

Takeya M, Ohshima K. Ratio of M2 macrophage expression is closely associated with poor prognosis for angioimmunoblastic T-cell lymphoma (AITL). *Pathol Int* 2010; 60: 278-283.

6. Kurahara H, Shinchi H, Mataka Y, Maemura K, Noma H, Kubo F, Sakoda M, Ueno S, Natsugoe S, Takao S. Significance of M2-polarized tumor-associated macrophage in pancreatic cancer. *J Surg Res*, in press.

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

Notohara K, Zhang L, Miyabe K, Nakamoto S, Nakazawa T. Distinction of lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis from other mass-forming inflammatory diseases by CD163 and  $\alpha$ -smooth muscle actin immunohistochemistry. 100<sup>th</sup> Annual Meeting of United States and Canadian Academy of Pathology, San Antonio, TX, U.S.A., February 26-March 5.

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

2. 学会発表

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 関連疾患における自然免疫系と獲得免疫系に関する研究  
研究分担者 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

研究要旨 ;IgG4 関連全身性硬化性疾患は IgG4 陽性形質細胞の障害臓器への著明な浸潤を特色とするが、IgG4 陽性細胞の誘導機序は明らかになっていない。我々は IgG4 産生に関わる自然免疫反応の機序を解析した。健康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が明らかとなった。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が明らかになった。以上の結果から、IgG4 関連全身性硬化性疾患の発症に腸内細菌に対する免疫反応が関与していることが示唆された。

共同研究者

渡邊 智裕

所属

京都大学大学院医学研究科消化器内科学  
講座

monocytes が BAFF を産生することにより、B 細胞からの IgG4 の産生を誘導することが明らかになった。

A. 研究目的

IgG4 関連全身疾患は IgG4 陽性形質細胞の罹患臓器への浸潤及び血清中の IgG4 抗体の高値を特色とする全身性疾患である。IgG4 の産生誘導機構に関わる自然免疫反応について詳細は明らかではない。そこで、我々は IgG4 の産生に自然免疫反応の主要分子である Toll-like receptor (TLR) 及び NOD-like receptor (NLR) の活性化がどのように関わるのかその機序を解析し、病態の分子機序の解明を目指した。

B. 研究方法

14 人の健康者の末梢血より単核球を精製し、様々な TLR 及び NLR ligands で刺激し、IgG4 の産生と Cytokine の産生を検討した。また、細胞内のシグナル伝達経路についても解析した。

(倫理面への配慮)

健康人より、同意を得た後に行った。

C. 研究結果

NOD2 の ligand である Muramyl dipeptide (MDP) の刺激により、健康者の末梢血単核球による IgG4 の産生が亢進した。NOD2 の活性化による IgG4 の産生は T 細胞には依存しなかった。さらに、その機序として、NOD2 を活性化された

D. 考察

IgG4 の産生に重要な役割を果たす自然免疫反応の分子機序を同定した。T 細胞非依存性に IgG4 の産生が誘導されるという新たなメカニズムを同定することができた。本研究により IgG4 の産生の誘導機序の一部が明らかとなった。その意義は基礎的・学術的には IgG4 抗体の産生機序に役立つが、IgG4 関連全身性疾患の病態機序の理解や新規治療法の開発においても重要であり、社会的にも果たす役割は大きいと思われる。

E. 結論

自然免疫担当分子である NOD2 の活性化により T 細胞には依存せず IgG4 産生が増強された。

F. 参考文献

Akitake R, Watanabe T, Zaima C, Uza N, Ida H, Tada S, Nishida N, Chiba T. Possible involvement of T helper type 2 responses to Toll-like receptor ligands in IgG4-related sclerosing disease. GUT 2010;59: 542-545.

G. 健康危険情報

なし

H. 研究発表

## 1. 論文発表

- 1) Chung H, Watanabe T, Kudo M, Maenishi O, Wakatsuki Y, Chiba T. Identification and characterization of IgG4-associated autoimmune hepatitis. *Liver International*. 2010;30:222-231.
- 2) Akitake R, Watanabe T, Zaima C, Uza N, Ida H, Tada S, Nishida N, Chiba T. Possible involvement of T helper type 2 responses to Toll-like receptor ligands in IgG4-related sclerosing disease. *GUT*. 2010;59:542-545.
- 3) Chiba T. Are immunoglobulin G4-positive multiorgan lymphoproliferative syndrome and autoimmune pancreatitis different manifestations of a common clinicopathologic entity? (Selected Summary). *Gastroenterology* 2010;138:781-784.
- 4) Tsuji Y, Koizumi K, Isoda H, Ueno K, Tada S, Chiba T. The radiological exposure of pancreatic perfusion CT. *Pancreas*. 2010; 39:541.
- 5) Tsuji Y, Hamaguchi K, Watanabe Y, Okumura A, Isoda H, Yamamoto N, Kikuchi O, Yamamoto H, Matsuda K, Ueno K, Tada S, Togashi K, Yamamoto H, Chiba T. Perfusion CT is superior to angiography in predicting pancreatic necrosis in patients with severe acute pancreatitis. *J Gastroenterol*. 2010;45:1155-1162.
- 6) Fukuhara M, Watanabe T, Ueo T, Ida H, Kodama Y, Chiba T. Enhanced cytokine responses to Toll-like and NOD-like receptor ligands in primary biliary cirrhosis-CREST overlap syndrome. *Rheumatology*. 2010;49:1602-1604.
- 7) Kishimoto M, Tsuji Y, Katabami N, Shimizu J, Lee KJ, Iwasaki T, Miyake YI, Yazumi S, Chiba T, Yamada K. Measurement of canine pancreatic perfusion using dynamic computed tomography: Influence of input-output vessels on deconvolution and maximum slope methods. *Eur J Radiol*. 2011;77:175-181.

するIgG4陽性形質細胞のIgG4関連硬化性疾患における役割. 第96回日本消化器病学会総会・ワークショップ. 新潟. 2010.4.23.

- 2) 窪田博仁、山田 敦、石津祥子、上田佳秀、児玉裕三、千葉 勉. IgG4 関連硬化性胆管炎との鑑別が困難であった胆管癌の1例. 日本消化器病学会近畿支部 第93回例会. 大阪. 2010.9.18.
- 3) 吉澤 淳、上田佳秀、上本伸二. 自己免疫性肝胆道疾患に対する肝移植症例の検討. 第18回日本消化器関連学会週間 (JDDW2010)・シンポジウム. 横浜. 2010.10.13.
- 4) 辻 喜久、渡邊智裕、千葉 勉. 急性膵炎の重症化に関わる自然免疫担当分子の同定とその分子機序の解明. 第18回日本消化器関連学会週間 (JDDW2010)・パネルディスカッション. 横浜. 2010.10.15.
- 5) 廣田衛久、辻 喜久、下瀬川徹. Perfusion CTによる自己免疫性膵炎と膵癌の識別. 第18回日本消化器関連学会週間 (JDDW2010)・ワークショップ. 横浜. 2010.10.15.

## I. 知的所有権の出願・取得状況 (予定を含む。)

- 1) 特許取得 なし
- 2) 実用新案登録 なし
- 3) その他 なし

## 2. 学会発表

- 1) 渡邊智裕、千葉 勉. 消化管粘膜に存在

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

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

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。本疾患の病態に関連する遺伝的要因解明の目的で、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。コントロールのタイピングデータは健常人 766 例分をもちいた。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 で疾患と関連した SNP s を Lead SNPs として連鎖不平衡下にある遺伝子を拾い出すと 14 種類の染色体上に、25 種類の遺伝子が感受性遺伝子として候補にあがった。現在、これらの遺伝子について、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。

研究協力者

太田正穂<sup>1)</sup>

浜野英明<sup>2)</sup>

長谷部 修<sup>3)</sup>

共同研究者

伊藤哲也、<sup>2)</sup>村木 崇、<sup>2)</sup>新倉則和<sup>2)</sup>、

目黒 明<sup>4)</sup>、猪子英俊<sup>4)</sup>

所属

<sup>1)</sup>信州大学法医学教室

<sup>2)</sup>信州大学消化器内科

<sup>3)</sup>長野市民病院消化器内科

<sup>4)</sup>東海大学医学部

変の合併、によって特徴づけられる特異な慢性膵炎である。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。<sup>1-5)</sup>しかし、その病態・発症機序の詳細については充分には解明されていない。従来、本症の原因遺伝子の検索は血中自己抗体の対応抗原の検索を目的に、phage display selection 法や proteome 解析が行われてきた。その結果、いくつかの自己抗原が提唱されてきたが感度、特異度の点で十分なものはなく、本症の発症要因を検索する手法としては限界があると考えられる。

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。遺伝要因検索の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。われわれはこれまで本疾患の病態に関連する因子を解明する目的で、ゲノムワイドなマイクロサテライトマーカーを用いて、全染色体を対象として相関解析を施行し、12 種

A. 研究目的

自己免疫性膵炎は(1)膵管の不整狭細像、膵腫大、閉塞性黄疸など膵癌と臨床像が類似、(2)血清 IgG 高値、リンパ球浸潤を伴う著明な線維化、ステロイドに対する良好な反応性などの自己免疫所見、(3)涙腺・唾液腺炎、硬化性胆管炎、後腹膜線維症などの様々な膵外病

の感受性アリルと4種の抵抗性アリルを検出した。SNP解析にて本疾患と有意な相関を認める遺伝子の検出を試み、カリウムイオンチャンネル蛋白 KCNA3 (Kv1.3)や種々の候補遺伝子を認め、現在、これらについて臨床的意義を検討中である。

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できれば、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、疾患に罹りやすい体質、薬剤の効果・副作用の個人差などに関連する。つまり、遺伝子多型研究によりこれまで解析が難しかった多因子疾患の原因解明が明らかになると期待されている。<sup>6)</sup> 自己免疫性膵炎症例については88例について検体収集されており、今後症例数を追加することにより客観的な結果を期待できると考える。

## B. 研究方法

遺伝子検体を Affimetrix 社製 SNP チップ、GeneChip Human Mapping 500k Array Set (500,568 SNPs) 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 (GWAS) を行った。Gene Analyzer は東海大学に設置してある機器を使用した。Affimetrix 社のビーズチップは国際 HapMap プロジェクトのデータをもとにタグ SNP を選択して搭載しており、効率よくゲノム全体をカバーしている2枚のアレイからなりそれぞれ 250,000 個の SNP のジェノタイピングが可能で、NspI と StyI 制限酵素を使用した。具体的方法として、最初に、250ng のゲノム DNA を用いて 16~24

時間の全ゲノム増幅を行う。これにより DNA は 1000 倍に増幅される。次に増幅された DNA を酵素処理により 200~300bp のフラグメントに断片化する。断片化された DNA はビーズ上に配置された SNP 検出用オリゴヌクレオチドとハイブリダイゼーションし、SNP 検出反応を行い、抗体による蛍光標識後に専用のスキャナーでシグナルを読み取る。測定された各サンプルのデータは解析ソフトウェアを用いて SNP を判定する。GWAS ではオッズ比 2.5 の関連の強さをもつ SNP を検出力 80%で見つけるためにはケース・コントロール集団ともに 840 名必要であるが、今回は患者が非常に稀なことから、サンプル入手が困難なことから、現在我々が保有している患者 88 例分検体を用いた。尚、コントロールのタイピングデータは、最近 Nature Genetics に on line publish (2010, 7/11 Mizuki N et al) された 766 例分をもちいた。健常人のデータと比較し、本疾患に有意と判定された SNP を同定した。その近傍の感受性候補遺伝子を同定した。

GWAS 統計解析用のソフトウェアとして HelixTree SVS 7 (Golden Helix, Inc.) を使用した。

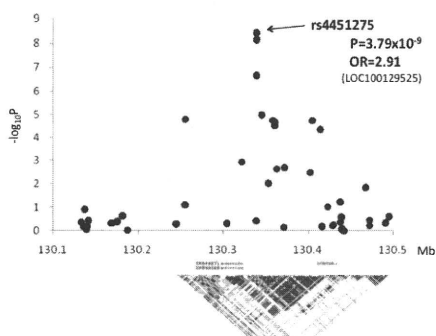
(倫理面への配慮)

「自己免疫性膵炎の免疫遺伝学的背景の検討」については、信州大学医学部倫理委員会の承認を受けた (平成 20 年 3 月 25 日承認)。

## C. 研究結果

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、322,091SNPs が統計解析に用いられた。偽陽性の SNP を除外するため、clustering analysis を行った。P<0.0001 を示す SNP の LD 領域にある他の SNP が何れも

P<0.05 を示さなければ、偽陽性として除外した。P<0.0001 で疾患と相関した SNPs を Lead SNPs として連鎖不平衡下にある遺伝子を拾い出すと 14 種類の染色体上に 25 種類の遺伝子が感受性遺伝子として候補にあがった（データ非公開）。最も強い相関を示した SNP(rs4451275)とその近辺の SNPs の相関図、ならびにこれらの SNPs 間における LD ブロックを示す（図）。現在、これらの遺伝子について、さらにその遺伝子内に設けた SNP を用いて、fine mapping を行い、感受性候補遺伝子の確認解析を行っている。



#### D. 考察

自己免疫性膵炎と健常人で GWAS を用いた相関解析を行い、14 種類の染色体上に 25 個の SNPs ならびに近傍の遺伝子が疾患と有意に相関していることを同定した。今後、相関を示した SNPs とその遺伝子内に設けた SNPs を用いて、fine mapping を行い、感受性候補遺伝子の確認解析を行う予定である。

これらの遺伝子の詳細については今回呈示できないが、炎症、免疫等に関連するものを中心の検索を進める予定である。

#### E. 結論

自己免疫性膵炎の疾患感受性遺伝子を GWAS の手法で、同定を試み、25 個の候補遺伝子を

見出した。

#### F. 参考文献

1. Yoshida K, Toki F, Takeuchi T, Watanabe S, Shiratori K, Hayashi N: Chronic pancreatitis caused by an autoimmune abnormality, proposal of the concept of autoimmune pancreatitis. *Dig Dis Sci* 1995; 40: 1561-1568.
2. Erkelens GW, Vleggar FP, Lesterhuis W, van Buuren HR, van der Werf SD: Sclerosing pancreatoco-cholangitis responsive to steroid therapy. *Lancet* 1999; 354: 43-44.
3. Horiuchi A, Kawa S, Hamano H, Ochi Y, Kiyosawa K: Sclerosing pancreato-cholangitis responsive to corticosteroid therapy: report of 2 case reports and review. *Gastrointest Endosc* 2001; 53: 518-522.
4. Hamano H, Kawa S, Horiuchi A, Unno H, Furuya N, Akamatsu T, Fukushima M, Nikaido T, Nakayama K, Usuda N, Kiyosawa K: High serum IgG4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis. *New Engl J Med* 2001; 344: 732-738.
5. Kawa S, Hamano H, Kiyosawa K. Pancreatitis. In: Rose NR, MacKay IR, editors. *The autoimmune diseases*. 4th ed. St Louis: Academic Press; 2006. P779-86
6. Ozaki K, Ohnishi Y, Iida A, Sekine A, Yamada R, Tsunoda T, Sato H, Sato H, Hori M, Nakamura Y, Tanaka T. Functional SNPs in the lymphotoxin-alpha gene that are associated with susceptibility to myocardial infarction. *Nat Genet.* 2002 ;32:650-4.

## G. 健康危険情報

該当なし

## H. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Okazaki K, Kawa S, Kamisawa T, Shimosegawa T, Tanaka M; Research Committee for Intractable Pancreatic Disease and Japan Pancreas Society. Japanese consensus guidelines for management of autoimmune pancreatitis: I. Concept and diagnosis of autoimmune pancreatitis. J Gastroenterol. 2010;45:249-65.
- 2) Kawa S, Okazaki K, Kamisawa T, Shimosegawa T, Tanaka M; Working members of Research Committee for Intractable Pancreatic Disease and Japan Pancreas Society. Japanese consensus guidelines for management of autoimmune pancreatitis: II. Extrapancreatic lesions, differential diagnosis. 2010;45:355-69.
- 3) Kamisawa T, Okazaki K, Kawa S, Shimosegawa T, Tanaka M; Research Committee for Intractable Pancreatic Disease and Japan Pancreas Society. Japanese consensus guidelines for management of autoimmune pancreatitis: III. Treatment and prognosis of AIP. J Gastroenterol. 2010;45:471-7.
- 4) Uehara T, Hamano H, Kawa S, Sano K, Oki K, Kobayashi Y, Nagaya T, Akamatsu T, Kurozumi M, Fujinaga Y, Tanaka E, Honda T, Ota H. Chronic gastritis in the setting of autoimmune pancreatitis. Am J Surg Pathol. 2010;34:1241-9.
- 5) Ito T, Kitahara K, Umemura T, Ota M, Shimozuru Y, Kawa S, Bahram S. A Novel heterophilic antibody interaction involves IgG4, Scand J Immunol

2010;71:109-14.

- 6) Umemura T, Zen Y, Hamano H, Joshita S, Ichijo T, Yoshizawa K, Kiyosawa K, Ota M, Kawa S, Nakanuma Y, Tanaka E. Clinical significance of immunoglobulin G4-associated autoimmune hepatitis. J Gastroenterol. 2010 Sep 23. [Epub ahead of print]
- ### 2. 学会発表
- 1) 川茂幸、「自己免疫性膵炎と膵癌の鑑別について」、第52回日本消化器病学会大会、(横浜)2010.10.15 ワークショップ 23 自己免疫性膵炎と膵癌の鑑別
  - 2) Kawa S, IAP Symposium 1: International Consensus on Autoimmune Pancreatitis, Serology-Are IgG and Autoantibodies necessary? Joint Meeting of the International Association of Pancreatology and the Japan Pancreas Society 2010, July 11-13, 2010, Fukuoka
  - 3) Kawa S, IAP Symposium 1: International Consensus on Autoimmune Pancreatitis, OOI-Should they be included in the criteria? Joint Meeting of the International Association of Pancreatology and the Japan Pancreas Society 2010, July 11-13, 2010, Fukuoka
  - 4) Ito T, Kitahara K, Arakura N, Umemura T, Hamano H, Ota M, Kawa S. A novel heterophilic antibody interaction involves IgG4, Association of Pancreatology and the Japan Pancreas Society 2010, July 11-13, 2010, Fukuoka 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

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探索

研究分担者 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

研究要旨：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。また、二次元電気泳動による治療前後血清の比較でも、治療後に変化する蛋白スポットが多数認められた。今後、蛋白の同定作業を進め、ELISA などにより再現性の評価を行う。

共同研究者

寄山敏男、宇都浩文、前田拓郎、高見陽一郎、上村修司、岩下祐司、船川慶太、井戸章雄

所属

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

ClinProt ビーズ、MALDI TOF/MS 解析装置、および二次元電気泳動により解析を行った。二次元電気泳動の前処置として ProteoMiner Kit を用いた。また、プロテインアレイ（ProtoArray Human Protein Microarray）を用いた免疫応答バイオマーカープロファイリングにより示された自己抗体を ELISA により測定した。なお、本研究は関西医科大学内科学第三講座

（岡崎和一教授）、信州大学健康安全センター（川 茂幸教授）との共同研究であり、関西医科大学附属病院、信州大学健康安全センターおよび鹿児島大学附属病院で取得した患者サンプルを使用した。

（倫理面への配慮）

A. 研究目的

自己免疫性膵炎（AIP）は IgG4 関連疾患の膵病変と考えられるようになってきた。血清 IgG4 は IgG4 関連疾患の活動性指標として有用であるが、臓器特異性がない。膵病変の評価には、侵襲性の高い内視鏡下の造影検査などが必要であり、AIP の簡便な診断法の確立が望まれる。本研究の目的は、プロテオミクスを用い、IgG4 関連全身疾患、特に AIP の新しい診断マーカーを同定することである。

B. 研究方法

AIP 患者（ステロイド治療前、治療後を含む）、アルコール性慢性膵炎患者、特発性膵炎患者および健常者の血清を用いた。

a. 個人の人権の擁護:1) 研究内容について十分な説明を行い、研究への参加は任意であること、研究に参加しない場合でも、従来通り診療を受けることができることを示す。2) 参加者のデータは、厳重な秘密保持のもとに管理され、本研究のデータが参加者に不利益を及ぼすことはないと考えられる。

b. 個人情報の管理:1) ID 番号、氏名、住所、



電話番号などの個人を特定できる情報を除いたものを作製し、新たな番号を付与し、本研究にはこの番号のみを用い、個人が特定できる名前などを用いない。2) 対象者由来の血液サンプルは個人が同定できる情報を消去して、番号を付与する。

c. 対象者に理解を求め同意を得る方法：担当医より、研究内容について説明を行ない、書面による同意を得る。

d. 研究等によって生じる個人への不利益：静脈穿刺は侵襲性はほとんどなく、被験者に不当な危険が生じることはほとんどない。個人のプライバシーに関わる点については上記のように十分な配慮を行い、対象者の不利益が生じないようにする。

## C. 研究結果

健常者とステロイド使用のない AIP 患者群との比較では、AIP 患者群で有意に上昇している 2 つのピーク (4963m/z、2560m/z) を認めたが、アルコール性慢性膵炎患者群でも上昇しており、疾患特異性に乏しかった。治療前後の AIP 患者血清の比較では、5900m/z、3224m/z、2660m/z などのピーク蛋白は治療後に低下し、2953m/z などのピーク蛋白は治療後に上昇した。二次元電気泳動による検討では治療後に変化する多数の蛋白スポットを認めた。同定された蛋白のうち、Apolipoprotein E は治療後に低下し、Transthyretin と amyloid-P component は治療後に上昇していた。今後同定作業をさらに進め、ELISA などによる再現性の評価や疾患特異性の確認を行う。プロテインアレイで示された自己抗体候補のうち、8 個の自己抗体について ELISA を用い

て AIP 患者群、特発性膵炎患者群、膵癌患者群および健常人との比較を行ったが、各群との有意差を認めなかった。他の自己抗体候補についても ELISA による評価を進めていく。

## D. 考察

ClinProt システムと MALDI-TOF/MS を用いたプロテオミクスでは、治療前後の AIP 患者血清の比較により、治療後に変化するピーク蛋白が認められた。ピーク蛋白の同定が今後の課題である。また、二次元電気泳動法によるプロテオミクスでも治療により増減する蛋白が同定された。これらは治療効果予測マーカーとなる可能性があり、また、病態との関連を解析することで、新規治療法の開発に貢献できる可能性もある。

## E. 結論

治療前後の AIP 患者血清を用いたプロテオミクス解析により治療により変化するピーク蛋白が認められた。蛋白の同定、症例の集積を進め、新規マーカーとしての有用性を評価する。

## 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

1. Uto H, Kanmura S, Takami Y, Tsubouchi H. Clinical proteomics for liver disease: a promising

- approach for discovery of novel biomarkers. *Proteome Sci* 8, 70, 2010
2. Kanmura S, Uto H, Sato Y, Kumagai K, Sasaki F, Moriuchi A, Oketani M, Ido A, Nagata K, Hayashi K, Stuver SO, Tsubouchi H. The complement component C3a fragment is a potential biomarker for hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol* 45, 459-467, 2010
  3. 上村修司、宇都浩文、寄山敏男、坪内博仁 プロテオーム解析にもとづく IBD の診断 *IBD Research* 4, 288-293, 2010
2. 学会発表
1. Hashimoto S, Uto H, Kanmura S, Sakiyama T, Sasaki F, Ibusuki K, Iwashita Y, Moriuchi A, Fujita H, Setoyama H, Oketani M, Ido A, Tsubouchi H. Human neutrophil peptide-1 aggravates dextran sulfate sodium-induced colitis. The 5th Korea-Japan Inflammatory Bowel Disease Symposium Seoul (韓国) 2010/10/2
  2. Sasaki F, Ido A, Sakiyama T, Takami Y, Kumagai K, Nasu Y, Hashimoto S, Kanmura S, Moriuchi A, Uto H, Oketani M, Tsubouchi H. Osteoactivin expressed in intestinal macrophages negatively regulates inflammation. *Digestive Disease Week 2010 New Orleans (USA)* 2010/5/5
  3. 指宿和成、寄山敏男、上村修司、前田拓郎、有馬志穂、岩下祐司、隈元亮、佐々木文郷、山路尚久、瀬戸山仁、船川慶太、井戸章雄、坪内博仁 Human neutrophil peptide は腸管上皮細胞 IL-8、ICAM-1 の発現を亢進させる 第 52 回 日本消化器病学会大会 横浜 2010/10/13
  4. 佐々木文郷、井戸章雄、高見陽一郎、熊谷公太郎、那須雄一郎、橋元慎一、上村修司、船川慶太、寄山敏男、宇都浩文、桶谷真、坪内博仁 マウス DSS 実験腸炎モデルにおけるオステオアクチビンの役割 第 52 回日本消化器病学会大会 横浜 2010/10/13
- 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

## V. 研究成果の刊行に関する一覧

研究成果の刊行に関する一覧

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
Kamisawa T, Takuma K, Egawa N	IgG4-related sclerosing disease	World Scientific and Engineering Academy and Society (WSEAS)	WSEAS Transactions on Biology and Biomedicine	WSEAS Press	Wisconsin	2010	93-102
川 茂幸	自己免疫性膵炎を中心としたIgG4研究の流れ	川 茂幸、川野充弘	IgG4 関連疾患への誘い	前田書店	金沢	2010	29-34
川 茂幸	自己免疫膵炎と膵外病変	川 茂幸、川野充弘	IgG4 関連疾患への誘い	前田書店	金沢	2010	49-56
川 茂幸	IgG4 のリウマトイド因子活性について	川 茂幸、川野充弘	IgG4 関連疾患への誘い	前田書店	金沢	2010	105-110
中沢貴宏、大原弘隆、城 卓志	自己免疫性膵炎に伴う硬化性胆管炎		肝・胆道系症候群（第2版）肝臓偏（上）III 自己免疫肝疾患	日本臨床社	大阪	2010	255-259
能登原憲司	自己免疫性膵炎：LPSP（1型）とIDCP（2型）	林紀夫、日比紀文、上西紀夫、下瀬川徹	Annual Review 消化器 2011	中外医学社	東京都	2011	266-272

研究成果の刊行に関する一覧

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌	巻号	ページ	出版年
Tomiyama T, Uchida K, Matsushita M, Ikeura T, Fukui T, Takaoka M, Nishio A, Okazaki K.	Comparison of steroid pulse therapy and conventional oral steroid therapy as initial treatment for autoimmune pancreatitis.	J Gastroenterol.			in press
Okazaki K, Uchida K, Miyoshi H, Ikeura T, Takaoka M, Nishio A.	Recent Concepts of Autoimmune Pancreatitis and IgG4-Related Disease.	Clin Rev Allergy Immunol.			in press
Kusuda T, Ucgida K, Miyoshi T, 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.	Pancreas			in press
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.	40	95-102.	2011
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.	49	2569-75	2010
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.	45	723-41	2010
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.	45	122-9	2010

<u>Kazuichi Okazaki</u> , Kazushige Uchida, Toshiro Fukui, Makoto Takaoka, Akiyoshi Nishio	Autoimmune pancreatitis- a new evolving pancreatic disease?	Langenbecks Arch Surg	395	989-1000	2010
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, <u>Umehara H</u> , Suga i S, Narita I.	Clinicopathological char acteristics of patients with IgG4-related tubulo interstitial nephritis.	<i>Kidney Int.</i>	2010 Aug 18		2010,
Masaki Y, Sugai S, <u>Umehara H.</u>	IgG4 related disorders including so-called Mikulicz's disease and sclerosing pancreatitis: advancing diagnostic in sights	<i>J. Rheumatology</i>	37	1380-1385	2010
<u>梅原久範</u>	IgG4関連疾患—日本発あら たな疾患概念	医学のあゆみ	236	173	2011
正木康史, <u>梅原久範</u>	IgG4関連疾患（ミクリツツ 病）とシェーグレン症候群	医学のあゆみ	236	175-181	2011
<u>梅原久範</u>	日本からの発信：新たな疾 患概念、IgG4 関連疾患 (IgG 4-related disease)	日本内科学会誌	99	237-245	2010
正木康史, 中村拓路, 中島章夫, 岩男遥, <u>梅 原久範</u>	IgG4 関連疾患の診断と治療	リウマチ科	44	607-613	2010
正木康史, <u>梅原久範</u>	IgG4関連疾患	Frontiers in Rheumatology & Clinical Immunology	4	4-7	2010
<u>梅原久範</u> , 良永幸恵, 藤本恵子, 坂井知之, 澤木俊興, 正木康史	シェーグレン症候群の診断	リウマチ科			2010
<u>Kamisawa T</u> , Takuma K, Anjiki H, Egawa N, Kurata M, Honda G, Tsuruta K	FDG-PET/CT findings of autoimmune pancreatitis	Hepatogastroenter ology	57	447-450	2010

<u>Kamisawa T</u> , Notohara K, Shimosegawa T	Two clinicopathologic subtypes of autoimmune pancreatitis: LPSP and IDCP	Gastroenterology	139	22-25	2010
Kim MH, Moon SH, <u>Kamisawa T</u>	Major duodenal papilla in autoimmune pancreatitis	Digestive Surgery	27	110-114	2010
<u>Kamisawa T</u> , Takuma K, Egawa N, Tsuruta K, Sasaki T	Autoimmune pancreatitis and IgG4-related sclerosing disease	Nature Review Gastroenterology Hepatology	7	401-409	2010
<u>Kamisawa T</u> , Anjiki H, Egawa N	Disappearance of an ampullary pseudotumor after steroid therapy for autoimmune pancreatitis	Gastrointestinal Endoscopy	71	847-848	2010
Takuma K, <u>Kamisawa T</u> , Anjiki H, Egawa N, Igarashi Y	Metachronous extrapancreatic lesions in autoimmune pancreatitis	Internal Medicine	49	529-533	2010
<u>Kamisawa T</u> , Takuma K, Anjiki H, Egawa N, Hata T, Kurata M, Honda G, Tsuruta K, Suzuki M, Kamata N, Sasaki T	Differentiation of autoimmune pancreatitis from pancreatic cancer by diffusion-weighted MRI	American Journal of Gastroenterology	105	1870-1875	2010
<u>Kamisawa T</u> , Okazaki K, Kawa S, Shimosegawa T, Tanaka M; Research Committee for Intractable Pancreatic Disease and Japan Pancreas Society,	Japanese consensus guidelines for management of autoimmune pancreatitis: III. Treatment and prognosis of AIP	Journal of Gastroenterology	45	471-477	2010
<u>Kamisawa T</u> , Horiguchi S, Hayashi Y, Yun X, Yamaguchi T, Tsuruta K, Sasaki T	K-ras mutation in the major duodenal papilla and gastric and colonic mucosa in patients with autoimmune pancreatitis	Journal of Gastroenterology	45	771-778	2010
Kawa S, Okazaki K, <u>Kamisawa T</u> , Shimosegawa T, Tanaka M; Research Committee for Intractable Pancreatic Disease and Japan Pancreas Society	Japanese consensus guidelines for management of autoimmune pancreatitis: II. Extrapancreatic lesions, differential diagnosis	Journal of Gastroenterology	45	455-469	2010

Okazaki K, Kawa S, <u>Kamisawa T</u> , Shimosegawa T, Tanaka M; Research Committee for Intractable Pancreatic Disease and Japan Pancreas Society	Japanese consensus guidelines for management of autoimmune pancreatitis: I. Concept and diagnosis of Autoimmune pancreatitis	Journal of Gastroenterology	45	249-265	2010
Takuma K, <u>Kamisawa T</u> , Itoi T	Positive response to steroid therapy for autoimmune pancreatitis evaluated with fluorodeoxyglucose positron emission tomography	Clinical Gastroenterology and Hepatology	8	e54-e55	2010
<u>Kamisawa T</u> , Takuma K	Idiopathic Duct-Centric Pancreatitis (IDCP)	Internal Medicine	49	2533-2534	2010
<u>Kamisawa T</u> , Takuma K, Anjiki H, Egawa N, Sasaki T	Autoimmune pancreatitis -diagnosis and treatment	Current Research in Gastroenterology & Hepatology	4	45-52	2010
Takuma K, <u>Kamisawa T</u>	The author's reply: Metachronous extrapancreatic lesions in autoimmune pancreatitis: Is steroid therapy indicated?	Internal Medicine	49	1467	2010
<u>Kamisawa T</u> , Anjiki H, Takuma K, Egawa N, Itoi T, Itokawa F	Endoscopic approach for diagnosing autoimmune pancreatitis	World Journal of Gastrointestinal Endoscopy	2	20-24	2010
Tabata T, <u>Kamisawa T</u> , Takuma K, Egawa N, Setoguchi K, Tsuruta K, Obayashi T, Sasaki T	Serial changes of elevated serum IgG4 levels in IgG4-related systemic disease	Internal Medicine	50	69-75	2011
Takuma K, <u>Kamisawa T</u> , Igarashi Y	Autoimmune pancreatitis and IgG4-related sclerosing cholangitis	Current Opinion Rheumatology	23	80-87	2011
<u>Kamisawa T</u> , Takuma K, Tabata T, Inaba Y, Egawa N, Tsuruta K, Hishima T, Sasaki T, Itoi T	Serum IgG4-negative autoimmune pancreatitis	Journal of Gastroenterology	46	108-116	2011



Sugumar A, Levy MJ, <u>Kamisawa T</u> , Webster JM, Kim MH, Ender s F, Amin Z, Baron TH, Chapman MH, Church NI, Clain JE, Egawa N, Johnson GJ, <u>Okazaki K</u> , Pearson PK, Pereira SP, Peterson BT, Read S, Sah RP, Sandanayake N S, Takahashi N, Topazian MD, Uchida K, Vege SS, Chari ST	Endoscopic retrograde pancreatography criteria to diagnose autoimmune pancreatitis: an international multicenter study	Gut		impress	2011
神澤輝実、宅間健介、安食 元、江川直人、倉田昌直、本田五郎、鶴田耕二	自己免疫性膵炎の膵外病変の推移	肝胆膵	60	93-96	2010
神澤輝実、宅間健介、安食 元、江川直人、藤原純子、小泉浩一、佐々木常雄	III. 自己免疫性膵炎 5. 膵外病変とIgG4関連硬化性疾患	日本内科学会雑誌	99	97-101	2010
神澤輝実、大林民典	IgG4関連硬化性疾患	宝函	30	40-42	2010
神澤輝実、宅間健介、安食 元、江川直人、瀬戸口京吾	IgG4関連硬化性疾患	リウマチ科	43	210-215	2010
宅間健介、神澤輝実、田畑拓久、安食 元、江川直人	自己免疫性膵炎の膵外病変の検討 - 診断時の年齢別検討を中心に -	日本高齢消化器病学会誌	12	88-91	2010
安食 元、神澤輝実、宅間健介、来間佐和子、桑田 剛、江川直人、小泉浩一	潰瘍性大腸炎を合併した若年発症自己免疫性膵炎の1例	Progress of Digestive Endoscopy	76	132-133	2010
神澤輝実、宅間健介、田畑拓久、江川直人、鶴田耕二	自己免疫性膵炎の膵外病変 (胆管病変を除く)	臨床消化器内科	25	1263-1267	2010
神澤輝実、宅間健介、田畑拓久、稲葉良彦、江川直人	硬化性胆管炎の鑑別診断	臨床消化器内科	25	1565-1571	2010
神澤輝実、宅間健介、田畑拓久、稲葉良彦、江川直人	自己免疫性膵炎 - 現状と問題点	臨床と研究	87	40-43	2010
Uto H, Kanmura S, Takami Y, <u>Tsubouchi H</u>	Clinical proteomics for liver disease: a promising approach for discovery of novel biomarkers.	Proteome Sci	8	70	2010

Kanmura S, Uto H, Sato Y, Kumagai K, Sasaki F, Moriuchi A, Oketani M, Ido A, Nagata K, Hayashi K, Stuver SO, <u>Tsubouchi H</u>	The complement component C3a fragment is a potential biomarker for hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma.	J Gastroenterol	45	459-467	2010
上村修司、宇都浩文、 <u>寄山敏男</u> 、 <u>坪内博仁</u>	プロテオーム解析にもとづく IBD の診断	IBD Research	4	288-293	2010
Okazaki K, <u>Kawa S</u> , Kamisawa T, <u>Shimosegawa T</u> , Tanaka M	Japanese consensus guide lines for management of autoimmune pancreatitis: I. Concept and diagnosis of autoimmune pancreatitis.	J Gastroenterol.	45	249-65	2010
<u>Kawa S</u> , Okazaki K, <u>Kamisawa T</u> , <u>Shimosegawa T</u> , Tanaka M	Japanese consensus guide lines for management of autoimmune pancreatitis: II. Extrapancreatic lesions, differential diagnosis.	J Gastroenterol.	45	355-69	2010
<u>Kamisawa T</u> , <u>Okazaki K</u> , <u>Kawa S</u> , <u>Shimosegawa T</u> , Tanaka M	Japanese consensus guide lines for management of autoimmune pancreatitis: III. Treatment and prognosis of AIP.	J Gastroenterol.	45	471-7	2010
Uehara T, Hamano H, <u>Kawa S</u> , Sano K, Ok i K, Kobayashi Y, Nagaya T, Akamatsu T, Kurozumi M, Fujinaga Y, Tanaka E, Honda T, Ota H.	Chronic gastritis in the setting of autoimmune pancreatitis.	Am J Surg Pathol.	34	1241-9	2010
Ito T, Kitahara K, Umemura T, Ota M, Shimozuru Y, <u>Kawa S</u> , Bahram S.	A Novel heterophilic antibody interaction involves IgG4,	Scand J Immunol	71	109-14	2010
Umemura T, Zen Y, Hamano H, Joshita S, Ichijo T, Yoshizawa K, Kiyosawa K, Ota M, <u>Kawa S</u> , Nakanuma Y, Tanaka E.	Clinical significance of immunoglobulin G4-associated autoimmune hepatitis.	J Gastroenterol.		Sep 23. [Epub ahead of print]	2010
Fujinaga Y, Kadoya M, Kawa S, Hamano H, Ueda K, Momose M, Kawakami S, Yamazaki S, Hatta T, Sugiyama Y.	Characteristic findings in images of extra-pancreatic lesions associated with autoimmune pancreatitis.	Eur J Radiol	76	228-38	2010
川 茂幸, 浜野英明, 上原剛	自己免疫性膵炎 病因と病態(解説/特集)	日本内科学会雑誌	99	76-81	2010

浜野英明, 新倉則和, 高山真理, 尾崎弥生, 児玉亮, 張淑美, 丸山雅史, 伊藤哲也, 田中榮司, 川 茂幸	再燃関連因子はどこまで明らかになったか IgG、IgG4 の治療前後および再燃時の変化・関連性	肝・胆・膵	60	49-55	2010
藤永康成, 杉山由紀子, 川上聡, 百瀬充浩, 上田和彦, 角谷眞澄, 浜野英明, 川 茂幸	自己免疫性膵炎の画像診断	臨床画像	26	540-551	2010
川 茂幸, 浜野英明, 新倉則和	【内科疾患の診断基準 病型分類・重症度】 肝胆膵 自己免疫性膵炎	内科	105	1015-1018	2010
川 茂幸, 浜野英明, 伊藤哲也, 尾崎弥生, 新倉則和	【自己免疫性膵炎】 血液検査	臨床消化器内科	25	1233-1240	2010
川 茂幸, 宮脇治男, 守田由香, 新井次郎	IgG4 の臨床的有用性と測定試薬の基本性能	医学と薬学	64	95-104	2010
亀子光明, 北村弘文, 川 茂幸, 浜野英明, 新井次郎	免疫グロブリン検査を見直す ネフロメトリー法による IgG4 測定法の基礎的検討と臨床的意義	臨床病理	58	393-396	2010
川 茂幸, 浜野英明, 伊藤哲也, 尾崎弥生, 新倉則和	自己免疫 IgG4 関連疾患の検査	検査と技術	38	828-831	2010
Chari ST, Kloepfel G, Zhang L, Notohara K, Lerch MM, Shimosegawa T Autoimmune Pancreatitis International Cooperative Study Group (APICS)	Histopathologic and clinical subtypes of autoimmune pancreatitis: the Honolulu consensus document.	Pancreas	39	549-54	2010
Kamisawa T, Okazaki K, Kawa S, Shimosegawa T, Tanaka M; Research Committee for Intractable Pancreatic Disease and Japan Pancreas Society.	Japanese consensus guidelines for management of autoimmune pancreatitis: III. Treatment and prognosis of AIP.	J Gastroenterol	45	471-7	2010
Kawa S, Okazaki K, Kamisawa T, Shimosegawa T, Tanaka M; Working members of Research Committee for Intractable Pancreatic Disease and Japan Pancreas Society.	Japanese consensus guidelines for management of autoimmune pancreatitis: II. Extrapancreatic lesions, differential diagnosis.	J Gastroenterol	45	355-69.	2010

Okazaki K, Kawa S, Kamisawa T, Shimosegawa T, Tanaka M; Research Committee for Intractable Pancreatic Disease and Japan Pancreas Society.	Japanese consensus guidelines for management of autoimmune pancreatitis: I. Concept and diagnosis of autoimmune pancreatitis.	J Gastroenterol	45	249-65	2010
下瀬川徹	自己免疫性膵炎治療の概況.	肝胆膵	60	9-14	2010
Chung H, Watanabe T, Kudo M, Maenishi O, Wakatsuki Y, Chiba T.	Identification and characterization of IgG4-associated autoimmune hepatitis.	Liver International.	30	222-231	2010
Akitake R, Watanabe T, Zaima C, Uza N, Ida H, Tada S, Nishida N, Chiba T.	Possible involvement of T helper type 2 responses to Toll-like receptor ligands in IgG4-related sclerosing disease.	GUT.	59	542-545	2010
Chiba T.	Are immunoglobulin G4-positive multiorgan lymphoproliferative syndrome and autoimmune pancreatitis different manifestations of a common clinicopathologic entity? (Selected Summary).	Gastroenterology	138	781-784	2010
Tsuji Y, Koizumi K, Isoda H, Ueno K, Tada S, Chiba T.	The radiological exposure of pancreatic perfusion CT.	Pancreas	39	541	2010
Tsuji Y, Hamaguchi K, Watanabe Y, Okumura A, Isoda H, Yamamoto N, Kikuchi O, Yamamoto H, Matsuda K, Ueno K, Tada S, Togashi K, Yamamoto H, Chiba T.	Perfusion CT is superior to angiography in predicting pancreatic necrosis in patients with severe acute pancreatitis.	J Gastroenterol.	45	1155-1162	2010
Fukuhara M, Watanabe T, Ueo T, Ida H, Kodama Y, Chiba T.	Enhanced cytokine responses to Toll-like and NOD-like receptor ligands in primary biliary cirrhosis-CREST overlap syndrome.	Rheumatology	49	1602-1604	2010