

図1. 蛋白免疫沈降法を用いた IgG4 サブクラス自己抗体スクリーニング

C. 研究結果

IgG4 関連疾患患者 5 名においていずれの血清も Hela 細胞抽出物由来蛋白と結合する特異的バンドは検出されなかった (図2)。

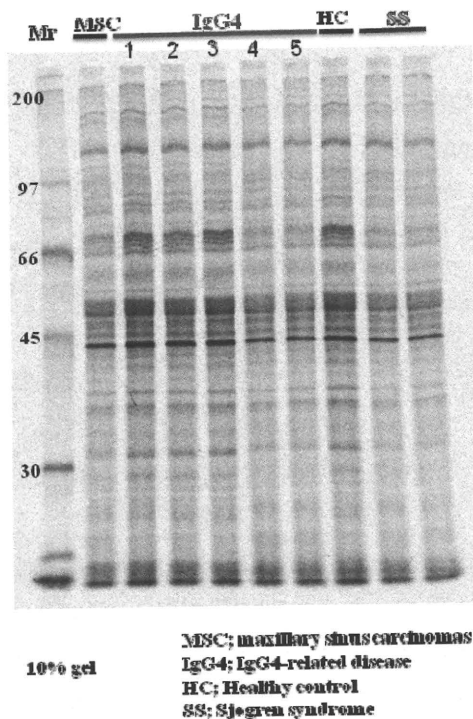


図2. 蛋白免疫沈降法

D. 考察

IgG4 関連疾患患者血清における IgG4 サブクラ

ス自己抗体は今回の検討法では検出されなかった。IgG4 関連疾患患者血清中に IgG4 型自己抗体が存在しない可能性もあるが、解析手法側の要因として (1) 抗ヒト IgG4 抗体結合トシル基活性化ビーズに患者血清 IgG4 が十分結合していない可能性 (2) 自己抗原ソースとして Hela 細胞抽出物を用いることの是非 (4) IgG4 は機能的単価として機能するため抗原との結合力が弱く解離しやすいため本法での検出が困難となった可能性 (5) AIP 患者では血清中 IgG4 の Fc 部分と IgG1-3 の Fc が結合し新規 RF として機能するとする報告⁵⁾があり、抗 IgG4 抗体吸着ビーズと患者 IgG4 の結合が他の IgG サブクラス分子により阻害された可能性などが考えられた。今後の課題として (1) 解析患者数を増やす (2) 患者血清より IgG4 を精製し実験精度を高める (3) 使用する細胞株の変更 (唾液腺細胞株 (HSG) などへの変更) などが課題である。

E. 結論

IgG4 関連疾患患者血清 IgG4 の認識する自己抗体を Hela 細胞を用いた蛋白免疫沈降法により検索したが現在までに明らかな自己抗原は同定できていない。IgG4 関連疾患の病態形成において特定の自己抗原に対する免疫応答が寄与していない可能性も推測されるが、今後解析法の改善と症例の蓄積が必要と考えられた。

F. 参考文献

- 1) Muraki T, Hamano H, Ochi Y, et al. Autoimmune pancreatitis and complement activation system. *Pancreas*. 2006; 32(1):16-21.
- 2) Deshpande V, Chicano S, Finkelberg D, et al.

Autoimmune pancreatitis: a systemic immune complex mediated disease. *Am J Surg Pathol.* 2006; 30(12):1537-1545.

3) Mimori T, Hardin JA, Steitz JA.

Characterization of the DNA-binding protein antigen Ku recognized by autoantibodies from patients with rheumatic disorders. *J Biol Chem.* 1986;261(5):2274-2278.

4) Nakashima R, Imura Y, Kobayashi S, et al. The RIG-I-like receptor IFIH1/MDA5 is a dermatomyositis-specific autoantigen recognized by the anti-CADM-140 antibody. *Rheumatology* 2009;49(3):433-440.

5) Kawa S, Kitahara K, Hamano H, et al. A novel immunoglobulin-immunoglobulin interaction in autoimmunity. *PLoS ONE.* 2008; 3(2):e1637.

G. 健康危険情報

特記すべきことなし

H. 研究発表

1. 論文発表

1) Nakashima R, Imura Y, Kobayashi S, Yukawa N, Yoshifuji H, Nojima T, Kawabata D, Ohmura K, Usui T, Fujii T, Okawa K, Mimori T: The RIG-I-like receptor IFIH1/MDA5 is a dermatomyositis-specific autoantigen recognized by anti-CADM-140 antibody. *Rheumatology (Oxford)* 49(3):433-40, 2010.

2) Yamaguchi H, Fujimoto T, Nakamura S, Ohmura K, Mimori T, Matsuda F, Nagata S. Aberrant splicing of milk fat globule EGF factor 8 gene in human systemic lupus erythematosus. *Eur J Immunol.* 40(6): 1778- 1785, 2010.

3) Kochi Y, Okada Y, Suzuki A, Ikari K, Terao C, Takahashi A, Yamazaki K, Hosono N, Myouzen K, Tsunoda T, Kamatani N, Furuichi T, Ikegawa S, Ohmura K, Mimori T, Matsuda F, Iwamoto T, Momohara S, Yamanaka H, Yamada R, Kubo M,

Nakamura Y, Yamamoto K: A regulatory variant in CCR6 is associated with rheumatoid arthritis susceptibility. *Nat Genet* 42(6):515-9, 2010.

4) Hashimoto M, Hirota K, Yoshitomi H, Maeda S, Teradaira S, Akizuki S, Prieto- Martin P, Nomura T, Sakaguchi N, Köhl J, Heyman B, Takahashi M, Fujita T, Mimori T, Sakaguchi S. Complement drives Th17 cell differentiation and triggers autoimmune arthritis. *J Exp Med* 207(6):1135-43, 2010.

5) Hoshino K, Muro Y, Sugiura K, Tomita Y, Nakashima R, Mimori T: Anti-MDA5 and anti-TIF1 \cdot antibodies have clinical significance for patients with dermatomyositis. *Rheumatology (Oxford)* 49(9):1726-33, 2010.

6) Tanaka M, Murakami K, Ozaki S, Imura Y, Tong XP, Watanabe T, Sawaki T, Kawanami T, Kawabata D, Fujii T, Usui T, Masaki Y, Fukushima T, Jin ZX, Umehara H, Mimori T: DIP2 disco-interacting protein 2 homolog A (*Drosophilla*) is a candidate receptor for follistatin-related protein/follistatin-like 1. Analysis of their binding with TGF- β superfamily proteins. *FEBS J.* 277(20): 4278- 89, 2010.

7) Ohmura K, Terao C, Maruya E, Katayama M, Matoba K, Shimada K, Murasawa A, Honjo S, Takasugi K, Tohma S, Matsuo K, Tajima K, Yukawa N, Kawabata D, Nojima T, Fujii T, Yamada R, Saji H, Matsuda F, Mimori T. Anti-citrullinated peptide antibody-negative RA is a genetically distinct subset: a definitive study using only bone-erosive ACPA-negative rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 49(12): 2298-2304, 2010.

8) Kang EH, Nakashima R, Mimori T, Kim J, Leel YJ, Lee EB, Song YW: Myositis autoantibodies

in Korean patients with inflammatory myositis: Anti-140-kDa polypeptide antibody is primarily associated with rapidly progressive interstitial lung disease independent of clinically amyopathic dermatomyositis. BMC Musculoskelet Disord. 11(1):223, 2010.

9) Sato T, Fujii T, Yokoyama T, Fujita Y, Imura Y, Yukawa N, Kawabata D, Nojima N, Ohmura K, Usui T, Mimori T: Anti-U1 RNP antibodies in cerebrospinal fluid are associated with central neuropsychiatric manifestations in systemic lupus erythematosus and mixed connective tissue disease. Arthritis Rheum. 62(12): 3730-40, 2010.

10) 大饗政嗣、大久保和俊、植村祐一、熱田雄、木村博子、牧野雄樹、松井喜之、今村正明、清水洋祐、井上貴博、神波大己、吉村耕治、兼松明弘、西山博之、川端大介、小川 修：多発腎腫瘍を呈した IgG4 関連尿管間質性腎炎の 1 例。泌尿器科紀要。(印刷中)

2. 学会発表

なし

I. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業
新規疾患,IgG4 関連多臓器リンパ増殖性疾患(IgG4+MOLPS)の確立のための研究
分担研究報告書

IgG4 関連疾患における IgG4 クラススイッチ関連分子の解析

研究分担者 住田孝之 筑波大学大学院人間総合科学研究科
疾患制御医学専攻臨床免疫学 教授
研究協力者 坪井洋人 筑波大学大学院人間総合科学研究科
疾患制御医学専攻臨床免疫学 講師

研究要旨: IgG4 関連疾患は血清 IgG4 の上昇と病変組織への IgG4 陽性形質細胞の浸潤を特徴とする慢性疾患である。近年注目されている疾患であり、臨床像については解析が進んでいるが、病因・病態に関する基礎的研究は不十分である。最近になり、本症患者末梢血中および病変局所における Th2 細胞および制御性 T 細胞 (Treg 細胞) の増加、それらの細胞が産生するサイトカインの上昇が報告され、IgG4 クラススイッチとの関連が注目されている。今回我々は、本症における IgG4 クラススイッチ亢進の分子メカニズムを明らかにするため、末梢血単核球 (PBMC) および唾液腺における IgG4 特異的ならびに非特異的クラススイッチ関連分子の発現を定量 PCR で検討した。IgG4 関連疾患、シェーグレン症候群 (SS)、健常人 (HC) の PBMC (それぞれ N=3)、および IgG4 関連疾患 (N=11)、SS (N=10) の口唇唾液腺 (LSG) より RNA を抽出した。IgG4 特異的クラススイッチ関連分子として、Th2 サイトカイン (IL-4、IL-13)、Treg サイトカイン (IL-10、TGF β)、および転写因子 (GATA3、Foxp3) の発現を、非特異的クラススイッチ関連分子として、AID、CD40/CD154、IRF4、BAFF、APRIL の発現を定量 PCR で比較した。その結果、SS と比較して、IgG4 関連疾患の PBMC では BAFF、CD40 の発現が有意に低下、LSG では IL-10、AID の発現が有意に上昇していた。IgG4 関連疾患では、PBMC と口唇唾液腺局所において、クラススイッチ関連分子の発現は異なる傾向を示していた。本症において、PBMC と病変局所では、異なる分子メカニズムが病態形成に関与している可能性が考えられた。

共同研究者
中村誠司
所属
九州大学大学院歯学研究院
顎顔面病態学講座教授

後腹膜線維症、間質性肺炎、炎症性偽腫瘍(肺、眼窩、肝など)、偽リンパ腫(乳腺など)、前立腺炎、下垂体炎、大動脈炎、リンパ節腫脹、甲状腺炎等の多彩な病変が報告されている。各領域で診断基準や治療ガイドラインの策定がすすめられており、臨床的には疾患の理解が広まりつつある。その一方で、病因・病態に関しては、IgG4 上昇や IgG4 陽性形質細胞の意義、IgG4 クラススイッチ亢進の分子メカニズムを含めて不明な点が多く、十分な解析はなされていない。

A. 研究目的

IgG4 関連疾患は、血清 IgG4 の上昇と病変組織への IgG4 陽性形質細胞の浸潤を特徴とする慢性疾患である。近年注目されている病態であり、ミクリッツ病・自己免疫性膵炎をはじめとして、硬化性胆管炎、間質性腎炎、

最近になり、本症患者末梢血中および病変

局所における Th2 細胞および制御性 T 細胞 (Treg 細胞) の増加、それらの細胞が産生するサイトカインの上昇が報告され、IgG4 クラススイッチとの関連が注目されている。¹⁾ 今回我々は、本症における IgG4 クラススイッチ亢進の分子メカニズムを明らかにするため、末梢血単核球 (PBMC) および唾液腺における IgG4 特異的ならびに非特異的クラススイッチ関連分子の発現を定量 PCR で検討した。

B. 研究方法

IgG4 関連疾患、シェーグレン症候群 (SS)、健常人 (HC) の PBMC (それぞれ N=3) および IgG4 関連疾患 (N=11)、SS (N=10) の口唇唾液腺 (LSG) より RNA を抽出した。IgG4 特異的クラススイッチ関連分子として、Th2 サイトカイン (IL-4、IL-13)、Treg サイトカイン (IL-10、TGF β)、および転写因子 (GATA3、Foxp3) の発現を、非特異的クラススイッチ関連分子として、AID、CD40/CD154、IRF4、BAFF、APRIL の発現を定量 PCR で比較した。

C. 研究結果

1. IgG4 関連疾患と SS の患者背景

IgG4 関連疾患と SS の患者背景を比較した。IgG4 関連疾患の平均年齢は 65.1 \pm 12.5 歳、SS は 55.2 \pm 19.0 歳であり、IgG4 関連疾患で高齢の傾向であったが、有意差は認めなかった。抗 SS-A 抗体、抗 SS-B 抗体陽性率は、IgG4 関連疾患ではともに 0%、SS ではそれぞれ 100%、56%であり、SS で有意に高値であった (P<0.05、Fisher's exact probability test)。IgG4 値は IgG4 関連疾患では 862.8 \pm 511.5mg/dl であった。CH50 は IgG4 関連疾患では、29.5 \pm 19.4U/ml、SS では 46.5 \pm 12.8U/ml であり、IgG4 関連疾患で低い傾向であったが、有意差は認めなかった (P=0.07、Mann-Whitney's U-test)。

2. IgG4 特異的クラススイッチ関連分子の発現

1) サイトカイン (IL-4、IL-13、IL-10、TGF β)

PBMC では、IgG4 関連疾患、SS、HC の間で、サイトカイン産生に有意差は認めなかった。IgG4 関連疾患の LSG では、SS と比較して、

IL-10 の産生が有意に高値であった (P<0.05、Mann-Whitney's U-test)。(図 1)

2) 転写因子 (GATA3、Foxp3)

PBMC では、IgG4 関連疾患、SS、HC の間で、GATA3、Foxp3 の発現に有意差は認めなかった。IgG4 関連疾患の LSG では、SS と比較して、Foxp3 の発現が高い傾向であったが、有意差は認めなかった (P=0.06、Mann-Whitney's U-test)。(図 2)

3. IgG4 非特異的クラススイッチ関連分子の発現

1) APRIL、BAFF、CD40、CD154

PBMC において、IgG4 関連疾患および HC と比較して、SS では BAFF の発現が有意に高値であった (P<0.05、Mann-Whitney's U-test)。また、IgG4 関連疾患では SS と比較して、CD40 の発現は有意に低値であった (P<0.05、Mann-Whitney's U-test)。CD154 も IgG4 関連疾患では、SS と比較して低い傾向であったが、有意差は認めなかった。

LSG では、SS と比較して、IgG4 関連疾患で APRIL の発現が低い傾向であったが、有意差は認めなかった (P=0.07、Mann-Whitney's U-test)。(図 3)

2) AID、IRF4

PBMC では、SS と比較して、IgG4 関連疾患で AID の発現が高い傾向であったが、有意差は認めなかった。

LSG では、SS と比較して、IgG4 関連疾患で AID の発現は有意に高値であった (P<0.05、Mann-Whitney's U-test)。IRF4 も IgG4 関連疾患では、SS と比較して高い傾向であったが、有意差は認めなかった。(図 4)

D. 考察

IgG4 特異的クラススイッチ関連分子では、LSG において、SS と比較して、IgG4 関連疾患で、IL-10 の発現が有意に高値であった。IgG4 非特異的クラススイッチ関連分子では、PBMC において、SS と比較して、IgG4 関連疾患で、BAFF、CD40 の発現が有意に低値であった。LSG では、SS と比較して、IgG4 関連疾患で AID の発現が有意に高値であった。他のクラススイッチ関連分子に関しては、PBMC と LSG において、SS と IgG4 関連疾患の間で有意差は認め

なかった。IgG4 関連疾患では、PBMC と LSG でクラススイッチ関連分子の発現は異なる傾向を示していた。(表 1)

IgG4 関連疾患の LSG では、Treg サイトカインの上昇を認め、病変局所での線維化や IgG4 特異的クラススイッチ亢進に関与する可能性が考えられた。また IgG4 関連疾患の LSG では、AID、BAFF、CD40、CD154、IRF4 といった IgG4 非特異的クラススイッチ関連分子の発現も亢進しており、B 細胞の活性化、形質細胞への分化、ガンマグロブリン産生に関与する可能性が考えられた。一方で、IgG4 関連疾患の PBMC では、BAFF、CD40、CD154 といった IgG4 非特異的クラススイッチ関連分子の発現は低値であった。病変局所とは異なり、末梢血中では、むしろ B 細胞の活性化、形質細胞への分化、ガンマグロブリン産生は抑制される傾向にあることが示唆された。

E. 結論

SS と比較して、IgG4 関連疾患の PBMC では BAFF、CD40 の発現が有意に低下、LSG では IL-10、AID の発現が有意に上昇していた。IgG4 関連疾患では、PBMC と口唇唾液腺局所において、クラススイッチ関連分子の発現は異なる傾向を示していた。本症において、PBMC と病変局所では、異なる分子メカニズムが病態形成に関与している可能性が考えられた。

F. 参考文献

1. Yoh Zen, Takahiko Fujii, Kenichi Harada, Mitsuhiro Kawano, Kazunori Yamada, Masayuki Takahira, Yasuni Nakamura. Th2 and Regulatory Immune Reaction Are Increased in Immunoglobulin G4-Related Sclerosing Pncreatitis and Cholangitis. *Hepatology*. 45: 1538-1546, 2007.

G. 健康危険情報

なし

H. 研究発表

1. 論文発表

2. 学会発表

坪井 洋人、松尾 直美、飯塚 麻菜、中村

友美、松本 功、住田 孝之： IgG4 関連疾患における IgG4 クラススイッチ関連分子の解析、第 19 回日本シェーグレン症候群学会(舞浜) 9 月 10 日、2010

I. 知的所有権の取得状況

なし

表1

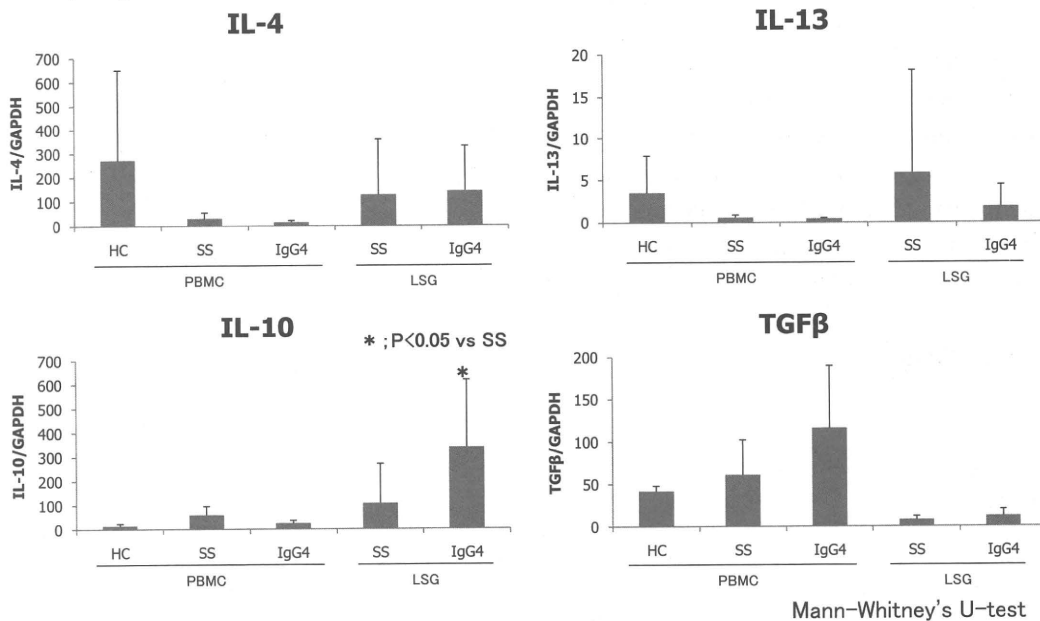
IgG4特異的・非特異的クラススイッチ関連分子の発現
IgG4関連疾患とSSの比較

SSとの比較	IgG4関連疾患 PBMC	IgG4関連疾患 LSG
IgG4特異的		<u>IL-10 ↑</u> <u>FOXP3 ↑</u>
IgG4非特異的	<u>BAFF ↓</u> <u>CD40 ↓</u> <u>CD154 ↓</u> <u>AID ↑</u>	<u>BAFF ↑</u> <u>CD40 ↑</u> <u>CD154 ↑</u> <u>AID ↑</u> <u>IRF4 ↑</u> <u>APRIL ↓</u>

下線はP<0.05 vs SS

図1

IgG4特異的クラススイッチ関連分子
サイトカイン(IL-4、IL-13、IL-10、TGFβ)



Mann-Whitney's U-test

図2
IgG4特異的クラススイッチ関連分子
転写因子(GATA3、Foxp3)

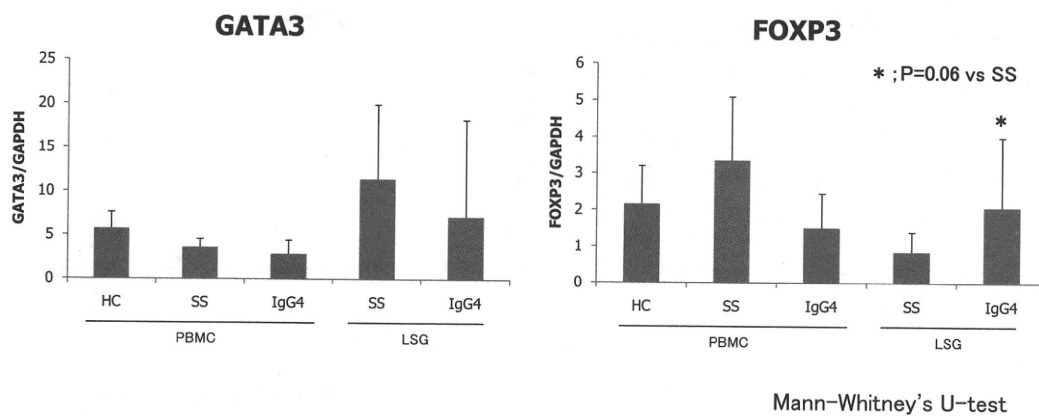


図3
IgG4非特異的クラススイッチ関連分子
APRIL、BAFF、CD40、CD154

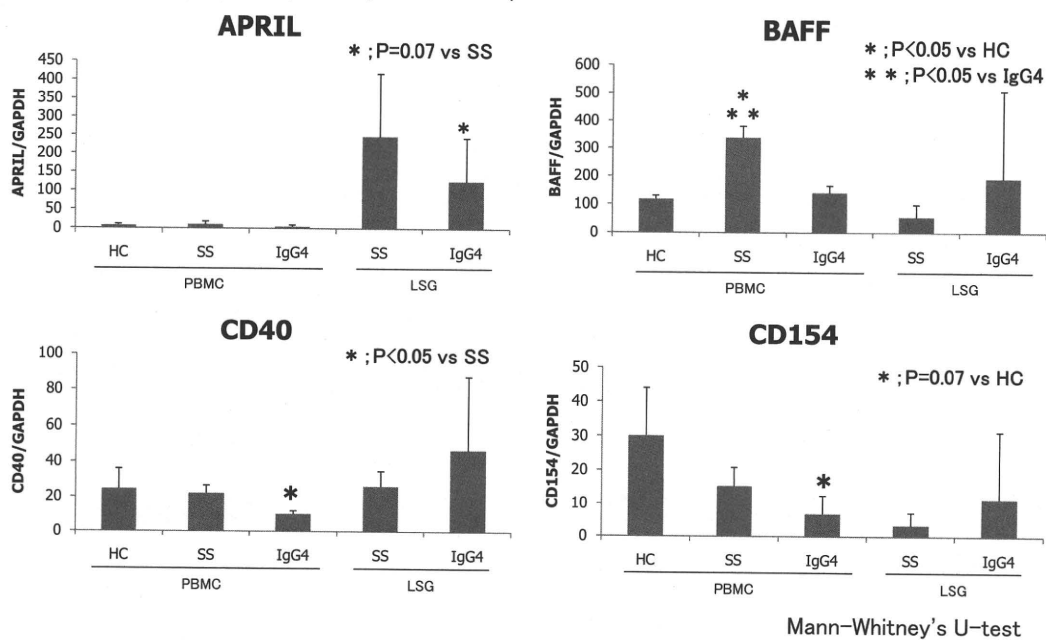
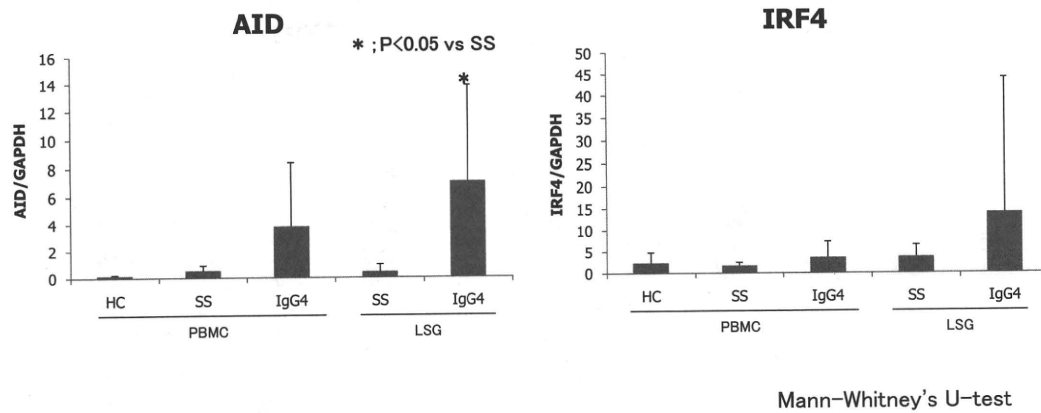


図4
IgG4非特異的クラススイッチ関連分子
AID、IRF4



厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業
新規疾患, IgG4 関連多臓器リンパ増殖性疾患 (IgG4+MOLPS) の確立のための研究
分担研究報告書

IgG4⁺MOLPS (IgG4 関連多臓器リンパ増殖症候群) 関連疾患の
線維化に関わる間葉系細胞の研究

分担協力者 坪田一男 慶應義塾大学医学部眼科 教授
研究協力者 小川葉子 慶應義塾大学医学部眼科 講師

研究要旨：涙腺腫脹をきたした症例の涙腺組織について病理組織学的解析を行った。病変部位に集積する線維芽細胞の活性化状態や特徴を解析し Ig G4 関連疾患に特異的な特殊な線維芽細胞の浸潤の有無を検討する。今後は症例数を増やし、分子レベルでの発症機序解明や新規診断・治療法の開発を目指す。

A. 研究目的

IgG4+MOLPS 患者においては涙腺腫脹は標的臓器の中で頻度が高いと報告されている。しかしながら IgG4+MOLPS 患者の涙腺の病態を解析した報告は極めて少ない。(北川和子、角膜カンファレンス 2011 にて発表) 本疾患の発症機構解明や病態解析には外分泌腺を代表する涙腺組織の炎症および病的な線維化のメカニズムを解明することは全身的な病態解明にもつながる可能性がある。本研究では IgG4+MOLPS 患者における発症や病態の機構解明を目指し、患者における涙腺組織解析を行いその病態を追究することを目的とする。

B. 研究方法

涙腺腫脹をきたした患者の診断目的にて生検を施行した涙腺組織で IgG4 関連疾患の診断を得た症例について、診断後不要な涙腺組織検体について患者に対し説明と同意のもと病理学的手法で解析を行った。剖検検体の正常涙腺組織と比較検討した。HE、マロリー染色に加えて、電子顕微鏡を用いた超微形態を解析した。

(倫理面への配慮)

人涙腺結膜の組織解析には、慶應義塾大学医学部倫理委員会の承認を得ている。(承認番号 2009-277) 課題名「ドライアイにおける涙腺、角結膜および涙液、血液の病態の解析」

C. 研究結果

IgG4+MOLPS 患者における臨床的ドライアイの症状は比較的軽度であった。涙腺組織は炎性細胞浸潤と線維化を認めた。

電子顕微鏡による超微形態の観察では間質にはコラーゲン線維が増加していた。涙腺上皮内の分泌顆粒の構造は比較的良好に保たれていたが一様に分布していた。過剰に蓄積する部位も認められた。さらに細胞質内小器官に変化が認められた。基底膜近傍の間質には通常では存在しない顆粒が認められ、涙腺上皮基底膜は正常に比して肥厚が認められた。

D. 考察

正常涙腺では Apical 側に局在することから分泌顆粒の貯留は涙腺腫大の一因となることが推察された。間質の高度な線維化には過剰な病的なコラーゲンの蓄積が関与している可能性が考えられた。

涙腺に生じる線維化に関与する線維芽細胞は特殊な線維が細胞である可能性があり、線維化、基底膜の肥厚、分泌顆粒の蓄積、涙腺上皮細胞内小器官の変化をきたすメカニズムの解明のために今後のさらなる検討が必要である。

E. 結論

末梢血リンパ球におけるトランスクリプト

ーム解析を行い、IgG4 疾患関連遺伝子のスクリーニングに成功した。

Ig G4 関連疾患涙腺組織を解析し、間質の高度な線維化と、涙腺上皮の基底膜の肥厚、上皮内の分泌顆粒の蓄積、細胞内小器官の病的変化等を認めた。

F. 参考文献

Yamada K, et al. Clonal relationship between infiltrating immunoglobulin G4 (IgG4)-positive plasma cells in lacrimal glands and circulating IgG4-positive lymphocytes in Mikulicz's disease. Immunology, Clinical and Experimental Immunology, 152: 432-439;2008

G. 健康危険情報

該当なし

H. 研究発表

1. 論文発表

1. Ogawa Y, Shimmura S, Dogru M, Tsubota K. Immune processes and pathogenic fibrosis in ocular chronic graft versus host disease and clinical manifestations after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Cornea 2010, 29: s68-s77
2. Wang Y, Ogawa Y, Dogru, M, Tatematsu, Y, Uchino, M, Kamoi, M, Okada, N, Okamoto, S, Tsubota K. Baseline profiles of ocular surface and tear dynamics after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with or without cGVHD related dry eye. Bone Marrow Transplant. 2010,

45:1077-1083.

3. Kawashima M, Kawakita T, Okada N, Ogawa Y, Dogru M, Nakamura S, H. Nakashima, S. Shimmura, K, Tsubota K. Calorie restriction: A new therapeutic intervention for age-related dry eye disease in rats. Biochem Biophys Res Commun, 2010;397:724-728.
4. Nakamura S, Kinoshita S, Yokoi N, Ogawa Y, Shibuya M, Nakashima H, R. Hisamura R, Imada T, Imagawa T, Uehara M, Shibuya I, Dogru M, Ward S, and Tsubota K. Lacrimal hypofunction as a new mechanism of dry eye in visual display terminal users. PLoS One. 2010;5:e11119.
5. Matsumoto Y, Dogru M, Sato EA, Ibrahim OM, Tatematsu Y, Ogawa Y, Tsubota K. TS-1 induces meibomian gland dysfunction. Ophthalmology 2010;117: e1274-1277.
6. Ward SK, Wakamatsu TH, Dogru M, Ibrahim OM, Kaido M, Ogawa Y, Matsumoto Y, Igarashi A, Ishida R, Shimazaki J, Schnider C, Negishi K, Katakami C, Tsubota K. The role of oxidative stress and inflammation in conjunctivochalasis. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2010 51:1994-2002.
7. Tsubota K, Kawashima M, Inaba T, Dogru M, Ogawa Y, Nakamura S, Shinmura K, Higuchi A, Kawakita T. The era of antiaging ophthalmology comes of age: antiaging approach for dry eye treatment. Ophthalmic Res. 2010;44:146-154.

日本語 総説、執筆

1. 小川葉子：総説 造血幹細胞移植後の眼

合併症 Frontiers in dry eye 涙液からみたオキユラーサーフェス Frontiers in dry eye 5;22-29 ; 2010

2. 学会発表

国際学会

1. Ogawa Y, Shimmura S, Morikawa S, Inaba T, Okano H, Matsuzaki Y, Tsubota K. Donor fibroblast chimerism in animal model of ocular chronic graft versus host disease. The Association of Research for Vision and Ophthalmology (ARVO) 2011. Fort Lauderdale, FL, USA May 2-6, 2010
2. Hirasawa M, Noda K, Suzuki M, Ogawa Y, Ozawa Y, Tsubota K: Localization of transcriptional factors associated with epithelial-mesenchymal transition in choroidal neovascularization The Association of Research for Vision and Ophthalmology (ARVO) 2011. Fort Lauderdale, FL, USA. May 2-6, 2010.
3. Inagaki E, Ogawa Y, Matsumoto Y, Kawakita T, Shimmura S, Tsubota K: Matrix metalloproteinase (MMP9) is expressed during corneal perforation in chronic graft-versus-host disease The Association of Research for Vision and Ophthalmology (ARVO) 2011. Fort Lauderdale, FL, USA May 2-6, 2010.
4. Kawashima M, Kawakita T, Maida Y, Kamoi M, Ogawa Y, Matsutomi K, Shimmura S, Tsubota K: Measurement of telomere length in lacrimal gland tissue sections using quantitative fluorescence in situ hybridization(Q-FISH) The Association of Research for Vision and Ophthalmology (ARVO) 2011. Fort Lauderdale, FL, USA May

2-6, 2010.

5. Inaba T, Hisatsune C, Sasaki Y, Ogawa Y, Mikoshiba K, Tsubota K: Role of Inositol 1, 4, 5, -Triphosphate Receptors and Ca²⁺ Signaling in Tear Secretion The Association of Research for Vision and Ophthalmology (ARVO) 2011. Fort Lauderdale, FL, USA May 2-6, 2010.
6. Tsubota K, Kawashima M, Inaba T, Dogru M, Ogawa Y, Namamura S, Shinmura K, Higuchi A, Kawakita T. Keynote Address; The tearome :Not Just Hype : Anti-aging approach for the treatment of dry eye. 6th International Conference on the Tear Film & Ocular Surface; Basic Science and Clinical Relevance. Florence, Italy, Sep 22-25, 2010
7. Ogawa Y, Shimmura Y, Morikawa S, Mabuchi Y, Inaba T, Okano H, Matsuzaki Y, Tsubota K : Bone marrow mesenchymal stem cells trigger pathogenic fibrosis in chronic graft-versus-host-disease. 6th International Conference on the Tear Film & Ocular Surface; Basic Science and Clinical Relevance. Florence, Italy, 22-25, 2010
8. Inaba T, Hisatsune C, Sasaki Y, Ogawa Y, Mikoshiba K, Tsubota K: Chronically distributed IP3 receptor-mediated Ca²⁺ Signaling in exocrine glands causes Sjogren's syndrome -like autoimmune disease. 6th International Conference on the Tear Film & Ocular Surface; Basic Science and Clinical Relevance. Florence, Italy, 22-25, 2010
9. Ban Y, Ogawa Y, Ibrahim OMA, Tatematsu Y, Dogru M, Tsubota K. Morphologic evaluation of meibomian glands in chronic

graft-versus-host disease. 6th International Conference on the Tear Film & Ocular Surface; Basic Science and Clinical Relevance. Florence, Italy, 22-25, 2010
10. Ogawa Y. Symposium 22. Cicatrizing ocular surface disease. GVHD dry eye. The 2nd Asia Cornea Society Biennial Scientific Meeting. Kyoto, Japan, 1-3, Dec, 2010.

国内学会

1. 小川葉子 シンポジウム 4 眼表面サイエンスの最前線 眼表面炎症と上皮—間葉転換 第114回日本眼科学会総会 名古屋平成22年4月15-18日
2. 平沢 学、野田航介、小沢洋子、小川葉子、鈴木美砂、坪田一男、石田 晋. 学術展示受賞講演ヒト脈絡膜新生血管組織における上皮間葉系移行 (EMT) 関連転写因子の局在 第114回日本眼科学会総会 名古屋 平成22年4月15-18日
3. 村戸ドール、松本幸裕、若松タイスヒトミ、佐藤エンリケアダン、オサマモハメドアリイブラヒム、小島隆司、海道美奈子、石田玲子、小川葉子、小畑博人、坪田一男：シェーグレン症候群眼表面における最新の画像診断技術 第15回シェーグレン症候群セミナー 東京 平成22年5月22日
4. 小川葉子、榛村重人、川北哲也、吉田悟、河上 裕、坪田一男 眼慢性移植片対宿主病における上皮間葉転換 第30回日本炎症再生医学会 平成22年 8月5-6日
5. 稲葉隆明、小川葉子、御子柴克明、坪田一男 IP3R欠損マウスを用いたシェーグレン症候群の病態解明 第19回シェーグレン症候群学会 東京 平成22年9月9-10日

6. 小川葉子 第6回ドライアイリサー

チアワード受賞講演 Ogawa Y., Shimmura S, Kawakita T, Yoshida S, Kawakami Y, Tsubota K. Epithelial mesenchymal transition in human ocular chronic graft-versus-host disease. Am J Pathol. 2009;175 (6):2372-2381. オキュラーサーフェス専門別研究会 第64回日本臨床眼科学会 神戸 平成22年11月12-15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

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業
新規疾患, IgG4 関連多臓器リンパ増殖性疾患 (IgG4+MOLPS) の確立のための研究
分担研究報告書

新規疾患, IgG4 関連多臓器リンパ増殖性疾患 (IgG4+MOLPS) の確立
のための研究

研究分担者 吉野 正 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 教授
研究協力者 佐藤 康晴 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 助教

研究要旨: IgG4 関連リンパ節症には、組織学的に 5 つの病型が存在することが判明し、それぞれに特徴的な臨床病態を示していた。また、免疫染色のみで IgG4 関連疾患を診断すると、非 IgG4 関連疾患が含まれる可能性がある。

- A. 研究目的
IgG4 関連疾患の診断基準を明確にする。
- B. 研究方法
岡山大学大学院病理学 (腫瘍病理/第二病理) の症例ファイルから IgG4 関連リンパ節症を抽出し、臨床病理学的に解析を行った。
(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を行った。
- C. D. 研究結果および考察
IgG4 関連リンパ節症は組織学的に 5 型に分類された。それぞれの組織型によって特徴的な臨床病態を示していることが判明した。
IgG4 関連疾患では、多くの場合 IgG4/IgG の免疫染色のみで診断されているが、多中心性 Castleman 病では IgG4/IgG-陽性細胞比 >40% を満たす例が存在することから、免疫染色のみでの診断は危険であり、血中データもあわせて総合的に診断することが重要であることが判明した。
- E. 結論
IgG4 関連リンパ節症には、組織学的に 5 つの病型が存在し、それぞれに特徴的な臨床病態を示す。また、免疫染色のみで IgG4 関連疾患を診断すると、IgG4 関連疾患が含まれる可能性がある。
- F. 参考文献
研究発表参照
- G. 健康危険情報
該当なし
- H. 研究発表
1. 論文発表 (国内)
1. 佐藤康晴, 小島 勝, 吉野 正. IgG4 関連疾患と悪性リンパ腫 (特集: 悪性リンパ腫 II). 病理と臨床 2010: 28 (8): p849-854.
2. 佐藤康晴, 吉野 正. IgG4 関連疾患. 岡山医学会雑誌 2010年 第122巻 第1号 p77-79
(海外)
1. Sato Y, Notohara K, Kojima M, Takata K, Masaki Y, Yoshino T. IgG4-related disease: Historical overview and pathology of

- hematological disorders. Pathol Int. 2010; 60: 247-258.
2. Sato Y, Kojima M, Takata K, Huang X, Hayashi E, Manabe A, Miki Y, Yoshino T. Immunoglobulin G4-related lymphadenopathy with inflammatory pseudotumor-like features. Med Mol Morphol. 2010 in press
 3. Matsuo T, Ichimura K, Sato Y, Tanimoto Y, Kiura K, Kanazawa S, Okada T, Yoshino T. Immunoglobulin G4 (IgG4)-positive or -negative ocular adnexal benign lymphoid lesions in relation to systemic involvement. J Clin Exp Hematopathol. 2010; 50: 129-142.
 4. Sato Y, Kojima M, Takata K, Morito T, Mizobuchi K, Tanaka T, Inoue D, Shiomi H, Iwao H, Yoshino T. Multicentric Castleman's disease with abundant IgG4-positive cells: a clinical and pathologic analysis of 6 cases. J Clin Pathol. 2010; 63: 1084-1089.

2. 学会発表

1. 佐藤康晴、小島 勝、高田尚良、吉野 正. IgG4 関連リンパ節症の病理. 第 99 回日本病理学会(ワークショップ) 平成 22 年 4 月 27-29 日.
2. 佐藤康晴、小島 勝、高田尚良、守都敏晃、田中健大、宮崎幸大、溝渕光一、市村浩一、林詠子、吉野 正. IgG4 増加を伴う multicentric Castleman's disease の検討. 第 50 回日本リンパ網内系学会総会. 平成 22 年 6 月 18 日-19 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疾患(IgG4+MOLPS)の確立のための研究
分担研究報告書

線維硬化性疾患の立場よりみた IgG4 関連疾患の概念と診断法に関する研究

分担研究者 岡崎 和一 関西医科大学内科学第三講座 (消化器肝臓内科) 教授

研究要旨: IgG4 関連疾患は、自己免疫異常や血中 IgG4 高値に加え、膵、肝胆、唾液腺・涙腺、後腹膜腔など、全身臓器に線維化と IgG4 形質細胞浸潤、閉塞性静脈炎など類似病変を認める特異な疾患群であり、近年「IgG4 関連疾患」として注目されている。疾患のとらえ方には自己免疫性膵炎や後腹膜線維症など線維硬化性疾患としてのとらえ方と、IgG4-MOLPS などのリンパ増殖症としての考え方があるが、病因病態における相違点は未だ明らかでない。本研究では、これらの相違点を明らかにし、IgG4 関連疾患としての共通性を探索することを目的にして、各臓器病変の病態解析と線維硬化症との考え方にもとづいた疾患概念と診断法を提唱した。今後は、各臓器病変の病因病態をさらに解明し、それぞれの立場にたった概念と診断法の異同を検証し、共通点を明らかにすることにより、IgG4 関連疾患の概念と診断法を確立することができると考えられる。

共同研究者:

川 茂幸¹、神澤 輝実²、坪内 博仁³、
日比 紀文⁴、千葉 勉⁵、梅原 久範⁶、
木梨 達雄⁷、下瀬川 徹⁸、能登原 憲司⁹、
中村 誠司¹⁰、島津 章¹¹

所属

信州大学健康安全センター¹
都立駒込病院内科²
鹿児島大学大学院医歯学総合研究科消化器
疾患・生活習慣病学³
慶応義塾大学医学部内科⁴
京都大学大学院消化器内科学⁵
金沢医科大学血液免疫内科学⁶
関西医科大学附属生命医学研究所分子遺伝
学⁷
東北大学大学院医学系研究科消化器病態学⁸
倉敷中央病院 病理検査科⁹
九州大学大学院口腔顎顔面病態学¹⁰
国立病院機構京都医療センター
臨床研究センター¹¹

A. 研究目的

IgG4 関連疾患は、自己免疫異常や血中 IgG4 高値に加え、自己免疫性膵炎(AIP)だけでなく肝胆、唾液腺・涙腺 (Mikulicz 病)、後腹膜腔など、全身臓器に類似病変を認め、本邦発の「IgG4 関連全身性自己免疫疾患」(Kamisawa, J Gastroenterol, 2003)として注目されている。一方、膵外臓器からのアプローチから、systemic IgG4-related plasmacytic syndrome (SIPS, 日本臨床免疫学会雑誌, 2008) や IgG4-positive multi-organ lymphoproliferative syndrome (MOLPS, Ann Rheum Dis, 2008) などリン

パ増殖症としての考えもあり、未だ統一疾患としての概念は確立されていない。

本研究では、IgG4 関連疾患に関して、1983 年の Coming らの全身性線維硬化症をもとに提唱された全身性硬化性疾患とリンパ増殖症としての考え方にたつ概念との異同を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

各施設の症例についてその臨床データを解析し、線維硬化性疾患としての概念と診断法を提唱する。

(倫理面への配慮)

画像、病理組織を含めた検査所見の本研究への利用については患者本人の承諾を得ると共に解析にあたっては連結可能匿名化を行い個人を特定できる情報については切り離して管理し、個人が判別されないように配慮する。

C. 研究結果 D. 考察

1) 線維硬化性疾患としての概念

IgG4 関連全身硬化性疾患とは、リンパ球と IgG4 陽性形質細胞の著しい浸潤を伴う線維化により、同時性あるいは異時性に全身各臓器の腫大や結節・肥厚性病変などを認める原因不明の疾患である。罹患臓器としては中枢神経系、涙腺・唾液腺、甲状腺、肺、胆管、胃、膵臓、肝臓、腎臓、前立腺、後腹膜腔、などが知られている。多巣性線維硬化症 (multifocal fibrosclerosis) との異同は不明であるが、本症である可能性がある。臨床的には各臓器病変により異なった症状を呈するが、ステロイド治療の有効なことが多い。予後は不明であるが、肝・胆・膵病変における閉塞性黄疸、後腹膜病変における水腎症、肺病変における呼吸器症状など、時に重篤な合併症を伴うことがある。

2) 線維硬化症としての診断法
診断法として以下の診断項目を定め、それらの組み合わせにより診断するものとした。

a. 診断項目

- 1) 臨床的に単一または複数臓器にびまん性腫大あるいは腫瘤、結節、肥厚性病変を認める。
- 2) 血液学的に高 IgG4 血症 (135 mg/dl 以上) を認める。
- 3) 病理組織学的に以下の所見を認める。
 - ①組織所見: 著明なリンパ球、形質細胞の浸潤と線維化を認め、好中球浸潤を欠く。
 - ②IgG4 陽性形質細胞浸潤:10/HPF 以上、かつ IgG4/IgG 陽性細胞比 40%以上
 - ③花筵様線維化 (storiform fibrosis)
 - ④閉塞性静脈炎 (obliterative phlebitis)

b. 診断法

上記のうち、1)+2)、1)+3)①②、2)+3) ①②、または 3)①②③④を満たすものを確診とする。

c. 付記

- ① IgG4 関連中枢神経系病変では漏斗下垂体炎、肥厚性硬膜炎、脳内炎症性偽腫瘍、眼窩偽腫瘍などが知られている。
- ② IgG4 関連涙腺・唾液腺炎は IgG4 関連 Mikulicz 病と同義で、臓器診断基準 (IgG4 関連 Mikulicz 病の診断基準、日本シェーグレン症候群研究会、2008 年) により診断できる。涙腺・唾液腺の腫脹の多くは左右対称性であり、唾液腺腫脹は耳下腺、顎下腺、舌下腺、小唾液腺の一部であることが多い。時に、口唇腺生検により診断できることもある。
- ③ IgG4 関連膵炎は自己免疫性膵炎と同義で、臓器診断基準 (自己免疫性膵炎の臨床診断基準 2006、厚生労働省・日本膵臓学会、2006 年) により診断できる。膵病変の画像は、診断基準 2006 の画像所見を満たすことが必要である。
- ④ 花筵様線維化 (storiform fibrosis) ,閉塞性静脈炎(obliterative phlebitis)は臓器によりその程度は異なる。殆どの膵・胆管病変に認められるが、涙腺・唾液腺病変やリンパ節病変では殆ど認められない。臓器毎に IgG4 関連病変の成立機序の異なる可能性がある。
- ⑤ 各臓器の悪性腫瘍 (癌、悪性リンパ腫など) や類似疾患 (Sjogren 症候群、原発性硬化性胆管炎 (Primary sclerosing cholangitis:PSC)、気管支喘息、Castleman 症候群など) を除外することが必要である。

3) 考察

以上、IgG4 関連疾患の疾患概念と診断法について線維硬化性疾患の立場から検討し提唱した。しかしながら、リンパ増殖症としての考えにたつ疾患概念と診断法とは、必ずしも一致するとは限らないと思われる。今後、全身各臓器病変の成因と病態を解明し、

相違点を検証することによって、IgG4 関連疾患の概念と診断法を確立することができると考えられる。

E. 結論

線維硬化性疾患からみた IgG4 関連疾患の疾患概念の提唱と診断法を作成した。

F. 参考文献

- 1) Yoshida K, Toki F, Takeuchi T, Watanabe S, Shiratori K, Hayashi N. Chronic pancreatitis caused by autoimmune abnormality. Proposal of concept of autoimmune pancreatitis. *Dig Dis Sci* 40:1561-1568, 1995.
- 2) Hamano H, Kawa S, Horiuchi A, et al. High serum IgG4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis. *N Engl J Med* 344:732-738, 2001.
- 3) Kamisawa T, et al. A new clinicopathological entity of IgG4-related autoimmune disease. *J Gastroenterol* 38:982-4, 2003.

G. 健康危険情報

なし

H. 研究発表

論文発表

- 1) Asada M, Nishio A, Akamatsu T, Tanaka J, Saga K, Kido M, Watanabe N, Uchida K, Fukui T, Okazaki K, Chiba T. Analysis of Humoral Immune Response in Experimental Autoimmune Pancreatitis in Mice. *Pancreas*. 2009 Oct 2. [Epub ahead of print]
- 2) Koyabu M, Uchida K, Fukata N, Kusuda T, Ikeura T, Sakaguchi Y, Yoshida K, Shimatani M, Fukui T, Matsushita M, Uemura Y, Kaibori M, Takaoka M, Nishio A, Okazaki K. Primary sclerosing cholangitis with elevated serum IgG4 levels and/or infiltration of abundant IgG4-positive plasma cells. *J Gastroenterol*. 2009 Sep 18. [Epub ahead of print]
- 3) Uchida K, Yazumi S, Nishio A, Kusuda T, Koyabu M, Fukata M, Miyoshi H, Sakaguchi Y, Fukui T, Matsushita M, Takaoka M, Okazaki K. Long-term outcome of autoimmune pancreatitis. *J Gastroenterol*. 2009 Apr 25. [Epub ahead of print]
- 4) Kamisawa T, Shimosegawa T, Okazaki K, Nishino T, Watanabe H, Kanno A, Okumura F, Nishikawa T, Kobayashi K, Ichiya T, Takatori H, Yamakita K, Kubota K, Hamano H, Okamura K, Hirano K, Ito T, Ko S, Omata M. Standard steroid therapy for autoimmune pancreatitis. *Gut*. 2009 Apr 26. [Epub ahead of print]
- 5) Matsushita M, Fukui T, Uchida K, Nishio A, Okazaki K. Atypical retroperitoneal

- fibrosis associated with biliary stricture: IgG4-related sclerosing disease? Scand J Gastroenterol. 2009;44(9):1146-1147.
- 6) Yoshida K, Yang GX, Zhang W, Tsuda M, Tsuneyama K, Moritoki Y, Ansari AA, Okazaki K, Lian ZX, Coppel RL, Mackay IR, Gershwin ME. Deletion of interleukin-12p40 suppresses autoimmune cholangitis in dominant negative transforming growth factor beta receptor type II mice. Hepatology. 2009;50(5):1494-500.
- 7) Okazaki K, Kawa S, Kamisawa T, Ito T, Inui K, Irie H, Irisawa A, Kubo K, Notohara K, Hasebe O, Fujinaga Y, Ohara H, Tanaka S, Nishino T, Nishimori I, Nishiyama T, Suda K, Shiratori K, Shimosegawa T, Tanaka M. Japanese clinical guidelines for autoimmune pancreatitis. Pancreas. 2009;38(8):849-66.
- 8) Otsuki M, Chung JB, Okazaki K, Kim MH, Kamisawa T, Kawa S, Park SW, Shimosegawa T, Lee K, Ito T, Nishimori I, Notohara K, Naruse S, Ko SB, Kihara Y; Research Committee of Intractable Pancreatic Diseases provided by the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan and the Korean Society of Pancreatobiliary Diseases. Asian diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis: consensus of the Japan-Korea Symposium on Autoimmune Pancreatitis. J Gastroenterol. 2008;43(6):403-8.
- 9) Okazaki K, Uchida K, Fukui T. Recent advances in autoimmune pancreatitis: concept, diagnosis, and pathogenesis. J Gastroenterol. 2008;43(6):409-18.
- 10) Matsushita M, Ikeura T, Fukui T, Uchida K, Okazaki K. Refractory autoimmune pancreatitis: azathioprine or steroid pulse therapy? Am J Gastroenterol. 2008 Jul;103(7):1834;
- 11) Kamisawa T, Okazaki K, Kawa S. Diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis in Japan. World J Gastroenterol. 2008 Aug 28;14(32):4992-4.
- 12) Sakaguchi Y, Inaba M, Tsuda M, Quan GK, Omae M, Ando Y, Uchida K, Okazaki K, Ikehara S. The Wistar Bonn Kobori rat, a unique animal model for autoimmune pancreatitis with extrapancreatic exocrinopathy. Clin Exp Immunol. 2008;152(1):1-12.
- 13) Fukui T, Mitsuyama T, Takaoka M, Uchida K, Matsushita M, Okazaki K. Pancreatic cancer associated with autoimmune pancreatitis in remission. Intern Med. 2008;47(3):151-5.
- 14) Okazaki K. Are regulatory molecules for T cells involved in the development of autoimmune pancreatitis? Am J Gastroenterol. 2008;103(3):595-6.
- 15) Miyoshi H, Uchida K, Taniguchi T, Yazumi S, Matsushita M, Takaoka M, Okazaki K. Circulating naïve and CD4+CD25high regulatory T cells in patients with autoimmune pancreatitis. Pancreas. 2008;36(2):133-40.

2. 学会発表
国際学会

- 1) Kazushige Uchida, Hideaki Miyosi, Masanori Koyabu, Takeo Kusuda, Norimasa Fukata, Katsunori Yoshida, Yutaku Sakaguchi, Toshiro Fukui, Mitsunobu Matsushita, Makoto Takaoka, Akiyoshi Nishio, Kazuichi Okazaki. Analysis of Regulatory T cells in Patients with Autoimmune pancreatitis. 40 th Anniversary Meeting of American Pancreatic Association and Japan Pancreatic Society. 2009/05. Honolulu
- 2) Y Sakaguchi, T Kusuda, M Koyabu, M Fukata, H Miyoshi, T Fukui, K Uchida, M Matsushita, M Takaoka, A Nishio, K Okazaki. AN ANIMAL MODEL FOR ACUTE, CHRONIC, AND SEVERE PANCREATITIS WITH THE ANALYSES OF REGENERATION MECHANISMS. 40 th Anniversary Meeting of American Pancreatic Association and Japan Pancreatic Society. 2009/05. Honolulu
- 3) Kazuichi Okazaki. How Do We Diagnose AIP? 40 th Anniversary Meeting of American Pancreatic Association and Japan Pancreatic Society. 2009/05. Honolulu
- 4) Kazuichi Okazaki. Subtypes of AIP(LPSP AND IDCP). 40 th Anniversary Meeting of American Pancreatic Association and Japan Pancreatic Society. 2009/05. Honolulu
- 5) Kazuichi Okazaki. ANATOMY of a FRIENDSHIP Gunter Kloppel & the Verona Pancreatic Team. 2009/09. Verona
- 6) Kazushige Uchida, Hideaki Miyoshi, Masanori Koyabu, Takeo Kusuda, Norimasa Fukata, Yutaku Sakaguchi, Toshiro Fukui, Mitsunobu Matsushita, Makoto Takaoka, Kazuichi Okazaki. Regulatory T cells in patients with autoimmune pancreatitis. European Pancreatic Club Meeting 2009, Szeged, Hungary
- 7) Kazushige Uchida, Hideaki Miyosi, Masanori Koyabu, Takeo Kusuda, Norimasa Fukata, Yutaku Sakaguchi, Toshiro Fukui, Mitsunobu Matsushita, Makoto Takaoka, Kazuichi Okazaki. Analysis of CD4+CD25high regulatory T cells in patients with autoimmune pancreatitis. International Pancreatic Research Forum. 2009, Tokyo

国内学会

- 1) 内田一茂, 楠田武生, 岡崎和一. 自己免疫性膵炎における制御性 T 細胞に関する検討. 第 51 回日本消化器病学会大会, 京都, 2009 年 11 月
- 2) 内田一茂, 小藪雅紀, 楠田武夫, 三好秀明, 坂口雄沢, 西尾彰功, 岡崎和一. 自己免疫性膵炎における制御性 T 細胞と IgG4 に関する検討. 日本消化器免疫学会, 松山, 2009 年 9 月
- 3) 内田一茂, 高岡 亮, 岡崎和一. 自己免疫性膵炎診断基準 2006 の再評価 診断基準の国際化にむけて 自験例における自己免疫性膵炎臨床診断基準 2006 と海外診断基準との前向き比較検討. 東京, 2009 年 7 月
- 4) 内田一茂, 小藪雅紀, 岡崎和一. 自己免疫性膵炎患者における制御性 T 細胞と IgG4 陽性細胞に関する検討. 札幌, 2009 年 5 月
- 5) 坂口雄沢, 深田憲将, 三好秀明, 楠田武生, 福井寿朗, 内田一茂, 西尾彰功, 岡崎和一. WBN/Kob ラットの慢性膵炎・膵外病変における自己免疫性機序の関与及び制御性 T 細胞の免疫応答. 札幌, 2009 年 5 月

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
分担研究報告書

全ゲノム網羅的 SNP を用いた自己免疫性膵炎の
涙腺・唾液腺病変に関連する感受性遺伝子の解析

研究分担者 川 茂幸 信州大学健康安全センター 教授

研究要旨：自己免疫性疾患は遺伝的要因と環境要因が背景に存在する多因子疾患である。本疾患の涙腺・唾液腺病変に関連する因子を解明する目的で、遺伝子検体を Affimetrix 社製 SNP チップ、GeneChip Human Mapping 500k Array Set を用いて、自己免疫性膵炎 88 検体の全ゲノム網羅的な相関解析 (genome-wide association study: GWAS) を行った。SNP の quality control として、call rate 95%以上、Hardy-Weinberg equilibrium P 値が 0.001 以上、MAF (minor allele frequency) が 5% 以上で選択し、322,091SNP s が統計解析に用いられた。P<0.0001 で涙腺・唾液腺病変と相関した SNP s を 21 個同定した。現在、これらの近傍の遺伝子について、さらにその遺伝子内に設けた SNP を用いて、fine mapping を行い確認解析を行っている。

共同研究者

太田正穂¹⁾

伊藤哲也、²⁾浜野英明、²⁾村木 崇、²⁾

新倉則和²⁾

目黒 明、³⁾猪子英俊³⁾

所属

信州大学法医学教室¹⁾、

信州大学消化器内科²⁾、

東海大学医学部³⁾

疫性膵炎のなかでも疾患活動性の高い病態と考えられる。⁶⁾しかし、涙腺・唾液腺病変が合併する病態・機序の詳細については充分には解明されていない。

自己免疫性疾患は遺伝的要因と環境要因が背景に存在する多因子疾患である。遺伝要因の検索は、従来生化学的变化をもとに候補遺伝子を絞って疾患に関連する遺伝子を探索する方法で行われてきたが、より効果的な方法として網羅的に統計学と情報学を用いて探索する方法が可能となってきた。今回はより網羅的な方法として、SNP を利用した全ゲノム関連解析 (genome-wide association study: GWAS) を試みた。本法は症例数さえ確保されていれば、一定以上の寄与をする遺伝的な要因を確実に補足できるとされ、多因子疾患の遺伝的原因を検索する画期的な手法である。遺伝子多型 (DNA 多型) の一部は遺伝子産物の量や質に影響を及ぼし、その結果、我々の個性を生み出すとともに、疾患に罹りやすい

A. 研究目的

自己免疫性膵炎は高齢者、男性に好発し、膵腫大、膵管の不整狭細像を呈する特異な膵炎である。血清 IgG4 の上昇が特徴的で、自己免疫学的機序が背景に存在すると考えられる。¹⁻⁵⁾ また本症は多彩な膵外病変を合併し、⁶⁾ これらは全身性疾患「IgG4 関連疾患」と認識されるようになってきた。特に涙腺・唾液腺病変はミクリッツ (Mikulicz) 病と同一と考えられ、⁷⁾ 病変局所での細胞浸潤が著明で、IgG4 高値例が多く、自己免