

ものは無かった。腸内細菌に強い反応をしていることはわかったが、特定のものは認められなかった。臨床例をまとめると、1) 大腸に IgG4 陽性細胞が浸潤した症例であった。2) 末梢血を用いたアッセイでは腸内細菌由来抗原に対し、強い反応性を認めた。このことは、IgG4 関連疾患の中には腸内細菌がその発症に関わるものが存在する可能性があり、自然免疫の活性化 (TLR/NLR) により、IgG4 産生が誘導されるのかもしれない。

自然免疫の活性化により IgG4 の産生は誘導されるのかどうことを調べるために、末梢血の TLR を刺激した。NOD2 のライガンドである MDP の刺激で IgG1 に比し IgG4 の産生が誘導された。続いて自然免疫系のサイトカイン IL-6, IL12p40, IL-8 の産生を見たが MDP は有意な増加を認めなかった。獲得免疫系のサイトカイン IFN- γ , IL-17, IL-10, IL-13 について見たが同様に有意な増加は認められなかった。まとめると 1) 健常人の末梢血において、MDP による NOD2 の活性化は IgG4 の産生を特異的に誘導した。2) MDP-NOD2 による IgG4 の産生に関しては自然免疫/獲得免疫系のサイトカインの関与は乏しいと考えられた。今後は NLR の変異と IgG4 産生について検討する予定です。

Q. 日本人の IBD では NOD2 の関与はないといわれているが？

A. 病態ではなく IgG4 産生の biology という立場で考えれば何かみつかるかもしれない。

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) 発表者 能登原憲司

Storiform fibrosis とは、炎症細胞浸潤と小型紡錘形細胞からなり、花筵状の交差配列を示す病変で、周囲にさまざまな程度の線維化を伴う。膵癌と比較すると、Storiform fibrosis は有意に LPSP に多く、好中球浸潤は膵癌で有意に多い。この小型紡錘形細胞の細胞は小様内にも膵管壁周囲にも認められる。この小型紡錘形の細胞は CD163 陽性のマクロファージであった。炎症細胞浸潤に CD163 陽性小型紡錘形細胞の浸潤を伴い次第にコラーゲンへと置き換わって行くのが LPSP の組織像ではないかと考えている。CD163 は、単球・マクロファージに特異的であり、ヘモグロビン/ハプトグロビン複合体の受容体 (スカベンジャー受容体)、組織マクロファージに強く発現、ヒト単球の 10-30% に発現、急性炎症の治癒過程、慢性炎症で発現亢進 (炎症の抑制?)、M2 マクロファージのマーカーである。CD163 陽性細胞は膵癌でも認められるが LPSP に比較すると少ないこともわかった。膵癌周囲にも LPSP 様の病変が認められるが、CD163 陽性細胞は小型紡錘形細胞ではなく組織球が染まっている。

以上まとめると、1) AIP/LPSP において、CD163+小型紡錘形マクロファージの増生が顕著にみられる。2) CD163+マクロファージは storiform fibrosis を構成する細胞である。3) 膵癌の周囲にも同様の細胞は認められるが、通常は軽度である。4) この所見が、AIP/LPSP を病理学的に診断する上で有用である可能性があると考えられた。

Q. CD163 陽性細胞の周囲には T 細胞がいるとか抗原提示とかされているのですか？

A. 全くわかりません。

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) 発表者 内田一茂、自己免疫性疾患の発症に制御性 T 細胞 (Treg) が関与していることが、数多く報告されているが、自己免疫性膵炎における IgG4 の役割、Treg の関与については未だ解明されていない。今回われわれは、自己免疫性膵炎患者における Treg と IgG4 陽性形質細胞について検討した。

37 名の自己免疫性膵炎患者・39 名の健常人・41 名の慢性膵炎患者 (アルコール性膵炎 21 名、特発性膵炎 20 名) の末梢血中の Treg ($CD4^+CD25^{high}$) をフローサイトメトリーを用いて解析を行った。また膵組織の得られた 6 例と膵外病変については肝組織 AIP18 例と PSC26 例について Treg と IgG4 陽性形質細胞について検討した。

自己免疫性膵炎患者の Treg ($3.17 \pm 1.61\%$) は健常人 ($1.86 \pm 0.82\%$)・アルコール性慢性膵炎患者 ($1.89 \pm 0.45\%$)・特発性慢性膵炎患者 ($1.85 \pm 0.64\%$) と比較し有意に増加していた。さらに IL-10 産生性 Treg については、IgG4 値とも正の相関 ($R=0.53$) が認められた。膵組織については AIP では Treg は (24.6 ± 18.0 cells/HPF)、対象患者は (5.143 ± 4.35 cells/HPF) であった。IgG4 陽性細胞は AIP では (24.6 ± 18.0 cells/HPF)、対象患者では (1.90 ± 1.05 cells/HPF) であった。肝組織については AIP では Treg は (5.33 ± 1.53 cells/HPF)、PSC では (2.04 ± 1.59 cells/HPF) であった。IgG4 陽性細胞は AIP 患者では (14.3 ± 6.86 cells/HPF)、PSC では (3.58 ± 0.60 cells/HPF) で、膵臓、肝臓ともに AIP 症例では Treg、IgG4 陽性細胞ともに増加していた。

以上まとめると自己免疫性膵炎においては、膵病変、膵外病変ともに $CD4^+CD25^{high}$ 細胞の増加が高 IgG4 血症に関与していることが示唆された。

時間の都合で質疑はなし。

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」
平成 21 年度第 2 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)

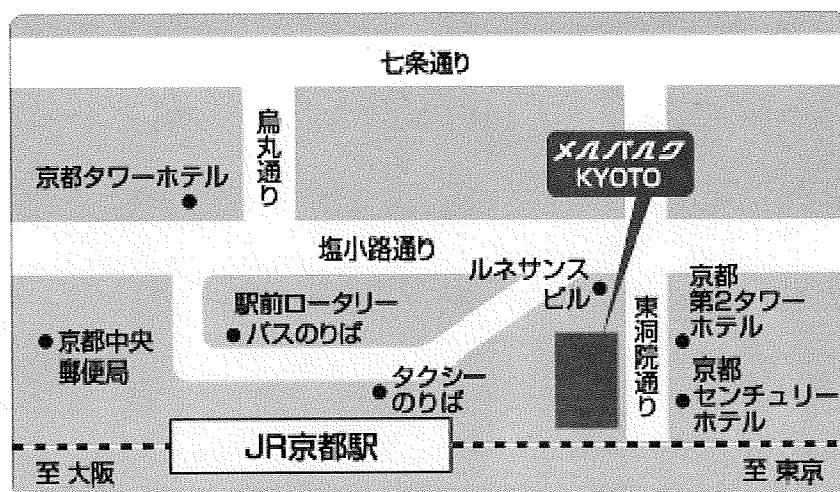
期日 平成 22 年 2 月 2 日 (火) 13:00~18:00

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 分でお願い致します。
2. 発表スライドは Windows PowerPoint2003 で保存していただき、CD-R か USB メモリのいずれかでご持参下さい。Macintosh の方は、Windows にて一度試写してご確認いただいたのをご持参ください。
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 研究代表者：岡崎和一

II. プロジェクト研究

【IgG4 関連全身疾患の実態把握】（プロジェクトリーダー：岡崎和一）

(13:15~13:30)

1) 「IgG4 関連全身疾患」に関する患者数把握のための一次全国調査報告

岡崎和一、○内田一茂（研究班事務局）

2) 「IgG4 関連疾患・自己免疫性膵炎に関する臨床前向き研究」

岡崎和一、○内田一茂（研究班事務局）

【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) 血中 IgG4 値と自己免疫性膵炎の膵外病変および諸臓器の機能との関係 (研究分担者：神澤輝実)

○神澤 輝実（都立駒込病院 内科）

2) IgG4 陰性自己免疫性膵炎の臨床的特徴 (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疾患(IgG4+MOLPS)研究班からの報告(研究分担者：梅原久範)

○梅原久範（金沢医科大学血液免疫制御学）

2) ミクリッツ病/IgG4 関連全身疾患の唾液腺病変におけるサイトカインの関与 (研究協力者：中村 誠司)

中村誠司、○森山雅文

(九州大学大学院歯学研究院口腔顎顔面病態学講座)

【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) 潰瘍性大腸炎における血清 IgG4 および腸管局所 IgG4 陽性細胞の検討 (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) IgG4 関連漏斗下垂体病変の臨床像 (研究協力者：島津 章)

○島津 章¹、沖 隆²、藤澤一朗³、佐野寿昭⁴ (¹国立病院機構 京都医療センター 臨床研究センター、²浜松医科大学第二内科、³市立岸和田市民病院放射線科、⁴徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部)

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)

接着制御分子欠損による自己免疫発症の機序 (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)

マイクロサテライトを用いた自己免疫性膵炎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)

「IgG4 関連疾患・自己免疫性膵炎における疾患関連遺伝子の解析」に関わる現在の進捗状況

岡崎和一、○内田一茂 (研究班事務局)

(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、○寄山敏男、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)

TLR/NLR の活性化による 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 関連硬化性唾腺炎における CD163 陽性マクロファージの増生: lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis との比較 (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 IgG4 と制御性T細胞の関係 (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、坂口雄沢、福井寿朗、西尾彰功

(関西医科大学内科学第三講座)

総合討論

線維硬化性疾患としての「IgG4関連全身疾患の概念と診断基準試案」の作成

事務局連絡

閉会の挨拶

(18:00 終了予定)

平成 21 年度第 2 回総会出席者名簿

平成 22 年 2 月 2 日 (火)

参加者 41 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
	日比 紀文	慶應義塾大学医学部消化器内科
	千葉 勉	京都大学大学院医学研究科消化器内科学講座
	梅原 久範	金沢医科大学血液免疫制御学
	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
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 辻 善久	京都大学 消化器内科
	菅野 敦	東北大学 消化器内科
	田中 滋城	東京有明医療大学
	前原 隆 森山 雅文 田中 明彦	九州大学 顎顔面口腔外科
	洪 繁	名古屋大学 消化器内科
	水野 伸匡	愛知がんセンター中央病院 消化器内科
	佐伯 恵太 松岡 克善 中野雄二	慶應義塾大学 消化器内科
	平野 賢二	東京大学消化器内科
	中沢 隆弘	名古屋市立大学
	寄山 敏男	鹿児島大学 消化器内科
	大田 正穂	信州大学
	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 坂口 雄沢 福井 寿朗 西尾 彰功	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)

研究代表者挨拶・研究の進め方 研究代表者：岡崎和一

班長の岡崎先生より IgG4 関連疾患についての概要について説明があった。自己免疫性膵炎では血中 IgG4 が高値であり、IgG4 関連全身性疾患との関連、相違点などの説明があった。この研究班の目的について以下の説明があった。1) 各臓器病変の病態を明らかにすることにより、IgG4 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。2) 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基本プロジェクト研究を機軸として領域横断的に展開する。同様の研究班が存在するが、各班それぞれ研究を進め、同じ疾患を別の方向から見ているのであれば、疾患名を統一し合同の班として研究を進めていくことも展望として説明された。

【IgG4 関連全身疾患の実態把握】（プロジェクトリーダー：岡崎和一）

1) 「IgG4 関連全身疾患」に関する患者数把握のための一次全国調査報告

岡崎和一、○ 内田一茂（研究班事務局）

下瀬川班でなされた全国調査に返答があった施設は 250 施設で、自己免疫性膵炎の全国年間推定受療者数は 2709 人と言われている。そこで IgG4 関連の全身性疾患（Mikulicz 病・IgG4 関連後腹膜線維症・IgG4 関連腎症・IgG4 関連肺疾患・IgG4 関連リンパ節腫大）について調査した。対象施設は自己免疫性膵炎の全国調査に回答した 250 施設の呼吸器内科、耳鼻科、眼科、リウマチ・膠原病科、泌尿器科にアンケートを送付した。この 250 施設は自己免疫性膵炎について詳しい施設と考えられるので、他科においても自己免疫性膵炎・IgG4 関連疾患についても詳しいということが仮定である。この 250 施設には全国の推計患者の 36.05% の患者が存在するので、この 250 病院の推計患者の 2.773 倍が全国推計患者数になると仮定している。

自己免疫性膵炎を合併しない各疾患の推計年間受療者数は、Mikulicz 病は 4304 人（95%信頼区間 3360-5048 人）、IgG4 関連後腹膜線維症は 272 人（95%信頼区間 264-306 人）、IgG4 関連腎症は 57 人（95%信頼区間 47-66 人）、IgG4 関連肺疾患は 354 人（95%信頼区間 283-424 人）、IgG4 関連リンパ節腫大は 203 人（95%信頼区間 187-240 人）存在すると考えられた。

これらをまとめると自己免疫性膵炎を合併しない IgG4 関連疾患全身疾患の推計年間受療者は、5190 人（95%信頼区間 4141-6084 人）と考えられ、自己免疫性膵炎の推計年間受療者数が 2709 人であることと合わせると IgG4 関連疾患は 7899 人で約 8000 人という計算になった。

梅原先生より、梅原班は石川県の患者は金沢大学か金沢医科大学に MOLPS は全例集まると仮定し、石川県の人口から全国推計すると 20 年間生存するとして 2400 人、10 年生存するとして 12000 人程度と考えられた。この疾患をどれだけ知っているかによって患者数は大きく変わるはずである。

2) 「IgG4 関連疾患・自己免疫性膵炎に関する臨床前向き研究」

岡崎和一、○内田一茂（研究班事務局）

1 次調査票未提出の施設は提出して欲しいこと。2 次調査票の記入方法について事務局より報告した。

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) 血中 IgG4 値と自己免疫性膵炎の膵外病変および諸臓器の機能との関係 (研究分担者：神澤輝実)

神澤 輝実 (都立駒込病院 内科)

自己免疫性膵炎では膵臓において繊維化と IgG4 陽性形質細胞、リンパ球浸潤が著明である。また閉塞性静脈炎が特徴的所見である。また、膵外病変である、硬化性胆管炎、硬化性胆のう炎、後腹膜線維症、硬化性唾液腺炎にも同様の所見が認められる。涙腺においては繊維化の程度は弱く、リンパ節には繊維化が見られない。消化管においても胃、大腸の生検において IgG4 陽性細胞の浸潤が見られる。これらのことより自己免疫性疾患は IgG4 が関連した硬化性全身疾患と考えられる。自己免疫性膵炎の 50-60%に糖尿病の合併が見られ、そのうちの 2/3 は同時発症である。膵外分泌能は 9 割で低下するが著しい低下は起こらないが、ステロイドで外分泌能は改善する。唾液腺の機能も低下しており、涙腺機能も低下している。

本年度は治療前に血中 IgG4 値を測定した Asian criteria を満たす自己免疫性膵炎 5 6 例を、IgG4 高値群 (≥ 135 mg/dl) と低値群に分けて検討を行った。

IgG4 高値例で膵外病変の合併が見られた。糖尿病の合併に関しては優位差は見られないが、高値例の 40%に合併が見られた。唾液腺機能は IgG4 高値例で機能低下が見られたが、低値例でも機能は低下していた。涙腺分泌機能も高値例で明らかに低下している。胃粘膜においても IgG4 形質細胞の浸潤細胞が優位に多い結果が見られた。IgG4 が高値の自己免疫性疾患では全身的な硬化性が高く種々の臓器の機能が低下していることがわかった。

Q&A

下瀬川：ステロイド治療により硬化性唾液腺、涙腺、膵臓の繊維化が改善するのか、繊維化はどういったタイプの繊維で、膵臓とその他の臓器と同じなのか。

能登原：自己免疫性膵炎では本来の繊維化は少ないのではないかと考えている。細胞の増殖が強背景がピンク色に染まるため繊維化と考えられているが免疫染色では繊維化として捉えることがなかなかできない。後腹膜線維症ではしっかりした繊維化を呈していると個人的には考えている。

岡崎：ストリフォームファイブローシスはどういう現象なのか。

能登原：炎症の時期によってさまざまなバリエーションがあるのではないかと考える。

神澤：弾性繊維は見られないが、自己免疫性膵炎で繊維化がないといわれるのはどうかと。

能登原：繊維化はあると思うが、慢性膵炎で見られる繊維化とは違うと。

神澤：慢性膵炎の繊維化とは違うと思います。

岡崎：硬化性胆管炎は画像上ですね。

神澤：硬化性胆管炎、硬化性胆のう炎はかなりの繊維化であると考えます。

梅原：primary な病変により免疫異常が起こる。他の臓器で見たら IgG4 が浸潤したり機能が低下している。Primary な病変から、全身に波及したときの病態とか病理像とかをどういう風に分けて考えておられるのか？

神澤：自己免疫性膵炎が primary と考えているが、ミクリッツ病として経過を見ていたら自己免疫性膵炎が見つかった奨励もあり、自己免疫性膵炎からミクリッツ病、逆にミクリッツ病や

IgG4 関連疾患から自己免疫性膵炎になったものでも基本的には同じものではないかと考えている。しかし、推測なのではっきりしたことはわからない。

岡崎：自己免疫性膵炎の患者では唾液腺主張がなくても唾液腺機能は落ちているということか？

神澤：唾液腺腫脹がなくても唾液腺機能は落ちています。

2) IgG4 陰性自己免疫性膵炎の臨床的特徴 (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)

〈背景〉

AIP の診断基準が世界で初めて 2002 年に日本膵臓学会から提唱された。その後、2006 年に改訂されたが、日本の AIP の診断基準は組織学的に lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis (LPSP) を念頭に作成された診断基準である。LPSP は IgG4 産生形質細胞の関与が考えられている。欧米の報告では、膵小葉や導管へ好中球を主体とする炎症細胞浸潤と導管上皮破壊を病理学的特徴とし、閉塞性静脈炎を伴わない自己免疫性膵炎のタイプがあると報告されており、Idiopathic duct-centric chronic pancreatitis (IDCP)、あるいは「AIP with granulocyte epithelial lesion (AIP with GEL)」と呼ばれている。これらはいくまでも病理組織学的な定義であり、臨床像については充分知られていない。IDCP や AIP with GEL は IgG4 との関連はないと考えられている。

〈目的〉

血清 IgG4 陰性 AIP の臨床像を明らかにすること。

〈検討項目 1〉 IgG4 陽性 AIP と陰性 AIP の比較

〈対象〉

1998 年から 2009 年 12 月まで当院および関連施設で自己免疫性膵炎もしくは IgG4 関連全身性硬化性疾患と診断され、経過観察可能であった 64 例を対象とした。

〈方法〉

IgG4 135mg/dl 以上の症例を IgG4 陽性群 135mg/dl 未満の症例を IgG4 陰性群と定義し、対象 AIP 患者 64 例中、IgG4 を治療前に測定し得た 51 例を IgG4 陽性群 (43 例) と IgG4 陰性群 (8 例) に分け、以下の 10 項目につき検討した。(1) 性 (2) 年齢 (3) 腹痛の有無 (4) 閉塞性黄疸 (5) 糖尿病 (6) 膵腫大 (びまん性/限局性) (7) 膵酵素上昇 (8) 膵外病変の有無 (9) IgG 値 (10) IgG4 値

〈結果〉

IgG4 陰性 AIP は陽性 AIP と比較し、若年であった。

IgG4 陰性 AIP は陽性 AIP と比較し腹痛を来す症例が多く、膵酵素が有意に高値であった。また閉塞性黄疸は少なかった。IgG4 陰性 AIP は膵外病変が少なかった。

〈検討項目 2〉 IgG4 陰性 AIP 症例の提示

〈結果〉 IgG4 が関連した LPSP だが血清 IgG4 が cut off 値を超えないものと IgG4 が関連しないタイプに分類され、IgG4 が関連しないタイプは別の疾患群？ IDCP?

〈まとめ〉

IgG4 陰性 AIP は膵外病変が少ない傾向にあった。IgG4 陰性 AIP 症例には、(1) IgG4 が関連した LPSP だが血清 IgG4 が cut off 値を超えない症例と (2) IgG4 と関連しない症

例が含まれている可能性が考えられた。IgG4 と関連しない AIP の症例は病態の違いがあり、一つの疾患群とまとめることは困難と考えられた。

【唾液腺・涙腺病変からみた IgG4 関連疾患】

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疾患 (IgG4+MOLPS) 研究班からの報告（研究分担者、発表者：梅原久範）

○梅原久範（金沢医科大学血液免疫制御学）

1888 年、ミクリッツ教授は原因不明の対称性顎下腺、耳下腺の対称性腫脹を認める 42 歳男性患者を報告した。結核、白血病、悪性リンパ腫などによるものは Mikulicz 症候群、原因疾患の特定できないものは Mikulicz 病と呼ばれていた。

シェーグレン症候群の歴史：1930 年、スウェーデンの眼科医 Henrik Sjögren 博士が乾燥性角結膜炎に、高度の耳下腺腫脹を伴った関節リウマチの女性患者を報告。1933 年、19 例をとりまとめ、学位論文として発表。Sjögren Syndrome (SS) という疾患概念が提唱される。

18 例の Mikulicz 病症例の病理組織学的検討や Mikulicz 病 (MD) は独立した臨床的／病理学的疾患単位ではなく、Sjögren 症候群 (SS) の一表現型と報告されてきたが、これ以後 MD に関する論文は（特に英語論文）は殆ど記載されなくなった。しかし、近年日本で Mikulicz 病や IgG4 関連疾患について多くの報告がなされてきた。

2004 年 9 月に AMOLPS/Mikulicz 病研究会発足。日本全国の 10 施設より計 85 症例が登録され、そのうち 64 例を IgG4+MOLPS と診断した。IgG4+MOLPS：・血清 IgG4 > 135mg/dl・組織で IgG4+形質細胞浸潤（IgG4+/IgG+ 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有する。

IgG4+MOLPS (64 例) と典型的 Sjögren 症候群 (SSA+, SSB+) (31 例) を比較した。

Sjögren 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

SS と IgG4+MOLPS の比較。免疫検査：抗核抗体、抗 SS-A/SS-B、リウマチ因子は SS が有意に高値。免疫グロブリン：total IgG, IgE は IgG4+MOLPS が有意に高値。IgM, IgA は SS が有意に高値。IgG4 サブクラスは IgG4+MOLPS が有意に高値。

< 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。

2) ミクリッツ病/IgG4 関連全身疾患の唾液腺病変におけるサイトカインの関与 (協力研究者：中村誠司)

中村誠司、○森山雅文 (九州大学大学院歯学研究院口腔顎顔面病態学講座)

【背景】IgG4 の産生は Th2 サイトカインである IL-4 によって誘導されることが知られており、そのため MD は Th2 疾患とも推察される。最近の研究では、同じ IgG4 関連疾患である AIP や PSC において Th2 だけではなく制御性 T 細胞 (Treg) も病態形成に関与することが報告されている。たしかに Th2 サイトカインである IL-4 は、IgG4 へのクラススイッチを誘導するが、同時に IgE も誘導する。しかし最近の報告では、IL-4 の刺激下で、Treg や Treg が産生する IL-10 を加えると IgE への誘導が抑制され、IgG4 により誘導されることが指摘されている。

【目的】そこで今回われわれは MD における IgG4 産生および病態を解明するため、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 15 例 (石川・小守の分類：+++) 平均年齢：56.3±13.0 歳、男性：3 例、女性：12 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】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)
- ・サイトカインと IgG4 との相関

【結果】疾患別の唾液腺におけるサイトカインの相対的 mRNA 量をみると、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 発現量をみると、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】SS は Th1、Th2、Th17 の分子の発現が亢進しているのに対し、MD は Th2、Treg の分子の発現が亢進していた。さらに MD では IL-4、IL-10 の発現量と IgG4 の産生に正の相関が認められた (特に IL-10) 。MD は Th2 および Treg の活性化やこれらが産生する IL-4、

IL-10 によって IgG4 へのクラススイッチが促進されると考えられ、MD の病態形成および進展に参与していることが示唆された。

【疑問点】 Foxp3 陽性細胞はびまん性／散在性に存在。Treg 以外にも IL-10 産生細胞があるのでは??

【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) 潰瘍性大腸炎における血清 IgG4 および腸管局所 IgG4 陽性細胞の検討（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）

潰瘍性大腸炎の病因における IgG4 の関与について検討したので報告する。

潰瘍性大腸炎は大腸粘膜に局限する慢性の炎症性疾患である。内視鏡で見ると、正常腸管は血管が透けて見えるが、潰瘍性大腸炎では粘膜の浮腫・発赤のため血管は見え、粘膜が脱落し、潰瘍が形成される。潰瘍性大腸炎は主として若年者に発症し、現在日本での患者数は10万人を超えている。しかし、その根本原因は未だ不明だが、われわれは潰瘍性大腸炎は単一疾患でなく、その中には自己免疫によるもの、未知のウイルスによるもの、腸内細菌叢の異常によるものなどが、種々の原因による大腸炎が混在していると考えている。われわれは特に自己免疫性の機序によっておこる大腸炎を、潰瘍性大腸炎の中からひとつの疾患概念として選別できないかと試みている。

そこで、自己免疫性疾患を合併した潰瘍性大腸炎は自己免疫の関与が大きいのではないかと考え、われわれは以前より原発性胆管炎に合併する大腸炎に注目してきた。これは約10年前にまとめたデータだが、PSC23例のうち9例で大腸炎の合併を認め、PSCのうち大腸炎を合併する比率は39.1%で、これはUCからみると1.3%となる。

その後、PSCに合併する大腸炎は5例増え、計14例になっているが、血清免疫学的検査の結果をみると、自己免疫の機序が強いことを反映して、IgG高値や抗核抗体陽性などの免疫学的異常を認め、合併する大腸炎においても自己免疫性機序の関与が疑われます。次にPSCに合併する大腸炎の内視鏡像を検討してみた。

PSCに合併した大腸炎の一例を示す。通常潰瘍性大腸炎は直腸から連続性に口側に病変が広がるが、直腸S状結腸に炎症を認めず、右側結腸に炎症を多くの症例で認めた。また、炎症も潰瘍形成は稀で、発赤程度の軽い炎症であった。このようにPSCに合併した大腸炎は通常潰瘍性大腸炎とは異なる特徴を有している。以上の結果より、自己免疫の関与する大腸炎は潰瘍性大腸炎の中の subgroup として存在し、それらは臨床像・内視鏡像によって他の病因による潰瘍性大腸炎と区別できる可能性が示唆される。

次にAIPに合併する大腸炎について検討してみた。当院でのAIP27例中11例は便潜血反応が陰性で、下部消化管内視鏡は7例で施行した。そのうち1例で大腸炎の合併が確認された。すなわち、AIP18例のうち少なくとも1例で潰瘍性大腸炎が合併していた。この症例は血清IgG4は正常だったが、抗核抗体が陽性であった。

潰瘍性大腸炎はPSLに抵抗性で手術を余儀なくされる。

このように AIP と潰瘍性大腸炎の合併例 1 例を認めたが、当院のデータベースに登録されている 1200 例からすると極めて低い比率となり、自己免疫性大腸炎の選別マーカーとしては有用ではないと考えられる。

そこで、今回われわれは潰瘍性大腸炎の中から“自己免疫機序の大腸炎を選別し、”自己免疫性大腸炎”という疾患概念を確立するために IgG4 はマーカーとなり得るかについて検討しました。まず、UC 症例 32 例について血清 IgG4 を測定した。135mg/dl を超えたのは 32 例中 3 例、9.4%だった。

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 は全例で陰性だったが、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だった。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。

代表的な染色像を示す。潰瘍性大腸炎では IgG4 陽性細胞が散在している。拡大すると核の偏在した形質細胞に染まっているのが分かります。一方クローン病では強い細胞浸潤を認めるが、IgG4 陽性細胞はほとんど認めない。

これらの症例での血清免疫学的検査の結果を示す。IgG4 陽性細胞数順に並べてある。便宜的に陽性細胞数 20 個で切ると、20 個以上の症例では 6 例中 4 例で IgG 高値や抗核抗体陽性を認めましたが、20 個以下の症例では、5 例中 1 例で IgG 高値を認めるのみで、IgG4 陽性細胞数の多い症例では血清免疫学的異常を認める頻度が高い傾向を認めました。

結語

- ・ AIP 27 例中 1 例、PSC 23 例中 9 例 に大腸炎の合併を認めた。
- ・ 血清 IgG4 は UC32 例中 3 例で高値を認めたに過ぎなかったが、UC では腸管局所で高頻度に IgG4 陽性形質細胞を認めた。
- ・ 腸管局所 IgG4 陽性形質細胞数が多い症例では、血清学的な免疫異常を認める頻度が高かった。

すなわち

→ 自己免疫機序の関与する潰瘍性大腸炎の存在が示唆され、局所 IgG4 陽性形質細胞の存在が“自己免疫性大腸炎”のマーカーとなり得るかもしれない。

今後の検討としては

- ・ 臨床的アプローチ：

局所 IgG4 陽性形質細胞を認める症例において、内視鏡像・血清学的免疫異常・PSL への反応性を検討する。

- ・ 基礎研究的アプローチ：

腸管 IgG4 陽性形質細胞の解析

→

- ・ 菌刺激による産生される IgG subclass の解析
- ・ EBV transformation により IgG4 型形質細胞を clone 化し、IgG4 認識抗原を解析

Q1. 潰瘍性大腸炎で IgG4 陽性細胞が検出される症例は UC 全体で言ったら何%位か？

→

われわれの経験では 11 例中 5 例

2) IgG4 関連漏斗下垂体病変の臨床像 (研究協力者: 島津 章)

○島津 章¹、沖 隆²、藤澤一朗³、佐野寿昭⁴(¹国立病院機構 京都医療センター 臨床研究センター、²浜松医科大学第二内科、³市立岸和田市民病院放射線科、⁴徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部)

IgG4 に関連する全身疾患としては
膝 (自己免疫性膝炎) による糖尿病
甲状腺 (Riedel 甲状腺炎) : 橋本病との関連
漏斗下垂体部 (下垂体炎)
脳硬膜 (肥厚性硬膜炎)
眼窩偽腫瘍, 脳内炎症性偽腫瘍
等がある。

通常橋本病は女性に多いが IgG4 関連のものは男性に多い。

いわゆる “リンパ球性下垂体炎はリンパ球性腺下垂体炎・下垂体前葉炎 (下垂体前葉を病変の主座とするもの) リンパ球性漏斗神経下垂体炎・下垂体後葉炎 (下垂体茎から後葉を主座とするもの) リンパ球性汎下垂体炎 (下垂体茎・下垂体前葉・後葉を主座とするもの) に分類される。二次性の下垂体炎では、局所病変としては胚細胞腫 ラトケ嚢胞 頭蓋咽頭腫 傍鞍部非特異的炎症 等、全身性疾患としてサルコイドーシス ウェゲナー肉芽腫 LCH 結核 IgG4 関連疾患 等がある。

原発性下垂体炎の病理はリンパ球性・肉芽腫性・黄色腫性に分類される。

その他、IFN 等による薬剤起因性の下垂体炎がある。

Primary IgG4-related Infundibulo-hypophysitis の症例では

下垂体だけの病変で他の臓器障害がない。ステロイドに反応するが steroid dependent であり治療が困難であった。経蝶骨洞的下垂体腫瘍生検では “形質細胞肉芽腫” とも言うべき炎症性組織であった。IgG 染色・IgG4 染色にて著明に染色された。

2000 年以降 IgG4 関連漏斗下垂体病変 (Inclusion criteria: 一つ以上の IgG4 関連疾患または MFS に伴う下垂体病変例または下垂体腫瘍生検にて炎症性偽腫瘍および多数の IgG4 陽性形質細胞が証明された例) としては 29 例の報告があった。

特徴としては下垂体前葉機能低下症、尿崩症ともにある・中高年の男性例が多い・下垂体茎の腫大を伴う例が多い・肥厚性硬膜炎像を伴う例がある等があった。血液検査では IgG や IgG4 が有意に高値であった。

間脳下垂体機能障害に関する調査研究班 自己免疫性視床下部下垂体炎 診断と治療の手引き (平成 21 年度改訂)

原因が明らかでない下垂体機能障害の 1 つに、視床下部下垂体炎がある。他の自己免疫疾患を合併する例や種々の自己抗体の陽性例があること、下垂体へのリンパ球浸潤がみられることから、自己免疫機序の関与が推測されている。前葉が病変の主座であるリンパ球性下垂体前葉炎、下垂体茎・後葉が病変の主座であるリンパ球性漏斗下垂体後葉炎に大別される。病変が両者に及ぶ場合、リンパ球性汎下垂体炎と呼ばれるが、非典型例も多く発症機序は一様でない可能性がある。最近、IgG4 関連全身性疾患に伴う漏斗下垂体病変が報告され、その発症機序が注目される。

今までの報告では、中高年の男性に多く、下垂体前葉機能低下と尿崩症、下垂体・下垂体茎腫大を認め、ステロイドによく反応する。ステロイド補充前に血清 IgG および IgG4 濃度を測定することが望ましい。

Q1、全身性の病変を伴わず下垂体単独の病変では IgG4 の上昇はあるか？

→報告されている症例では治療後しか IgG4 が測定されておらず、治療前の値は不明である。

【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)

接着制御分子欠損による自己免疫発症の機序 (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)

我々の研究室ではリンパ球接着動態の分子機構とその生理的役割を研究しているが、その異常が自己免疫につながることを最近見出している。この研究班では 接着制御分子破綻が IG4 関連全身疾患に関与するかどうか調べることを目的としている。

Rapl、Mst1 がケモカインや抗原レセプターによるインテグリンの活性化を調節する重要な分子として同定してきた。RAPL や Mst1 のノックアウトマウスでは胸腺の移出やリンパ球へのホーミングが低下し、リンパ節内の細胞遊走が低下した。これらのマウスでは末梢リンパ球の細胞数の低下、リンパ節の低形成を示した。

しかし、意外にも加齢に伴って、自己免疫様の症状が誘導されてくることがわかった。加齢した Mst1KO マウスでは脾臓や肝臓、さらに肺、胃、腎臓などにリンパ球等の細胞浸潤が観察されることがわかった。このような細胞浸潤は T 細胞特異的に Mst1 を欠損させたマウスでも誘導されたことから T 細胞が原因であることが分かった。

組織学的には、T 細胞、B 細胞、plasmacyte の細胞浸潤が特徴的である。

血清中の IgM、IgG、IgA の抗体価を測定したところ、IgG1 の抗体価の上昇が検出された。自己抗体を組織染色による検定や ELISA による定量により、脾臓、肝臓、や胃粘膜などに対する抗体、2 本鎖 DNA に対する抗体検出された。

T 細胞のサイトカイン産生を intracellular cytokine 法により測定したところ、CD4 T 細胞では IFNg、IL-4、IL-17 のサイトカイン産生が亢進していた。

Mst1 がこのような自己免疫疾患の症状を示す原因として、我々は現在 Mst1KO マウスでは regulatory T 細胞の異常があることをつかんでいる。

胸腺における FoxP3+ Regulatory T 細胞の数が 1/3-1/4 に減少している。

また、Treg の抑制機能も障害されている。

ここでは、抗原特異的なナイーブ T 細胞の増殖抑制を測定している。正常 Treg 細胞はこのように抗原特異的 T 細胞増殖を dose 依存性に抑制するが、Mst1KO の Treg はその 1/3 から 1/4 程度効率が低下している。

Treg に異常があると T 細胞移入による大腸炎が惹起されるが、このモデルをもちいて Mst1 欠損胸腺細胞を移入すると、このように激しい大腸炎になることから、Treg の減少や機能障害による自己免疫異常が予想される。

Mst1KO マウスに生じる自己免疫様病態

- 1) 膵臓、肝臓、唾液腺、肺など多臓器にリンパ球と形質細胞の浸潤が見られる。
- 2) 血清 IgG1 の上昇、及び多臓器に対する自己抗体が検出。
- 3) 末梢 T 細胞のサイトカイン産生、特に IL-4 が上昇する。
- 4) 制御性 T 細胞障害

接着制御因子破綻と IgG4 関連全身性疾患との関連を追及

IgG4 関連全身性疾患

IgG4 値の上昇、多臓器のリンパ球と形質細胞浸潤が特徴。

硬化性病変、リンパ増殖性病変 を伴う

RAPL, Mst1 の遺伝子変異、発現低下による発症、病態増悪の可能性

Mst1 と RAPL のプロモーター領域は CpG が非常にリッチであり、ヒト性腫瘍において、メチル化されていることが報告されていますが、自己免疫との関連は不明である。

Q1. MST1 ノックアウトマウスで FOXP3 陽性の MHC T cell の development が阻害される機序は？
→MST1 ノックアウトマウスにおいては MST1 の欠損により接着に異常が起こるのではないかと考えている。

例えば胸腺においては胸腺 T cell との接着が不十分であり制御性 T 細胞の分化が阻害されているのではないかと考えている。

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)

マイクロサテライトを用いた自己免疫性膵炎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)

自己免疫性膵炎の感受性遺伝子について、400 個のマイクロサテライトマーカー (Linkage Mapping Set-LD20) によるゲノムワイド相関解析を施行した。対象は健常者 104 例、自己免疫性膵炎 64 例 (男性 53 人、女性 11 人、平均年齢 62.4 歳) であった。有意な相関を示すマーカーを 6 種同定し、その中でも D1S2726 のアリル 280 は疾患感受性を示した。D1S2726 について近傍の有意な感受性遺伝子を検索したところ KCNA3 遺伝子を同定し、4 つの SNPs で有意な相関を認めた。

KCNA3 は電位型カリウムチャネル Kv1.3 をコードし、Kv1.3 は特に effector memory T cells (TEM) に高発現し、late memory B cells (CD27+IgG+IgD-) の増殖を調節している可能性がある。

自己免疫性膵炎患者で認められる血清 IgG4 の上昇は、Kv1.3 の高発現と late memory B cells の増殖によってもたらされている可能性がある。

Q. このような検討は他の自己免疫疾患では検討されているか？ KCNA3 の他の自己免疫疾患で

の検討はどうか？

A. リウマチなどで検討されている。KCNA 3については中枢神経系の疾患での関与が報告されている。

Q. クローン病では3つの分子が関与を指摘されているが、蛋白がコードされているには異常がなかったとの報告がある。蛋白の発現についてはどうか？

A. これからの検討課題である。

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)

「IgG4 関連疾患・自己免疫性膵炎における疾患関連遺伝子の解析」に関わる現在の進捗状況
岡崎和一、○内田一茂 (研究班事務局)

事務局より遺伝子解析に関して各施設での倫理審査書類を提出していただくこと、また各施設からの検体回収の方法について説明した。

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、○寄山敏男、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)

プロテオミクスは微量の蛋白を広く解析する手法である。この手法で疾患のマーカーを検討した。

Clin Prot システムを用いた蛋白の解析では特発性膵炎群に比べステロイド使用のない AIP 群で 4963m/z のピーク値が有意に高く ($P < 0.05$)、2560m/z のピーク値も有意ではないが ($P = 0.051$) 高値を示した。これらのピーク値はステロイドを使用している AIP 患者群ではより低い傾向を示したものの、アルコール性慢性膵炎患者群でも上昇していた。2560m/z、4693m/z のピークは現在蛋白同定中である。

プロテインアレイは自己抗体を検索する方法である。今回は抗 IgG 4 交代についての確立されたものがないため、IgG4 ではなく IgG で行った。健常者群に比べ AIP 群に多かった血清蛋白は 34 個であった。また逆に AIP 群に比べ健常者群に多かった蛋白は 23 個であった。膵炎で報告された自己抗原は認めなかった。

WCX ビーズを用いた解析では 3239m/z のピーク値は IgG4 値と正の、C8 ビーズを用いた解析では 2753m/z のピーク値が IgG4 値と負に相関する傾向を示したが、有意差はなかった。

健常者群血清より AIP 患者群血清中に多く存在する IgG 型自己抗体 34 個が同定された。

現在、これらの抗体の疾患特異性、IgG4 型自己抗体の有無を解析中である。

Q. 膵酵素が反応している可能性は？

A. 膵臓の炎症を反映している可能性がある。また、治療効果の判定に応用できる可能性もある。

Q. 健常者に反応する蛋白もあることから、非特異的なものが反映している可能性は？

A. 細胞外・膜蛋白が 1/3、細胞内の蛋白が 2/3 である。交差反応の可能性はある。

Q. IgG4 と結合しているものを抽出することは可能か？

A. IgG4 での解析が確立されておらず、費用面からも今回は IgG で行った。また、IgG 4 の低い症例も存在する。

(追加発言) 特異的なマーカーは検出できなかったので ClinProt 以外の方法も検討中である。プロテインアレイもあくまでスクリーニングなので、他の方法も検討している。

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)

TLR/NLR の活性化による 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)

IgG4 の自然免疫について検討した。IgG4 の産生機序については IL-10 の関与が示唆されている程度であり、詳細は不明である。

自己免疫性膵炎 2 症例について検討した。大腸に IgG4 陽性細胞が浸潤した症例であった。末梢血を用いたアッセイでは腸内細菌由来抗原に対し、強い反応性を認めた。

健常人の末梢血において、MDP による NOD2 の活性化は IgG4 の産生を特異的に誘導した。MDP-NOD2 による IgG4 の産生に関しては自然免疫/獲得免疫系のサイトカインの関与は乏しく、IL10 の関与はあるが、IL10 のみでの説明は不可能である。

Q. IgE との関係は？

A. これからの課題であるが、関連性は低いと考えている。

Q. Th2 マクロファージとの関連は？

A. 報告はあるが、可能性は低いと考える。

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 関連硬化性唾液腺炎における CD163 陽性マクロファージの増生：

lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis との比較 (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)

前回 CD163 陽性の紡錘形の Mφ の LPSP において染色の報告をしましたが、硬化性唾液腺炎でも同じような変化が起きているのかを今回検討しました。メールでもディスカッションがあったのですが、IgG4 関連硬化性唾液腺炎 IgG4-SS、膵臓の IgG4 関連硬化性疾患 LPSP との組

織像というのとサスペンダーとしてありまして、表にまとめますと LPSP の人は、腭管周囲の炎症であるとか、腭臓の周囲組織の炎症が非常に顕著にみられて、診断的意義を有し特徴的である。腭臓周囲の炎症というのは、storiform fibrosis、閉塞性静脈炎 obliterative phlebitis 所見が顕著に認められ、これが LPSP の特徴的な所見である。ところが、IgG4-SS では、こういう導管周囲の炎症であるとか、唾液腺の周囲結合組織の炎症とかの所見はあまり見られなくて、むしろ所見の主体というのは小葉の中の炎症であって、しかもその中のリンパ濾胞が非常にたくさん出来ているというのが大きな特徴である。この辺縁をみてみると繊維化を伴わない小葉の炎症所見が伴うのが、LPSP では伴わないので、これが大きな違いである。

私自身が始めて IgG4-SS 見たときに、これが本当に LPSP と同じものかというのがよく解らなかつたことが今でも鮮明に思い出されます。これが LPSP の特徴的な組織像ですが、腭管の周囲の上皮を取り巻くように炎症がありますが、上皮は intact であるという所見が特徴的である。また小葉にも炎症があるが、むしろ繊維性でありましてその中に細胞浸潤が非常に。こういうところが腭臓周囲の炎症所見が連続して認められ、むしろ炎症の主体はこちらである。周囲組織の炎症で小葉の炎症は大した事は無くて非常に小葉の構造は保たれているだというのが一般的に考えられる所見である。

前回の会でも示した様に小葉の中にも非常にたくさんの CD163(+)Mφ が浸潤しておりまして、これが実際の炎症細胞の主体となっているんだと考えられる。これが腭臓周囲の storiform fibrosis であるとか、閉塞性静脈炎といったもの所見が、こんなところに認められる。それに対して、IgG4-SS の方は小葉の炎症が主体でありまして、小葉間にはあまり細胞浸潤炎症はなくてこのようにリンパ濾胞の形成が顕著であるのがもう一つの特徴である。注目すべきは、この導管周囲の炎症があまり無いということとか、それから実質内に炎症が局限していて、周囲に炎症が波及するのがないので割と境界がはっきりしているのが特徴的な所見である。また、繊維化が全体的に無くて小葉の中に同じようなリンパ濾胞がたくさん出来てくる。このように辺縁にたくさん出来てくる。また私自身、両側に顎下線の腫脹があつて、顎下腺の所見については典型的なこのような所見がみられたのですが、この SS 患者さんで睾丸に別の腫瘍があつて摘出すると、全く繊維化の無いこんな所見でした。そういう様な経験もしております。そこで、IgG4-SS における CD163(+)Mφ の分布を検討し、LPSP との類似点、相違点を明らかにするために検討を行いました。前回の LPSP15 例に加えて、IgG4-SS9 例、唾石症の症例をコントロールに 10 例を選んで CD163、IgG4 の免疫染色を行いました。また色んなところでよく聞かれるのですが、CD68 との染色で違いがあるのかという事で、CD68 も追加して唾液腺の検討を行いました。IgG4 についてはいずれも LPSP、IgG4-SS でも認められました。LPSP の所見なんですけど、こういう腭管の炎症巣には CD163(+)Mφ が非常にたくさん認められるという事と、今まであまり注目されて来なかつた所見なんですけど、小葉の炎症巣におきまして、このように多数の CD163(+)細胞が認められる。ということでもあります。この図をちょっと覚えたいと思います。後で唾液腺との比較となってまいります。それから腭臓周囲の炎症はこのように強いものがありますが、storiform fibrosis がみられるのですが、storiform fibrosis の中にはこのように紡錘形の Mφ が非常にたくさんある。弱拡大でもわかるぐらい非常にたくさんある。非常に境界明瞭な結節状にしているというのがわかってきた。これが IgG4-SS なんですけども、確かにリンパ濾胞、非常に小葉の中にみられて来るんですけども、小葉周囲に同じように CD163(+)Mφ が同封しております。それを希釈したものなんですけど、紡錘形でありまして腭臓に認められ