

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
協力研究報告書

内分泌領域における IgG4 関連疾患

研究協力者 折口智樹 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科保健学専攻 教授

研究要旨：IgG4 関連疾患は、全身の多臓器に IgG4 陽性の形質細胞浸潤をきたす疾患であるが、今回我々は下垂体に病変を認めた 4 症例について、その特徴とリンパ球性下垂体炎との比較を行った。

IgG4 関連疾患の診断には、病理学的な診断が重要であるが、下垂体疾患の診断には侵襲的な生検は難しい。そのため、高齢男性に多く、アレルギー疾患や自己免疫性膵炎、ミクリッツ病を伴いやすいという臨床的な特徴とともに、血清 IgG4 高値が診断に有用であることを明らかにした。それに対して、リンパ球性下垂体炎は、中年女性に多く、自己免疫性疾患の合併が多く、抗下垂体抗体が検出される。

共同研究者

安藤隆雄、宇佐俊郎、中村英樹、
川上 純、江口勝美

所属

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科
第一内科

C. 研究結果

びまん性下垂体腫大と血清 IgG4 上昇を伴う汎下垂体機能低下症、中枢性尿崩症をきたした高齢患者が当院に入院し、プレドニン 30mg/日の投与によって下垂体の腫大も MRI 上改善し、下垂体機能低下症も改善した。この症例をきっかけに当科を受診した下垂体疾患関連患者 95 名について検討した結果、この症例を含めて 4 名において血清 IgG4 高値を認め、IgG4 関連疾患であると考えられた。

A. 研究目的

内分泌・代謝領域の IgG4 関連疾患について検討する。今回は、特に下垂体病変について検討を行った。

B. 研究方法

長崎大学病院第一内科で診療を行った IgG4 関連下垂体疾患 4 症例についてその特徴とリンパ球性下垂体炎との比較を行った。

(倫理面への配慮)

長崎大学ヒトゲノム・遺伝子解析研究ならびに長崎大学病院臨床研究の倫理委員会の承認を得ている。

D. 考察

IgG4 関連疾患の診断には、病理学的な診断が重要であるが、下垂体疾患の診断には侵襲的な生検は難しい。そのため、高齢男性に多く、アレルギー疾患や自己免疫性膵炎、ミクリッツ病を伴いやすいという臨床的な特徴とともに、血清 IgG4 高値が診断に有用であることを明らかにした。それに対して、リンパ球性下垂体炎は、中年女性に多く、自己免疫性疾患の合併が多く、抗下垂体抗体が検出される。

E. 結論

IgG4 関連疾患と思われる下垂体病変を呈した 4 症例は、典型的な MRI 画像と血清 IgG4 高値を基本として、併発する病変・疾患が診断に重要であった。

F. 参考文献

該当なし

G. 健康危険情報

該当なし

H. 研究発表

1. 論文発表

1. Haraguchi A, Era A, Yasui J, Ando T, Ueki I, Horie I, Imaizumi M, Usa T, Abe K, Origuchi T, Eguchi K. Putative IgG4-related Pituitary disease with hypopituitarism and/or diabetes insipidus accompanied with elevated serum levels of IgG4. *Endocrine Journal*, 2010, 57(8):719-725.
2. Hideki Nakamura, Keiko Hisatomi, Tomohiro Koga, Akinari Mizokami, Satoshi Yamasaki, Mami Tamai, Tomoki Origuchi, Junji Irie, Atsushi Kawakami. Successful treatment for a case of IgG4-related disease with a paravertebral mass lesion. *Modern Rheumatol*, in press.

2. 学会発表

1. 江良愛, 原口愛, 植木郁子, 堀江一郎, 今泉美彩, 安藤隆雄, 宇佐俊郎, 江口勝美. びまん性下垂体腫大と血清 IgG4 上昇を伴

う汎下垂体機能低下症、中枢性尿崩症の一例. 第 288 回日本内科学会九州地方会, 福岡, 2010. 1. 30

2. 原口愛, 安藤隆雄, 植木郁子, 堀江一郎, 今泉美彩, 山崎聡士, 宇佐俊郎, 川上純, 江口勝美. 甲状腺関連眼症と IgG4 関連眼疾患を合併した 1 例. 第 83 回日本内分泌学会学術総会、京都、2010. 3. 25-28
3. 安藤隆雄, 植木郁子, 堀江一郎, 今泉美彩, 宇佐俊郎, 江口勝美. 下垂体腫大と血清 IgG4 上昇を認めた 3 症例. 第 83 回日本内分泌学会学術総会、京都、2010. 3. 25-28
4. 原口愛, 江良愛, 植木郁子, 堀江一郎, 安藤隆雄, 今泉美彩, 宇佐俊郎, 江口勝美. 下垂体腫大と血清 IgG4 上昇を認めた 4 症例. 第 107 回日本内科学会講演会、東京、2010. 4. 11
5. 古賀智裕, 山崎聡士, 中村英樹, 川上純, 江口勝美, 折口智樹, 堤智美, 血清 IgG4 高値を示し好酸球性白血病と鑑別が困難であったアレルギー性肉芽腫性血管炎 (AGA) の 1 症例. 第 289 回日本内科学会九州地方会, 大分, 2010. 5. 29
6. 渋谷亜矢子, 川尻真也, 中村英樹, 鈴木貴久, 中島好一, 岡田覚丈, 古賀智裕, 喜多潤子, 玉井慎美, 有馬和彦, 山崎聡士, 折口智樹, 川上純, 江口勝美, 高 IgG4 血症を伴った強直性脊椎炎の一例, 九州リウマチ学会, 鹿児島, 2010. 9. 4
7. 伊藤文子, 梅田雅孝, 古賀智裕, 川尻真也, 岡田覚丈, 喜多潤子, 玉井慎美, 有馬和彦, 山崎聡士, 中村英樹, 折口智樹, 金高賢悟, 兼松隆之, 川上純, 進行胃癌術後経過中に IgG4 高値、両水腎症、乳頭部腫瘤による胆道閉塞を合併した後腹膜線維症の一例, 九州リウマチ学会, 鹿児島, 2010. 9. 4

I. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

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

IgG4 関連疾患患者血清と反応する抗原分子の探索

研究協力者 伊藤邦彦 静岡県立大学薬学部臨床薬効解析学分野 教授

研究要旨：IgG4 関連疾患は高 IgG4 血症をひとつの特徴とする疾患である。IgG4 レベルの上昇が疾患の原因か結果かについては議論の分かれるところである。IgG4 関連疾患患者血清 (IgG 画分) と特異的に反応する自己あるいは外来抗原分子が同定できれば、疾患発症メカニズム解明の一助となるものと期待される。今回、我々は、ツールとしてファージディスプレイペプチドライブラリーを用い、IgG4 関連疾患の典型例と診断された患者血清と反応するペプチドの探索について検討した。

共同研究者

近藤雅紘、成島悠太、出口和輝、
佐野弘和

所属

静岡県立大学薬学部

パニングをおこなった。タイターチェック用プレートに形成されたファージプラークを 30 個拾い、増幅後ファージ ELISA にて反応性をチェックした。陽性ファージクローンより ssDNA を抽出し、ランダムペプチド部分をコードする塩基配列を解析した。ペプチド配列の相同部位の確認は目視により行い、得られた共通配列と既存のタンパク質との相同性解析は、NCBI Protein Blast を用いて行った。(倫理面への配慮)

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

A. 研究目的

IgG4 関連疾患患者血清 (IgG 画分) と特異的に反応する自己あるいは外来抗原分子を同定することにより、疾患発症メカニズム解明の一助とすることを目的とする。

B. 研究方法

(対象試料) IgG4 関連疾患の典型例と診断された 3 名 (#3, #4, #5) から得られた血清および健常人 (患者と年齢の近い者) 1 名より得られた血清を用いた。IgG 画分はプロテイン A-アガロースを用いて精製した。

(方法) アミノ酸 12 個をランダムに発現する PhD-12 ライブラリー (NEB 社製) (以下、PhD-12) を使用した。PhD-12 中の非特異反応ファージを除去するため、PhD-12 と健常人血清を一晩回転混和させ、プロテイン A-アガロースを用いて免疫沈降させ得られた上清画分をそれぞれの患者血清に対して 2 ラウンドの

C. 研究結果

1) パニングによるファージの濃縮

健常人血清でプレクリアした PhD-12 を患者血清に対して 2 ラウンドのパニングを行い、ラウンドごとに溶出ファージのタイターをチェックした。その結果、2 ラウンドのパニングにより、#3 では 111.8 倍、#4 では 33.0 倍、#5 では 30.7 倍に濃縮されていた。

2) 患者血清特異的ファージのスクリーニ

ング

陰性対照として 1%BSA-PBS を用いたファージ ELISA により、#3, #4, #5 と反応するファージクローンのスクリーニングを行った。2 ラウンド後の溶出ファージプレートより 30 プラークを選択し、それぞれ増幅後、患者血清あるいは 1%BSA-PBS と反応させ、HRP-抗 M13 抗体で検出した。その結果、#3 では 11 個、#4 では 16 個の陽性クローンが得られたが、#5 では全く得られなかった。次に陽性クローンの健常人血清との反応性を検討した。その結果、患者血清とは強く反応するが、健常人血清とは反応しないクローンを、#3 より 7 個、#4 より 10 個得ることができた。これらのクローンは、他の患者血清とは反応しないことをあわせて確認し、それぞれの血清特異的に反応するクローンであることが明らかとなった。

3) クローンのペプチド配列解析

2) で選択した合計 17 クローンについて、12 アミノ酸をコードする塩基配列解析を行った。その結果、#3 より得られたクローンは 2 個のクローンが同一配列であったが、他はすべて異なる配列であった。6 種類の配列を比較検討し、共通配列として「HPRV-QA-L」が見出された。#4 より得られたクローンは、すべて異なる配列であったが、共通配列として「PL-NA-LT」が見出された。

4) ペプチド配列と相同な既知タンパク質の探索

3) で得られた共通配列と既知のタンパク質との相同性について、NCBI Protein BLAST (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/blast/Blast.cgi>) を用いて解析した。解析条件は short peptide (10-15 mer or shorter) の場合に推奨される設定に従った。その結果、外来抗原として、#3 では、*Edwardsiella tarda*

由来の adenosyl

methionine-8-amino-7-oxononanoate transaminase、#4 では、*Aspergillus niger* 由来の exopolygalacturonase C、*Serratia odorifera* 由来の phosphate (PLP)-dependent aspartate amino-transferase superfamily protein がヒットし、自己抗原として、#3 では、THRAP3 protein (thyroid hormone receptor associated protein 3)、HSH2D protein (hematopoietic SH2 domain containing protein) が、#4 では、15.5 kD RNA binding protein や形核好中球が放出する bactericidal/permeability-increasing protein が候補タンパク質としてヒットした。

D. 考察

報告者らは、IgG4 関連疾患患者血清と反応する抗原分子の配列をファージディスプレイ ランダムペプチドライブラリーを用いて解析をすすめてきたが、これまでに得られたペプチドファージは患者血清のみならず健常人血清との反応性を有していたことから、今回、ファージライブラリーを健常人血清と反応させ、免疫沈降によりプレクリアするという方法を用いた。また、患者血清もプール血清ではなく、個々の血清を用いて検討を行った。その結果、個々の患者血清と強く反応し、健常人血清とは反応性を示さないペプチドファージを複数個単離することに成功した。ペプチド配列を解析した結果、共通配列が見出され、さらに、外来抗原あるいは自己抗原の一部である可能性も示唆された。文献調査により、候補としてあげられた抗原タンパク質が自己免疫疾患を惹起する因子であるかどうかについて明らかにしていく。また、種々のタンパク質データベースを用いて、得られたペプチド配列のさらなる解析を行うことによ

り、IgG4 関連疾患の病因に係る抗原分子の探索および同定をすすめていきたいと考える。

該当なし

E. 結論

IgG4 関連疾患の典型例と診断された患者（2名）の血清と特異的に反応するペプチドが、それぞれ「HPRV-QA-L」および「PL-NA-LT」という配列を有することを明らかにした。

F. 参考文献

- Jiang, B, et al. Am. J. Pathol., 177
1095-1103 (2010)
- Frulloni, L, et al. N. Engl. J. Med., 361,
2135-42 (2009)
- Beck Jr, L.H., et al. N. Engl. J. Med.,
361, 11-21 (2009)

G. 健康危険情報

該当なし

H. 研究発表

1. 論文発表

該当なし

2. 学会発表 (国内)

出口 和輝, 川村 之則, 成島 悠太, 佐野 弘和, 井上 和幸, 林 秀樹, 辻 大樹, 正木 康史, 梅原 久範, 伊藤 邦彦: IgG4 関連疾患患者血清と反応する抗原分子の探索 (1) - フェージディスプレイランダムペプチドライブラリーを用いた検討 - : 日本薬学会第 131 年会 静岡 2011.3

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
協力研究報告書

IgG4 関連疾患と結核

研究協力者 川野充弘 金沢大学附属病院リウマチ・膠原病内科 講師

研究要旨: IgG4 関連疾患患者では, 結核菌に対する免疫反応が更新している患者群が一部に存在し, これらの患者では結核菌の特異抗原である CFP-10 や ESAT-6 に対して IFN- γ のみならず Th2 の免疫反応も誘導される。

共同研究者

水島伊知郎, 覚知泰志

所属

金沢大学附属病院 リウマチ・膠原病
内科

A. 研究目的

IgG4 関連疾患の誘因の一つとして, 結核の潜在感染が IgG4 発症に関連しているかどうかを検討した。

B. 研究方法

IgG4 関連疾患 18 例において Quantiferon による検討を行い, 臨床所見や検査データ, 結核既往の有無, 結核接触歴の有無等と比較検討した。

C. 研究結果

18 例中 8 例が Quantiferon 陽性であること (対照群のシェーグレン症候群 21 例は全て陰性), 結核感染患者 12 例中 2 例において血中 IgG4 濃度が 200 以上であること, Quantiferon 陽性の 8 例は陰性 10 例と比較して過去の結核感染と関係があり血中の IgE 濃度は陰性群に比し有意に低いことを明らかにした。更に, 陰性患者と比較し陽性患者においては末梢血を結核関連抗原である ESAT-6, CFP-10 で刺激すると IFN- γ のみならず Th2 サイトカインである IL-4 の産生も mRNA レベルで有意に多く誘導されることが判明した。

D. 考察

以前より, IgG4 関連疾患であるミクリッツ病に類似の唾液腺・涙腺腫脹が結核患者でもおこることが知られている。今回の検討結果から, 結核感染も血中の IgG4 濃度を上げる可能性が示唆され, 結核菌に対する Th2 優位の異常な免疫反応の継続が一部の IgG4 関連疾患の原因となっている可能性が示唆された。

E. 結論

IgG4 関連疾患患者の一部には, 過去の結核感染に対する免疫反応が継続している症例が存在し, IgG4 関連疾患の原因となっている可能性がある。

F. 参考文献

なし

G. 健康危険情報

なし

H. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

水島伊知郎, 大鐘邦裕, 原怜史, 伊藤清亮, 川村里佳, 覚知泰志, 濱野良子, 藤井博, 加

藤隆志, 松村正巳, 川野充弘 IgG4 関連疾患
患者における QuantiFERON TB-2G の検討 第
19回日本シェーグレン症候群学会 ホテルオ
ークラ東京ベイ 2010年9月9日-
10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
協力研究報告書

IgG4 関連腎症の臨床的特徴とステロイド治療に伴う変化に関する検討

研究協力者 川野充弘 金沢大学附属病院 リウマチ・膠原病内科 講師

研究要旨：IgG4 関連腎症では高 IgG4 血症，Cr 上昇，補体低下，画像検査上のびまん性腎腫大や多発結節影，尿管壁肥厚などが特徴であり，組織学的には尿細管炎に乏しい間質性腎炎像，IgG4 陽性形質細胞浸潤，浸潤細胞を取り囲むような線維化などがみられた。IgG4 陽性形質細胞は治療により速やかに消退することが確認された。

共同研究者

水島伊知郎，山田和徳

所属

金沢大学附属病院 リウマチ・膠原病
内科

胞は治療後速やかに消退する傾向がみられた。

D. 考察

高 IgG4 血症や補体低下は本症に比較的特徴的な所見であり，画像所見とあわせ他の腎疾患との鑑別に有用と考えられたが，ステロイド治療により速やかに所見が消退する傾向がみられた。組織学的に IgG4 陽性形質細胞浸潤や特徴的な線維化がみられ，線維化は治療後により顕在化する傾向であったが IgG4 陽性形質細胞浸潤はやはり治療後速やかに消退していた。今後，制御性 T 細胞などを含めた他の免疫細胞の治療前後での挙動を組織学的に検討していく予定である。

E. 結論

IgG4 関連腎症に特徴的な臨床所見は治療により速やかに消退してしまう可能性が示された。

F. 参考文献

なし

G. 健康危険情報

なし

A. 研究目的

IgG4 関連腎症の臨床的特徴とステロイド治療に伴う病理所見の変化を明らかにする。

B. 研究方法

腎実質や腎盂・尿管の病変を認めた IgG4 関連疾患患者 7 例を対象に，血液・尿検査・画像・腎組織所見の特徴を後ろ向きに解析し，さらにステロイド治療を含めた臨床経過中のそれぞれの変化を検討した。

C. 研究結果

臨床的には高 IgG4 血症，Cr 上昇，補体低下，画像検査上のびまん性腎腫大や多発結節影，尿管壁肥厚などが特徴的であり，それらは治療により速やかに回復する傾向がみられた。組織学的には尿細管炎に乏しい間質性腎炎像，IgG4 陽性形質細胞浸潤，浸潤細胞を取り囲むような線維化などの特徴がみられた。治療後の標本では治療後期間が長いものほど細胞浸潤が消退し代わりに線維化が顕在化する傾向であった。IgG4 陽性形質細

H. 研究発表

1. 論文発表

投稿準備中

2. 学会発表

水島伊知郎, 伊藤清亮, 會津元彦, 早津良子,
藤井博, 松村正巳, 川野充弘 IgG4 関連腎症
の臨床的特徴とステロイド治療に伴う変化に
関する検討 第 53 回日本腎臓学会学術集会
神戸ポートピアホテル 2010 年 6 月 16 日-18
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
協力研究報告書

IgG4 関連疾患患者における口唇小唾液腺生検の意義

研究協力者 川野充弘 金沢大学附属病院リウマチ・膠原病内科 講師

研究要旨：IgG4 関連疾患が疑われる症例で、主病変の生検が困難な場合には、口唇小唾液腺は涙腺・大唾液腺病変の有無にかかわらず積極的に生検すべき臓器と考えられる。

共同研究者

山田和徳, 水島伊知郎, 覚知泰志

所属

金沢大学附属病院 リウマチ・膠原病
内科

A. 研究目的

口唇小唾液腺生検がミクリッツ病およびミクリッツ病以外の IgG4 関連疾患の診断にどの程度有用か検討する。

B. 研究方法

ミクリッツ病 10 例, ミクリッツ病以外の涙腺・大唾液腺炎 9 例, 涙腺・大唾液腺炎を認めない IgG4 関連疾患 7 例の合計 26 例について口唇小唾液腺生検を施行し, 生検標本を HE 染色, Azan 染色, 免疫染色 (IgG4, CD138, CD4, CD8) にて検討した。IgG4 染色にて強拡大 5 視野で IgG4+/IgG+ が 40% 以上もしくは強拡大 5 視野で IgG4 \geq 30 を満たすものを IgG4 関連疾患の基準を満たす小唾液腺炎ありと定義し, 上記は満たさないが強拡大 1 視野で IgG4 \geq 10 もしくは Focus score \geq 1 の唾液腺炎を認めるものを

(IgG4 関連疾患の基準は満たさないが) 小唾液腺炎ありと定義した。

C. 研究結果

口唇小唾液腺生検を施行された 26 例中 13 例 (50%) で IgG4 関連疾患の基準を満たす小唾液

腺炎ありであった。これらの内訳は, ミクリッツ病 10 例中 8 例 (80%), ミクリッツ病以外の涙腺・大唾液腺 9 例中 2 例 (22%), 涙腺・大唾液腺炎を認めない IgG4 関連疾患 7 例中 3 例 (44%) であった。一方, IgG4 関連疾患の診断基準を満たさない小唾液腺炎も含めると, 81% に小唾液腺炎を認めた。特に本検討では, 涙腺・大唾液腺炎を認めない IgG4 関連疾患 7 例においても 3 例に IgG4 染色にて強拡大 5 視野で IgG4+/IgG+ が 40% 以上もしくは強拡大 5 視野で IgG4 \geq 30 を満たす唾液腺炎を認めており, 更に残りの 2 例においても上記は満たさないが強拡大 1 視野で IgG4 \geq 10 もしくは Focus score \geq 1 の唾液腺炎を認めていた。また, ミクリッツ病のステロイド維持投与中に再燃した 3 例では, 3 例中 3 例 (100%) に高度の IgG4 陽性形質細胞浸潤を伴う唾液腺炎を認めていた。

D. 考察

シェーグレン症候群においては, 口唇小唾液腺生検は非常に重要であり, 多くの診断基準にも取り上げられている。一方, IgG4 関連疾患では, 基本的におかされた臓器は腫大するため, 口唇小唾液腺のような腫大のはっきりしない臓器の評価が有用かどうかはこれまで不明であった。本研究により, 涙腺や大唾液腺病変のはっきりしない症例においても高度の IgG4 陽性形質細胞浸潤を伴う唾液腺炎

を高頻度に認めた点から、IgG4 関連疾患においては、腫大がはっきりしなくても小唾液腺は高頻度におかされている可能性が示唆された。従って、IgG4 関連疾患においては、口唇小唾液腺生検は診断に有用であると同時に、IgG4 関連疾患の病因論を考える上でも有用である可能性が示唆された。

3. その他
該当なし

E. 結論

IgG4 関連疾患が疑われる症例で、主病変の生検が困難な場合には、口唇小唾液腺は涙腺・大唾液腺病変の有無にかかわらず積極的に生検すべき臓器と考えられた。

F. 参考文献

なし

G. 健康危険情報

なし

H. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

山田和徳，覚知泰志，水島伊知郎，原怜史，
角田慎一郎，高比良雅之，早稲田優子，川野
充弘 IgG4 関連疾患患者における口唇小唾液
腺生検の意義 第 19 回日本シェーグレン症
候群学会 ホテルオークラ東京ベイ 2010 年
9 月 9 日-10 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

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

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

研究協力者 高橋 裕樹 札幌医科大学医学部 准教授
山本 元久 札幌医科大学医学部 助教

研究要旨：ミクリッツ病は、原因不明の両側性、対称性に涙腺および唾液腺腫脹を呈する疾患である。従来は、シェーグレン症候群に包括されていたが、臨床的・病理組織学的に両疾患は異なる病態であることを明らかにしてきた。現在は、ミクリッツ病は、IgG4 関連疾患の涙腺・唾液腺病変と位置づけられている。

共同研究者

梅原 久範

所属

金沢医科大学 血液免疫内科

C. 研究結果

サイトカイン、炎症などに関連するマーカーが複数同定され、現在、金沢医科大学から特許を申請中である。

A. 研究目的

近年、ミクリッツ病や自己免疫性膵炎といった IgG4 関連疾患がにわかに注目されている。これらの病態は全身性の疾患であり、その疾患概念の確立と診断方法および治療方針を示すことを目的とする。

B. 研究方法

ミクリッツ病の診断基準を満たした症例の床情報を事務局に集約し、その解析を実施する。また保存血清および組織学的な評価も同時に行い、さらにはプロテオミクスおよび遺伝子解析を行う。

(倫理面への配慮)

札幌医科大学附属病院 IRB および札幌医科大学ゲノム審査委員会からは承認を得ている。

D. 考察

この全身性 IgG4 関連疾患の概より様々な医学領域に、病態の見直しが進んでいる。患者にはより正確に病態を把握することができるようになったため、的確な治療および予後を予測できるようになりつつある。この概念は本邦から発信されたものであり、今後世界に向けてより積極的に情報を発信していく必要がある。この点で、今回、本疾患においてバイオマーカーが同定されたことは、今後、本疾患の病態の解明や治療法の確立において意義深いと考えられる。

E. 結論

IgG4 関連疾患において、新規バイオマーカーが同定された。今後、本疾患の病態の解明や、新規治療法の開発に有用であると考えられた。

F. 参考文献

Yamamoto M, Takahashi H, Sugai S, Imai K. Clinical and pathological characteristics of Mikulicz's disease (IgG4-related plasmacytic exocrinopathy) *Autoimmun Rev.* 2005; 4: 195-200.

Takahashi H, Yamamoto M, Suzuki C, Naishiro Y, Shinomura Y, Imai K. The birthday of a new syndrome: IgG4-related diseases constitute a clinical entity. *Autoimmun Rev.* 2010; 9: 591-594.

G. 健康危険情報

特になし。

H. 研究発表

1. 論文発表

Yamamoto M, Takahashi H, Suzuki C, Tabeya T, Ohara M, Naishiro Y, Yamamoto H, Imai K, Shinomura Y. Analysis of serum IgG subclasses in Churg-Strauss syndrome - the meaning of elevated serum levels of IgG4. *Intern Med.* 2010; 49: 1365-1370.

Saeki T, Nisi S, Imai N, Yamazaki H, Kawano M, Yamamoto M, Takahashi H, Matsui S, Nakada S, Origuchi T, Hirabayashi A, Homma N, Tsubota Y, Takata T, Wada Y, Saito A, Fukase S, Ishioka K, Masaki Y, Umehara H, Sugai S, Narita I. Clinicopathological characteristics of patients with IgG4-related tubulointerstitial nephritis. *Kidney Int.* 2010; 78: 1016-1023.

山本元久, 高橋裕樹, 苗代康可, 鈴木知佐子, 篠村恭久, 今井浩三: ミクリッツ病と IgG4.

川茂幸, 川野充弘 (編集), 谷内江昭宏 (監修) **IgG4 関連疾患への誘い—IgG4 研究会モノグラフ**. 前田書店, 金沢, 2010; 69-77.

高橋裕樹, 山本元久: **IgG4 関連疾患**. 小池隆夫, 住田孝之 (編集) **GUIDELINE 膠原病・リウマチ**. 診断と治療社, 東京, 2010; 43-49. 山本元久, 高橋裕樹: **IgG4 関連 Mikulicz 病と Sjögren 症候群**. 炎症と免疫 in press.

2. 学会発表

山本元久, 苗代康可, 田邊谷徹也, 小原美琴子, 鈴木知佐子, 山本博幸, 高橋裕樹, 今井浩三, 篠村恭久. **IgG4 関連疾患って一体何? —膠原病内科医の立場より ミクリッツ病と IgG4 関連疾患**. 第 4 回 IgG4 研究会 2010.3, 新潟長岡

山本元久, 田邊谷徹也, 鈴木知佐子, 山本博幸, 高橋裕樹, 今井浩三, 篠村恭久. 本邦における全身性 **IgG4 関連疾患**の臨床的解析. 第 107 回日本内科学会総会・講演会 2010.4, 東京

山本元久, 苗代康可, 田邊谷徹也, 小原美琴子, 鈴木知佐子, 山本博幸, 高橋裕樹, 今井浩三, 篠村恭久. **ミクリッツ病の治療効果判定における血清 TARC の有用性の検討**. 第 54 回日本リウマチ学会総会・学術集会・第 19 回国際リウマチシンポジウム 2010.4, 神戸

山本元久, 田邊谷徹也, 苗代康可, 小原美琴子, 鈴木知佐子, 山本博幸, 高橋裕樹, 篠村恭久, 今井浩三. **高 IgG4 血症とチャージストラウス症候群**. 第 19 回日本シェーグレン症候群学会 2010.9, 千葉浦安

山本元久. **IgG4 関連疾患** 日常臨床において

大切なこと. 第 30 回北海道コラーゲン研究会
2010.11, 札幌

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
協力研究報告書

IgG4 関連疾患の呼吸器病変について

研究協力者 松井祥子 富山大学保健管理センター 准教授

研究要旨：呼吸器病変をもつ IgG4 関連について、臨床所見、画像所見、気管支鏡を含む検査所見等の臨床的検討を行い、呼吸器病変を有する症例の特徴を探る。

共同研究者

利波久雄、久保恵嗣、山本 洋、
早稲田優子、源誠二郎、井上大

所属

金沢医科大学放射線科
信州大学内科学第一講座
金沢大学附属病院呼吸器内科
大阪府立呼吸器アレルギー医療セン
ター アレルギー内科
富山県立中央病院放射線科

免疫性膵炎、腎炎、下垂体炎、後腹膜線維症
などがあり、呼吸器病変症例は、多臓器にわ
たって病変が生じている傾向にあった。画像
所見では、結節性陰影、気管支血管壁の肥厚、
浸潤影、肺泡隔壁肥厚、肺門縦隔リンパ節腫
脹など、多彩な所見を認めた変から腫瘍性病
変まで多彩な病像を呈していた。

D. 考察

検査所見では、IgG・IgG4 とともに高値を示
すことが多い。また病勢の強い症例に呼吸器
病変が生じている可能性がある。既報告と
我々の画像所見の比較では、結節性陰影、気
管支血管束周囲の肥厚、肺泡隔壁の肥厚、肺
門・縦隔リンパ節腫大が、共通した所見と考
えられた。また IgG4 関連呼吸器疾患では特異
的な所見に乏しく、画像による臨床診断は困
難と考えられた。

E. 結論

今後は多施設共同で、可能な限り IgG4 関連
呼吸器病変症例を蓄積し、呼吸器疾患として
の視点から、臨床的・画像的・病理組織的特
徴を解析することが、急務と考えられた。

A. 研究目的

IgG4 関連疾患に伴う呼吸器病変は、種々の立
場からの報告がある。本研究では、これらの報告
や自験例を後ろ向きに検討し、IgG4 関連疾患呼
吸器病変の概要を描出することを目的とする。

B. 研究方法

金沢大学・富山大学・信州大学において呼
吸器病変を有する IgG4 関連疾患 35 例を後方
視的に検討した。

(倫理面への配慮)

富山大学の倫理審査委員会にて承認され
た後方視観察研究である。

C. 研究結果

計 35 例の平均年齢 62 歳、男女比は男性 25 例、
女性 10 例であり、男性が多かった。呼吸器病変
に併発した他臓器病変は、Mikulicz 病、自己

F. 参考文献

G. 健康危険情報

該当なし

H. 研究発表

1. 論文発表

1) 松井祥子：肺の炎症性偽腫瘍と尿崩症を来した IgG4 関連疾患の 1 例. IgG4 関連疾患への誘い. 谷内江昭宏等編 129-134, 前田書店, 金沢, 2010

2) T. Saeki, S. Nishi, N. Imai, T. Ito, H. Yamazaki, M. Kawano, M. Yamamoto, H. Takahashi, S. Matsui, S. Nakada, T. Origuchi, A. Hirabayashi, N. Homma, Y. Tsubata, T. Takata, Y. Wada, A. Saito, S. Fukase, K. Ishioka, K. Miyazaki, Y. Masaki, H. Umehar, S. Sugai and I. Narita: Clinicopathological characteristics of patients with IgG4-related tubulointerstitial nephritis *Kidney Int.* 78:1016-23, 2010.

3) K. Shinoda, S. Matsui, H Taki, H. Hounoki, R. Ogawa, S. Ishizawa, and K. Tobe: Deforming arthropathy in a patient with IgG4-related systemic disease: comment on the article by Stone et al. *Arthritis Care & Research* 63:172 -174, 2011.

4) 松井祥子, 早稲田優子, 源誠二郎: IgG4 関連呼吸器疾患 医学のあゆみ 236:199-203, 2011

2. 学会発表

1) 松井祥子, 篠田晃一郎, 朴木博幸, 小川玲奈, 多喜博文, 杉山英二, 正木康史, 梅原久範: 呼吸器病変のある IgG4 関連疾患の臨床的検討. 第 54 回日本リウマチ学会総会・学術集会, 2010, 4, 22-25, 神戸

2) 松井祥子, 村上 純, 阿部秀晴, 藤坂実千郎, 藤野貴啓, 濱島 丈, 石澤 伸: MALT リンパ腫の治療後に発症した硬化性唾液腺炎の 1 例. 第 4 回 IgG4 研究会, 2010, 3, 13, 長

岡

3) Matsui S, Shinoda K, Taki H, Yamada T, Miwa T, Hayashi R, Tobe K, Fukuoka J, and Ishizawa S.: Pulmonary involvement of IgG4-positive multi-organ lymphoproliferative syndrome (IgG4+ MOLPS). *ATS 2010 International Conference*. 2010, 5, 14-19, New Orleans, Louisiana.

4) 松井祥子, 篠田晃一郎, 多喜博文, 朴木博幸, 戸辺一之, 石田正幸, 伏木宏彰, 藤坂実千郎, 石澤 伸: IgG4 関連疾患におけるアレルギー関連症状の検討 第 19 回日本シェーグレン症候群学会 2010, 9, 10, 千葉

5) Matsui S, Shinoda K, Taki H, Tobe K, Ishida M, Fushiki H, Fukuoka J, Ishizawa S, Matsui C, Masaki Y, Umehara H: Allergic findings in IgG4-related disease. The 8th Asia Pacific Congress of allergy, Asthma and Clinical Immunology. 2010, 11, 6-9, Singapore.

6) 田中伴典, 松井祥子, 富永正樹, 斉藤愛美, 清水重喜, 石澤 伸, 福岡順也: 2 度の外科的肺生検にて経過を追えた肺リンパ増殖性疾患の 1 例. 第 82 回間質性肺疾患研究会, 2010, 10, 29, 東京

I. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

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

IgG4 関連間質性腎炎の臨床病理学的特徴

研究協力者 佐伯敬子 長岡赤十字病院 内科部長

研究要旨：IgG4 関連疾患に伴う腎実質病変の臨床・病理学的特徴について多施設共同で後方視的に検討した。その結果、間質性腎炎が主体であり膵病変合併の有無にかかわらずその臨床・病理像は自己免疫性膵炎のそれと酷似し、既存の間質性腎炎とは異なることが明らかとなった。我々は間質性腎炎の新たな病因として IgG4 関連疾患が存在することを明らかにし、IgG4 関連間質性腎炎と呼称することを提案した。

A. 研究目的

IgG4 関連疾患における腎実質病変の臨床病理学的特徴を明らかにする

B. 研究方法

日本シェーグレン症候群学会内、IgG4+MOLPS/Mikulicz 病検討会を通じて国内 22 施設より登録された IgG 4 関連疾患(疑い含む)153 例中、血清 IgG4 高値で腎間質に多数のリンパ球、IgG4 陽性形質細胞浸潤、線維化を認めた 23 例を IgG4 関連疾患に伴う腎実質病変有りと診断し、その臨床病理像を後方視的に検討した。

(倫理面への配慮)

患者氏名を研究症例番号により匿名化し、患者個人情報の機密保護について十分な配慮を行った。

(長岡赤十字病院倫理委員会承認:1063 号, H21.7.24)

C. 研究結果

臨床的には中高年男性に好発、腎外病変を高率に合併、血清 IgG 高値、低補体血症、IgE 血症をしばしば認める、抗核抗体陽性は多いが特異抗体は陰性、画像的に腫瘤、結節影など不均一な異常影を認めやすい、ステロイドが有効といった特徴を認めた。病理学的には特徴的な線維化を伴う間質性腎炎が主体であった。

D. 考察

IgG4 関連疾患に伴う腎実質性病変は間質性腎炎が主体であり、その臨床病理像は膵病変の有無にかかわらず均一で、自己免疫性膵炎のそれに酷似するものであった。¹⁻³⁾これは IgG4 関連疾患という共通の病態により両者が引き起こされていることを示すものである。

E. 結論

IgG4 関連間質性腎炎は IgG4 関連疾患に伴って生じる、既存の間質性腎炎とは全く異なる臨床病理学的特徴をもった腎炎である。

F. 参考文献

- 1, Okazaki K, Chiba T. Autoimmune related pancreatitis. Gut 2002; 51: 1-4
- 2, Saeki T, Nishi S, Ito T, Yamazaki H, Miyamura S, Emura I, Imai N, Ueno M, Saito A, Gejyo F. Renal lesions in IgG4-related systemic disease. Intern Med 2007; 46: 1365-1372
- 3, Saeki T, Imai N, Ito T, Yamazaki H, Nishi S. Membranous nephropathy associated with IgG4-related systemic disease and without autoimmune pancreatitis. Clin Nephrol 2009; 71(2): 173-178

G. 健康危険情報

2010.6

該当なし

H. 研究発表

1. 論文発表 (海外)

1. Saeki T, Nishi S, Imai N, Ito T, Yamazaki H, Kawano M, Yamamoto M, Takahashi H, Matsui S, Nakada S, Origuchi T, Hirabayashi A, Homma N, Tsubata Y, Takata T, Wada Y, Saito A, Fukase S, Ishioka K, Miyazaki K, Masaki Y, Umehara H, Sugai S, Narita I. Clinicopathological characteristics of patients with IgG4-related tubulointerstitial nephritis. *Kidney Int* 2010; 78: 1016-1023.

1. 論文発表(国内)

1. 佐伯敬子、伊藤朋之、山崎肇、今井直史、西慎一. IgG4 関連腎症の臨床. IgG4 関連疾患への誘い- IgG4 研究会モノグラフ- 金沢、前田書店 2010
2. 佐伯敬子. IgG4 関連疾患. *Annual Review 腎臓* 2011. 東京、中外医学社. 2011;148-153
3. 佐伯敬子. IgG4 関連疾患. 腎と透析. 東京、東京医学社 2011; 63-66

2. 学会発表

1. 佐伯敬子、西慎一、伊藤朋之、山崎肇、川野充弘、山本元久、高橋裕樹、松井祥子、中田真司、折口智樹、平林晃、正木康史、梅原久範、菅井進、住田孝之、成田一衛. IgG4 関連腎実質病変 24 例の検討. 第 54 回日本リウマチ学会総会. 神戸市. 2010.4
2. 佐伯敬子、西慎一. IgG4 関連腎症の臨床. 第 53 回日本腎臓学会学術総会. 神戸市.

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