

201024139A

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業

IgG4関連全身硬化性疾患の診断法の確立と治療方法の開発に関する研究

平成22年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 岡崎 和一

平成23（2011）年3月

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 総括・分担研究報告書

研究代表者 岡崎 和一

平成 22(2010)年 3 月

序

近年「IgG4 関連疾患 (IgG4-related disease)」が注目されている。本疾患は、自己免疫異常や血中 IgG4 高値に加え、脾、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と考えられている。歴史的には、1892 年の Mikulicz J. による Mikulicz 病 (*Z. Chir. Festschr.*)、1967 年の Comings DE らの Familial multifocal fibrosclerosis (*Ann Intern Med*)、1972 年の Kuttner らの Küttner tumor (*Acta Otolaryngol.*)、1995 年の Yoshida らの Autoimmune pancreatitis (*Dig Dis Sci*) など、それぞれ独自に提唱されてきた疾患が、いずれも高 IgG4 血症や、病理学的に著しい IgG4 陽性形質細胞浸潤を認める点で極めて類似することより、同じ範疇の疾患である可能性が高いと認識されるようになった。自己免疫性膵炎の研究から 2003 年 Kamisawa らにより、「IgG4-associated autoimmune disease」(*J Gastroenterol.*) の概念が提唱された。その後 Mikulicz 病の研究から、2006 年 Yamamoto らにより「IgG4-related plasmacytic disease」(*Mod Rheumatol.*)、2008 年 Masaki らによりリンパ増殖症として「IgG4-multiorgan lymphoproliferative syndrome (MOLPS)」(*Ann Rheum Dis*) との概念も提唱された。本疾患の研究の進歩は、2001 年の Hamano らによる自己免疫性膵炎での高 IgG4 血症 (*N Eng J Med*) の報告以降、主としてわが国からの研究によりもたらされたものであるといっても過言ではない。しかしながら、臨床像は臓器毎に異なり、自己免疫性膵炎、硬化性胆管炎、後腹膜線維症などでは、著しい線維化による臓器障害が臨床的に問題となる一方で、リンパ節や涙腺腫大病変では、線維化は殆ど認めず、問題とならない。また、単独臓器病変で認められたり、同時性あるいは異時性多臓器病変として認められることもあり、果たして同じ病因による単一疾患なのか、臓器毎に病因は異なるものの同一免疫反応による類似病変なのか、病因病態も依然不明である。さらに疾患の診断法や治療法も確立されていない。

本研究班では、「IgG4 関連疾患」を全身性の線維硬化性疾患としてとらえ、その病態解明を介して疾患概念を確立するとともに、新しい診断法や治療・予防法の提言を行うことを目的として組織された。今年度は、全国 2 次アンケート実態調査や診断基準試案の修正、IgG4 関連硬化性胆管炎の診断基準作成開始など、一応の成果を得たが、今後さらに実態解明をすすめ、本邦発の新しい疾患概念を国際的にも確立することが重要である。

最後に本研究を実施するにあたり、厚生労働省難治性膵疾患調査研究班（代表研究者：下瀬川 徹教授）と IgG4-MOLPS 研究班（代表研究者：梅原久範教授）と密接な連携をとりながら効率的に研究の推進ができたことに対し、両研究代表者に深謝申し上げます。

平成 23 年 3 月

代表研究者 岡崎 和一

P-IV-B IgG4 関連疾患の免疫制御に関する研究 (プロジェクトリーダー: 岡崎和一)	
P-IV-B-①自己免疫性膵炎における LPSP と IDCP の免疫学的相違 (岡崎和一)	86
P-IV-B-②悪性腫瘍 (膵癌・胆管癌) における IgG4 陽性形質細胞および CD163 陽性マクロファージの検討 (能登原憲司)	89
P-IV-C IgG4 と自然免疫系・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)	
IgG4 関連疾患における自然免疫系と獲得免疫系に関する研究 (千葉 勉)	94
P-IV-D 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: 松田文彦、川 茂幸)	
全ゲノム網羅的 SNP を用いた自己免疫性膵炎の感受性遺伝子の解析 (川 茂幸)	96
P-IV-E 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)	
プロテオミクス解析による自己免疫性膵炎診断マーカーの開発 (坪内博仁)	100
V. 研究成果の刊行に関する一覧表	103
VI. 学会発表に関する一覧表	115
VII. 研究成果による特許権等の知的財産権の出願・登録状況	125
VIII. 社会活動報告	127
IX. 研究事業報告	129
X. 研究成果の刊行物・別刷	175

I. 研究班構成

IgG4 関連全身硬化性疾患の診断法の確立と治療方法の開発に関する研究 研究班

区分	氏名	所属	役職
研究代表者	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
研究分担者	梅原 久範	金沢医科大学血液免疫制御学	教授
	神澤 輝実	都立駒込病院 消化器内科	部長
	川 茂幸	信州大学健康安全センター	教授
	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	教授
	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	教授
	坪内 博仁	鹿児島大学大学院医歯学総合研究科	教授
	千葉 勉	京都大学大学院医学研究科消化器内科学講座	教授
	日比 紀文	慶應義塾大学医学部消化器内科	教授
	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	教授
研究協力者	中村 誠司	九州大学大学院研究院口腔顎顔面病態学講座	教授
	島津 章	国立病院機構京都医療センター	臨床研究センター長
	能登原 憲司	倉敷中央病院 病理検査科	主任部長
	伊藤 鉄英	九州大学病院 肝臓・膵臓・胆道内科	診療准教授
	乾 和郎	藤田保健衛生大学坂文種報徳會病院消化器内科	教授
	大原 弘隆	名古屋市立大学大学院医学研究科 生体防御・総合医学専攻 地域医療教育学分野	教授
	中沢 貴弘	名古屋市立大学大学院医学研究科消化器・代謝内科学	病院教授
	洪 繁	名古屋大学医学部附属病院消化器内科	助教

西野 隆義	東京女子医科大学八千代医療センター消化器内科	講師
平野 賢二	東京大学大学院医学系研究科消化器内科学	助教
三嶋 理晃	京都大学大学院医学研究科呼吸器内科学	教授
水野 伸匡	愛知県がんセンター中央病院消化器内科部	医長
吉田 仁	昭和大学医学部内科学講座消化器内科学部門	講師
濱野英明	信州大学医学部附属病院医療情報部	副部長 講師
長谷部 修	長野市民病院消化器内科	副院長 消化器内科部長

事務局

内田 一茂	関西医科大学内科学第三講座（消化器肝臓内科） 〒573-1191 大阪府枚方市新町2-3-1 TEL 072-804-0101 FAX 072-804-2061 e-mail igg4@hirakata.kmu.ac.jp	講師
-------	---	----

Ⅱ. 総括研究報告

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

主任研究者 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「全身性 IgG4 関連疾患」として注目されている。本研究では、4つの共同プロジェクトと、4の基本プロジェクト研究により、全身疾患としての概念を確立することを目的とし、ひいては分類、診断法への応用、治療法の開発をめざした。すなわち、1) 臨床的解析、2) 免疫学的解析、3) ゲノム解析、4) プロテオミクス解析の4プロジェクトを基軸とし、各専門家が横断的に協力体制を築いて、類似疾患を対象とする既存の難治性疾患研究班とも連絡を密にして、独自の研究を遂行した。特に、自己免疫性膵炎の見地から難治性膵疾患調査研究班（下瀬川班）と IgG4-MOLPS としてリンパ増殖症との考えにたつ IgG4-MOLPS 研究班（梅原班）とは密接な連携をとりながら、効率的に研究をすすめたが、統一疾患の概念は未だ確立されていない。わが国の患者数や発症率に関し、H21 年度 1 次全国アンケート調査では年間受領患者数は約 8,000 人と推定された。研究代表者施設での倫理委員会の承認後、免疫学的解析と疾患関連遺伝子解析のための、臨床例の登録が開始された。さらに、本疾患を線維硬化症とした疾患概念と診断基準の試案を提唱した。

本研究プロジェクト開始後、社会的インパクトの高い論文発表もなされ、十分な成果が挙げられつつある。これら成果は、わが国より発信されたオリジナルな疾患として、国際的にも評価に耐え得る研究であると考えられる。

分担研究者・研究協力者：

川 茂幸 信州大学健康安全センター教授
神澤 輝実 都立駒込病院 内科部長
坪内 博仁 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科消化器疾患・生活習慣病学教授
日比 紀文 慶応義塾大学医学部内科教授
千葉 勉 京都大学大学院消化器内科学教授
梅原 久範 金沢医科大学血液免疫制御学教授
木梨 達雄 関西医科大学附属生命医学研究所分子遺伝学教授
下瀬川 徹 東北大学大学院消化器病態学教授
中村 誠司 九州大学口腔顎顔面病態学教授
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長
能登原 憲司 倉敷中央病院 病理検査科部長
三嶋 理晃 京都大学大学院呼吸器内科学教授
乾 和郎 藤田保健衛生大学坂文種報徳會病院消化器内科教授
大原 弘隆 名古屋市立大学地域医療教育学教授
中沢 貴宏 名古屋市立大学消化器・代謝内科学
伊藤 鉄英 九州大学 肝臓・膵臓・胆道内科
洪 繁 名古屋大学消化器内科
西野 隆義 東京女子医科大学八千代医療センター消化器内科
平野 賢二 東京大学医学部消化器内科
水野 伸匡 愛知県がんセンター中央病院消化器内科
吉田 仁 昭和大学医学部消化器内科学
濱野 英明 信州大学医学部附属病院医療情報部長
長谷部 修 長野市民病院 消化器内科

内田 一茂 関西医科大学内科学第三講座

1. 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、病因病態を解明し全身性硬化性疾患としての概念と診断基準を確立することを目的とした。そのために各専門家が横断的に協力体制を築いて他研究班とも連携を保ちつつ、以下の4つの共同プロジェクトと、4の基本プロジェクト研究 (P-I~IV) のもと、班員と研究協力者が一体となって調査、研究を進めた。

I. 共同プロジェクト

- I-1. IgG4 関連全身性疾患に関する二次調査
- I-2. IgG4 関連全身性疾患に関する疾患感受性遺伝子検索と前向き研究
- I-3. IgG4 関連全身性疾患の診断法に関する研究
- I-4. IgG4 関連硬化性胆管炎の診断基準の作成

II. 各個研究 基本プロジェクト

P-I) 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

P-II) 唾液腺・涙腺病変からみたIgG4関連疾患

P-III) その他の臓器(消化管、内分泌)病変からみたIgG4関連疾患

P-IV) 病因病態解明のための遺伝子、免疫学的解析

2. 研究方法

本疾患ではIgG4高値と病変臓器の病理学的特徴が類似するため、発症には複数の疾患感受性遺伝子と疾患関連抗原に対する共通の免疫異常の関与が考えられるが、IgG4上昇の機序やその意義は不明である。本研究では、I. 共同プロジェクトと、II. 各個研究を主体とした4プロジェクトを基軸とした。

I. 共同プロジェクト

- 1) IgG4関連全身性疾患に関する二次調査
- 2) IgG4関連全身性疾患に関する疾患感受性遺伝子検索と前向き研究
- 3) IgG4関連全身性疾患の診断法に関する研究
- 4) IgG4関連硬化性胆管炎の診断基準の作成

II. 各個研究を主体とした4プロジェクト

各専門家が領域横断的に協力体制を築き病因病態を解明すべく、①臨床的解析、②免疫学的解析、③ゲノム解析、④プロテオーム解析に関して、基礎的臨床的に研究を進めた。

P-I) 肝胆膵病変からみたIgG4関連疾患の解析(プロジェクトリーダー:神澤)ではP-I. 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)

P-I-① 自己免疫性膵炎患者の膵胆道におけるK-ras 遺伝子変異の有無の検索(神澤輝実)

P-I-② EUS-FNAによる自己免疫性膵炎の診断能の検討(下瀬川 徹)

P-I-③ IgG4関連硬化性胆管炎診断における肝生検の有用性(大原弘隆)

P-I-④ IgG4関連疾患における膵・膵外病変数と血中IgG/IgG4値の関連(伊藤鉄英)

P-I-⑤ 耐糖能からみた自己免疫性膵炎の長期予後の検討(平野賢二)

P-I-⑥ ステロイド治療による自己免疫性膵炎の膵機能回復機構(洪 繁)

P-I-⑦ 機能および組織からみた1型および2型自己免疫性膵炎の病態(水野伸匡)

P-I-⑧ IgG4関連全身硬化性疾患におけるステロイド治療抵抗例(再燃例)の検討

P-I-⑨ IgG4関連疾患の臨床像の検討(西野隆義)

P-II) 唾液腺・涙腺病変からみたIgG4関連疾患の解析(プロジェクトリーダー:梅原)では、Mikulicz病・IgG4関連疾患の免疫学的解析した。

P-II-① IgG4関連多臓器リンパ増殖性症候群としてのIgG4MOLPSとの相違に関する研究

P-II-② Mikulicz 病・IgG4 関連疾患の病態形成に関わるサイトカイン・ケモカイン・ケモカインレセプターの関与(中村)

P-III) その他の臓器(消化管、内分泌)病変からみたIgG4関連疾患の解析(プロジェクトリーダー:日比)

IgG4関連疾患でn臓器相関関連因子を解析した。

① IgG4高値の潰瘍性大腸炎症例の解析(日比)

② IgG4関連疾患と内分泌障害(島津)

P-IV) 病因病態解明のための遺伝子免疫学的解析

P-IV-A 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)

P-IV-B IgG4関連疾患の免疫制御に関する研究(プロジェクトリーダー:岡崎)

① 自己免疫性膵炎におけるLPSPとIDCPの免疫学的相違(岡崎)

② 悪性腫瘍(膵癌・胆管癌)におけるIgG4陽性形質細胞およびCD163陽性マクロファージの検討(能登原)

P-IV-C IgG4と自然免疫系・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)

P-IV-D 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:松田、川)

① 全ゲノム網羅的SNPを用いた自己免疫性膵炎の感受性遺伝子のSNP解析(川)

② ゲノム解析の手法を用いた疾患関連遺伝子の探索(松田)

P-IV-E 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)

(倫理面への配慮)

プロジェクトの遂行に当たっては、厚生科学審議会の「遺伝子解析研究に付随する倫理問題等に対応するための指針」などに準じて、1)倫理審査委員会で研究の適否などを議論・審査し承認を得る。2)意義と必要性を説明しその自由意志に基づき同意を得られた場合にのみ検体提供を受ける。検体提供の有無により、治療など不利益を被ることはない。3)個人のプライバシーの保護を厳密に行う。4)希望に応じ検体提供者やその保護者への研究結果の説明を行う。5)研究目的でのみ検体を使用し、その他の目的では使用しない等、人権及び利益の確保を行うよう配慮する。マウスの実験に関しても国際社会がヒトの健康のためとはいえども、実験および飼育管理の過程において動物に対して不必要な苦痛を与えないように努めるという人道的な配慮を求めていることを十分認識し、各大学の動物実験ガイドラインに沿って実施する。

3. 研究結果及び考察

I. 共同プロジェクト

1) IgG4 関連全身性疾患に関する二次調査

自己免疫性膵炎の調査結果と総合して、IgG4 関連疾患は約 8000 人と考えられた。H22 年度の 2 次調査を行いさらに実態を明らかにした。

2) IgG4 関連全身性疾患に関する疾患感受性遺伝子検索と前向き研究

参加各施設での倫理委員会申請・承認を経て登録が開始された。

3) IgG4 関連全身性疾患の診断法に関する研究

H21 年度に提唱された線維硬化症としての診断基準の改訂を行った。

4) IgG4 関連硬化性胆管炎の診断基準の作成

大原委員長を中心としたワーキンググループを組織し、日本胆道学会および難治性肝胆道疾患調査研究班(坪内博仁班長)と連携をとりながら診断基準の作成を開始した。

II. 4 プロジェクトを基軸にした各個研究

P-I. 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)

P-I-① 自己免疫性膵炎患者の膵胆道における K-ras 遺伝子変異の有無の検索(神澤)

自己免疫性膵炎の膵胆道系には、高度の K-ras 遺伝子変異が高頻度に認められ、発癌のリスク因子である可能性を明らかにした。

P-I-② EUS-FNA による自己免疫性膵炎の診断能の検討(下瀬川)

EUS-FNA による AIP と膵癌の鑑別診断に関しては、感度 94.7%、特異度 100%、正診率 95.5% で診断可能であることを示した。

P-I-③ IgG4 関連硬化性胆管炎診断における肝生検の有用性(大原)

IgG4 関連性疾患の特徴的肝生検像は肝内胆管狭窄をきたす IgG4-SC に高頻度に認められ、IgG4-SC 診断における肝生検は胆管像において肝内胆管狭窄きたす症例に対して、有用であることを示した。

P-I-④ IgG4 関連疾患における膵・膵外病変数と血中 IgG/IgG4 値の関連(伊藤)

病変臓器数が多くなるに従って、血中 IgG 値は上昇し、血中 IgG4 は硬化性唾液腺炎を併発し、複数の病変を持つ症例で高値を示したことより、血中 IgG/IgG4 値は診断時の疾患活動性を占う指標となる可能性が示唆された

P-I-⑤ 耐糖能からみた自己免疫性膵炎の長期予後の検討(平野)

AIP に合併した重度の耐糖能障害はステロイド治療を行っても十分な改善は期待できない。内分泌機能保持の観点からはステロイド治療はできる限り早期に行うのが望ましいことを示した。

P-I-⑥ ステロイド治療による自己免疫性膵炎の膵機能回復機構(洪)

導管細胞からの重炭酸イオン輸送に関わる膜蛋白である CFTR クロライドチャネルの AIP 膵管上皮細胞質での誤局在とステロイド治療による局在の正常化を示した。また CD133 発現導管細胞は膵外分泌細胞の前駆細胞であり、ステロイド治療後の AIP の膵組織再生に関与していることより、AIP に対するステロイド治療の効果は、細胞レベルでの膵再生分子機構を活性化していることを明らかにした。

P-I-⑦ 機能および組織からみた 1 型および 2 型自己免疫性膵炎の病態(水野)

ステロイド治療前の膵外分泌機能は 1 型、2 型ともに三因子の低下を認めたが、1 型において障害の程度は高度であった。ステロイド治療 3 ヶ月後には 1 型、2 型ともに最高重炭酸塩濃度、アミラーゼ量の改善をみとめたが 2 型のほうがステロイドに対する反応性は良好であった。膵組織は 1 型、2 型ともに炎症・線維化の改善と腺房の再生を認めた。

P-I-⑧ IgG4 関連全身硬化性疾患におけるステロイド治療抵抗例(再燃例)の検討(乾)

自己免疫性膵炎の臨床経過中にステロイド治療維持療法を実施した 10 例のうち維持療法中に 3 例、ステロイドの維持療法を行わなかった 10 例中 5 例で再燃したことから、再燃の予見方法の確立と維持療法の工夫が必要であることを示した。

P-I-⑨ IgG4 関連疾患の臨床像の検討(西野)

IgG4 関連疾患 48 例を臨床的に検討し、頭頸部型では、他の病変領域に比べて、女性に多い傾向があった。血清 IgG4 値は、全身型で有意に高値であった。ステロイド治療後の再燃率は、頭頸部型および全身型で高い傾向があったことより IgG4 関連全身硬化性疾患は、その罹患病変により、その性差、血清 IgG4 値、ステロイド治療後の再燃率などの臨床像が異なる可能性があることを示した。

P-II) 唾液腺・涙腺病変からみた IgG4 関連疾患の解析(プロジェクトリーダー: 梅原)

P-II-① IgG4 関連多臓器リンパ増殖性症候群としての IgG4MOLPS との相違に関する研究

IgG4+MOLPS (IgG4 関連多臓器リンパ増殖症候群) と IgG4 関連全身硬化性疾患との相違および類似性を検討し、両疾患には、血清 IgG4 高値、病変部に IgG4 陽性細胞の浸潤が多数認められる事など類似点が存在するが、各臓器の病理像の特徴の違いが存在することを明らかにした。

P-II-② Mikulicz 病・IgG4 関連疾患の病態形成に関わるサイトカイン・ケモカイン・ケモカインレセプターの関与(中村)

ミクリッツ病では Th2 および Treg タイプの分子の発現が亢進しており、さらにこれらの Th サブセ

ットが産生するIL-4およびIL-10がIgG4産生と相関を認めたことより、これらが MD の特徴的な病態を形成していることを示した。

P-III) その他の臓器 (消化管、内分泌) 病変からみたIgG4関連疾患の解析 (プロジェクトリーダー: 日比)

P-III-① IgG4高値の潰瘍性大腸炎症例の解析研究 (日比)

P-III-② IgG4関連疾患と内分泌障害 (島津)

橋本病患者93例中24例で高IgG血症を認め、さらにIgG高値の7例中1例に高IgG4血症(595mg/dL)を認めたことより比較的急速に甲状腺機能低下症となる甲状腺疾患の中にIgG4関連甲状腺炎が含まれている可能性を示した。

P-IV) 病因病態解明のための遺伝子免疫学的解析

P-IV-A 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)

接着制御因子RAPL, Mst1を欠損したマウスは加齢とともにIgG4関連疾患と類似病変を呈することより、患者検体を用いてMst1、RAPLのプロモーター領域のメチル化解析を行い、メチル化部位のマッピングを行い、IgG4値と相関がみられる部位を見出した。

P-IV-B IgG4関連疾患の免疫制御に関する研究 (プロジェクトリーダー: 岡崎)

P-IV-B-①自己免疫性膵炎におけるLPSPとIDCPの免疫学的相違 (岡崎)

自己免疫性膵炎においては、膵病変、膵外病変とともにCD4⁺CD25^{hi}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。

P-IV-B-②悪性腫瘍 (膵癌・胆管癌) におけるIgG4陽性形質細胞およびCD163陽性マクロファージの検討 (能登原憲司)

LPSPにおいては膵周囲脂肪組織、小葉内、膵管において、IgG4-SSにおいては主に小葉内に、CD163陽性紡錘形マクロファージが集簇性に認められた。この細胞はstoriform fibrosisを構成していた。

P-IV-C IgG4と自然免疫系・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)

IgG4産生に関わる自然免疫反応の機序の解明を目的として、健常人の末梢血単核球を様々なTLR/NLR ligandsで刺激したところ、NOD2 ligandであるmuramyl dipeptide (MDP) が効率よくIgG4の産生を誘導すること、その分子機序としてはNOD2を活性化されたMonocytesから産生されるBAFFがB細胞よりIgG4産生を誘導することを明らかになした。

P-IV-D 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: 松田、川)

P-IV-D-①IgG4関連疾患の疾患感受性遺伝子のSNP解析

全ゲノム網羅的SNPを用いた自己免疫性膵炎の感受性遺伝子の解析を行い、14種類の染色体上に、25種類の感受性遺伝子候補を示した。

P-IV-D-② ゲノム解析の手法を用いた疾患関連遺伝子の探索 (松田)

IgG4関連全身疾患の発症と進行に関わる遺伝子の探索を目的として、候補遺伝子アプローチによる関連解析を開始した。

P-IV-E 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)

プロテオミクス解析の手法 (ClinProtビーズ、MALDI-TOF/MS解析装置、二次元電気泳動) を用い、自己免疫性膵炎 (AIP) 患者の治療前後の血清を比較検討した。ClinProtビーズ、MALDI-TOF/MSでの解析では治療後に有意に低下、または上昇するピーク蛋白を認めた。

4. 結論

研究代表者および分担研究者の協調的研究体制により、病態解明と疾患概念の確立のための成果が確実に挙げられている。今後も、関連研究班とプロジェクト相互の活発な交流と知見の融合を促進することにより、本疾患の概念確立、病態解明ひいては診断法と治療法の開発が可能になると期待される。

Ⅲ. 共同プロジェクト

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
分担研究報告書

IgG4 関連全身性疾患に関する二次調査

研究分担者 岡崎和一 関西医科大学内科学第三講座 主任教授

研究要旨：IgG4 関連全身性疾患は日本発の疾患概念であるが、その実態については不明なところが多い。昨年度は、難治性腭疾患に関する調査研究班（班長下瀬川徹）の協力により、IgG4 関連全身性疾患の患者数把握のため全国一次調査を行い自己免疫性腭炎を合併しない 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）で、自己免疫性腭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 人と考えられた。本年度はその実態を把握すべく、一次調査に協力していただいた施設に二次調査票を送付し、IgG4 関連疾患の実態を調査した。

内田一茂 関西医科大学内科学第三講座
正宗 淳、下瀬川徹 東北大学消化器内科

下頭側から認めた病変は、眼窩内腫瘍 7 例、涙腺腫大 3 例、上唇腫瘤 1 例、眼瞼腫瘤 1 例、中枢性尿崩症 1 例、頸部リンパ節腫大 2 例、Castleman 病 4 例、IgG4+MOLPS 1 例、肺炎症性偽腫瘍 5 例、間質性肺炎 8 例、胆嚢炎 1 例、間質性腎炎 3 例、後腹膜線維症 9 例であった。

A. 研究目的

IgG4 関連全身性疾患については日本発の疾患概念であるが、その実態については不明なところが多い。そこで今回我々は、IgG4 関連全身性疾患の実態を把握することを目的とし全国第二次調査を行うこととした。

B. 研究方法

前年度の一次調査にご協力いただいた 250 診療科に対して、患者の実態についてアンケートを送付した。

回答率は 34%で 85 診療科より回答を得た。内訳は、耳鼻科 61 症例、眼科 18 症例、泌尿器科 6 症例、リウマチ膠原病科 53 症例、呼吸器内科 14 症例、内科 118 症例、合計 270 症例であった。

（倫理面への配慮）

関西医科大学医学倫理委員会（関医倫枚小第 206 号、関医倫第 903 号）に承認され、各研究者の所属施設においても倫理委員会の承認後、説明文と同意書による同意を取得する。被験者は自由意志で研究に参加し、個人の人權を擁護し、意志を尊重する。被験者の個人情報保護し、学会や専門雑誌に発表する場合も、個人情報はわからないようにする。

C. 研究結果

最も多いのは唾液腺炎 162 例で、その診断根拠となったものは、IgG4 関連 Mikulicz 病診断基準(2008)によるものが 104 例、IgG4 関連多臓器リンパ増殖症候群診断基準(案)によるものが 4 例、臨床的かつ組織学的診断 36 例であった。次いで多いのが、自己免疫性腭炎 59 例でその診断基準は、自己免疫性腭炎診断基準(2006) 27 例、臨床的診断 32 例であった。以

	高 γ グロブリン血症	IgG	IgG4	抗核抗体
あり	69 例 (62%)	177 例 (70%)	229 例 (92%)	83 例 (35%)
なし	42 例	72 例	19 例	152 例
不明	159 例	21 例	22 例	35 例
平均		2559.6	819.1	

（表 1）検査データ

	病理組織学的検索	IgG4 陽性形質細胞浸潤	著しい線維化	閉塞性静脈炎
あり	195 例 (72%)	149 例 (94%)	123 例 (76%)	5 例 (3%)
なし	75 例	9 例	38 例	142 例

（表 2）病理組織学的検索の有無と特徴的な所見

D. 考察

以上より膵外病変で最も多いものは唾液腺炎であった。また IgG4 関連疾患では 72% で病理組織学的な検討がされ、組織学的に 94% で IgG4 陽性形質細胞の浸潤が認められた。

E. 結論

IgG4 関連疾患の診断とその実態について第二次調査を行った。

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

1. 論文発表

- 1) Kusuda T, Uchida K, Miyoshi H, Koyabu M, Satoi S, Takaoka M, Shikata N, Uemura Y, Okazaki K. Involvement of ICOS and IL-10 Positive Regulatory T Cells in the Development of IgG4-related Autoimmune Pancreatitis. (in press)
- 2) Miyoshi H, Uchida K, Okazaki K, et al. Circulating naïve and CD4+CD25high regulatory T cells in patients with autoimmune pancreatitis. *Pancreas*. 2008;36(2):133-40.
- 3) Kusuda T, Uchida K, Satoi S, Koyabu M, Fukata N, Miyoshi H, Ikeura T, Sakaguchi Y, Yoshida K, Fukui T, Shimatani M, Matsushita M, Takaoka M, Nishio A, Uemura Y, Kwon AH, Okazaki K. Idiopathic Duct-Centric Pancreatitis (IDCP) with Immunological Studies. *Intern Med*. 2010; 49: 2569-2575.
- 4) Nishio A, Asada M, Uchida K, Fukui T, Chiba T, Okazaki K. The role of innate immunity in the pathogenesis of experimental autoimmune pancreatitis in mice. *Pancreas*. 2011 Jan;40(1):95-102.
- 5) Okazaki K, Uchida K, Fukui T, Takaoka M, Nishio A. Autoimmune pancreatitis—a new evolving pancreatic disease? *Langenbecks*

Arch Surg. 2010 Nov;395(8):989-1000. Epub 2010 Sep 24.

- 6) Koyabu M, Uchida K, Miyoshi H, Sakaguchi Y, Fukui T, Ikeda H, Takaoka M, Hirohara J, Nishio A, Uemura Y, Uemoto S, Okazaki K. Analysis of regulatory T cells and IgG4-positive plasma cells among patients of IgG4-related sclerosing cholangitis and autoimmune liver diseases. *J Gastroenterol*. 2010 Jul;45(7):732-41.

2. 学会発表

- 1) Koyabu M, Uchida K, Miyoshi H, Kusuda T, Fukata N, Ikeura T, Sakaguchi Y, Yoshida K, Fukui T, Matsushita M, Takaoka M, Nishio A, Okazaki K. Possible role of regulatory T cells in producing IgG4 in the involved organs with autoimmune pancreatitis. 2010/5 DDW 2010 New Orleans
- 2) Okazaki K. Overview of AIP: Agreement and Disagreement in Hawaii. Joint meeting of the International Association of Pancreatology and the Japan Pancreas Society. 2010/7 Fukuoka.
- 3) Okazaki K. Should Diffuse and Focal Types be Distinguished in the Diagnostic Procedure? Joint meeting of the International Association of Pancreatology and the Japan Pancreas Society. 2010/7 Fukuoka.
- 4) Kazushige Uchida, Takeo Kusuda, Masanori Koyabu, Hideaki Miyoshi, Norimasa Fukata, Yutaku Sakaguchi, Tsukasa Ikeura, Katsunori Yoshida, Masaaki Shimatani, Toshiro Fukui, Mitsunobu Matsushita, Makoto Takaoka, Akiyoshi Nishio, Kazuichi Okazaki. Involvement of ICOS and IL-10 positive regulatory T cells in the development of autoimmune pancreatitis. Joint meeting of the International Association of Pancreatology and the Japan Pancreas Society. 2010/7 Fukuoka.
- 5) Kusuda T, Uchida K, Okazaki K. et al. Examination of the immunological difference in LPSP and IDCP. Joint Meeting of the International Association of Pancreatology and the Japan Pancreas Society 2010. 2010/07 Fukuoka.
- 6) K. Uchida, M. Koyabu, T. Kusuda, H. Miyoshi, N. Fukata, Y. Sakaguchi, T. Ikeura, K. Yoshida, M. Shimatani, T. Fukui, M. Matsushita, M. Takaoka, A. Nishio, K. Okazaki. Relationship between T cells and IgG4-positive plasma cells in the involved organs with autoimmune

pancreatitis. International congress of Immunology 2010. 2010/8 Kobe.

- 7) K Uchida, T Kusuda, T Ikeura, Y Sakaguchi, K Yoshida, T Fukui, M Shimatani, M Matsushita, M Takaoka, A Nishio, K Okazaki. Analysis of ICOS and IL-10 positive regulatory T cells in patients with autoimmune pancreatitis. American Pancreatic Association Meeting. 2010/11 Chicago
- 8) 楠田武生, 内田一茂, 岡崎和一. IgG4 関連疾患としての自己免疫性膵炎 (LPSP) と好中球病変 (IDCP) における免疫学的相違に関する検討. 日本消化器病学会第 96 回総会. 新潟、2010 年 4 月
- 9) 内田一茂、岡崎和一 自験例よりみた自己免疫性膵炎の治療法とその予後第 18 回消化器関連学会週間. 横浜、2010 年 10 月
- 10) 楠田武生, 内田一茂, 岡崎和一. 悪性疾患を疑われ手術された自己免疫性膵炎の切除例の検討
第 18 回消化器関連学会週間. 横浜、2010 年 10 月

H. 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

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業
「IgG4 関連全身硬化性疾患の診断法の確立と治療方法の開発に関する研究」
分担研究報告書

IgG4 関連全身性疾患に関する疾患感受性遺伝子検索と前向き研究

研究分担者 岡崎和一 関西医科大学内科学第三講座 主任教授

研究要旨：日本より提唱された IgG4 関連全身性疾患に関する病因については、未だ明らかになっていない。そこで今回我々は疾患感受性遺伝子の検索を行うために、ネットワーク構築と検体の収集を行った。

共同研究者

内田一茂、木梨達雄、松田文彦

所属

関西医科大学内科学第三講座

関西医科大学分子遺伝学講座

京都大学ゲノム医学センター

A. 研究目的

IgG4 関連全身性疾患は、病因・病態については未だ不明である。今回我々は、その病因を探るべく疾患感受性遺伝子検索と症例の前向き登録について、ネットワーク構築をすることとした。

B. 研究方法

各施設の症例についてその臨床データを登録すると共に、遺伝子解析を行うこととした。遺伝子解析については関西医科大学分子遺伝学教室にて LAPL/Mst-1 のメチレーションを始めとするエピジェネティクスを、京都大学ゲノム医学センターにて網羅的ゲノム関連解析 (GWAS) を行う予定である。

(倫理面への配慮)

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

研究班に参加している施設の症例について症

例登録し遺伝子検索するべく、関西医科大学倫理審査委員会へ書類を提出し倫理委員会の承認を得て、各大学での倫理審査の承認も得た。既に関西医科大学 3 2 例、愛知がんセンター 1 8 例、名古屋大学 1 0 例、都立駒込病院 5 例、東京大学 5 例、藤田保健衛生大学 3 例、金沢医科大学 2 例、鹿児島大学 1 例、合計 7 6 例の症例を登録し DNA を抽出した。

また各施設の検体については、回収・DNA の抽出については SRL を通じて行うよう契約をしている。

D. 考察

今後さらに症例の登録と検体の収集を行うと同時に、メチレーションに関しては解析を開始しておりゲノムワイド解析についても始める予定である。

E. 結論

IgG4 関連疾患の疾患感受性遺伝子の解析を開始した。

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

1. 論文発表

- 7) Kusuda T, Uchida K, Miyoshi H, Koyabu M, Satoi S, Takaoka M, Shikata N, Uemura Y, Okazaki K. Involvement of ICOS and IL-10 Positive Regulatory T Cells in the Development of IgG4-related Autoimmune Pancreatitis. (in press)
- 8) Miyoshi H, Uchida K, Okazaki K, et al. Circulating naive and CD4+CD25high regulatory T cells in patients with autoimmune pancreatitis. *Pancreas*. 2008;36(2):133-40.
- 9) Kusuda T, Uchida K, Satoi S, Koyabu M, Fukata N, Miyoshi H, Ikeura T, Sakaguchi Y, Yoshida K, Fukui T, Shimatani M, Matsushita M, Takaoka M, Nishio A, Uemura Y, Kwon AH, Okazaki K. Idiopathic Duct-Centric Pancreatitis (IDCP) with Immunological Studies. *Intern Med*. 2010; 49: 2569-2575.
- 10) Nishio A, Asada M, Uchida K, Fukui T, Chiba T, Okazaki K. The role of innate immunity in the pathogenesis of experimental autoimmune pancreatitis in mice. *Pancreas*. 2011 Jan;40(1):95-102.
- 11) Okazaki K, Uchida K, Fukui T, Takaoka M, Nishio A. Autoimmune pancreatitis—a new

evolving pancreatic disease? *Langenbecks Arch Surg*. 2010 Nov;395(8):989-1000. Epub 2010 Sep 24.

- 12) Koyabu M, Uchida K, Miyoshi H, Sakaguchi Y, Fukui T, Ikeda H, Takaoka M, Hirohara J, Nishio A, Uemura Y, Uemoto S, Okazaki K. Analysis of regulatory T cells and IgG4-positive plasma cells among patients of IgG4-related sclerosing cholangitis and autoimmune liver diseases. *J Gastroenterol*. 2010 Jul;45(7):732-41.

2. 学会発表

- 11) Koyabu M, Uchida K, Miyoshi H, Kusuda T, Fukata N, Ikeura T, Sakaguchi Y, Yoshida K, Fukui T, Matsushita M, Takaoka M, Nishio A, Okazaki K. Possible role of regulatory T cells in producing IgG4 in the involved organs with autoimmune pancreatitis. 2010/5 DDW 2010 New Orleans
- 12) Okazaki K. Overview of AIP: Agreement and Disagreement in Hawaii. Joint meeting of the International Association of Pancreatology and the Japan Pancreas Society. 2010/7 Fukuoka.
- 13) Okazaki K. Should Diffuse and Focal Types be Distinguished in the Diagnostic Procedure? Joint meeting of the International Association of Pancreatology and the Japan Pancreas Society. 2010/7 Fukuoka.
- 14) Kazushige Uchida, Takeo Kusuda, Masanori Koyabu, Hideaki Miyoshi, Norimasa Fukata, Yutaku Sakaguchi, Tsukasa Ikeura, Katsunori Yoshida, Masaaki Shimatani, Toshiro Fukui, Mitsunobu Matsushita, Makoto Takaoka, Akiyoshi Nishio, Kazuichi Okazaki. Involvement of ICOS and IL-10 positive regulatory T cells in the

- development of autoimmune pancreatitis. 10月
 Joint meeting of the International
 Association of Pancreatology and the
 Japan Pancreas Society. 2010/7 Fukuoka.
- 15) Kusuda T, Uchida K, Okazaki K. et al.
 Examination of the immunological
 difference in LPSP and IDCP. Joint Meeting
 of the International Association of
 Pancreatology and the Japan Pancreas
 Society 2010. 2010/07 Fukuoka.
- 16) K. Uchida, M. Koyabu, T. Kusuda, H.
 Miyoshi, N. Fukata, Y. Sakaguchi, T.
 Ikeura, K. Yoshida, M. Shimatani, T. Fukui,
 M. Matsushita, M. Takaoka, A. Nishio,
K. Okazaki. Relationship between T cells
 and IgG4-positive plasma cells in the
 involved organs with autoimmune
 pancreatitis. International congress of
 Immunology 2010. 2010/8 Kobe.
- 17) K Uchida, T Kusuda, T Ikeura, Y Sakaguchi,
 K Yoshida, T Fukui, M Shimatani, M
 Matsushita, M Takaoka, A Nishio, K
Okazaki. Analysis of ICOS and IL-10
 positive regulatory T cells in patients
 with autoimmune pancreatitis. American
 Pancreatic Association Meeting. 2010/11
 Chicago
- 18) 楠田武生, 内田一茂, 岡崎和一. IgG4 関連疾
 患としての自己免疫性膵炎(LPSP)と好中球
 病変(IDCP)における免疫学的相違に関する
 検討. 日本消化器病学会第96回総会. 新潟、
 2010年4月
- 19) 内田一茂、岡崎和一 自験例よりみた自己免
 疫性膵炎の治療法とその予後第18回消化器
 関連学会週間. 横浜、2010年10月
- 20) 楠田武生, 内田一茂, 岡崎和一. 悪性疾患を
 疑われ手術された自己免疫性膵炎の切除例
 の検討
 第18回消化器関連学会週間. 横浜、2010年
- 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
 特記事項なし