

concentrations in serum of
patients with Mikulicz' s disease.
Scand J Rheumatol. 2004;33:432-3.

なし
3. その他
なし

2. 8. Zen Y, et al: Th2 and regulatory
immune reactions are increased in
immunoglobulin G4-related sclerosing
pancreatitis and cholangitis. Hepatol
45:1538-1546, 2007.

G. 健康危険情報

なし

H. 研究発表

1. 論文発表

An amplification of IL-10 and TGF-beta in
patients with IgG4-related
tubulointerstitial nephritis. H Nakashima,
K Miyake, M Moriyama, et al. Clin Nephrol.
73:385-91, 2010

2. 学会発表

1) The 88th International Association for
Dental Research (IADR) Meeting
Involvement of cytokines in the
pathogenesis of Mikulicz' s disease.
○A Tanaka, M Moriyama, J Hayashida,
S Namamura. 2010. 7. 15

2) 第5回福岡膠原病研究会

ミクリッツ病 / IgG4 関連疾患の病態形成
におけるサイトカイン・ケモカイン・ケモカ
インレセプターの関与
森山雅文 2011. 2. 15

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

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

大腸炎における自己免疫機序の検討

研究分担者 日比 紀文 慶應義塾大学医学部 消化器内科 教授

研究要旨：潰瘍性大腸炎は大腸に慢性炎症が生じる疾患である。その病因は不明であるが、自己免疫、未知のウイルス感染、腸内細菌叢の異常など様々な病態の疾患が混在していると考えられる。本研究では、自己免疫機序が関与する潰瘍性大腸炎を選別するために IgG4 がマーカーとなり得るかを検討した。まず、潰瘍性大腸炎において血清 IgG4 および腸管局所の IgG4 陽性細胞を免疫組織染色で検討した。血清 IgG4 は潰瘍性大腸炎 32 例において、3 例(9.4%)で高値を認めた。腸管局所では潰瘍性大腸炎 10 例中 7 例で IgG4 陽性細胞が増加していたが、血清 IgG4 値とは関連していなかった。また、潰瘍性大腸炎の中には、血清 IgG 高値や抗核抗体陽性例も散見され、自己抗体の存在が示唆される症例も認めた。今後このような免疫学的な所見をもとに、自己免疫性大腸炎の概念を確立することを目指していく。

共同研究者

佐伯恵太¹⁾、松岡克善¹⁾、高山哲朗¹⁾、
島村克好¹⁾、金井隆典¹⁾

所属

1) 慶應義塾大学医学部消化器内科

管炎 (PSC) を合併した潰瘍性大腸炎症例において血清学的免疫検査・内視鏡像を検討した。

2. 同じく自己免疫疾患である自己免疫性膵炎 (AIP) に合併した潰瘍性大腸炎において、血清免疫学的検査を検討した。

3. 潰瘍性大腸炎における血清 IgG4 を測定した。また、血清 IgG4 高値の症例における血清免疫学的検査、臨床像、内視鏡像を検討した。

4. 腸管局所の IgG4 陽性形質細胞を、大腸生検組織において免疫染色にて評価し、これらの症例における血清免疫学的検査を検討した。

5. 潰瘍性大腸炎における血清 IgG 値、抗核抗体を検討した。

6. 潰瘍性大腸炎における自己抗体の有無を検索した。

(倫理面への配慮)

検体は患者の同意の上に採取し、研究の遂行に当たっては、患者のプライバシー

A. 研究目的

潰瘍性大腸炎は、大腸粘膜に局限した慢性炎症が生じる疾患である。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。根本病因は不明であるが、自己免疫、未知ウイルス感染、腸内細菌叢の異常など様々な病態の疾患が混在していると考えられている。本研究では、自己免疫機序が関与する大腸炎を選別するため、潰瘍性大腸炎の免疫学的な機序を IgG4 を含め、検討を行った。

B. 研究方法

1. 自己免疫疾患である原発性硬化性胆

一および個人情報の保護に最大限の配慮を行った。

C. 研究結果

1. PSC23例のうち9例(39.1%)で大腸炎の合併を認め、逆に潰瘍性大腸炎全体から見ると1.3%にPSCが合併していた。血清免疫学的検査では、IgG高値や抗核抗体陽性などの免疫学的異常を認め、PSC合併大腸炎において自己免疫性機序の関与が疑われた。PSCに合併する大腸炎の内視鏡像を検討してみると、右側結腸に比較的軽度の炎症を多くの症例で認めた。

2. AIP 27例中1例(5.6%)に大腸炎の合併を認めた。この症例では血清IgG4は正常であったが、抗核抗体が陽性であった。

3. 血清IgG4は潰瘍性大腸炎32例中3例(9.4%)で高値であった。IgG4高値の症例でも血清免疫学的検査では異常を認めなかった。

4. 一方、腸管局所では潰瘍性大腸炎において高頻度にIgG4陽性形質細胞を認めた(7例/10例)。腸管局所IgG4陽性形質細胞数が多い症例では、血清IgG高値、抗核抗体陽性などの血清学的な免疫異常を認める頻度が高かった。

5. 潰瘍性大腸炎の9%(36/400例)でIgG高値を、20%(58/290例)で抗核抗体陽性を認めた。IgG高値、抗核抗体陽性の両者を認めたのは7%(7/275例)であった。

6. 潰瘍性大腸炎の中に正常大腸上皮細胞に対する自己抗体の存在が示唆される症例を認めた。

D. 考察

自己免疫疾患であるAIP 27例中1例(5.6%)、PSC 23例中9例(39.1%)に大腸

炎の合併を認めたことより、潰瘍性大腸炎の中に自己免疫学的機序の腸炎が存在することが示唆された。

その一方で、血清IgG4は潰瘍性大腸炎32例中3例で陽性であったに過ぎなかったため、腸管局所でのIgG4陽性形質細胞に注目したところ、潰瘍性大腸炎では腸管局所で高頻度にIgG4陽性形質細胞を認めた。そして、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く、自己免疫学的機序が腸炎の発症に関与している可能性が考えられた。また、潰瘍性大腸炎の中には、IgG高値や抗核抗体陽性を認める症例もあり、一部には大腸上皮に対する自己抗体の存在が示唆される症例も認めた。以上の結果より、潰瘍性大腸炎の中には自己免疫機序が強く病態に関与する症例があると考えられ、今後各種の免疫学的なマーカーや臨床経過と合わせて、自己免疫性大腸炎という疾患概念を確立していくことを目指していく。

E. 結論

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や血清IgG、抗核抗体、自己抗体の存在などが“自己免疫性大腸炎”のマーカーとなり得るかもしれない。

F. 参考文献

1. Ohara M, Hibi T, Watanabe N, K. Kobayashi K, Takaishi H, Hayashi A, Hosoda Y, Toda K, Iwao Y, Watanabe M, Aiso M, Tsuchiya, Ishii H. Immunoglobulin G subclass distribution of human anticolon antibodies

in ulcerative colitis. J Gastroenterol Hepatol. 10:158-164.

2. Inoue N, Watanabe M, Sato T, Okazawa A, Yamazaki M, Kanai T, Ogata H, Iwao Y, Ishii H, Hibi T. Restricted VH Gene Usage in Lamina Propria B Cells Producing Anticolon Antibody From Patients With Ulcerative Colitis. Gastroenterology. 121:15-23.

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
該当なし

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
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 関連疾患と内分泌障害—IgG4 関連甲状腺炎について

研究協力者 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

研究要旨：IgG4 関連疾患に伴う内分泌障害として甲状腺を取り上げた。Basedow 病があり急速に甲状腺機能低下となった症例において甲状腺の組織生検所見から IgG4 関連甲状腺炎が疑われた。橋本病患者 93 例の血清 IgG 濃度を測定したところ 24 例で基準値上限を超えていた。特に IgG 高値の 7 例中 1 例に高 IgG4 血症(595mg/dL)を認めた。当例は抗甲状腺自己抗体価が高く半年間で甲状腺機能が正常から機能低下に進行した。細胞浸潤に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がある。

共同研究者

田上哲也, 草嶋幸子, 中尾佳奈子, 難波多挙, 湯野暁子, 玉那覇民子, 臼井 健, 成瀬光栄

所属

国立病院機構京都医療センター 内分泌代謝内科

甲状腺組織生検を行い病理組織学的検査を実施した。

臨床研究：当科外来通院中の橋本病患者(n=93)で血清 IgG 濃度を測定した。IgG が特に高い血清では IgG4 も測定した。異常高値例において臨床的特徴を調査した。(倫理面への配慮)

「臨床研究に関する倫理指針」を遵守し、個人情報保護を図るとともに、所属施設の倫理規程を遵守している。

A. 研究目的

IgG4 関連疾患に罹患する内分泌臓器の一つとして甲状腺があげられる。橋本病の一部に IgG4 関連甲状腺炎の存在^{1,2)}が示唆されている。しかし IgG4 関連甲状腺炎の明確な定義はまだ定まっていない。今回、Basedow 病があり急速に甲状腺機能低下となった症例を経験し甲状腺組織生検から IgG4 関連甲状腺炎が疑われた。そこで、橋本病患者血清における IgG および IgG4 上昇の頻度や程度、橋本病の病期との関係を検討した。

B. 研究方法

症例検索：Basedow 病の既往があり急速に機能低下となった紹介患者において、

C. 研究結果

1) 症例報告：42 歳女性。

病歴：35 歳から Basedow 病でメチマゾールにて治療されていたが、急速に機能が低下し、サイロキシシン 100μg を追加するも甲状腺腫が硬化増大してきた。細胞診で幼稚リンパ球を含む大小リンパ球を多数認め、Ga シンチグラフィで甲状腺への集積を認めたため、紹介された。

現症：甲状腺は硬くびまん性に腫大し、横径は 80 mm。内部エコーは不均一であった。

主な検査所見：TRAb 148IU/L, TSAb

4200%, TgAb 7020U/mL, TPOAb 5580U/mL, sIL-2R 正常, IgG 2450mg/dl(870-1800), IgG4 179mg/dL (5-105)と高値であった。

病理組織検査(図):組織生検にて甲状腺組織は委縮し,一部は扁平上皮化生を呈し,一部はリンパ濾胞と線維化に置換されていた。形質細胞の多くが免疫染色でIgG4陽性であった。

2) 臨床研究

橋本病患者24例(25.8%)でIgG濃度は基準値上限を超えていた。IgG濃度はTgAbやTPOAbの抗体価と正相関したが,甲状腺機能と負相関は軽度であった。

血清IgGが上限値の120%以上と明らかな高値であった7例について血清IgG4濃度を測定した。1例に基準値105mg/dLを大きく超える高IgG4血症を認めた。

当該症例は,68歳女性。IgG 3566mg/dL, IgG4 595mg/dL, fT4 0.4μg/dL, TSH 83.9μU/mL, TgAb 10400U/mL, TPOAb 2620U/mL, 甲状腺は硬くびまん性に腫大し,横径は100mm。半年前の甲状腺機能は正常であった。

D. 考察

IgG4関連疾患に関連した甲状腺病変には,多巣性線維硬化症(multifocal fibrosclerosis)の部分症でもあるReidel甲状腺炎(慢性浸潤性線維性甲状腺炎)および最近明らかにされた慢性甲状腺炎(橋本病)の一部^{1,2)}が知られている。

Reidel甲状腺炎は,1896年にRiedelにより報告された,特異な所見を示す稀な炎症疾患である。女性に多く,触診上鉄様あるいは木様硬と称される硬い腫瘤を形成し,頸部圧迫症状をきたす。甲状腺

機能は低下するが,正常の例もある³⁾。甲状腺外や周囲組織への線維化浸潤が特徴的であり,種々の程度の形質細胞およびリンパ球の浸潤が認められる。IgG4免疫染色では有意な所見が得られていないとの報告⁴⁾もあるが,ごく最近3例のRiedel甲状腺炎(うち1例は多巣性線維硬化症合併)においてIgG4陽性の形質細胞浸潤が証明⁵⁾された。初回の標本でIgG4陽性細胞の浸潤が10個/HPF程度認められたが,2回目の標本ではIgG4陽性細胞が消失した1例を含んでおり,病期により細胞浸潤の動態が大きく異なることが示唆される。

橋本病は,びまん性甲状腺腫大を有し,細胞診でのリンパ球浸潤,あるいは血中抗甲状腺自己抗体陽性の所見を認めた時に確定診断されるが,日常臨床では細胞診施行例は少なく,ほとんどが抗甲状腺自己抗体の有無で診断されている。このため,橋本病では外科切除標本による検索に頼らざるを得ない。Liら¹⁾は,和歌山医科大学における橋本病13例の検討から,IgG4/IgG比が30%以上発現の形質細胞を充分数同定された場合をIgG4陽性と判定し,IgG4甲状腺炎が5例にみられたと報告した。さらに,隈病院にて橋本病経過中に甲状腺摘出術を受けた70名の患者を対象とした臨床研究²⁾を行った。その結果,IgG4陽性は19例(27%),陰性は51例であり,両群間の臨床的特徴を比較すると,IgG4陽性群では,甲状腺機能低下症が高頻度で,発症から手術までの罹病期間が短く,抗甲状腺自己抗体価が高値,低エコー領域がより広い範囲で優位に認められた。血清IgG4濃度は陽性群で有意に高く,術後は低下傾向を示し

た。これらは全例，全身疾患を伴わず甲状腺に局限した病変であった。橋本病の高度線維化例でも周囲組織への浸潤はみられず，Riedel 甲状腺炎とは異なる病態が考えられる。

今回の報告症例は，Basedow 病があり急速に甲状腺機能低下となった例で，悪性リンパ腫の除外診断目的で施行した組織生検から IgG4 関連甲状腺炎と診断した。また，橋本病患者の血清 IgG および IgG4 濃度測定から疑われた症例は，高 IgG4 血症(105mg/dL かつ IgG4/IgG 比 6%以上)，高い抗甲状腺自己抗体価，半年間で甲状腺機能が正常から機能低下に進行したという臨床的特徴があった。組織学的な裏付けはないが，Li らの報告²⁾で橋本病患者の甲状腺全摘後に高値であった血清 IgG4 の低下を認めていることから，血清 IgG4 が甲状腺由来の可能性が高い。今回の検討から，橋本病に限らないが細胞浸潤により比較的急速に甲状腺機能低下症となる症例の中に IgG4 関連甲状腺炎が含まれている可能性がある。

自己免疫性膵炎 41 例と他の原因による慢性膵炎 41 例における甲状腺機能と抗甲状腺自己抗体を検討した成績⁶⁾では，年齢・性別を対応させても，自己免疫性膵炎では甲状腺機能低下症の頻度が高く(26.8 vs. 0%)，抗 TPO 抗体陽性率は変わらず抗 Tg 抗体陽性率が高い(34.1 vs. 7.3%)ことが報告された。甲状腺機能低下症を伴う自己免疫性膵炎において甲状腺腫は明らかでなく，周囲組織への浸潤症状もない。一部症例は重複すると思われるが，自己免疫性膵炎における膵外病変の頻度検索⁷⁾では，(不顕性を含む)甲状腺機能低下症は 54 例中 12 例(22.2%)に認められ，

甲状腺機能正常例との比較でも IgG4 濃度に有意な差はみられなかった。海外からの報告⁸⁾でも自己免疫性膵炎 97 例中，明らかな甲状腺機能低下症を合併したものは 14 例(14.4%)で，対照 100 例中 4 例に比し明らかに高頻度であった。IgG4 関連疾患において，甲状腺機能低下を伴う橋本病の合併頻度は高いと考えられる。

一方，橋本病から見た他の IgG4 関連疾患の合併頻度は全く不明である。廣川ら⁹⁾は手術に至った橋本病の半数近くは IgG4 関連甲状腺炎であろうととらえている。もし血清 IgG および IgG4 濃度が IgG4 関連甲状腺炎のマーカーとなりうるなら，今回の測定成績からは IgG4 関連甲状腺炎は橋本病の 1.1%にすぎないことになる。橋本病を甲状腺に局限した IgG4 関連疾患そのものと考えてよいかどうか，今後の大きな課題である。

(謝辞) 症例の検索，臨床研究に際して，国立病院機構京都医療センター耳鼻咽喉科 森祐輔先生，辻 純先生，研究検査科 南口早智子先生，京阪奈病院 田中一成先生にご協力戴き，深謝申し上げます。

E. 結論

細胞浸潤に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がある。IgG4 関連甲状腺炎は，Riedel 甲状腺炎，橋本病および Basedow 病と一部オーバーラップする概念と考えられる。

F. 参考文献

- 1) Li Y, et al. Pathology Int, 2009; 59(9): 636-641

- 2) Li Y, et al. J Clin Endocrinol Metab, 2010; 95(3): 1309-1317
- 3) Cho HM, et al. Endocr J, 2007; 54(4): 559-562
- 4) 亀山香織, 他. 日本内分泌学会雑誌, 2009; 85(2): 762
- 5) Dahlgren M, et al. Arthritis Care Res, 2010; 62(9): 1312-1318
- 6) Komatsu K, et al. Dig Dis Sci, 2005; 50(6): 1052-1057
- 7) Hamano H, et al. J Gastroenterol, 2006; 41(12): 1197-1205
- 8) Sah RP and Chari ST. Pancreas, 2010; 39(7): 1114-1116
- 9) 廣川満良, 他. 日本内分泌学会雑誌, 2009; 85(2): 761

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

1) 田上哲也, 革嶋幸子, 中尾佳奈子, 難波多挙, 玉那覇民子, 臼井 健, 島津 章, 成瀬光栄, 森祐輔, 辻 純, 南口早智子, 田中一成 シンポジウム: 難治性甲状腺疾患と内分泌病理 S1 橋本病における血清 IgG および IgG4~IgG4 関連甲状腺炎が疑われた症例から~ 第14回日本内分泌病理学会, 京都, 2010年10月29-30日 (抄録: 日本内分泌学会雑誌 日本内分泌学会分科会抄録集 86(2):561, 2010)

I. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

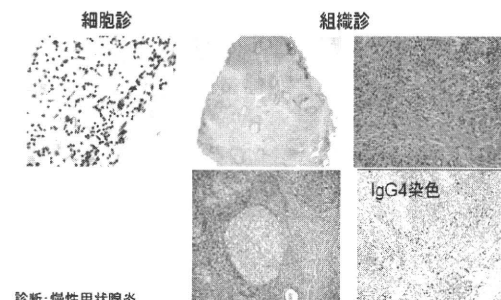
該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし



診断: 慢性甲状腺炎
ほとんどがリンパ球の浸潤の形成が目立つ慢性炎症と細胞核に置き換わった甲状腺組織。漿液、扁平上皮化生を示し、irregularな濾胞構造は認めないが、異型や濾胞腔がなく、二次性腫瘍を示唆する所見はない。secondary centerにはtrabecular body (可染小体) macrophageが三立つmacrophoid hyperplasiaが主体で、上皮内及び上皮外にも炎性細胞浸潤は目立つが、多形性、microcysticの増生を示唆する所見はない。

図. 症例の細胞診および組織診

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 関連疾患における肺病変

研究協力者 三嶋 理晃 京都大学大学院医学研究科・
京都大学附属病院呼吸器内科 教授

研究要旨：2008 年以降に京都大学附属病院で診断された IgG4 関連疾患 14 例のうち、胸部 CT で肺病変を認めた 3 例を検討した。胸部 CT では肺泡間質影パターンが 2 例、円形スリガラス影パターンが 1 例であったが、経気管支的肺生検で IgG4 陽性細胞の集積を認めた症例はなかった。全例でステロイド反応性は良好であったが、さらなる症例の集積が望ましい

(倫理的側面に関する記載が必要)

共同研究者

半田知宏^{1,2}、谷澤公伸¹、渡辺創¹、相原
顕作¹、久保武³、長井苑子⁴、陳和夫⁵、
川端大介⁶、三森経世⁶

¹ 京都大学医学部附属病院呼吸器内科

² 京都大学医学部附属病院リハビリテー
ション部

³ 京都大学医学部附属病院放射線診断部

⁴ 京都健康管理研究会中央診療所/臨床
研究センター

⁵ 京都大学医学部附属病院呼吸管理睡眠
制御学講座

⁶ 京都大学医学部附属病院免疫・膠原病
内科

A. 研究目的

IgG4 関連疾患における肺病変の特徴を
明らかにする。

B. 研究方法

2008 年以降に京都大学附属病院で診断
された IgG4 関連疾患患者 14 例のうち、
胸部 CT で肺病変を認めた症例を対象に、
臨床像を検討した。

C. 研究結果

2008 年以降に当院で診断された IgG4
関連疾患患者 14 例のうち、3 例に肺病変
を認めた。3 例とも呼吸器症状はなく、全
身検索による発見であった。この 3 例に
おける肺外病変はミクリッツ病 3 例、胸
部以外のリンパ節腫脹 3 例、後腹膜繊維
症 2 例、硬化性胆管炎 1 例、自己免疫性
膵炎 1 例、胆嚢腺筋症 1 例、結腸病変 1
例であり(重複あり)、血清 IgG4 値は
592-1460mg/dL と上昇を認めた。胸部 CT
所見は肺泡間質影パターン¹が 2 例、円形
スリガラス影パターン¹が 1 例で、3 例と
もに胸部リンパ節腫脹を認めた。気管支
鏡検査は 2 例で施行されていたが、経気
管支的肺生検で IgG4 陽性細胞の集積は確
認できなかった。全例でステロイド投与
がされており、肺病変の反応は良好であ
った。

D. 考察

IgG4 関連疾患の肺病変は多彩であり、
経気管支的肺生検では病理診断に至らな

いことが多い。自験例でのステロイド反応性は良好であったが、他の間質性肺疾患に見られるような難治性の線維化の進行、肺高血圧症の合併、致死的な急性増悪が見られるか否か、症例の集積が必要である。また IgG4 関連疾患の中で肺病変を有する症例と有さない症例の異同も検討課題である。

E. 結論

IgG4 関連肺疾患の臨床像、とくに治療反応性や予後に関して、更なる症例の蓄積が望ましい。

F. 参考文献

1. Inoue D, Zen Y, Abo H, et al.
Immunoglobulin G4-related lung disease: CT findings with pathologic correlations.
Radiology. 2009;251:260-70.

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
該当なし

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
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

接着制御分子破綻による自己免疫発症の機構

研究分担者 木梨達雄 関西医科大学附属生命医学研究所 教授

研究要旨：接着制御因子 RAPL, Mst1 を欠損したマウスは加齢とともに自己免疫様症状を呈する。Mst1 欠損 HY マウスでは、胸腺細胞の選択の効率が低下していた。Mst1 欠損胸腺細胞は髄質への移行が低下し、活性化が低下していた。RAPL 欠損マウスはリンパ増殖性の自己免疫症状を呈するが、その原因が p27Kip1 の局在異常にあることがわかった。Mst1, RAPL のプロモーター領域には CpG クラスタが存在しているが、IgG4 関連疾患患者検体を用いて 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っているが、IgG4 値と相関がみられる部位が見出された。

共同研究者

植田祥啓 関西医科大学附属生命医学研究所
富山尚 関西医科大学第3内科
安田鐘樹 関西医科大学泌尿器科
片桐晃子 関西大学院理工学部
片貝智哉 関西医科大学附属生命医学研究所
羽廣克嘉 関西医科大学附属生命医学研究所

A. 研究目的

接着制御分子 RAPL は Mst1 と複合体を介してリンパ球の接着や体内動態を制御しているが(1, 2)、Mst1 の遺伝子欠損マウスは加齢とともに血清 IgG 値亢進、自己抗体陽性、脾臓、肺、肝臓、唾液腺などにリンパ球浸潤、おこり、自己免疫様症状を呈する。これらの病態はヒト難治性 IgG4 関連全身疾患との類似性をもつことから、その病因を探るとともに、IgG4 疾患における接着制御分子の異常の有無を明らかにする。RAPL, Mst1 とともにプロモーター領域は CpG に富み、腫瘍性疾患で DNA メチル化による発現低下が報告されている(3, 4)。そこで IgG4 関連疾患において Mst1, RAPL 遺伝子の DNA メチル化を検討する。

B. 研究方法

接着制御分子 Mst1 欠損 H-Y/TCR トランスジェニックマウスを用いて解析する。4-6 週齢のメス、オスの胸腺や脾臓の FACS 解析から正、負の選択を調べ、さらに胸腺組織スライスを用いて胸腺細胞の組織内移動を 2 光子顕微鏡によって解析する。RAPL 欠損リンパ球の増殖解析、細胞周期解析を行い、G1 サイクリン阻害分子 p27kip1 の局在を調べる。IgG4 関連疾患における Mst1, RAPL 遺伝子の sodium bisulfite 法によるメチ

ル化マッピングを行う。

(倫理面への配慮)

マウスは SPF 環境において飼育し、適切な動物愛護の配慮のもとに実験を行う。本実験の遺伝子組換え動物実験計画は、関西医科大学動物実験委員会の承認を得ている。

承認番号：10-094、課題番号「接着分子インテグリンを介する細胞接着の分子機構」研究代表者 木梨達雄

患者検体を用いた DNA 解析は文書による説明、同意を得たうえで行う。解析データについては匿名化、連結可能匿名化を行い、個人情報として特定できないようにする。本解析は、関西医科大学医学倫理委員会の承認を得ている。

承認番号 関医倫第 0903 号 課題名「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」

主任研究者 岡崎和一 内科学第三講座・教授
分担研究者 木梨達雄

C. 結果

H-Y TCR Tg マウスの胸腺の正・負の選択を調べたところ、HY-female/Mst1^{-/-}における CD8SP が半減しており正の選択が低下していた。また HY-male/Mst1^{-/-}で CD8SP の割合がコントロール HY-male に比べてやや多く、6-9 週齢で脾臓 effector/memory 細胞の増加し皮膚炎が頻発した。組織イメージングの結果、胸腺細胞の皮質から髄質への移行が低下し CD69 陽性 SP 細胞数が低下していた。RAPL 欠損 T, B リンパ球は抗原受容体刺激による増殖が亢進し、p27Kip1 の細胞質への蓄積が見出された。RAPL によって p27 は核内に移行し、G1-S 移行を抑制した。RAPL は p27 細胞質移行に必要なセリン 10 (S10) のリ

ン酸化を抑制していた。p27S10A を knock-in したマウスではリンパ増殖性の自己免疫疾患は発生しなかった(5)。

健常人の DNA を材料に RAPL, Mst1 プロモーター領域の sodium bisulfite 法によるメチル化マッピングを行った。同様の手法で IgG4 関連疾患自己免疫性膵炎患者検体を解析した。その結果、RAPL 遺伝子で IgG4 値とメチル化が相関する部位が見出された。

D. 考察

Mst1 欠損によって胸腺では選択の効率が低下し、末梢で活性化 T 細胞の上昇している一因として未熟胸腺細胞の皮質から髄質への移行過程が低下が組織イメージングの結果明らかにされた。Mst1 欠損 SP 細胞では移動障害によりこの過程で起こる胸腺細胞の選択が Mst1 欠損による移動障害によって引き起こされたと考えられる。一方 RAPL は p27Kip1 の核内移行を誘導し、G1-S 期のチェックポイントとして機能していた。このため RAPL 欠損では G1-S 期が亢進し、リンパ球増殖性の自己免疫が発症につながると考えられる。IgG4 関連疾患で RAPL 遺伝子のメチル化が亢進していることから、病態に何らかの影響を及ぼしている可能性がある。Mst1 は有意差がでなかったが、今後検体数を増やして解析を行う。

E. 結論

Mst1 欠損によって起こる全身性自己免疫症状の原因として胸腺組織内移動障害が示唆された。RAPL 欠損は p27Kip1 の局在調節異常によってリンパ増殖性自己免疫様症状を起こすと考えられた。IgG4 関連疾患に RAPL 遺伝子のメチル化との相関が見出された。

F. 参考文献

- (1) Katagiri, K., M. Imamura, Kinashi, T. Spatiotemporal regulation of the kinase Mst1 by binding protein RAPL is critical for lymphocyte polarity and adhesion. *Nat. Immunol.* 7(9): 919-928. 2006
- (2) Kinashi, T. Intracellular signalling controlling integrin activation in lymphocytes. *Nat. Rev. Immunol.* 5(7): 546-559. 2005
- (3) Richter, A. M., Pfeifer, G. P., Dammann, R. H. The RASSF proteins in cancer; from epigenetic silencing to functional characterization. *Biochim Biophys Acta* 1796(2): 114-128. 2009
- (4) Seidel, C., U. Schagdarsurengin, K. Blumke, P. Wurl, G. P. Pfeifer, S. Hauptmann,

H. Taubert, and R. Dammann, *Frequent hypermethylation of MST1 and MST2 in soft tissue sarcoma.* *Mol Carcinog.* 46(10): 865-871. 2007

G. 健康危険情報 なし

H. 研究発表

1. 論文発表

(1) Katagiri, K., Ueda, Y., Tomiyama, T., Yasuda, K., Toda, Y., Ikehara, S., Nakayama, K. I., Kinashi, T. RAPL deficiency caused lymphoproliferative disorders through the mislocalization of p27^{kip}. *Immunity*, 34(1):24-38. 2011

(2) Ebisuno, Y., Katagiri, K., Katakai, T., Ueda, Y., Nemoto, T., Inada, H., Nabekura, J., Okada, T., Kannagi, R., Tanaka, T., Miyasaka, M., Hogg, N., Kinashi, T. Rap1 controls lymphocyte adhesion cascade and interstitial migration within lymph nodes in RAPL-dependent and -independent manners. *Blood* 28;115(4) 804-814. 2010

2. 学会発表

海外

(1) Tatsuo Kinashi, Koko Katagiri, Katakai Tomoya, Yoshihiro Ueda, Katsuyoshi Habiro, Department of Molecular Genetics, Kansai Medical University, Osaka, Japan. 「Crucial roles of Mst1 and RAPL (RASSF5b) in lymphocyte adhesion and proliferation」 The second workshop on the HIPPO tumor suppressor pathway, Rome, Italy, Nov 2-5, 2010

(2) T. Kinashi, K. Katagiri, T. Katakai, Y. Ueda, K. Habiro, 「Distinct signaling processes in regulation of lymphocyte arrest and adhesion strengthening under shear flow」 The 16th International Vascular Biology Meeting, Los Angeles, USA, June 20 - 24, 2010

国内

(1) T. Katakai, T. Kinashi, 「Dynamic LFA-1/CAM-1 adhesion contributes to high-velocity migration of primary T cells on stromal cells isolated from lymph nodes」 14th International Congress of Immunology, Kobe, August 23-27, 2010

(2) M. Kim, K. Katagiri, T. Katakai, Y. Ebisuno, Y. Ueda, T. Okada, T. Kinashi, 「Mst1 controls lymphocyte trafficking and interstitial motility within lymph nodes.」 14th International Congress of Immunology, Kobe, August 23-27, 2010

(3) R. Yamaoka, K. Katagiri, R. Kannagi, N. Hogg, T. Kinashi 「Rap1 controls lymphocyte adhesion cascades in RAPL-dependent and-independent manners.」 14th International Congress of Immunology, Kobe, August, 23-27, 2010

(4) K. Habiro, T. Katakai, Y. Ueda, T. Kinashi, 「Quantitative analysis of the effect of T cell priming and fate determination upon T and dendritic cell」 14th International Congress of Immunology, Kobe, August 23-27, 2010

(5) Y. Ueda, K. Katagiri, K. Yasuda, T. Tomiyama, K. Habiro, T. Katakai, S. Ikehara, T. Kinashi 「The Ste20-like kinase Mst1 is essential for maintenance of T cell homeostasis and immunological tolerance.」 14th International Congress of Immunology, Kobe August 23-27, 2010

(6) 発表 木梨達雄 「細胞接着の時空間制御による免疫細胞動態調節機構」
新学術領域「動く細胞と場のクロストークによる秩序の形成」名古屋 2010年12月18-19日

I. 知的所有権の出願・取得状況（予定を含む。）
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

自己免疫性膵炎における LPSP と IDCP の免疫学的相違

主任研究者 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：当院にて腫瘍形成性膵炎として手術された症例に対して LPSP と IDCP を免疫化学的に検討し、その差異について検討した

共同研究者

内田一茂、楠田武生、小藪雅紀

所属

関西医科大学内科学第三講座

A. 研究目的

自己免疫性膵炎(LPSP)は血清 IgG、IgG4 の上昇や自己抗体の出現などの免疫学的異常を伴い、病理学的に IgG4 陽性形質細胞の浸潤を特徴とする新しい臨床的疾患概念である。しかし欧米では IgG4 上昇を伴わない好中球病変を中心とする IDCP が日本と異なり多く認められることが報告されている。我々は LPSP 患者の末梢血における制御性 T 細胞について比較検討した結果、CD4⁺CD25⁺CD45RA⁺(Na ve Treg)が減少し、CD4⁺CD25^{high}細胞(Treg)の増加していること、また標的臓器においては Foxp3 陽性細胞が増加していることを見いだした。今回 LPSP と IDCP の免疫学的相違について検討した。

B. 研究方法

1997 年から 2007 年までに本学にて手術された腫瘍形成性膵炎 19 例についてその組織学的検討をするとともに、IgG1・IgG4・Foxp3 について免疫組織化学を用いて解析した。

(倫理面への配慮)

本研究のために新たな検査はせず、過去の手術標本を用いた。解析にあたっては年齢と性別のみの個人情報対象となるため個人が

C. 研究結果

1) 組織学的には、IDCP 1 例/LPSP 9 例/アルコール性膵炎 1 例であった(表 1)。男女比は IDCP では女性 1 例、LPSP は男性 3 例女性 6 例、アルコール性膵炎は全例男性であっ

た。黄疸を認めた症例は、LPSP で 4 例、アルコール性膵炎では 1 例、IDCP では認めなかった。膵外病変は LPSP のみに認められた。糖尿病は LPSP で 6 例、アルコール性膵炎で 2 例に認められた。

2) 免疫組織化学的には、IDCP では IgG1 陽性細胞、IgG4 陽性細胞、Foxp3 陽性細胞はそれぞれ、20.7cells/HPF、8.0cells/HPF、9.7cells/HPF であった。LPSP はそれぞれ 7.6±2.4cells/HPF、20.0±6.0cells/HPF、15.3±3.0cells/HPF であった。以上より、LPSP と IDCP は異なる疾患であると考えられた。

D. 考察

国際コンセンサスでは LPSP を IgG4 の関連した Type 1 AIP、IDCP を Type 2 AIP とすることが決定された。日本における AIP はほとんどの症例が LPSP であるが、ヨーロッパでは LPSP と IDCP が混在している。IDCP は若年に多く潰瘍性大腸炎を合併することが多く再燃がないことが知られており、高齢男性に多い LPSP とは異なるものと考えられる。しかし画像上は IDCP と LPSP は判断が困難であり、その差異については今後の研究が必要であると考えられた。

E. 結論

自己免疫性膵炎における LPSP と IDCP は免疫学的には異なる疾患であると考えられた。

F. 参考文献

- 1) Yoshida K, et al. Chronic pancreatitis caused by an autoimmune abnormality. Proposal of the concept of autoimmune pancreatitis. Dig Dis Sci 1995;40:1561-8
- 2) Ito T, Hanabuchi S, Wang YH, et al. Two functional subsets of FOXP3+ regulatory T cells in human thymus

and periphery. *Immunity*. 2008; 28: 870-880.

G. 健康危険情報
該当なし

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 naive 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

11)

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

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

研究協力者 能登原憲司 倉敷中央病院病理検査科 主任部長

研究要旨：癌に伴って CD163 陽性マクロファージが浸潤することが知られているが、これは IgG4 関連疾患とも重複する特徴である。そこで、膵癌・胆管癌にみられる CD163 陽性マクロファージの組織学的特徴と、IgG4 陽性形質細胞数との関連を明らかにする目的で、膵管癌 33 例、胆管癌 11 例の切除材料を用い、HE 染色と CD163, α -smooth muscle actin の免疫染色の結果を比較検討した。癌巣内に CD163 陽性紡錘形マクロファージの増生がしばしばみられたが、その束状増生は限局性で、IgG4 関連疾患にみられるびまん性で密な増生とは異なっていた。CD163 陽性マクロファージには、腫瘍に対する反応と、組織の破壊や随伴する炎症に伴う反応があると考えられたが、IgG4 陽性形質細胞数との関連は 1 症例を除いて認められなかった。膵癌・胆管癌では、組織学的・免疫組織学的に IgG4 関連疾患類似の反応をきたすことは、極めて稀と考えられる。

共同研究者

和仁洋治（倉敷中央病院病理検査科）

藤澤真義（姫路赤十字病院病理診断科）

質細胞の出現もみられるとされる。LPS 生検診断への CD163 免疫染色の応用を考えた場合に、膵癌や胆管癌における CD163 陽性マクロファージの分布を検討しておくことは重要である。

CD163 は M2 マクロファージのマーカーとして、腫瘍免疫の観点からも注目されている。多数の CD163 陽性マクロファージの浸潤を伴う悪性腫瘍は、宿主の免疫応答を抑制し、またさまざまなサイトカイン産生を促進することにより、腫瘍の増生に有利に働くとされ、そのため予後不良であることが報告されている。²⁻⁶⁾

私たちは膵癌・胆管癌に注目し、出現する CD163 陽性マクロファージの組織学的特徴、さらに IgG4 陽性形質細胞数や LPS 様組織像との関連を明らかにする目的で、以下の検討を行った。

A. 研究目的

私たちは昨年度、CD163 陽性紡錘形マクロファージが lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis (LSPS; 1 型自己免疫性膵炎) において増加し、花筈状線維化 (storiform fibrosis) の構成成分であることを明らかにした。¹⁾

膵癌や胆管癌は、自己免疫性膵炎、IgG4 関連硬化性胆管炎の鑑別診断として臨床的にきわめて重要で、近年では生検による診断にも注目が集まっている。しかしながら、膵癌や胆管癌の周囲に炎症反応を伴うことはよく知られており、時に LPS 類似の組織像や多数の IgG4 陽性形

B. 研究方法

膵管癌 33 例，胆管癌 11 例の切除検体を用いて，HE 標本の所見と CD163， α -smooth muscle actin，IgG4，IgG1（あるいは IgG）の免疫染色の結果を比較検討した．昨年度に対照として含めた膵管癌例 7 例を，本年度の研究にも含めた．

（倫理面への配慮）

この研究は倉敷中央病院病理検査科内で，個人情報保護に配慮を払いながら行われた．この研究は診断目的で過去に得られた検査データを用いる後向き研究で，研究対象者に与える不利益，危険性は最小限であり，また被験者の権利を脅かす危険性も低い．実施に当たっては，倉敷中央病院医の倫理委員会の承認を得た（第 461 号）．

C. 研究結果

1) CD163 陽性マクロファージ

いずれの症例でも癌巣内に，紡錘形ならびに卵円形の CD163 陽性マクロファージが認められ，その数は症例により異なっていた．CD163 陽性紡錘形マクロファージが集簇する像もみられたが，限局性的変化であり，LPSP にみられるようなびまん性で密な増生は認められなかった．一部の症例では，腫瘍細胞胞巣に沿ってマクロファージが配列する所見があり，腫瘍に対する反応としてのマクロファージの増生と思われた（図 1）．

図 1-A

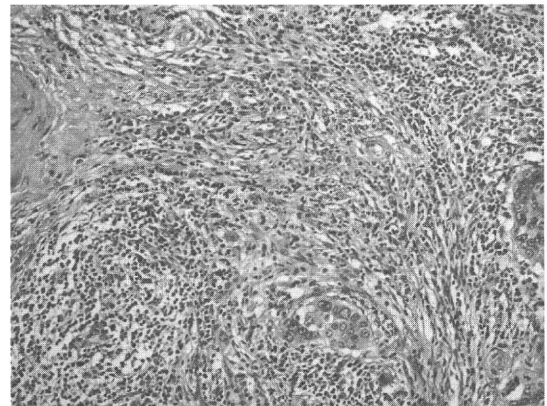


図 1-B

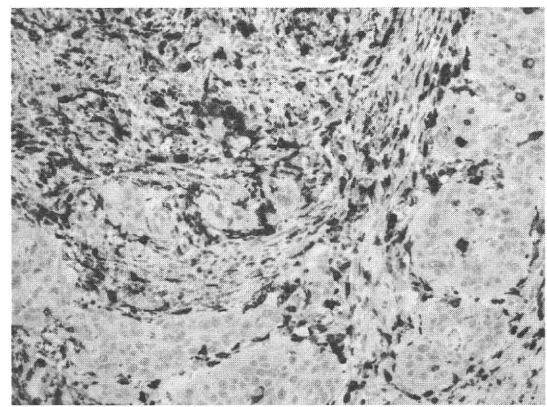


図 1-C

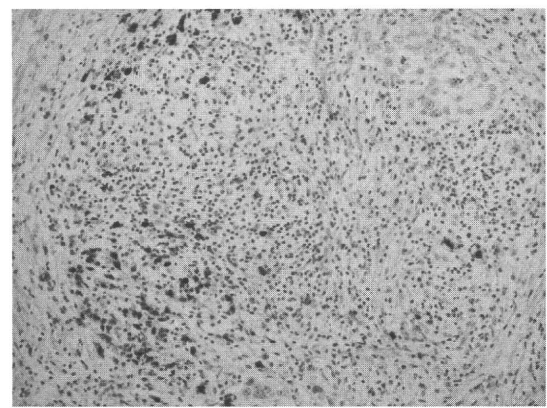


図 1. 膵管癌にみられた反応性変化. A) 腫瘍細胞胞巣の周囲に，マクロファージ，リンパ球，形質細胞の浸潤がみられる. B) CD163 免疫染色. マクロファージは腫瘍細胞胞巣に沿って配列している. C) IgG4 免疫染色. IgG4 陽性形質細胞を認めるが，限局性である. 本例でも，IgG4/IgG 陽性形質細胞比は低かった.

このような所見の周囲にはリンパ球，形質細胞の強い浸潤を伴っていたが，IgG4陽性形質細胞は認められても一部に限局し，多くはなかった。

一方で，多数のマクロファージは炎症細胞，特に好中球の多い部分に多く認められた。このような炎症巣は残存する膵小葉構造内にみられることもあれば，腫瘍の中に線維芽細胞の増生をきたした，desmoplastic reactionとして認識されることもあった。膵小葉に炎症が強い場合に，小葉辺縁にCD163陽性マクロファージが好中球浸潤や浮腫を伴って認められることがあり（ α -smooth muscle actinの免疫染色が，小葉構造を把握するのに有用であった），これは idiopathic duct-centric chronic pancreatitis (IDCP)に類似する所見であった（図2）。

図2-A

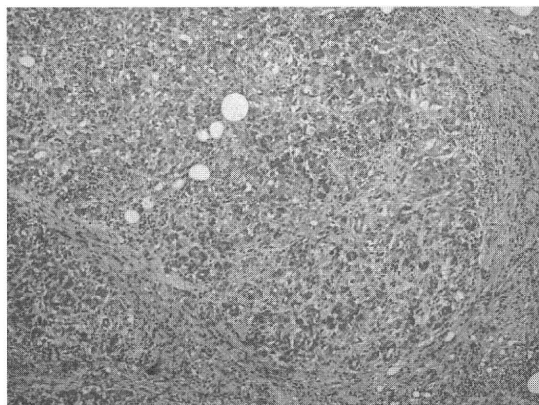


図2-B

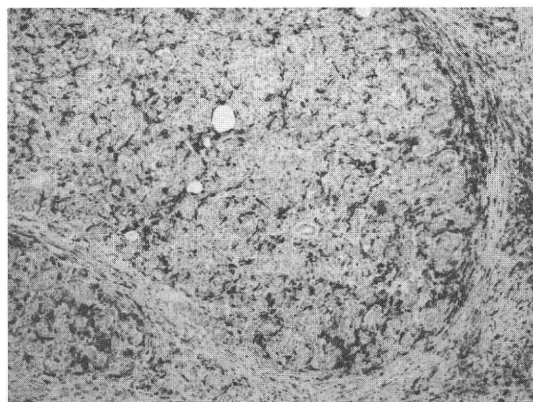


図2. 胆管癌にみられた膵小葉の炎症性変化. A) 小葉内の腺房細胞は破壊され，間質には炎症細胞浸潤がみられる. B) CD163免疫染色. 小葉内には散在性に多数のCD163陽性マクロファージが浸潤し，特に小葉辺縁では一部，集簇性に認められる（右方）。

胆管癌で粘膜内に腫瘍が進展するケースでは，粘膜内の炎症細胞浸潤に一致して，多数のCD163陽性マクロファージが同定された。いずれの場合も，IgG4陽性形質細胞の増加を伴うことは稀であった。

膵管癌の1例では，典型的な花筵状線維化とは異なるものの，LPSP類似の組織像を示し，多数のIgG4陽性形質細胞の浸潤を伴っていた（昨年度報告例）。

2) IgG4陽性形質細胞

IgG4陽性形質細胞の著明な増加（強拡大視野>50個）とIgG4/IgG1比の増大（IgG4⁺とIgG1⁺が同等数）をきたした症例は，LPSP類似の所見を示した1例のみであった。

症例によっては部分的に，強拡大視野当たり50個を越える，極めて多数のIgG4陽性形質細胞の集簇巣が観察された。また病変全体に，強拡大視野当たり10個を

越える IgG4 陽性形質細胞のみられる症例があったが、IgG1 あるいは IgG 陽性形質細胞数に対する比は低く、また組織像も LPSP 類似ではなかった。

D. 考察

膵癌・胆管癌においては多数の CD163 陽性マクロファージが認められ、一部では束状に増生していたが、LPSP にみられるびまん性の密な増殖巣とは異なり、分布は散在性であった。腫瘍細胞胞巣に沿ってマクロファージが集簇する像は、癌に対する反応を思わせるものである。一方で、好中球浸潤の強い部分にマクロファージが集簇する像は、既存の膵組織の破壊や合併する炎症に伴う変化を思わせる。事実、小葉にみられるマクロファージの浸潤像は、IDCP に認められるものに類似していた。いずれの場合も、CD163 陽性マクロファージの数と IgG4 陽性形質細胞の数、あるいは LPSP 類似の組織像との間に相関はみられなかった。

IgG4 陽性形質細胞の出現が膵癌周囲にもみられることが報告されている。今回症例数を増やして検討してみたものの、昨年対照例として報告した 1 例以外に、LPSP 様かつ多数の IgG4 陽性形質細胞浸潤を伴う反応はみられなかった。膵癌・胆管癌でみられる IgG4 陽性形質細胞の増加は、ごく一部で集簇性に極めて多数みられるか、あるいは病変全体に強拡 1 視野 10 個を少し越える程度のもが多かった。後者の場合、IgG4/IgG1 あるいは IgG4/IgG 陽性細胞比は極めて低く、膵癌・胆管癌に伴う反応性変化と LPSP・IgG4 関連硬化性胆管炎との鑑別に有用であった。

E. 結論

膵癌・胆管癌において出現する CD163 陽性紡錘形マクロファージの束状増生は散在性で、LPSP にみられるびまん性で密な分布とは異なっている。組織学的・免疫組織学的に IgG4 関連疾患類似の反応をきたす膵癌・胆管癌は、極めて稀と考えられる。

F. 参考文献

1. 能登原憲司, 和仁洋治, 藤澤真義. IgG4 関連疾患における CD163 陽性紡錘形マクロファージの増生. 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 17-20.
2. Komohara Y, Ohnishi K, Kuratsu J, Takeya M. Possible involvement of the M2 anti-inflammatory macrophage phenotype in growth of human gliomas. *J Pathol* 2008; 216: 15-24.
3. Kawamura K, Komohara Y, Takaiishi K, Katabuchi H, Takeya M. Detection of M2 macrophages and colony-stimulating factor 1 expression in serous and mucinous ovarian epithelial tumors. *Pathol Int* 2009; 59: 300-305.
4. Hasita H, Komohara Y, Okabe H, Masuda T, Ohnishi K, Lei XF, Beppu T, Baba H, Takeya M. Significance of alternatively activated macrophages in patients with intrahepatic cholangiocarcinoma. *Cancer Sci* 2010; 101: 1913-1919.
5. Niino D, Komohara Y, Murayama T, Aoki R, Kimura Y, Hashikawa K, Kiyasu J, Takeuchi M, Suefuji N, Sugiyama Y,