

VIII. 社会活動報告

社会活動報告

活動者名 (所属施設)	会の名称および講演演題等	会場および 新聞名等	活動年月日
神澤輝実	第 23 回埼玉胆膵懇話会 “自己免疫性膵炎”	大宮	2009. 5
神澤輝実	第 30 回 Radiology Update Fukuoka “IgG4 関連硬化性疾患の疾患概念と病態”	福岡	2009. 6
神澤輝実	第 12 回御茶ノ水消化器セミナー “自己免疫性膵炎の最近の話題”	東京	2009. 8
神澤輝実	第 12 回富山消化器病最前線 “IgG4 関連硬化性疾患”	富山	2009. 10
神澤輝実	第 5 回宮崎消化器内科セミナー “自己免疫性膵炎 最近の話題”	宮崎	2009. 11
神澤輝実	第 33 回昭和消化器病研究会 “自己免疫性膵炎の最前線”	東京	2009. 12

IX. 研究事業報告

厚生労働科学研究 難治性疾患克服研究事業

「I g G4 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」

平成 21 年度第 1 回総会プログラム

研究代表者 岡崎 和一 (関西医科大学内科学第三講座)

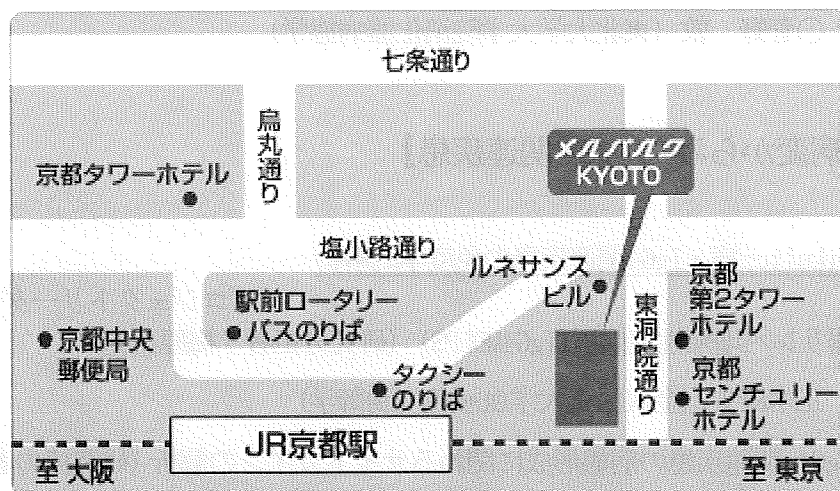
期日 平成 20 年 8 月 11 日 (火) 13:00~17:00

場所 メルパルク京都 5 階 会議室 2

(京都市下京区東洞院通七条下ル東塩小路町 676-13 / Tel. 075-352-7444)

<演題発表について>

1. 研究分担・協力者者による発表は7分、討論5分をお願い致します。
2. CD-R か USB メモリのいずれかで発表データをご持参いただき、スライド受付にご提出下さい。
PCはWindowsを用意する予定です。
3. 厚生労働省への報告の必要上、発表スライドファイルを当日複製させていただきますことをご了承下さい。不都合のある先生は、事前に事務局までご連絡ください。
4. 当日、資料を配布される場合は 50 部程度ご用意下さい。



各線京都烏丸中央口より徒歩2分

事務局 関西医科大学内科学第三講座

担当 内田 一茂

TEL : 072-804-0101

FAX : 072-804-2061

E-mail : igg4@hirakata.kmu.ac.jp

(13:00)

開会

(敬称略)

(13:00~13:15)

I. 研究代表者挨拶・研究の進め方

主任研究者：岡崎和一

(13:15~13:30)

II. IgG4 関連硬化性疾患の病理学的特徴

能登原憲司 (倉敷中央病院病理検査科)

III. プロジェクト研究

【肝胆膵病変からみた IgG4 関連疾患】

(13:30~13:54)

プロジェクト1 IgG4関連疾患における病変臓器の形態と機能に関する研究

(プロジェクトリーダー：神澤輝実)

1) IgG4 関連疾患における病変臓器の形態と機能に関する研究 (研究分担者：神澤輝実)

○ 神澤 輝実 (都立駒込病院 内科)

2) 自己免疫性膵炎からみた他臓器病変 (研究協力者：下瀬川 徹)

下瀬川 徹、○菅野 敦 (東北大学大学院消化器病態学)

【唾液腺・涙腺病変からみた IgG4 関連疾患】

(13:54~14:18)

プロジェクト2 Mikulicz病・IgG4関連疾患の免疫学的解析

(プロジェクトリーダー：梅原久範)

1) IgG4関連多臓器リンパ増殖性症候群(IgG4MOLPS) (研究分担者：梅原久範)

○梅原久範、正木康史 (金沢医科大学血液免疫制御学)

2) Mikulicz 病・IgG4 関連疾患の病態形成に関わるサイトカインの解析 (研究協力者：中村 誠司)

中村誠司¹、○森山雅文¹、田中昭彦¹、前原 隆¹、林田淳之將¹、中島 衡²

(¹九州大学大学院歯学研究院口腔顎顔面病態学講座、²福岡大学医学部腎臓・膠原病内科)

【その他の臓器（消化管、内分泌）病変からみた IgG4 関連疾患】

(14 : 18~14 : 42)

プロジェクト3 IgG4関連疾患における臓器相関関連因子に関する研究

(プロジェクトリーダー：日比紀文)

1) IgG4 高値の潰瘍性大腸炎症例の検討 (研究分担者：日比紀文)

日比紀文、○松岡克善、高山哲朗、金井隆典 (慶應義塾大学医学部消化器内科)

2) 自己免疫性視床下部下垂体炎と関連疾患：IgG4 関連下垂体炎 (研究協力者：島津 章)

○島津 章(国立病院機構 京都医療センター 臨床研究センター)

コーヒーブレイク(18分)

【病因病態解明のための遺伝子、免疫学的解析】

(15 : 00~15 : 12)

プロジェクト4 接着制御分子破綻による自己免疫発症の機構

(プロジェクトリーダー：木梨達雄)

接着制御分子破綻による自己免疫発症の機構 (研究分担者：木梨達雄)

○木梨達雄、植田祥啓 (関西医科大学分子遺伝学講座)

(15 : 12~15 : 24)

プロジェクト5 IgG4関連疾患の疾患感受性遺伝子の解析

(プロジェクトリーダー：川 茂幸)

IgG4 関連疾患の疾患感受性遺伝子の解析 (研究分担者：川 茂幸)

○川 茂幸¹、大田正穂²、伊藤哲也³

(¹信州大学健康安全センター、²法医学教室、³消化器内科学教室)

(15 : 24~15 : 36)

プロジェクト6 ゲノム解析の手法を用いた疾患関連遺伝子の探索

(プロジェクトリーダー：松田文彦)

ゲノム解析の手法を用いた疾患関連遺伝子 (研究分担者：松田文彦)

○松田文彦 (京都大学大学院医学研究科附属ゲノム医学センター)

(15 : 36~15 : 48)

プロジェクト7 プロテオミクス解析による新規診断マーカーの開発

(プロジェクトリーダー：坪内博仁)

IgG4 関連全身疾患患者血清 IgG4 の対応抗原探索 (研究分担者：坪内博仁)

坪内博仁、○嵯山敏男、高見陽一郎、宇都浩文、上村修司、岩下祐司、船川慶太、井戸章雄、
(鹿児島大学医歯学総合研究科健康科学専攻 消化器疾患生活習慣病学)

(15 : 48~16 : 00)

プロジェクト8 IgG4における自然免疫系と獲得免疫系の関係に関する研究

(プロジェクトリーダー：千葉 勉)

自然免疫のシグナルからみた IgG4 産生機構の解析 (研究分担者：千葉 勉)

千葉 勉、○渡邊智裕 (京都大学消化器内科学講座)

(16 : 00~16 : 24)

プロジェクト9 IgG4関連疾患における標的抗原と免疫制御に関する研究

(プロジェクトリーダー：岡崎和一)

1) IgG4 関連硬化性疾患における CD163 陽性紡錘形細胞の出現

(研究協力者：能登原憲司)

○能登原憲司 (倉敷中央病院病理検査科)

2) 自己免疫性膵炎における制御性 T 細胞の役割 (研究分担者：岡崎和一)

岡崎和一、○内田一茂、小藪雅紀、楠田武生、吉田勝紀、坂口雄次、福井寿朗、西尾彰功

(関西医科大学内科学第三講座)

事務局連絡

閉会の挨拶

(16 : 30 終了予定)

平成 21 年度第 1 回総会出席者名簿

平成 21 年 8 月 11 日 (火)

参加者 37 名 (敬称略)

班 長	岡崎 和一	関西医科大学内科学第三講座
分担研究者	川 茂幸	信州大学健康安全センター
	神澤 輝実	都立駒込病院 消化器内科
	坪内 博仁	鹿児島大学大学院医歯学総合研究科
	梅原 久範	金沢医科大学血液免疫制御学
	千葉 勉	京都大学大学院医学研究科消化器内科学講座
	木梨 達雄	関西医科大学附属生命医学研究所分子遺伝学部門
	松田 文彦	京都大学大学院医学研究科附属ゲノム医学センター
研究協力者	下瀬川 徹	東北大学大学院医学系研究科消化器病態学分野
	中村 誠司	九州大学大学院研究院口腔顎顔面病態学講座
	島津 章	国立病院機構京都医療センター
	能登原 憲司	倉敷中央病院 病理検査科
参加協力者	渡邊智裕	京都大学 消化器内科
	菅野 敦	東北大学 消化器内科
	吉田 仁	昭和大学 消化器内科
	乾 和郎	藤田保健衛生大学 第 2 病院
	西野 隆義	東京女子医大八千代医療センター消化器内科
	前原 隆 森山 雅文 田中 明彦	九州大学 顎顔面口腔外科
	平野 賢二	東京大学消化器内科
	寄山 敏男 宇都 博文	鹿児島大学 消化器内科
	大田 正穂 伊藤 哲也	信州大学
	小藪 雅紀 中島 敦 中山 新士 山科 雅央 植田 詳啓 安田 鐘樹	
	楠田 武生 深田 憲将 富山 尚 西尾 彰功 福井 寿朗	関西医科大学
事務局	内田 一茂 長谷川 也真	関西医科大学内科学第三講座 (消化器肝臓内科)

I. 主任研究者挨拶・研究の進め方 班長：岡崎和一

<背景>

推定人口 10 万人に対し 1.34 人と考えられており、以前より日本に多い高齢者の PSC は自己免疫性膵炎に合併した胆管炎であることがわかってきた。

自己免疫性膵炎は多臓器にも同様の病変を呈し IgG4 関連硬化性疾患と考えられるようになった。

一方で IgG4-MOLPS という疾患概念も提唱されている。

<目標>

各臓器病変の病態を明らかにすることにより、I g G 4 関連全身疾患としての概念を確立することを目的とする。

<構成>

IgG4 関連疾患に関する臨床医、臨床病理、臨床免疫、基礎免疫、遺伝子解析、プロテオソーム解析の研究者が構成する 4 つの基本プロジェクト研究を機軸として展開する。

<プロジェクト研究>

・P1 病変臓器の臨床的解析

-P1a IgG4 関連疾患における病変臓器の形態と機能に関する研究

-P1b IgG4 関連疾患における臓器相関関連因子に関する研究

・P2 免疫学的解析

-P2a IgG4 関連疾患における標的抗原と免疫制御に関する研究

-P2b IgG4 における自然免疫系と獲得免疫系の関係に関する研究

-P2c Mikulicz 病・IgG4 関連疾患の免疫学的解析

-P2d 接着制御分子破綻による自己免疫発症の機構

・P3 ゲノム解析

-IgG4 関連疾患の疾患感受性遺伝子の解析

・P4 プロテオミクス解析

-新規診断マーカーの開発

<本研究に対する事前評価>

・学術的評価 (10 点満点)

7.0 点 (平均 5.93 点)

・行政的評価 (10 点満点)

7.0 点 (平均 5.77 点)

<評価委員会のコメント>

・研究の準備状況・研究体制は良好で、成果も期待できる。

・I g G 4 関連疾患に関係してきた研究者が、実態把握に挑むオムニバス研究である。

・しっかりした体制での検討で、重要である。

・それぞれの研究者が、それぞれこれまでの研究を続けるという形式でまとまりがない。

<実態調査>

・IgG4 疾患全体の統計はない。
・実態調査の先行する自己免疫性膵炎(AIP)の受療率は10万人対0.74人、推定有病率は1.34人

・他の研究班(下瀬川班、梅原班、坪内班ほか)と連絡を取り合いながら進める。

・本研究班のプロジェクト研究遂行のためのIgG4関連疾患の調査表による症例登録依頼
<本研究班におけるプロジェクトの展開>

・自己免疫性疾患 (autoimmune disease)

-IgG4-related autoimmune disease (autoimmune pancreatitis, autoimmune cholangitis など)

・線維硬化性疾患 (fibrosclerotic disease)

-IgG4-related sclerosing disease (multifocal fibrosclerosis など)

・形質細胞症 (plasmacytosis)

-systemic IgG4-related plasmacytic syndrome (SIPS)

・リンパ増殖症 (lymphoproliferative disease)

-IgG4-positive multi-organ lymphoproliferative syndrome (MOLPS)

IgG4 関連全身性疾患のコンセンサスと概念の確立

II. IgG4 関連硬化性疾患の病理学的特徴 研究協力者：能登原憲二

<自己免疫性膵炎(AIP)に関連する病理学的概念>

1990年 Kawaguchi et al. Lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis (LPSP).

1997年 Ector et al. Non-alcoholic duct destructive chronic pancreatitis (NDCP).

2003年 Notohara et al. LPSP vs. Idiopathic duct-centric chronic pancreatitis (IDCP).

2004年 Zamboni et al. AIP with vs. without GEL.

2006年 Deshpande et al. AIP lobulocentric vs. ductocentric.

日本では自己免疫性膵炎はLPSPを指しており、Mayo ClinicはLPSPとIDCPは異なったものであると考えている。MGHやヨーロッパのグループはlobulocentric/ductocentricもしくはAIP with/without GELと表現は異なっているがLPSP/IDCPもまとめてAIPとしている。

LPSPは高齢男性に多いが、IDCPは年齢には関係なく男女差もない。

<AIP/LPSPの組織学的特徴>

・高度のリンパ球、形質細胞浸潤を伴う線維化

・好中球浸潤の欠如

・Storiform fibrosis

・閉塞性静脈炎

・膵管上皮を取り巻く炎症

・硬化性胆管炎

・多数のIgG4陽性形質細胞の浸潤

<今後の問題点>

・疾患のvariationが明らかではない。

- ・IgG4 陽性形質細胞の増加が、必ずしも IgG4 関連硬化性疾患であることを意味しない。
- ・IgG4 関連硬化性疾患は 1 つの疾患概念？さまざまな疾患概念の寄せ集め？

III. プロジェクト研究

【肝胆膵病変からみた IgG4 関連疾患】

プロジェクト1 IgG4関連疾患における病変臓器の形態と機能に関する研究

(プロジェクトリーダー：神澤輝実)

- 1) IgG4 関連疾患における病変臓器の形態と機能に関する研究 (研究分担者：神澤輝実、
発表者：神澤 輝実 (都立駒込病院 内科))

IgG4 関連疾患疾患として膵、膵外病変について検討した。

糖尿病は 57 例中 34 例 (60%) に認められた。

内分泌能、外分泌能共にステロイド治療により改善するものが認められた。

膵外病変としては、硬化性胆管炎は 57 例中 41 例 (72%) に認められた。組織像は線維化とリンパ球浸潤、IgG4 陽性形質細胞の浸潤が認められた。

胆嚢壁の全周性の肥厚は 57 例中 14 例 (25%) に認められ、組織学的には同じであった。

後腹膜線維症 57 例中 4 例 (21%) で、IgG4 陽性形質細胞の浸潤を伴った線維性の腫瘤であった。

自己免疫性膵炎に伴う硬化性唾液腺炎は Sjogren 症候群にみられる唾液腺炎と比較すると、両側性であること、乾燥症状に乏しいこと、SS-A/B 抗体が陰性であることを特徴とする。組織学的には IgG4 陽性形質細胞を伴う多数の炎症細胞浸潤とリンパ球の形成、閉塞性静脈炎が認められる。唾液腺機能については健常人と比較して唾液内の $\beta 2$ マイクログロブリン濃度が高く、シンチグラフィではピークが 20.1% と低く washout ratio も 52.6% と低かった。

涙腺腫大は 57 例中 1 例 (2%) に認められた。涙腺機能について検討すると自己免疫性膵炎患者では 7.25mm で対照群の 13.125mm に比較して低下していた。

1.5cm 以上の腹部リンパ節腫大が 8 例中 5 例に、縦郭もしくは頸部リンパ節腫大は 57 例中 14 例 (25%) に認められた。リンパ節にも IgG4 陽性形質細胞は多数認められた。

十二指腸乳頭からの生検組織を IgG4 染色すると、特異度 4 例中 4 例 (100%) 感度 10 例中 10 例 (100%) と診断に有用であることがわかった。

他消化管では胃、大腸粘膜にも白色調で粘膜の肥厚、血管透見の低下の変化が認められる。また生検材料では IgG4 陽性形質細胞が胃では 10 例中 4 例、大腸では 5 例中 2 例に認められた。また胃粘膜に認められた IgG4 陽性形質細胞は、ステロイド治療により消失した。

他には皮膚、骨髄にも IgG4 陽性形質細胞が認められた。

以上のことより IgG4 関連硬化性疾患という疾患概念を提唱してきた。特徴としては 1) 全身のあらゆる臓器に IgG4 陽性形質細胞 T 細胞が浸潤している。2) 閉塞性静脈炎が関与している。3) リンパ節腫脹をしばしば伴う。4) 高齢男性に多い。5) ステロイドへの反応がよい。6) 多くの患者では自己免疫性膵炎を伴うが、伴わないものもある。この疾患概念に間違いなく含まれるものは、自己免疫性膵炎、硬化性唾液腺炎・硬化性涙腺炎 (Mikulicz 病)、後

腹膜線維症である。可能性があるものは、間質性肺炎、間質性腎炎、炎症性偽腫瘍、甲状腺炎、大動脈炎であると考えられる。

今後の研究としては、1) IgG4 関連硬化性疾患の形態と機能を症例を増加して検索する。2) IgG4 関連硬化性疾患の各臓器に浸潤する IgG4 陽性形質細胞の数と血中 IgG4 値との関連性を検討する。3) IgG4 関連硬化性疾患の膵内外分泌機能、唾液腺機能、涙腺機能、胃運動と血中 IgG4 値との関連性を検討する予定である。

Q. 下部胆管の狭細は、膵内の炎症の波及なのか胆管そのものの炎症によるものなのか？

A. 膵内からの炎症の波及の可能性は否定出来ないが、IDUS 像からみると胆管の炎症によるものではないかと考える。

Q. 主乳頭の腫大は膵の炎症の波及によるものか？

A. 当初膵腫大を呈した症例でこのような所見を認めたので、そう考えていたが必ずしもそうではないのかもしれない。

Q. 消化管病変というのは本当に存在するのか？

A. 現在消化管運動との関係を調べているが、京都大学より大腸の病変があるという報告がなされていることと併せると病変ではないかと考えている。

2) 自己免疫性膵炎からみた他臓器病変 (研究協力者: 下瀬川 徹) 発表者: 菅野 敦

1998 年から 2009 年 3 月 31 日まで当科および関連病院にて検査を施行した AIP 患者の 55 例中経過観察の可能であった 49 例男:女 43:6 平均年齢 63.5 ± 12.9 歳 (29-86 歳) 平均観察期間 1501 ± 105 日を対象として、(1) 膵外病変の発症率 (2) 膵外病変の臓器別内訳 (3) 膵外病変診断における PET の有用性 (4) 膵外病変の有無と各種因子との関連 (5) 膵外病変と再燃率を検討した。

(1) 膵外病変の発症率と臓器別内訳

膵外病変の発生率は 76% と高率であった。膵外病変は硬化性胆管炎、肺門部リンパ節腫脹、硬化性唾液腺炎など頻度の高いものも多いが、下垂体炎、肺偽腫瘍、肝偽腫瘍など稀なものも認め、多彩である。

(3) 膵外病変診断における PET の有用性

膵外病変全体をみると統計学的に差は認めなかったが、硬化性胆管炎以外の膵外病変について検討すると PET 施行群では膵外病変あり 16 例なし 8 例 PET 未施行群では膵外病変あり 6 例なしは 18 例で統計学的に有意差があり PET は膵外病変の検索に有用であると考えられた。

(4) 膵外病変の有無と各種因子との関連

血清 IgG4 値の高い症例は、膵外病変を発生しやすい傾向にあった。

血清 IgG4 値の著増している症例は、同時性異時性に多彩な膵外病変を呈した。

(5) 膵外病変と再燃率

硬化性胆管炎を除いた膵外病変合併例 (特に唾液腺炎、涙腺炎) で再燃例が多い傾向にあった。

Q. IgG4 が高ければ高い程膵外病変が出現しやすいということでもいいのか？

A. それでいいと思う。

Q. IgG4 が高いのはポリクローナルなのか？

A. IgG が高くなく IgG4 が高い症例がありポリクローナルではないと思う。

Q. IgE は測定したか？

A. 測定していない

【唾液腺・涙腺病変からみた IgG4 関連疾患】

プロジェクト2 Mikulicz病・IgG4関連疾患の免疫学的解析（プロジェクトリーダー：梅原久範）

1) IgG4関連多臓器リンパ増殖性症候群 (IgG4MOLPS)（研究分担者：梅原久範）発表者：梅原久範

Mikulicz病は一時存在しないものと考えられていたが、Sjogren症候群とは異なった唾液腺炎があることがわかり日本人から

<IgG4+ MOLPS (multiple-organ lymphoproliferative syndrome)>

血清 IgG4>135mg/dl

組織中の IgG4/IgG+ 陽性形質細胞浸潤 (IgG4+/IgG1+形質細胞>50%) が著明で典型的な線維化または硬化性変化を伴うものと定義して全国調査で 64 例を診断した。

<IgG4+MOLPS の組織学的特徴>

- 1、リンパ球と形質細胞浸潤、線維化が特徴的。好酸球浸潤が目立つ事（末梢血好酸球増加、IgE 増加に関連）もある。
- 2、腺組織を取り囲むように硬化性炎症がみられる。高度の硬化性炎症は臓器を越えて周囲の結合組織にも波及する（慢性硬化性唾液腺炎；Küttner 腫瘍は唾液腺内に限局した病変）
- 3、閉塞性静脈炎を高率に認める。肺病変では閉塞性動脈炎がみられる事がある。
- 4、リンパ球／形質細胞浸潤が著しい例では、リンパろ胞形成を認める。一方、導管組織は比較的保たれ、リンパ上皮性病変は見られない。
- 5、IgG4 免疫染色で、IgG4 陽性細胞が多数認められる。ただし、HE 染色組織所見が IgG4 関連病変に合致する事が重要。強拡大 5 視野で、IgG+細胞と IgG4+細胞をカウントし、IgG4+/IgG+細胞比が 50%以上となる。

Sjogren 症候群 (SS) と比較した臨床徴候

	眼乾燥	口腔乾燥	関節痛	アレルギー性鼻炎	気管支喘息	自己免疫性膵炎	間質性腎炎	間質性肺炎
MOLPS	32.8%	37.5%	15.6%	40.6%*	14.1%	17.2%*	17.2%	9.4%
SS	93.5%**	87.1%**	48.4%*	6.5%	3.2%	0%	6.5%	32.3%*

* p<0.05、**p<0.001

<IgG4+MOLPS のステロイド治療>

mPSL 500mg1 例、PSL 60mg4 例、PSL 50mg 2 例、PSL 40mg6 例、PSL 30mg11 例、PSL 25mg 1 例、PSL 20mg9 例、PSL 15mg3 例、PSL 10mg1 例、投与なし 20 例であった。

<IgG4 関連多臓器リンパ増殖性症候群 (IgG4+ MOLPS) 診断基準 (案)>

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

(2) 腫瘍組織に著明な 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) (2) のいずれかを満たすもの

下記の疾患群を除外出来るもの ; Castleman 病、Wegener 肉芽腫、Sarcoidosis、木村氏病等

* IgG4 陽性形質細胞の増殖を主体とした多臓器に及ぶリンパ増殖性疾患であり、今までに多くの疾患が報告されている。自己免疫性膵炎、硬化性胆管炎、Mikulicz 病、炎症性偽腫瘍、後腹膜線維症、縦隔線維症、Kuttner 腫瘍、Riedel 甲状腺炎、間質性腎炎、自己免疫性下垂体炎、リンパ節炎、など（ただし、上記疾患の全てが IgG4 関連ではない）

<どんな時に IgG4+MOLPS を疑うか>

1) シェーグレン症候群／自己免疫疾患の立場から

非典型的なシェーグレン症候群 Ex; 男性例、抗 SS-A 抗体／抗 SS-B 抗体陰性例

2) リンパ腫／腫瘍学の立場から

あらゆる腫瘍性病変

リンパ腫様だが、クロナリティがはっきりせず、硬化像／線維化を伴うもの：炎症性偽腫瘍
両者共通の立場から 多クローン性高γグロブリン血症（+高 IgE 血症）

血清 IgG サブクラス測定 組織 IgG4, IgG 免疫染色を行う。

<「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」>

上記研究班を梅原が主任研究者となって厚生労働科学研究 難治性疾患克服研究事業として立ち上げた。8月22日 IgG4 スタートアップミーティングとして金沢で開催する予定である。

Q. 我々は硬化性と考えているが IgG4+MOLPS はリンパ増殖性といわれおり違和感を感じるがどうか？

A. Sjogren 症候群はポリクローナルな反応から MALT リンパ腫へ進展することから、リンパ増殖性という考え方が必要だと思う。

Q. Sjogren 症候群から MALT リンパ腫の発症はよく知られているが、リンパ増殖性と言っているが Mikulicz 病 IgG4 関連の唾液腺炎からの発症はあるのか？

A. いまのところない。

Q. 全身疾患というのであれば、唾液腺生検からだけで診断していいのか？能登原先生が言われていたように唾液腺はリンパ細胞を形成したりするので他の臓器と組織像が異なると言っていたが。

A. IgG4 は炎症性変化によってでてくることもあると考えられるので、多臓器での代用というのはよくないと思っている。

2) Mikulicz 病・IgG4 関連疾患の病態形成に関わるサイトカインの解析（研究協力者：中村 誠司）発表者：森山雅文

（目的）今回われわれは MD の病態を解明するため、臨床所見および Th サブセットに関連するサイトカインの発現などの免疫学的所見について SS と比較検討した。

（対象）① MD と診断された 12 例（石川・小守の分類：+++）平均年齢：56.3±13.0 歳、男性：3 例、女性：9 例

② SS と診断された 18 例（石川・小守の分類：+++）平均年齢：54.6±12.8 歳、男性：2 例、女性：16 例

③ 健常者 18 例（石川・小守の分類：-）平均年齢：36.8±23.4 歳、男性：6 例、女性：12 例

（検討項目）1. 臨床所見（患者背景、臨床症状、血清抗体価、唾液腺造影像、病理組織像）

2. 免疫学的所見・Real time PCR 法 (各 Th サブセットのサイトカイン mRNA 発現量)

・フローサイトメトリー (Th1/Th2 比) ・免疫組織化学染色 (IgG4、Foxp3、CD20)

(結果) MD は、全例において唾液腺ないし涙腺の腫脹を主訴とし、病悩期間がすくなくとも 3 ヶ月以上と長く、同じ IgG4 関連疾患である AIP を高頻度に合併していた。腫脹部は、主に涙腺、顎下腺を好発部位とし、ほとんどの患者が乾燥感を訴えていたが、ガムテストおよびサクソンテストでは唾液量の減少は 1 例を除いてそれほど著明に認められなかった。血清 IgG の上昇が高頻度で認められ、IgG4 の著明な増加が認められ、抗 SS-A/B 抗体は 12 例全例で陰性であった。SS と比較検討すると、耳下腺造影像においては、SS は腺内に特徴的な点状陰影が認められるものの、MD では点状陰影は認められず、さらにこの患者の腫脹部位である顎下腺においても、軽微な末梢導管の狭摺は認められるものの、点状陰影はみとめられなかった。他の MD 症例においても全例で点状陰影は認められなかった。口唇腺生検では MD、SS とも強いリンパ球の浸潤が認められるが、MD では高頻度でリンパ濾胞の形成をみとめ、中心には形質細胞と思われる細胞の集積が認められた。一方 SS ではリンパ濾胞の形成は、MD ほど高頻度には認められず、両者の組織像は異なる印象を受けた。疾患別の唾液腺におけるサイトカインの相対的 mRNA 量を見ると、SS では健常者と比較して Th1、2、17 タイプのサイトカインの亢進が認められ、MD では Th2 および Treg タイプのサイトカインの亢進が認められた。MD 患者の PBMC を用いて、PHA 刺激下で IFN- γ の産生量を経時的に測定すると、健常者と比較して Th2 優位であったが、ステロイド治療後は健常者までではないものの Th1 へシフトしていました。SS の唾液腺では、濾胞内に B 細胞の集積は認められるものの、IgG4 および Treg のマーカーである Foxp3 の発現はほとんど認められなかった。MD では、IgG4 は胚中心以外の部位に浸潤が認められ、Treg はびまん性の浸潤を認めた。これらの結果より Th2 および Treg またはこれらが産生するサイトカインが病態形成に関与があると考えられた。疾患別に IgG4 および IgG1 の mRNA 発現量を見ると、やはり MD で IgG4 の発現が亢進しており IgG4/IgG1 比においても有意に割合が高いことが示された。唾液腺における IL-4 の発現量と IgG4/IgG1 との相関について SS と MD で比較検討すると MD のみに正の相関を認めた。IL-10 でも同様に MD のみに IL-4 より強い正の相関を認めた。

(考察) MD と SS は明らかに異なる臨床所見を呈しており、単に高 IgG4 血症だけではなく、腺腫脹や唾液量、唾液腺造影、さらには SS-A/B 抗体価なども加味して鑑別診断をしていくことが重要だと考えられた。また免疫学的見地からも、MD は Th2、Treg タイプのサイトカインが亢進しており、この Th2 および Treg の活性化やこれらが産生する IL-4、IL-10 が IgG4 の産生を促し、SS と独立した病態を形成することが示唆された。

Q. Th2 が始めにあれば Treg が誘導されるようなことはあるのか？

A. Treg はろ胞周囲の T 細胞領域に局在していた。

【その他の臓器 (消化管、内分泌) 病変からみた IgG4 関連疾患】

プロジェクト3 IgG4関連疾患における臓器相関関連因子に関する研究 (プロジェクトリーダー: 日比紀文)

1) IgG4 高値の潰瘍性大腸炎症例の検討 (研究分担者: 日比紀文) 事務局代理発表

(背景) 潰瘍性大腸炎 (UC) と IgG4 との関連は以前より何報か報告がなされている。血清 IgG4 値では、クローン病症例より高値であるとの報告がある一方、正常コントロールと変わ

らないとの報告や、クローン病症例と変わらないとの、相反する結果も報告されている。腸管局所での IgG4 陽性細胞については、クローン病もしくは正常コントロールと比較して、増加しているとの報告がなされている。また、われわれも IgG4 型の抗大腸粘膜抗体が潰瘍性大腸炎症例で高頻度に検出されることを以前報告した。このように UC と IgG4 の関連についてはいくつかの報告がありますが、いずれも UC をひとつの集団として検討されており、IgG4 高値の UC 症例についての詳細な臨床的・免疫学的検討はなされていない。

(目的) IgG4 高値の UC 症例が、UC の中でひとつの clinical entity を有する subpopulation を形成するのではないか、との仮説のもと、IgG4 高値の UC 症例について臨床的・免疫学的特徴を検討することを目的とした。

(結果) UC 症例 32 例について血清 IgG4 を測定しました。当院でのカットオフ値である 105mg/dl を正常上限としたところ、UC32 例中 6 例、18.8%で高値を認めた。IgG4 高値を認めた 6 例について免疫学的検討を行った。まず、MPO-ANCA, SS-A, SS-B, RF は全例で陰性で、6 例中 2 例で血清 IgG 値の高値を認め、この 2 例では抗核抗体も陽性であった。その他の 4 例では 1 例で血清 IgA 値の軽度高値を認めたが、特記すべき免疫学的異常を認めなかった。各項目についての陽性率を IgG4 高値例と IgG4 正常例で比較してみたが、症例数が少ないこともあり、各因子について、IgG4 高値群と正常群において陽性率に大きな差は認めなかった。臨床背景について検討したところ、明らかな膵炎症状はいずれの症例でも認めなかったが、1 例で原発性硬化性胆管炎と自己免疫性肝炎の合併を認めた。その他の項目では、男性の全大腸炎型の症例が多い傾向があった。内視鏡像の検討では、比較的強い炎症を呈する症例から、非常に軽度の炎症所見もしくはほぼ緩解の粘膜像を呈する症例まで多彩で、治療による修飾や、病期による影響も考慮する必要があるとあり、今後症例数を増やしさらなる検討を行う必要があると考えられた。

(今後の予定) 今後、症例を蓄積し、UC の中で IgG4 高値の症例が subpopulation を形成しているのか？または、PSL に対する治療反応性はどうかといった点から検討をしていく予定である。さらに、腸管局所の IgG4 陽性細胞を検討するため、免疫染色による IgG4 陽性細胞の局在の検討や、最近われわれの教室で確立した lamina propria の plasma 細胞を単離する技術を用いて、IgG4 陽性細胞の機能について検討していきたいと考えている。また、より特異的な抗体での IgG4 分画の検討も行っていく予定である。

2) 自己免疫性視床下部下垂体炎と関連疾患：IgG4 関連下垂体炎 (研究協力者：島津 章) 発表者：島津 章

IgG4 関連疾患として、Riedel 甲状腺炎は橋本病とは異なり probable と考えられるが、下垂体炎は possible と考えられる。

自己免疫性下垂体炎とは発生学的な違いから、下垂体前葉炎を犯される下垂体前葉炎、下垂体茎から後葉を犯される漏斗下垂体後葉炎、全てが犯される汎下垂体炎に分類され、下垂体、下垂体茎にリンパ球浸潤をきたす慢性炎症を呈する。1998 年の報告では 1997 年 1 年間に 107 例が、2001 年の報告では成人性下垂体機能低下症 501 例中 12 例 (2.4%) とされている。欧米では下垂体手術症例の 0.24 から 0.88%の頻度と報告されている。

リンパ球性下垂体前葉炎は女性の産褥期に発症することが多く、下垂体腫瘍による頭痛、視力障害、下垂体機能低下による疲労感、無月経、乳汁分泌不全を来し、画像上著明で均一な造影増強効果を伴う下垂体腫大を呈する。下垂体組織は、繊維化、下垂体細胞の破壊像、主にTリンパ球の浸潤を示す。

リンパ球性下垂体後葉炎では、頻尿、多飲、口渇など中枢性尿崩症を訴え、下垂体茎の限局的肥厚または下垂体後葉の腫大、下垂体または下垂体茎生検：リンパ球を中心とした細胞浸潤、慢性炎症像を呈し、下垂体茎の限局的肥厚または下垂体後葉の腫大は自然経過で消退することが多い。

下垂体炎の原因については、リンパ球性、肉芽腫性、黄色腫性による原発性と下垂体腺腫や傍鞍部非特異的炎症などによる局所病変、もしくはサルコイドーシスなど全身疾患に伴う二次性がある。

2000年以降IgG4に関連した下垂体障害は重複するものもあるが、男性13例、女性1例と男性に多くかつ高齢である。画像上は下垂体茎腫大、下垂体腫瘍を呈し、前葉機能低下12例、中枢性尿崩症10例、視床下部障害1例であった。IgG4は測定された9例では全例高く、IgGは3例中2例で高値を示した。IgG4関連疾患としては後腹膜線維症が8例と最も多かった。IgG4関連下垂体炎として組織の確認できているものは現在まで5例報告されている。Wongらの報告では、線維化を伴った炎症細胞浸潤でIgG4陽性形質細胞の浸潤を認めていた。報告例からみるIgG4関連下垂体疾患の特徴は、1)下垂体前葉機能低下症、尿崩症ともにある。2)中高年の男性例が多い。3)下垂体茎の腫大を伴う例が多い。4)肥厚性硬膜炎像を伴う例がある。5)下垂体周辺組織を巻き込む病態の可能性。5)血清IgG4値の測定は必要である。

Q 前葉と後葉がおかされた場合はIgG4を測定したほうがいいのか？

A ただ症状がでない場合は疑うことが難しいので、今後症例の蓄積が必要であろう。

Q 自験例では少量のステロイドで腭臓までよくなってしまい意外に思っていたが、組織が残っているので今後何かのときには連絡してほしい。

A 現在ではよほど大きなmassを呈さない場合は生検もせず、補充療法のみで経過をみるものがほとんどなので貴重だと思う。

【病因病態解明のための遺伝子、免疫学的解析】

プロジェクト4 接着制御分子破綻による自己免疫発症の機構（プロジェクトリーダー：木梨達雄）

接着制御分子破綻による自己免疫発症の機構（研究分担者：木梨達雄） 発表者：木梨達雄

RAPL (Rassf5b, Regulator for Adhesion and Polarization enriched in Lymphoid tissues) は、がん抑制遺伝子の一つである Rassf1a ファミリーに属しておりリンパ組織において発現している。

その下流には Mst1 (STK4) : Ste20-like kinase があり、リンパ組織以外では肺、脳に発現しており、過去の報告ではアポトーシスを誘導するとか、ショウジョウバエ Mst1/2 ではアポトーシスと増殖を制御しているという報告がされている。

RAPL/Mst1 は免疫細胞の動態に深く関わっており、これらをノックアウトするとリンパ球

-HEV の接着障害によるリンパ組織の低形成、樹状細胞移動の障害、MZB 細胞の減少、リンパ球組織内移動低下、胸腺細胞移出低下を来すことがわかった。

RAPL ノックアウトマウスでは、抗 DNA 抗体が高率に出現し糸球体腎炎を来すこと、初期にはリンパ組織の低形成を来すが長期に見ると B 細胞リンパ腫となること、他には肝癌、肺癌などが起こることがわかった。

Mst1 ノックアウトマウスでは、肺、膵臓、唾液腺、肝臓（胆管周囲）などにリンパ球、形質細胞、骨髄系細胞の多臓器浸潤を来すこと、自己抗体が陽性となり、血清 IgG1, IgG2b, IgG2a の増加、エフェクター・メモリ細胞の増加、サイトカイン産生亢進 (IL4, IL17, IFNg) が認められることがわかった。

今後の予定としては

- 1) リンパ球減少による homeostatic proliferation : RAPL^{-/-}, Mst1^{-/-} マウスへの移入実験による検討
- 2) 胸腺での自己寛容の破綻 : H-Y Tg マウスによる negative selection の検討
- 3) 制御性 T 細胞の生成、機能障害 : 制御性 T 細胞 In vivo 及び In vitro 機能解析
- 4) IgG4 関連疾患における RAPL, Mst1 の関与を調べ、他の自己免疫疾患と比較する。(松田文彦先生との連携) 遺伝子変異 (SNP)、プロモーター領域メチル化による発現抑制を解析する予定である。

Q. IgG4 はマウスではないが

A. カウンターパートとして IgG2b が考えらる。

プロジェクト5 IgG4関連疾患の疾患感受性遺伝子の解析 (プロジェクトリーダー: 川 茂幸)
IgG4関連疾患の疾患感受性遺伝子の解析 (研究分担者: 川 茂幸) 発表者 川 茂幸

自己免疫性疾患の疾患感受性遺伝子には、1. HLA 遺伝子、2. 複数の自己免疫性疾患に関連する遺伝子 (CTLA4, FCRL3)、3. 疾患特異的に関連する遺伝子 (genome wide 解析) がある。

HLA領域ならびに、既存の自己免疫性疾患関連遺伝子について検討した。HLA領域では、Class II 抗原DR4, DQ4が自己免疫性膵炎で健常人に比較して有意に高頻度であった。DR4, DQ4のsubtype を検討すると、DRB1*0405 とDQB1*0401 が有意に高頻度に認められ、何らかのペプチド抗原をT細胞に呈示して、発症の引き金になることが予想された。またHLA領域に設定したマイクロサテライトマーカーで相関解析を施行した結果、class II 遺伝子領域内のDR-DQ 遺伝子とclass I 領域内の(ATP-binding cassette, sub-family F) ABCF1遺伝子がAIP疾患感受性遺伝子として推定された。Fc receptor-like 3 (FCRL3) 遺伝子のプロモーター領域の多型 -110A/A、cytotoxic T lymphocyte antigen4(CTLA4) 遺伝子の多型 +6230G/Gの頻度がコントロールに比較して有意に高かった。以上をまとめると 1) FCRL3-110のSNPは自己免疫性膵炎の疾患感受性遺伝子の可能性があった。2) FCRL3-110のSNPは血清IgG4値と正の相関を示した。3) 今後は機能的役割についての検索が必要と考えられる。

続いてIgG4の役割について検討した。IgG4はリウマトイド因子活性を有するという報告があり、病態に関与している可能性があるのでIgG4 のIgG Fcに対する反応性をみた。IgG4 は IgG1~IgG3 (IgG4?) の Fc に対して結合性を有する。IgG4 の IgG Fc に対する結合性は Fab ではなく、Fc を介し、いわゆるリウマトイド因子ではない。IgG1 binding IgG4 は IgG4 と良好な相関を示す。IgG1 binding IgG4 は RF とは相関を示さない。IgG4 Fc-IgG Fc 結合の臨床的意義は、免疫複

合体の処理過程に関与している。IgG4 関連疾患に病因的意義、抗炎症作用を有している可能性があるのかもしれないと考えられた。

Q. DRB1*0405はリュウマチ患者でも認めるが、発症には別のものが関与していてDRB1*0405はプロテクトするという報告があるが、その辺はどうなのか？

A. はっきりしたデータはない。

プロジェクト6 ゲノム解析の手法を用いた疾患関連遺伝子の探索（プロジェクトリーダー：松田文彦）

ゲノム解析の手法を用いた疾患関連遺伝子（研究分担者：松田文彦）発表者 松田文彦

疾患と遺伝子の関わりについては、遺伝病はほぼ単一遺伝子が関わっている。自己免疫疾患を含む難病と言われるものはいくつかの遺伝子が関与しておりオッズ比でみると10とかその前後の単位になる。生活習慣病では疾患感受性遺伝子は複数関わっておりオッズ比は1を切るような状態である。

生活習慣病やガンなど複合遺伝性疾患では、疾患と関連するマーカーの同定タグマーカーを利用した全ゲノム関連解析（GWAS）が主流であるが、真の原因遺伝子／多型の同定には領域の全塩基配列決定が必須である。タグマーカーは頻度の高い多型（Common Variants）のみを選択しているので全てに適しているわけではない。ゲノムスキャンニングした結果を統計解析して患者・対照群間で遺伝子型頻度が有意に異なる領域を同定する。その結果を多数の検体を用いて結果の再現性を確認する2次スクリーニングをしなくてはならない。この時に各検定の p 値に、検定回数を乗じた値を有効 p 値とするというBonferroniの補正という原則がある。例えば検定を1万回（ 10^4 回）おこなった場合、 $p=10^{-6}$ を下回るもののみが、真に有意 $p_{(corr)}=10^{-6} \times 10^4=10^{-2}$ 検出力は検体数で決まり、補正はマーカー数で決まるが、マーカー数を減らせるのは困難でむしろ増加する一方である。そのため検体数を出来るだけ多く、再現性検証を厳密にする必要がある。しかしこの多重補正には問題があり、百万マーカーを搭載したGWASを行うということは、百万回の検定を行うことになってしまう。GWASに含まれないような多型（rare variants）を検索しようとするならば、全ゲノムを解析するか候補遺伝子を徹底的に解析するかである。難病へのゲノムからのアプローチとしては、全ゲノムシーケンシングを行う。患者と対照群のゲノムを解読、膨大な数の多型を比較、独立したセットで再現性検証する。問題点はいくつかあり、解析の技術開発が機械の開発に大きく遅れをとっているため膨大なデータをいかに蓄積・結合し、標準化するのか？2本の染色体を正確に読み分けるには、ゲノムの長さの最低30倍を読む必要がある。年々安くなるとはひとは言うが、解析費用をどうするか。多重検定の補正にどう対処するのかということが今後の課題である。そこでアプローチとしては、候補遺伝子を解析することがよいのではないかと考える。一方、候補遺伝子へのアプローチとしては、遺伝子発現の網羅的解析、遺伝子の生物学的機能、モデル動物の表現型解析が必要である。

Q. 木梨先生の言われた遺伝子をまず解析するべきか？

A. それも1つだし嵯山先生の研究で見つかったものを、遺伝子検索するのも1つかと思う。リュウマチではゲノムワイドに解析すると、免疫学的には容易に想像されるものであった。

Q. 生活習慣病のように多数の遺伝子が関与している可能性があるのはわかるが、この疾患は同じようなものなのかどうか？

A. わからない

Q. 100万あったとしてどれぐらい調べられるのか？

A. 100例、100例調べるとして、1遺伝子ぐらいだろう。

プロジェクト7 プロテオミクス解析による新規診断マーカーの開発（プロジェクトリーダー：坪内博仁）

IgG4 関連全身疾患患者血清 IgG4 の対応抗原探索（研究分担者：坪内博仁）発表者 嵯山敏男
プロテオーム解析はプロテインチップ、二次元電気泳動、Clin Prot 質量分析計、プロテインアレイなどがあり、我々は Human neutrophil peptide 1-3 (HNP1-3) が、潰瘍性大腸炎のバイオマーカーであることを見いだした。

IgG4 型の自己抗体が自己免疫性膵炎患者にあることが、報告されている。患者血清 IgG4 は膵管、胆管、胆嚢、唾液腺腺管上皮と反応する。Protein Array (Proto Array Human Protein Microarray v5.0) では9000以上のヒトの蛋白質がニトロセルロースにコートされたスライドガラス上に乗っている。この蛋白質は full sequence で GST fusion protein である。検索出来る蛋白質は以前のバージョンより膜蛋白質、核タンパク質、代謝に関するものが数が特に増えているのが特徴である。これを患者血清と反応させ2次抗体と反応させ発色する。一方で健康人の血清とも反応させその差をみると、患者特異的な自己抗体が検索できるというものである。今後の展開としては、1) プロテオーム解析の手技を用いて IgG4 関連全身疾患におけるバイオマーカーを開発する。2) その一つの手法として、数千種類のヒトタンパク質を搭載した高密度プロテインマイクロアレイに患者血清を反応させ、患者血清 IgG4 の対応抗原を網羅的に探索する。3) 対応抗原の同定は本疾患の病態形成機序の解明に大きく寄与するものと期待される。

Q. 自己抗体検索の方法論としては確立したものであるが、この疾患は本当に自己免疫疾患なのかどうかということが問題だと思う。

A. 何らかの抗原に反応しているとは思われるが、問題は自己免疫疾患の定義だと思うが。

A. 当初は MOLPS も自己免疫と付けていたが、今はつけていない。

Q. 患者の IgG4 で染めるのは多数例があるのか？

A. あれは名古屋市立大学のケースである。

A. 局所に IgG4 は沈着しにくいようである。

プロジェクト8 IgG4における自然免疫系と獲得免疫系の関係に関する研究（プロジェクトリーダー：千葉 勉）

自然免疫のシグナルからみた IgG4 産生機構の解析（研究分担者：千葉 勉）発表者 渡邊智裕

消化管における IgA のクラススイッチには自然免疫が関与するが、IgG4 のクラススイッチは IL-10 の関与が示唆される論文はあるが詳細は不明である。2例の IgG4 関連の大腸病変を認めた症例をこれまで経験した。1例目は77歳男性で、上行結腸にポリープがあり IgG4 陽性形質細胞が多数浸潤していた。全身性の IgG4 関連疾患があり、腸内細菌の刺激が IgG4 産生に関与しているのか検討した。患者末梢血の単球は TLR2/4 を介する経路が活性化されていた。ステロイドで治療していたところ、大腸には表現しにくいくらい程度の病変が多数認められ、前回同様に IgG4 陽性形質細胞が多数浸潤していた。膵臓などには再発はなく、病変の首座は大腸にあったのではないかと考えられた。2例目は70歳男性で、膵をはじめに全身性に病変があった。大腸内視鏡をしてみると、粘膜面は正常なのに、回腸、大腸に IgG4 陽性細胞の浸潤を認めた。患者末梢血の反応を見ると、TLR に対して反応し IL-10 の産生も認められたが、IgG4 とパラレルな