

閉塞性黄疸例や糖尿病例では、ステロイド治療開始前に減黄術や糖尿病のコントロールを施行する。ステロイドの初期投与量はプレドニゾン 0.6mg/kg/日から開始し、1~2週間ごとに血液生化学検査、血中IgG・IgG4値、画像所見、症状などを参考にして、5mgずつ減量していく。ステロイド漸減時や中止後に本症が再燃する例が報告されており、慎重に漸減していく。最終的にプレドニゾン 2.5~5mg/日を

維持量とする例が多いが、1~3年間投与後に離脱を試みる。ステロイド治療の反応が悪い例では、腫瘍の可能性を念頭に置き、再度鑑別診断を行う必要がある⁹⁾。

II. IgG4 関連硬化性疾患

A. 自己免疫性膵炎の膵外病変

自己免疫性膵炎には、硬化性胆管炎、硬化性胆嚢

炎、硬化性唾液腺炎、後腹膜線維症などの多彩な腺外病変をみとめる^{7,10)}。

硬化性胆管炎は、合併頻度が最多であり、下部(臍内)胆管に狭窄を伴うことが多い。狭窄部の胆管は胆管壁は全周性に肥厚し、その肥厚は狭窄のない胆管の部位まで及ぶことがある。組織学的に胆管壁は、リンパ球とIgG4陽性の形質細胞の密な浸潤を伴う線維化により肥厚し、閉塞性静脈炎を認める。この変化は狭窄部だけでなく広範囲に認められる。上部胆管や肝内胆管に狭窄を認めると、原発性硬化性胆管炎(primary sclerosing cholangitis: PSC)様の胆道造影所見を呈するが、自己免疫性膵炎に合併した sclerosing cholangitis は、病理組織像、好発年齢、炎症性腸疾患の合併頻度、ステロイドの反応性などを考慮すると、PSCとは異なる病態である^{11,12)}。

胆管病変を有する例では、しばしば胆嚢壁肥厚も合併する。組織学的には、リンパ球とIgG4陽性形質細胞の密な浸潤と線維化による胆嚢壁の全層性の肥厚で、閉塞性静脈炎を合併し、硬化性胆嚢炎と称

される¹³⁾。

自己免疫性膵炎でもしばしば唾液腺腫大を認め、多くは両側の顎下腺腫大であり、両側の涙腺腫大を伴うことがある。組織学的には、リンパ球とIgG4陽性形質細胞の密な浸潤(Fig. 4)と線維化を呈する硬化性唾液腺炎で、閉塞性静脈炎を認める。自己免疫性膵炎に合併する唾液腺病変を有する例では、Sjögren症候群でしばしば陽性となる抗SS-Aおよび抗SS-B抗体はほとんどが陰性であることや、Sjögren症候群の唾液腺にはIgG4陽性形質細胞の密な浸潤は認められないことなどから、自己免疫性膵炎に合併する唾液腺病変はSjögren症候群とは異なり、Mikulicz病である可能性が高い^{14,15)}。

後腹膜線維症も稀に合併するが、病理組織学的には、同様に密なリンパ球とIgG4陽性形質細胞の浸潤を伴う線維化で、閉塞性静脈炎を認める¹⁶⁾。肝や肺の炎症性偽腫瘍^{17,18)}などが報告されている。また、高率にリンパ節腫大を認める。



Figure 4 IgG4-immunostaining of the salivary gland from a patient with autoimmune pancreatitis showing abundant infiltration of IgG4-positive plasma cells.

Table 2 Clinicopathological findings of IgG4-related sclerosing disease

• Systemic disease characterized histopathologically by extensive IgG4-positive plasma cell infiltration of various organs together with T lymphocytes
• Major clinical manifestations are apparent in the organs in which tissues fibrosis with obstructive phlebitis is pathologically induced.
Pancreas: autoimmune pancreatitis
Bile duct sclerosing cholangitis
Gallbladder sclerosing cholecystitis
Salivary gland sclerosing sialadenitis
Retroperitoneum retroperitoneal fibrosis
• Some pseudotumors may be involved in this disease.
• Occasional association with lymphadenopathy
• Elderly male preponderance
• Frequent elevation of serum IgG4 levels
• Favorite response to steroid therapy
• Differentiation from malignant tumor is important.
• Precise pathogenesis and pathophysiology remain unclear.

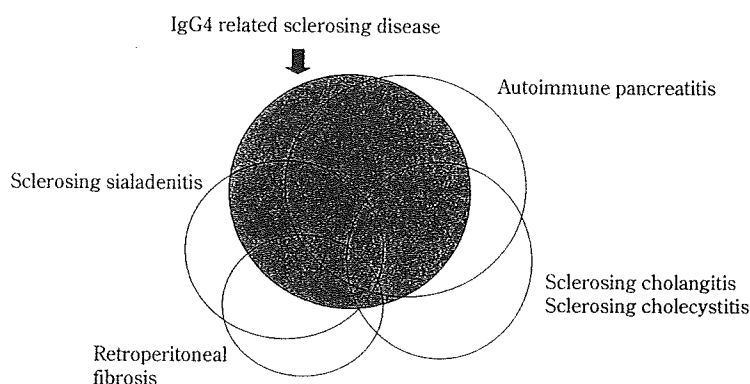


Figure 5 Schematic illustration of IgG4-related sclerosing disease.

B. IgG4 関連硬化性疾患の提唱

自己免疫性膵炎の膵外病変の病理組織像は、膵と同様に密なリンパ球と IgG4 陽性形質細胞の浸潤と線維化であり、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。また、これらの変化はステロイド治療により改善した。

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^{4)~7)}。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, 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。高率にリンパ節腫大を伴う。高

齢の男性に好発し、ステロイドが奏功する。腫瘤の形成とリンパ節腫大により、診療当初は悪性腫瘍が疑われることが多いが、本症はステロイド治療が有効なことより、慎重な鑑別診断を行い無益な手術を避ける必要がある (Table 2)。

現時点では、IgG4 関連硬化性疾患には、自己免疫性膵炎、一部の硬化性胆管炎、一部の Mikulicz 病 (硬化性唾液腺炎と硬化性涙腺炎)、一部の後腹膜線維症、一部の炎症性偽腫瘍が含まれると考えるが、間質性肺炎、間質性腎炎、前立腺炎、下垂体炎、動脈炎、甲状腺機能低下症などの一部も本疾患に含まれる可能性がある (Fig. 5)。

III. おわりに

自己免疫性膵炎や硬化性唾液腺炎、硬化性胆管炎、

後腹膜線維症などの膵外病変は、IgG4 が関連した全身疾患 (IgG4 関連硬化性疾患) の諸病変である可能性が考えられた。

文 献

- 1) Yoshida K, Toki F, Takeuchi T, et al. Chronic pancreatitis caused by an autoimmune abnormality. Proposal of the concept of autoimmune pancreatitis. *Dig Dis Sci* 1995; 40: 1561-8.
- 2) 日本膵臓学会自己免疫性膵炎検討委員会. 自己免疫性膵炎診断基準 (日本膵臓学会 2002 年). *膵臓* 2002; 17: 585-7.
- 3) 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* 2006; 21: 395-7.
- 4) Kamisawa T, Funata N, Hayashi Y, et al. Close relationship between autoimmune pancreatitis and multifocal fibrosclerosis. *Gut* 2003; 52: 683-68.
- 5) Kamisawa T, Funata N, Hayashi Y, et al. A new clinicopathological entity of IgG4-related autoimmune disease. *J Gastroenterol* 2003; 38: 982-4.
- 6) Kamisawa T, Nakajima H, Egawa N, et al. IgG4-related sclerosing disease incorporating sclerosing pancreatitis, cholangitis, sialadenitis and retroperitoneal fibrosis with lymphadenopathy. *Pancreatol* 2006; 6: 132-7.
- 7) Kamisawa T, Okamoto A. Autoimmune pancreatitis: proposal of IgG4-related sclerosing disease. *J Gastroenterol* 2006; 41: 613-25.
- 8) Kamisawa T, Egawa N, Inokuma S, et al. Pancreatic endocrine and exocrine function and salivary gland function in autoimmune pancreatitis before and after steroid therapy. *Pancreas* 2003; 27: 235-8.
- 9) Kamisawa T, Shimosegawa T, Okazaki K, et al. Standard steroid treatment for autoimmune pancreatitis. *Gut* 2009; 58: 1504-7.
- 10) Kamisawa T, Egawa N, Nakajima H, et al. Extrapaneatic lesions in autoimmune pancreatitis. *J Clin Gastroenterol* 2005; 39: 904-7.
- 11) Kamisawa T, Egawa N, Tsuruta K, et al. Primary sclerosing cholangitis may be overestimated in Japan. *J Gastroenterol* 2005; 40: 318-9.
- 12) Kamisawa T, Takuma K, Anjiki H, et al. Sclerosing cholangitis associated with autoimmune pancreatitis differs from primary sclerosing cholangitis. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 2357-60.
- 13) Kamisawa T, Tu Y, Nakajima H, et al. Sclerosing cholecystitis associated with autoimmune pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 3736-9.
- 14) Yamamoto M, Harada S, Ohara M, et al. Clinical and pathological differences between Mikulicz's disease and Sjögren's syndrome. *Rheumatology* 2005; 44: 227-34.
- 15) Kamisawa T, Nakajima H, Hishima T. Close relationship between chronic sclerosing sialadenitis and IgG4. *Intern Med J* 2006; 36: 527-9.
- 16) Kamisawa T, Chen PY, Tu Y, et al. Autoimmune pancreatitis metachronously associated with retroperitoneal fibrosis with IgG4-positive plasma cell infiltration. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 2955-7.
- 17) Kanno A, Satoh K, Kimura K, et al. Autoimmune pancreatitis with hepatic inflammatory pseudotumor. *Pancreas* 2005; 31: 420-3.
- 18) Tsuboi H, Inokuma S, Setoguchi K, et al. Inflammatory pseudotumors in multiple organs associated with elevated serum IgG4 level: recovery by oral only a small replacement dose of steroid. *Intern Med* 2008; 47: 1139-42.

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

石垣靖人, 高田尊信, 友杉直久, 竹上 勉, 中川秀昭

Yasuhito Ishigaki

「日本レーザー治療学会誌」Volume 8 Number 2 2009 別刷
Japan Laser Therapy Association Vol.8 No.2 2009

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

石垣靖人, 高田尊信, 友杉直久, 竹上 勉, 中川秀昭

愛知県岡崎市の基礎生物学研究所(大学共同利用機関法人自然科学研究機構)に設置されている大型スペクトログラフ室は共用施設のひとつとして広く国内外の研究者に門戸が開かれています。現在主として利用されている光源は30キロワットの電極水冷型キセノン短アークランプで、光のスペクトルは、紫外・可視・赤外波長 250 ~ 1000 ナノメートルをカバーしており、それぞれの波長を持つ光をほぼ単色光として取り出すことができます。この大型スペクトログラフを活用することによって、光の波長による効果の違いを明らかにして、「作用スペクトル」を決定することが可能で、非常に強力な照射光源としても利用可能です。はじめに整備された光源はキセノンアークランプのみでしたが、より効率的な実験環境の整備をめざした平成 14 年度以降の高度化事業により、紫外光から遠赤色光にわたるレーザー照射設備等も整えられてきています。

キーワード：基礎生物学研究所, 大型スペクトログラフ, アクションスペクトル

Introduction of Okazaki Large Spectrograph in National Institute for Basic Biology

The Okazaki Large Spectrograph (OLS) at the National Institute for Basic Biology (NIBB), Okazaki, Japan, is available for use to all scientists who wish to study the effects of light on biological responses. In 1980, a 30-k W xenon arc lamp with a large spectrometer was placed at NIBB, and since then, it has been available to scientists from all over the world. The OLS projects a spectrum with a wavelength range of 250–1000 nm, and users can easily obtain monochromatic light within this wavelength range. A considerable number of international and domestic research projects have been performed using the OLS. These projects mainly studied the action spectrum of various biological responses. Till date, more than 4000 scientists have registered as users and have received the benefits of using the OLS. A wide variety of subjects such as humans, mice, insects, yeast, bacteria, plants, and nucleic acids have been studied, and more than 300 scientific papers have been published using this spectrograph. New light sources using laser technology were introduced in 2002 and have been available for use since then. Further information and a guide for users of the OLS are available on the NIBB website: <http://www.nibb.ac.jp/lspectro/>.

Yasuhito Ishigaki

Medical Research Institute, Kanazawa Medical University 金沢医科大学総合医学研究所

key words: National Institute for Basic Biology (NIBB), Okazaki Large Spectrograph (OLS), Action Spectrum

はじめに

愛知県岡崎市の基礎生物学研究所(大学共同利用機関法人自然科学研究機構)は、生命科学研究推進の一大拠点として幅広く活発な研究活動を行っている。同時に、国内外の生物学研究者支援の中核拠点として、その施設を共同利用・共同研究の場として提供する施設でもある。このため大学・研究機関などに所属する研究所外の研究者に対しても広く研究課題を公募しており、学術集会開催や所内の施設を利用して行われる研究なども支援する環境が整っている。

本稿で紹介する同研究所の大型スペクトログラフ室(Okazaki Large Spectrograph, OLS)もそのような共用施設のひとつである。ここには世界最大級の超大型分光照射設備が整備されており、生命と光との関わりを探る研究者たちに広く門戸が開かれています。

この大型スペクトログラフを活用することによって、多数の生物試料に波長の異なる単色光を同時に照射して、その作用や応答を比較することができるようになってきている。従って、この施設の主たる使用目的は、動物、植物、菌類をはじめとする様々な生き物の活動が光により調節されている仕組みを解き明かすために、光の波長による効果の違いを明らかにして、「作用スペクトル」を決定することである。当然、非常に強力かつ安定な照射光源として、異なる分野への応用も可能となっている。

最初に整備された光源はキセノンアークランプのみであったが、より効率的な実験環境の整備をめざした平成 14 年度以降の高度化事業により、紫外光から遠

表 OLS に整備されたレーザー光源

種類	波長(nm)	出力(mW)	照射面積	光強度(W/m ²)
紫外線A	364	2000	5 × 5 cm	500
紫	390-410	60	1 cm ∅	300
青	440-460	60	2 cm ∅	300
緑	532	50	3 cm ∅	250
赤	655	10	4 cm ∅	50
近赤色	752	20	5 cm ∅	100

赤色光にわたるレーザー照射設備と周辺設備も整備が進んでおり、順次利用が始まっている。本稿では設備の現状及び高度化事業で整備されたレーザー照射装置をはじめとする最新設備群をご紹介しますとともに、生命科学の研究に活用されてきた幾つかの事例をご紹介します。

岡崎大型スペクトログラフの現状

基礎生物学研究所の設立は1978年であり、その地下一階にOLSが設置されて供用が開始されたのは2年後の1980年である。当時の金額で全総工費5億円を投じて設置されている。現在に至るまで世界で唯一といってよい大型スペクトログラフであり、光科学や光生物学への貢献は計り知れない。

はじめに整備された主要な光源はウシオ電機製30キロワットの電極水冷型キセノン短アークランプを利用しており、凹面鏡と回折格子によって分光されて放射される光のスペクトルは、紫外・可視・赤外波長250～1000ナノメートルをカバーし、それぞれの波長を持つ光をほぼ単色光として取り出すことが可能である。分光された光は全てが黒く塗られた照射室へ導かれ、平面回折格子から全長約10メートルにおよぶ馬蹄型の焦点曲面に分散された状態になっている。このような設計となっているため、研究者はカーブを描いた実験台上の指定された場所に試料を置くだけで様々な波長の単色光を照射する実験が可能となっている。光は水平方向に照射されるために、垂直方向で照射するためには鏡を利用する¹²⁾。

また、単に光を照射するだけでなく、周辺設備も整えられており利用者が試料を持ち込んで実験ができるように配慮されている。照射室に隣接した培養実験室には、温度調節が可能なインキュベーターが複数台設置されていてさまざまな生物の培養が可能になっている。また、CO₂インキュベーターやクリーンベンチも常時使用が可能であり、培養細胞を用いた実験も可能である。さらに、簡単な実験機器などはOLSに事前に依頼しておけば、ある程度対応していただくこともできる。いずれにしても利用の申し込みには事前の打ち合わせが必要となる。

岡崎大型スペクトログラフの高度化推進事業

上述のキセノンアークランプによるスペクトログラフは広い分野で活用されてきており、そのサイエンスにおける貢献は揺るぎのないものであるが、ランプであるがゆえにさまざまな問題点も指摘されてきた。特に、光源の線量率が若干不安定であることに合わせて照射野内の線量にムラがあることは、実際に照射実験を行うにあたっては非常に大きな問題であった。また、現在でも照射スケジュールはほぼ一杯の状態にあり、気軽にマシンタイムを予約できる状況にはない。そこで、照射条件をより精度が高く洗練されたものにし、またマシンタイムの不足を補うような複数の照射系の導入を目的として平成14年度よりOLSの高度化が推進されてきた。

高度化推進事業において導入された光源は、ランプの欠点を補えるレーザー光源である。レーザーの安定性と照射ムラの小ささは、OLSにおける利用者の念願にかなうものであり、順次導入され活用に供されてきた。表に現在までに導入されてきたレーザー光源の一覧を示す。日立製あるいは浜松ホトニクス社製の波長固定型4機、波長可変型2機をはじめとして導入が進められている。特に364ナノメートルレーザーは医学をはじめとするさまざまな領域で紫外線光源として利用されており、後述するように照射面積が広いこともあって、発がんから突然変異誘導まで多数の論文を生み出している。さらに得られた光を送り出す先として、2光子顕微鏡の導入も行われており、培養細胞の細胞核内の標的とする部位にのみ光を照射できるシステムが組み上げられている。

また、ある波長の光を手軽に照射してみたい、というユーザーのためにパイホトニクス社のホロライトが導入されつつある。これは小型のボックス内に設置されたLED光源とレンズの組み合わせにより、減衰の少ない水平な光を取り出すことができる装置である。現在各可視光領域と紫外領域の光源の導入が進められている。このホロライトはコンパクトで電源に電池を利用しており、持ち運びや設置の簡便さとあいまって、これまでのランプ光源やレーザー光源よりもはるかに簡便な照射実験を可能にする。

以上のようにレーザーによる高度化およびホロライトによる簡便化と併せて従来のキセノンランプによる光源も使用可能であり、研究目的に合わせて光源の選択が可能になっている。

岡崎大型スペクトログラフの活用

これまでの利用状況をまとめると、約700グループが利用してきたが、その15%が海外からの利用者であった。延べ人数で約4000人の利用者が記録されており、そこからの発表論文数は300報を超えている。このため年間の平均稼働時間は約2500時間にも及んでいる。

最近の共同利用採択課題をまとめただけでも、利用されている生体材料は本稿では紹介しきれないほど多様であり、ヒト培養細胞やマウスなどの哺乳類をはじめとして、魚類細胞、犬糸状虫、ショウジョウバエをはじめとする昆虫、ダニ、歯周病菌、珪藻、ミドリムシ、植物など実に多岐にわたるうえに、高分子化合物を材料とした研究も採択され多数の論文が発表されている^{3)~13)}。

中でも興味深い研究にミドリムシの驚動反応からの光感受性分子の同定がある。ミドリムシの光受容体の存在は古くから認識されていた事実であったが、Isekiらの研究によりその責任遺伝子が初めて同定され分子機構が明らかにされた¹⁴⁾。また、紫外線が皮膚がんを起こすことは従来から指摘されてきたが、Ikehataらのマウス皮膚がんにおけるDNA損傷の寄与に関する研究は、紫外線が誘発するDNA損傷の検出系の確立から端を発し、ついには、皮膚がんに関与のある損傷を決定したことで非常に感慨深い研究である¹⁵⁾¹⁶⁾。また、歯周病菌の増殖制御機構の解明などは生命現象に深く関わる光の仕組みを解き明かしてきた¹⁷⁾。いずれも息の長い、しかもしっかりとした実験結果に基づく研究成果が多数報告されているのに驚かされる。

まとめ

OLSは医学および生物学の光にかかわる分野において多大な貢献を果たしてきた。今後は高度化されより使いやすくなった光源を利用した研究がさらに広く大きく展開されるものと期待される。これまでのひとつの現象にかかわるひとつの因子を深く解析していく研究手法に加えて、網羅的な解析手法の導入も魅力的な研究の展開を助けるものと考えられる。特に、関連するタンパク質群や遺伝子群を網羅的に解析できる質量分析装置やDNAマイクロアレイ、次世代シーケンサーの利用は、従来に比べてコストパフォーマンスの良い手法として進化してきており、十分に普及してきている。光により導かれるさまざまな生命現象に着目し、時間をおって分子ネットワーク全体を俯瞰するような

手法¹⁸⁾は、OLSの精密な照射系とかけあわされることにより、新しい現象の解明やこれまでとは異なる解釈を与えてくれるものと期待される。

このようなOLSの活用にあたっては事前の申し込みや打ち合わせが必要である。希望される方は、NIBBのホームページ中にあるOLSのページ(<http://www.nibb.ac.jp/lspectro/>)に入っただけであれば、施設紹介、研究紹介、スタッフ紹介に加えて連絡先のリンクがあるので、そちらにアクセスすると担当されている方々の連絡先を知ることができる。

最後になりましたが、本稿をまとめるにあたって、また常日頃の研究活動に、様々な面からご配慮、ご支援いただきました基礎生物学研究所所長の岡田清孝先生、同研究所の渡辺正勝教授、大型スペクトログラフ室の東正一様をはじめとするスタッフの方々に深く感謝いたします。

文 献

- 1) Watanabe, M., Furuya, M., Miyoshi, Y et al. : Design and performance of the Okazaki Large Spectrograph for photobiological research. *BioScience* 33 : 53-54, 1983
- 2) Watanabe, M. : The Okazaki Large Spectrograph and the extension, to the ultraviolet region, of the action spectra for the signaling effects of blue and near-ultraviolet light in plants and fungi. *Photomed. Photobiol.* 10 : 83-94, 1988
- 3) Arimoto-Kobayashi, S., Ando, Y., Horai, Y et al. : Mutation, DNA strand cleavage and nitric oxide formation caused by N-nitrosoproline with sunlight: a possible mechanism of UVA carcinogenicity. *Carcinogenesis*. 23 : 1537-1540, 2002
- 4) Kami, C., Mukougawa, K., Muramoto, T. et al. : Complementation of phytochrome chromophore-deficient *Arabidopsis* by expression of phycocyanobilin: ferredoxin oxidoreductase. *PNAS*. 101 : 1099-1104, 2004
- 5) Negishi, T., Arakawa, R., Terao, M. et al. : Biological Effect of UVA on *Drosophila* - Involvement of Oxidative Stress -. *Photomed. Photobiol.* 26 : 17-18, 2004
- 6) Okajima, K., Yoshihara, S., Fukushima, Y. et al. : Biochemical and functional characterization of BLUF-type flavin-binding proteins of two species of cyanobacteria. *J. Biochem.* 137 : 741-750, 2005
- 7) Zsiros, O., Allakhverdiev, S. I., Higashi, S. et al. : Very strong UV-A light temporally separates the photoinhibition of photosystem II into light-induced inactivation and repair. *Biochim. Biophys. Acta.* 1757 : 123-129, 2006