

- 4) IgG4関連全身硬化性疾患におけるステロイド治療抵抗例の検討 (研究協力者：乾 和郎)  
 ○乾 和郎、芳野純治、三好広尚、山本智支、松浦弘尚、鳥井淑敬  
 (藤田保健衛生大学坂文種報徳會病院消化器内科)
- 5) 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 (研究協力者：洪 繁)  
 ○洪 繁 (名古屋大学医学部附属病院消化器内科)
- 6) IgG4関連全身硬化性疾患における膵・膵外病変数と血中IgG4値との関連について  
 (研究協力者：伊藤鉄英)  
 ○伊藤鉄英、五十嵐久人 (九州大学病院 肝臓・膵臓・胆道内科)
- 7) IgG4 関連硬化性疾患の臨床像の検討 (研究協力者：西野隆義)  
 ○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)
- 8) IgG4関連全身硬化性疾患の病態と推移-自験例とモデルマウスからの検討(研究協力者:吉田 仁)  
 ○吉田 仁、佐藤悦基、田中滋城、岩田朋之、野本朋宏、山崎貴久、湯川明浩、本間 直、  
 北村勝哉、今村綱男、池上覚俊、井廻道夫  
 (昭和大学医学部内科学講座消化器内科学部門、東京有明医療大学保険医療学部)

### 【その他の臓器 (消化管、内分泌、呼吸器) 病変からみた IgG4 関連疾患】

(14 : 29~14 : 53)

#### プロジェクト3 IgG4関連疾患における臓器相関関連因子に関する研究

(プロジェクトリーダー：日比紀文)

- 1) 潰瘍性大腸炎の免疫学的検討 (研究分担者：日比紀文)  
 日比紀文、○松岡克善、佐伯恵太、高山哲朗、米野、和明、金井隆典  
 (慶應義塾大学医学部消化器内科)
- 2) IgG4 関連疾患における内分泌障害について (研究協力者：島津 章)  
 ○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)

### 3) IgG4関連間質性肺炎についての検討

三嶋理晃、半田知宏、○谷澤公伸、渡辺創、相原顕作、長井苑子、陳和夫、三森経世、久保武、田口善夫、野間 惠之、小橋 陽一郎

(京都大学医学部附属病院呼吸器内科、リハビリテーション部、京都健康管理研究会中央診療所、京都大学大学院医学研究科呼吸管理睡眠制御学、同 医学部附属病院 免疫・膠原病内科、放射線部、天理よろづ相談所病院)

コーヒーブレイク (14 : 53~15 : 15)

### 【唾液腺・涙腺病変からみた IgG4 関連疾患】

(15 : 15~15 : 31)

### プロジェクト2 Mikulicz病・IgG4関連疾患の免疫学的解析

(プロジェクトリーダー：梅原久範)

#### 1) ミクリッツ病/IgG4 関連疾患の病態形成とサイトカイン・ケモカインとの関連

(研究協力者：中村 誠司)

中村誠司、○森山雅文 (九州大学大学院歯学研究院口腔顎顔面病態学講座)

#### 2) 「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班」からの報告

(研究分担者：梅原久範)

○梅原久範 (金沢医科大学血液免疫制御学)

### 【病因病態解明のための遺伝子、免疫学的解析】

(15 : 31~15 : 39)

### プロジェクト4 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：木梨達雄)

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)

木梨達雄、○植田祥啓、富山尚、安田鐘樹 (関西医科大学分子遺伝学講座)

(15 : 39~15 : 47)

### プロジェクト5 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：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 (研究分担者：川 茂幸)

○ 川 茂幸、大田正穂、伊藤哲也、浜野英明、目黒 明、猪子英俊

(信州大学健康安全センター、法医学教室、消化器内科学教室、医療情報部、東海大学医学部  
分子生命科学教室)

(15 : 47~15 : 55)

### プロジェクト6 ゲノム解析の手法を用いた疾患関連遺伝子の探索

(プロジェクトリーダー：松田文彦)

「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」に関わる現在の進捗状況

岡崎和一、○内田一茂 (研究班事務局)

(15 : 55~16 : 03)

### プロジェクト7 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探索 (研究分担者：坪内博仁)

坪内博仁、○嵯山敏男、宇都浩文、前田拓郎、高見陽一郎、岩下祐司、船川慶太、井戸章雄

(鹿児島大学医歯学総合研究科健康科学専攻 消化器疾患生活習慣病学)

(16 : 03~16 : 11)

### プロジェクト8 IgG4における自然免疫系と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)

自然免疫シグナルによる IgG4 産生の分子機序 (研究分担者：千葉 勉)

千葉 勉、○渡邊智裕 (京都大学消化器内科学講座)

(16 : 11～16 : 27)

プロジェクト9 IgG4関連疾患における標的抗原と免疫制御に関する研究

(プロジェクトリーダー：岡崎和一)

1) 全身諸臓器にみられる IgG4 関連疾患と CD163 陽性マクロファージの関連

(研究協力者：能登原憲司)

○能登原憲司 (倉敷中央病院病理検査科)

2) 自己免疫性膵炎における LPSP と IDCP の免疫学的相違

(研究分担者：岡崎和一)

岡崎和一、○内田一茂、楠田武生、福井由理、吉田勝紀、坂口雄沢、福井奏朗、西尾彰功

(関西医科大学内科学第三講座)

(16 : 27～16 : 50)

総合討論

線維硬化性疾患としての「IgG4関連全身疾患の概念と診断基準試案」の作成

事務局連絡

閉会の挨拶

(17 : 00 終了予定)

平成 22 年度第 1 回総会出席者名簿

平成 22 年 8 月 3 日 (火)

参加者 45 名 (敬称略)

班 長	岡崎 和一	関西医科大学内科学第三講座
分担研究者	梅原 久範	金沢医科大学血液免疫制御学
	神澤 輝実	都立駒込病院 消化器内科
	川 茂幸	信州大学総合健康安全センター
	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
	坪内 博仁	鹿児島大学大学院医歯学総合研究科
	千葉 勉	京都大学大学院医学研究科消化器内科学講座
	日比 紀文	慶應義塾大学医学部消化器内科
研究協力者	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
	伊藤 鉄英	九州大学病院 肝臓・膵臓・胆道内科
	乾 和郎	藤田保健衛生大学坂文種報徳會病院消化器内科
	大原 弘隆	名古屋市立大学大学院医学研究科
	洪 繁	名古屋大学医学部附属病院消化器内科
	島津 章	国立病院機構京都医療センター
	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
	能登原 憲司	倉敷中央病院 病理検査科
	平野 賢二	東京大学医学部附属病院 消化器内科
	吉田 仁	昭和大学医学部内科学講座消化器内科学部門
参加協力者	森山 雅文	田中 昭彦 前原 隆 九州大学顎顔面口腔外科
	五十嵐 久人	九州大学病院病態制御内科学
	渡邊 智裕	辻 善久 塩川 雅広 京都大学消化器内科
	谷澤 公伸	京都大学呼吸器内科
	佐伯 恵太	慶應義塾大学
	菅野 敦	東北大学大学院医学系研究科
	宮部 勝之	名古屋市立大学
	寄山 敏男	鹿児島大学消化器内科
	三好 宏高	山本 智文 鳥井 淑敬 藤田保健衛生大学
	中山 新士	岸本 真房 栗島 亜希子 中島 淳 楠田 武生
	山科 雅央 福井 由理 植田 祥啓 安田 鐘樹 富山 尚	
	福井 寿朗 西尾 彰功 関西医科大学	
事務局	内田 一茂	長谷川 也真 関西医科大学内科学第三講座 (消化器肝臓内科)

I. 研究代表者挨拶・研究の進め方 主任研究者：岡崎和一

厚生労働科学研究 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について。

厚生労働省難治性疾患克服研究事業には臨床調査研究 (38 疾患)、横断的基盤研究 (63)、重点研究 (14)、奨励研究 (177) がある。本研究の目的は全国アンケート 2 次調査による IgG4 関連全身疾患の実態調査、臨床・病理、免疫、遺伝子解析、プロテオソーム解析の 4 基本プロジェクト研究による病態の解明と疾患概念の確立、診断基準案の作成にての新規診断法の提言、病態にもとづく新規治療法の提言、quality journal への発表である。この研究班は領域横断的基礎・臨床研究 21 名の分担研究・研究協力者で構成され、既存の他研究班である難治性痒疹疾患調査研究班 (下瀬川班) と IgG4-MOLPS 研究班 (梅原班) と連携して研究を進める。平成 21 年度における成果として、全国調査で推定年間受領者数は約 8000 人ということが明らかになり、研究代表者施設で倫理委員会・UMIN 登録は 32 例であった。また、27 編英文論文を発表し、疾患概念と診断法 (診断基準案) の提言を行った。本研究への評価では学術的評価 (5 点満点) 3.92 点 (平均 3.43 点)、行政的評価 (5 点満点)、4.00 点 (平均 3.40 点)、総合的評価 (5 点満点) 3.33 点 (平均 3.28 点)、合計点 (15 点満点) 11.25 点 (平均 10.16 点) と高い評価を受けている。評価委員会からのコメントとして専門的・学術的観点からの評価では『①本研究は IgG4 関連疾患を臓器という臓器に特化して、自己免疫性痒疹という観点から研究を進めようという点でユニークである。②他の IgG4 に関する研究内容の重複が問題となる。本来であれば、複数課題を 1 つの申請課題として十分な研究費をつけて行うような配慮が望ましい。』とされた。また、行政的観点からの評価では『IgG4 関連疾患として、『研究を包括的に行うことで、より効率的かつレベルの高い研究の遂行が可能となるであろう。』とされた。総合コメントでは『診断作成も行われており、基礎研究の計画もあり、新規治療や病因解明も進行すると考えられる。IgG4 関連疾患研究班が 3 つあり、それぞれの研究内容と組織が重複していることは問題であり、オールジャパンの研究体制を構築すべきである。3 つの研究班で連携について検討し、事務局に報告すること。』とされた。

全身硬化性疾患は 1967 年、Comings らにより『Familial multifocal fibrosclerosis. Findings suggesting that retroperitoneal fibrosis, mediastinal fibrosis, sclerosing cholangitis, Riedel's thyroiditis, and pseudotumor of the orbit may be different manifestations of a single disease.』が報告され、1998 年には Dehner らにより『Idiopathic fibrosclerotic disorders and other inflammatory pseudotumors.』が報告された。また、2006 年には神澤らが『Autoimmune pancreatitis: proposal of IgG4-related sclerosing disease.』を報告した。IgG4 関連全身硬化性疾患はリンパ球と IgG4 陽性形質細胞の著しい浸潤を伴う線維化により同時性あるいは異時性に全身各臓器の腫大・結節・肥厚性病変などを認める原因不明の疾患で、罹患臓器としては中枢神経系、涙腺・唾液腺、甲状腺、肺、胆管、胃、膵臓、肝臓、腎臓、前立腺、後腹膜腔、ほかである。合併頻度は同一病因・臓器差であるのか、別病因・類似反応であるのかは不明である。多巣性線維硬化症 (multifocal fibrosclerosis: Comings DE et al. Ann Intern Med. 1967;66: 884-892) との異同は不明であるが、本症の可能性がある。2006 年、yamamoto らは Systemic IgG4-related plasmacytic syndrome (SIPS) を 2008 年には Masaki らが IgG4-positive multi-organ lymphoproliferative syndrome (IgG4-MOLPS) として報告している。岡崎班、梅原班で疾患名称の統一を図り、IgG4 関連疾患 (IgG4-related disease) とすることで合意した。消化器領域における IgG4 関連疾患では痒疹病変 (自己免疫性痒疹 type1)、胆道病変 (硬化性胆管炎、硬化性胆嚢炎)、肝偽腫瘍はコンセンサスを得られているが、肝細胞病変 (自己免疫

性肝炎)、消化管病変(胃炎、十二指腸乳頭炎 診断に有用)、大腸炎、ポリープなどはコンセンサスが得られていない。臨床症状は各臓器で異なり、多くはステロイドが有効である。

今回のプロジェクト研究以下の通りで疾患概念・診断法の確立と新規治療法の提言を目指す。

【IgG4 関連全身疾患の実態把握】 (プロジェクトリーダー:岡崎和一)

【肝胆膵病変からみた IgG4 関連疾患】

P1 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)

【唾液腺・涙腺病変からみた IgG4 関連疾患】

P2 Mikulicz 病・IgG4 関連疾患の免疫学的解析 (プロジェクトリーダー:梅原久範)

【その他の臓器(消化管、内分泌)病変からみた IgG4 関連疾患】

P3 IgG4 関連疾患における臓器相関関連因子に関する研究 (プロジェクトリーダー:日比紀文)

【病因病態解明のための遺伝子、免疫学的解析】

P4 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:木梨達雄)

P5 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:川 茂幸)

P6 ゲノム解析の手法を用いた疾患関連遺伝子の探索 (プロジェクトリーダー:松田文彦)

P7 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)

P8 IgG4 における自然免疫系と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)

P9 IgG4 関連疾患における標的抗原と免疫制御に関する研究 (プロジェクトリーダー:岡崎和一)

共同プロジェクトとして実態アンケート調査・倫理委員会/症例登録を行い、各プロジェクト研究による病態解析を行い、日本オリジナルの疾患概念の確立と診断基準案作成、新規診断法/治療法・疾患予防法の開発の提言を目指す。本研究班の展望は疾患の実態と病態解明に基づく概念・診断法の確立と関連研究班・学会との連携と概念の異同の検証と

予防法の確立を通じて国民の健康福祉・医療経済に貢献することである。

## II. 共同プロジェクト

1) IgG4 関連疾患疾患についての前向き臨床研究 岡崎和一、○内田一茂 (研究班事務局)

遺伝子検索をされる検体については必ず2次調査票未提出の施設は提出して欲しいこと。2次調査票の記入方法について事務局より報告した。

2) IgG4 関連疾患疾患についての全国調査 岡崎和一、○内田一茂 (研究班事務局)

本年度は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 関連疾患の実態につき全国調査を予定していることを事務局より連絡した。

## III. プロジェクト研究

【肝胆膵病変からみた IgG4 関連疾患】

プロジェクト1 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)

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 (研究分担者: 神澤輝実)

○神澤輝実、宅間健介、田畑拓久、稲葉良彦、江川直人 (都立駒込病院 内科)

自己免疫性膵炎患者に合併した膵臓癌は 11 例の報告がある。K-ras Codon 12 点突然変異は、膵臓癌では 95%–100%、慢性膵炎では 30%–40%に認める。

K-ras 遺伝子変異の分析は、PCR-ELMA 法にて顕微解剖で行った。検体は、8 例の自己免疫性膵炎患者と 10 例の慢性膵炎患者の膵切除標本か生検標本、9 例の自己免疫性膵炎患者の総胆管切除標本、9 例の自己免疫性膵炎患者の胆嚢切除標本、3 例の自己免疫性膵炎患者の純粋膵液で行った。

K-ras 遺伝子変異は、膵管上皮では(3+)GAT が 8/8 例(100%)に認め、膵液では(3+) GAT が 1/3 例、(2+) GAT が 1/3 例、(1+) GAT が 1/3 例に認めた。総胆管上皮の K-ras 遺伝子変異は、(3+)が 5/8 例(63%) [GAT3 例、TGT1 例、GCT/TGT1 例]、(1+)が 1/8 例 [TGT1 例]、(+/-)が 2/8 例 [GCT 2 例] に認めた。胆嚢粘膜の K-ras 遺伝子変異では、(3+)が 3/7 例(43%) [GTT1 例、TGT1 例、GCT1 例]、(2+)が 1/7 例 [GAT1 例]、(+/-)が 3/7 例 [GAT2 例、TGT1 例] に認めた。

自己免疫性膵炎患者の膵管上皮 (100%)、膵液 (67%)、総胆管上皮 (63%)、胆嚢粘膜 (57%) に高度の K-ras 遺伝子変異が認められた。その発生機序、臨床的意義に関しては、今後の検討課題である。

2) EUS-FNA による自己免疫性膵炎の診断能の検討 (研究分担者: 下瀬川 徹)

下瀬川 徹、○菅野 敦 (東北大学大学院消化器病態学)

【背景】

- 自己免疫性膵炎 (AIP) の診断における組織診の重要性はさらに増している。しかし、組織の対象は切除標本か core biopsy によるものとされており、診療に反映させることは難しい。
- 近年、EUS-FNA の普及はめざましく、膵疾患の診断において不可欠な modality となりつつある。しかし、実際用いる針は 22G 針と細いため、AIP の診断には適さないとされている。

【目的】

- 22G 針を用いた EUS-FNA による AIP 診断能を検討すること。

検討項目 1 : AIP と膵癌の鑑別

【対象】 2008 年 1 月から 2010 年 4 月まで施行した EUS-FNA 150 例 (膵癌 92 例 AIP 17 例) を対象とした。

【方法】 (1) 膵癌の診断能

細胞診における悪性を Class IV 以上、組織診における悪性を腺癌と診断できたものと定義し、EUS-FNA での膵癌の正診率を検討した。良性の対象を AIP とした。

(2) 偶発症の発生率

【結果】 膵癌 (n=92) では陽性例は 88 例、陰性例は 4 例であった。AIP (n=17) では陽性例 0 例、陰性例 17 例で有意さを認めた。(Sensitivity 96% Specificity 100% Accuracy 96%)

偶発症は腹痛 1 例 腹腔内出血 1 例 2/150 (1.3%) であった。

【小括 1】

- EUS-FNA による膵癌と AIP の診断は、感度 96% 特異度 100% 正診率 96% で可能であった。
- EUS-FNA は安全に施行可能であった。

検討項目 2 : LPSP と IDCP の鑑別

【背景】 Mayo clinic の Group は組織学的診断を元に LPSP を type1、IDCP を type2 と分類したが、これらを



臨床的に鑑別することは難しい。

【目的】 22G 針を用いた EUS-FNA による LPSP と IDCP の鑑別診断の可能性について検討すること。

【対象】 Asian Criteria を満たし 22G 針を用いて組織を採取した AIP 17 例。

膵外病変で潰瘍性大腸炎を認める 3 例を臨床的 IDCP と定義し、その他 14 例を臨床的 LPSP と定義した。

【方法】

(1) EUS-FNA にて採取した組織標本

(a) 組織の採取状況 (b) IgG4 陽性形質細胞数 (c) CD38 陽性形質細胞数 (d) storiform fibrosis の程度 (e) 閉塞性静脈炎の程度 (f) GEL の程度を Grade A B C に分類した。

(2) 臨床的 LPSP と IDCP に分け (b) IgG4 陽性形質細胞数 (c) CD38 陽性形質細胞数 (d) storiform fibrosis の程度を Fisher 's exact test にて比較検討をした。

(3) 血清 IgG4 値の高低と (I) 臨床的 LPSP と IDCP の関連 (II) 組織上の IgG4 陽性形質細胞の有無との関連を Fisher 's exact test にて検討した。

【結果】

3) EUS-FNA にて採取した組織標本

組織採取状況 : Grade A 13 例、Grade B 4 例、Grade C 0 例

IgG4 陽性形質細胞 : Grade A 8 例、Grade B 2 例、Grade C 7 例

CD38 陽性形質細胞 : Grade A 14 例、Grade B 0 例、Grade C 3 例

Storiform fibrosis : Grade A 6 例、Grade B 7 例、Grade C 3 例

閉塞性静脈炎と GEL はいずれも認めなかった。

(2) 臨床的 LPSP と IDCP の比較

IgG4 陽性形質細胞 : LPSP では Grade A は 8 例、Grade B, C は 6 例。IDCP では Grade A は 0 例、Grade B, C は 3 例で有意差なし。

CD38 陽性形質細胞 : LPSP では Grade A は 13 例、Grade B, C は 1 例。IDCP では Grade A は 1 例、Grade B, C は 2 例で有意差なし。

Storiform fibrosis : LPSP では Grade A は 6 例、Grade B, C は 8 例。IDCP では Grade A は 0 例、Grade B, C は 3 例で有意差なし。

(3) -(I) IgG4 値の高低と臨床的 LPSP と IDCP の比較

LPSP では IgG4  $\geq$  135mg/dl は 8 例、IgG4 < 135mg/dl は 6 例で、IDCP では IgG4  $\geq$  135mg/dl は 0 例、IgG4 < 135mg/dl は 3 例で有意差なし。

組織 IgG4 陽性形質細胞 : IgG4  $\geq$  135mg/dl では陽性例 8 例、陰性例 2 例、IgG4 < 135mg/dl では陽性例 2 例、陰性例 7 例で有意差なし。

LPSP: IgG4 陽性例では免疫組織学的に CD38(+) IgG4(+), LPSP: IgG4 陰性例では免疫組織学的に CD38(+) IgG4(-)、IDCP 例では免疫組織学的に CD38(-) IgG4(-)を示した。

【まとめ】

- EUS-FNA による組織診は、高い正診率をもって AIP と膵癌の鑑別することが可能であった。
- 22G 針で採取した組織による LPSP と IDCP の鑑別診断は、IgG4 陽性形質細胞、storiform fibrosis、閉塞性静脈炎、GEL の各項目からは困難であった。
- CD38 陽性形質細胞の有無のみでみた場合、LPSP と IDCP の鑑別できる可能性が示唆された。血清 IgG4 値と組織上における IgG4 陽性形質細胞は相関する可能性が示された。

3) 自己免疫性膵炎の長期予後、とくにステロイド治療前後における合併糖尿病、耐糖能の推移に関する検討 (研究協力者: 平野賢二)

○平野賢二 (東京大学大学院医学系研究科消化器内科学)

研究背景として、ステロイドにより AIP に合併する DM が改善する例があると報告されている (25-64%)。一方、AIP 発症以前の DM はステロイドでむしろ悪化する場合が多いことが報告されている (75%)。しかしながら、これまでの論文では DM の改善・不変・悪化の判定基準が明示されておらず、HbA1c の推移で何となく判定されている印象がある。実際、DM の悪化、改善を判定するコンセンサスのある基準は存在しない。

目的: ①恣意的でも一定の基準を明示したうえで、AIP 合併 DM の長期予後を改善、不変、悪化を判定する。②単に HbA1c の推移ではなく、HOMA-β、HOMA-R の推移を検討し、長期経過観察例の DM がインスリンの分泌能低下によるのかステロイド剤などによるインスリン抵抗性が絡んでいるかを検討する。③治療開始時のグルカゴン負荷試験の結果で耐糖能の予後が推測できないかを検討する。

方法①: AIP 合併 DM の長期予後について、治療前および直近の HbA1c、インスリン使用状況に基づき耐糖能の長期予後を分類する。「判定基準」は、HbA1c(正常: 4.4~5.8%)の異常化、0.6%以上の上昇、ないし経過中のインスリン導入を『悪化』、インスリンを導入することなく、HbA1c の正常化ないし 0.6%以上の低下。インスリン導入例においては離脱し、かつ HbA1c 7.5%以下を『改善』、上記以外を『不変』とする。対象は、ステロイド治療開始後 1 年以上が経過した症例である。

結果、インスリン不使用 30 例の検討で耐糖能は、改善 4 例 (13%)、悪化 7 例 (23%)、不変 19 例 (64%) と長期での改善例は意外と少なかった。

方法②: HOMA-β、HOMA-R の検討について、ステロイド治療前後でインスリン、OHA(oral hypoglycemic agent)の使用がない患者を対象とした。BS200 以上の症例は除外。治療前、および直近(1 年以上の経過観察後)の HOMA-β、HOMA-R の推移を検討した。

結果、治療前と直近の値が判明している 11 例で検討(HbA1c 判定では改善 1 例、悪化 1 例、不変 9 例)した。HOMA-β (正常 40%以上) では、正常 5、低下 6→正常 6、低下 5 で、平均値 40%→50% (p=0.29)であった。HOMA-R (正常 1.6 以下) では、正常 8、低下 3→正常 7、低下 4 で、平均値 1.44→1.85 (p=0.45)であった。11 症例の中で、1 症例ではインスリン抵抗性が糖尿病改善の妨げに、また 1 症例ではインスリン分泌能低下が糖尿病発症に寄与しているような傾向であった。HOMA-β、HOMA-R の測定は AIP 合併 DM 個々の症例の病態把握には有効である可能性がある。

方法③: グルカゴン負荷試験による耐糖能の予後の予測の検討について、治療前のグルカゴン負荷試験の結果(主に ΔCPR:0 分と 6 分値の CPR の差)により 短期効果(4 週後の ΔCPR の改善度)、長期効果(インスリン非使用か依存か) が予測可能か検討(ΔCPR 4 以上が正常、1.5 以下で著しいインスリン分泌低下あり)した。

結果、治療前後でグルカゴン負荷試験が行われた 18 人で検討(短期予測)した。治療後 ΔCPR ≤ 1.5ng/ml は 9 人おり、全例 Pre の ΔCPR は 1 未満。治療後 ΔCPR > 1.5ng/ml は 9 人おり、8 例で Pre の ΔCPR は 1 以上であった。Pre の ΔCPR が 1 以上あれば、インスリンの分泌が「著しい低下」でないレベルまで回復することが期待できるとかんがえられた。また、治療前 ΔCPR と長期(>1 年)経過観察後のインスリン使用状況 を検討した。治療前 ΔCPR 0.5 以下では、ステロイド治療後もインスリン使用は不可避であった。治療前 ΔCPR が 1.1 を超えていれば、長期的にもインスリン使用は回避可能であった。内分泌機能が保たれているうちにステロイド治療を行うべきであると考えられた。

4) IgG4関連全身硬化性疾患におけるステロイド治療抵抗例の検討 (研究協力者: 乾 和郎)

○乾 和郎、芳野純治、三好広尚、山本智支、松浦弘尚、鳥井淑敬

(藤田保健衛生大学坂文種報徳會病院消化器内科)

研究背景と目的: 自己免疫性膵炎(以下 AIP)に対する治療として ステロイド治療が推奨されているが、

ステロイド治療による合併症が存在することと再燃(再発)といった問題があり、維持療法の適切な方法については、まだ確立してない。ステロイド治療中に発生した合併症を検討すると共に、経過中に再燃あるいは他臓器に硬化性疾患を発症した症例についてステロイド治療との関連を検討した。

方法として、当院ならびに関連施設で経験した AIP 症例 20 例を検討した。その内訳は、発症時年齢:30~85 歳 (平均 65 歳)、性別:5.7:1 (男性 17 例、女性 3 例)、ステロイド投与:17 例、初発時に未投与:3 例 (いずれも切除例) で、内 2 例は再燃時に投与している。経過観察期間:8~144 カ月 (平均 50 カ月) であった。

結果、AIP20例の経過中、死亡例3例、糖尿病増悪3例、感染症2例、ITP1例などの合併症を認めた。硬化性胆管炎を6例に認めたが、いずれもステロイド未投与例か中止例であった。ステロイド維持療法中に、後腹膜線維症、Mikulicz病、肺線維症などの膵外病変が出現した。これらの症例では再燃時に膵腫大を認めなかった。経過中に再燃を7例に認めたが、ステロイド治療に関しては、維持療法10例中3例、中止10例中4例であった。

#### 5) 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 (研究協力者: 洪 繁)

○洪 繁 (名古屋大学医学部附属病院消化器内科)

研究目的: 自己免疫性膵炎に対するステロイド治療によって外分泌機能の変化と膵の組織所見を明らかにし、更にその分子機構を解明する。

方法: ①膵外分泌機能試験 (セクレチン試験) で検討した。膵液量、最高重炭酸塩濃度、総アミラーゼ分泌量の三項目で評価した。②治療前後の膵組織は、超音波内視鏡下に 19G trucut 針を用いた膵生検で採取し検討した。③抗 AQP1 抗体 (AQP11, Alpha diagnostics, TX)、抗 CFTR 抗体 (M3A7, Upstate, USA)、抗 CD133 抗体 (AC133, Miltenyi biotech, Germany)、抗 IgG4 抗体 (Zymed) による免疫組織学的検査で検討した。

結果、自己免疫性膵炎に対するステロイド療法は、炎症をおさえ、膵外分泌機能を回復する。特に導管細胞機能である重炭酸イオン輸送機能と腺房細胞機能である消化酵素 (アミラーゼ) 分泌機能の両方を回復する。CFTR クロライドチャネルの細胞質内誤局在は全ての慢性膵炎で観察されたことから、慢性膵炎の膵液アルカリ化機能不全の原因は、CFTR の局在異常であると考えられた。ステロイド治療後に膵再生が得られた部位の導管では CD133 が発現していたが、膵再生の得られなかった部位では CD133 の発現を認めないことから、膵の再生には CD133 陽性導管細胞が関係していることが示唆された。

#### 6) IgG4 関連全身硬化性疾患における膵・膵外病変数と血中 IgG4 値との関連について (研究協力者: 伊藤鉄英)

○伊藤鉄英、五十嵐久人 (九州大学病院 肝臓・膵臓・胆道内科)

##### 【背景】

自己免疫性膵炎は本邦から発信された疾患概念であり、その発症に自己免疫機序の関与が考えられている。本症は膵外病変も合併することが知られ、近年では IgG4 関連全身硬化性疾患の膵病変とも考えられている。IgG4 の持つ意義に関しては、診断のみならず疾患活動性の指標との考えもあるが不明な点も多い。

##### 【目的】

IgG4 関連全身硬化性疾患における膵病変や膵外病変数と血中 IgG4 値の関連を検討した。

##### 【対象・方法】

対象は本邦で診断基準が初めて設定された 2002 年以後に診断された、自己免疫性膵炎 47 名と膵病変のない IgG4 関連全身硬化性疾患 2 名の計 49 例。49 例のうち 1 名 (女性) は潰瘍性大腸炎合併の IDCP 症例で 23 歳と若年であった。上記 1 名を除いた 48 名にて、診断時の病変数と血中 IgG と IgG4 値を検討した。当科で経験した症例は病変が複数に及んだ例が多数で、殆どが自己免疫性膵炎症例であった。

##### 【結果】

診断時の血中 IgG 値は病変の数に応じて上昇傾向を示した。診断時の血中 IgG4 値は病変が四領域以上で有意に高値を示した。硬化性唾液腺炎を有した症例では全例診断時に複数の病変を有しており、血中 IgG4 値は有意に高値を示した。

### 【結語】

血中 IgG4 値は IgG4 関連全身硬化性疾患において、診断のみならず炎症の及んだ領域数を反映している可能性があるが、今後の更なる検討が必要である。

### 【質疑応答】

Q 膵外病変の有無、disease activity は IgG4 よりむしろ、IgG で相関があるのでは？

A そういう傾向がみられなくもない。今後、検討が必要。

### 7) IgG4 関連硬化性疾患の臨床像の検討 (研究協力者：西野隆義)

○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)

#### 【背景】

IgG4 関連全身硬化性疾患は 2003 年 Kamisawa らにより提唱され、全身諸臓器に CD4 ないし CD8 陽性 T リンパ球と IgG4 陽性形質細胞の密な浸潤を呈する全身性疾患である。膵のみならず、多彩な膵外病変を有する全身性疾患であると考えられている。

しかし、罹患病変領域による臨床像の相違については不明な点が少なくない。今回、病変分布、血清 IgG4 および組織中の IgG4 陽性細胞の意義、治療効果について自験例について臨床的に検討した

#### 【対象】

1987 年 1 月～2008 年 10 月までに、経験した IgG4 関連全身硬化性疾患 45 例 (M:F=29:16、平均年齢 65 歳)

AIP: Japan criteria 2006 診断基準合致 40 例

IgG4 関連全身硬化性疾患の定義

1. 組織学的に IgG4 陽性形質細胞 10 個/HPF 以上が、肝・胆道・膵・口唇・顎下腺・縦隔・腎のいずれか 1 臓器以上で認められる。2. 血清 IgG4 135mg/dl 以上が認められる。

1 のみ 17 例、2 のみ 3 例 1+2 25 例。手術：12 例、経過観察：34 例 (うち PSL 治療 28 例)

#### 【結果】

1. 病変分布は肝胆膵 22 例、頭頸部型 11 例、胸部型 5 例、後腹膜型 2 例および全身型 5 例であった。
2. 血清 IgG4 値と病変領域数は 1 領域 (血清 IgG4=338±302, mean±SD, mg/dl)、2 領域 (581±463)、および 3 領域以上 (778±292) であり有意差 (p=0.037) を認めた。領域別では、頭頸部型、全身型で血清 IgG4 が高い傾向にあった。
3. 各症例における最も高値を示す組織中 IgG4 陽性細胞スコアと血清 IgG4 値との間には相関関係を認めた (spearman rank correlation p=0.002, r<sup>2</sup>=0.32)
4. PSL 治療により程度の差はあるが、全例、全病変で PSL による治療効果が認められた。
5. 長期経過では累積再燃率は頭頸部型で高い傾向であったが有意差はなかった。
6. 併存悪性疾患の頻度は、領域別で差はなかった。

### 8) IgG4 関連全身硬化性疾患の病態と推移-自験例とモデルマウスからの検討 (研究協力者：吉田 仁)

○吉田 仁、佐藤悦基、田中滋城、岩田朋之、野本朋宏、山崎貴久、湯川明浩、本間 直、北村勝哉、今村綱男、池上覚俊、井廻道夫

(昭和大学医学部内科学講座消化器内科学部門、東京有明医療大学保険医療学部)

【背景】自己免疫性膵炎 (AIP) の動物モデルである ALY マウスでは、膵炎のほか、唾液腺炎 (顎下腺炎)、肝内胆管炎が生じることが判明し、IgG4 関連全身硬化性疾患の病態研究に有用であると推定された。ALY マウスを自験例と比較し、IgG4 関連全身硬化性疾患の病態と推移を検討する。

#### 【方法】

ALY 雄性マウス: aly/aly (膵炎群) vs. aly/+ (control 群)

IgG4 関連全身性硬化性疾患の検討臓器：ALY マウスの脾、ALY マウスの顎下腺

#### 【結果】

脾では、CD4+T 細胞優位の炎症細胞浸潤がみられる。Th1 サイトカイン (CTK)：IFN- $\gamma$  or Th2 CTK：IL-4 により IgG4 関連疾患は誘発される (8-16 週齢)。Th2 CTK により IgG4 関連疾患は進展・増悪する (48 週齢)。ALY マウスにおける IgG4 関連全身性硬化性疾患の発症と病態-B 細胞系の検討に関する問題点としては、自験 IgG4 関連全身性硬化性疾患では、IgG4 が血中で高値を示し、脾に多数の IgG4 形質細胞がみられる。マウスやラットでは、IgG サブクラスに IgG4 がみられない。ALY マウスでは、血中 IgG が低値である。

#### 【質疑応答】

Q. マウスの IgG のサブクラスについて。

A 教科書的には IgG4 はない。

Q. ALY マウス=リンパ節がないマウスであり、抗原提示の場がないのでは。

A リンパ節以外。脾臓などでおこなわれていると思われる。

#### 【その他の臓器 (消化管、内分泌、呼吸器) 病変からみた IgG4 関連疾患】

#### プロジェクト3 IgG4関連疾患における臓器相関関連因子に関する研究

(プロジェクトリーダー：日比紀文)

##### 1) 潰瘍性大腸炎の免疫学的検討 (研究分担者：日比紀文)

日比紀文、○松岡克善、佐伯恵太、高山哲朗、米野、和明、金井隆典  
(慶應義塾大学医学部消化器内科)

潰瘍性大腸炎は大腸に限局する慢性の炎症性疾患です。内視鏡で見ると、正常腸管は血管が透けて見えますが、潰瘍性大腸炎では粘膜の浮腫・発赤のため血管は見え、粘膜が脱落し、潰瘍が形成されます。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10万人を超えています。しかし、その根本原因は未だ不明ですが、われわれは潰瘍性大腸炎は単一疾患でなく、その中には自己免疫によるもの、未知のウイルスによるもの、腸内細菌叢の異常によるものなどが、種々の原因による大腸炎が混在していると考えています。われわれは特に自己免疫性の機序によっておこる大腸炎を、潰瘍性大腸炎の中からひとつの疾患概念として選別できないかと試みています。

まず、自己免疫性疾患を合併した潰瘍性大腸炎は自己免疫の関与が大きいのではないかと考え、AIP 合併する大腸炎に注目しました。当院での AIP27 例中 11 例は便潜血反応が陰性で、下部消化管内視鏡は 7 例で施行しました。そのうち 1 例で大腸炎の合併が確認されました。すなわち、AIP18 例のうち少なくとも 1 例で潰瘍性大腸炎が合併していました。この症例は抗核抗体が陽性で、血清 IgG4 は正常でしたが、腸管局所では IgG4 陽性細胞を多数認めました。潰瘍性大腸炎は PSL に抵抗性で手術を余儀なくされています。このように AIP と潰瘍性大腸炎の合併例 1 例を認めましたが、当院のデータベースに登録されている 1200 例からすると極めて低い比率となります次に血清 IgG4 に注目してみました。UC 症例 32 例について血清 IgG4 を測定しましたところ、135mg/dl を超えたのは 32 例中 3 例、9.4%に過ぎませんでした。

そこで、腸管局所での IgG4 陽性細胞数について検討しました。クローン病と比較して、有意に多くの IgG4 陽性細胞を認めました。腸管 IgG4 陽性細胞数と、血清 IgG4 値に有意な相関はありませんでした。

IgG4 の免疫染色では、便宜的に IgG4 陽性細胞数 20 個で切ると、20 個以上の症例では 6 例中 4 例で IgG 高値や抗核抗体陽性を認めましたが、20 個以下の症例では、5 例中 1 例で IgG 高値を認めるのみで、IgG4 陽性細胞数の多い症例では血清免疫学的異常を認める頻度が高い傾向を認めました。

続いて、他の自己免疫疾患の診断基準を基に、免疫学的機序の強い潰瘍性大腸炎をスクリーニングしてみました。スライドには自己免疫性脾炎、自己免疫性肝炎の診断基準の抜粋を示します。両者が自己免疫性疾患

であるかどうかは議論の余地がありますが、免疫学的機序の関与の大きいと考えられる両疾患の診断基準には、共通して IgG 高値と抗核抗体陽性が含まれていますので、潰瘍性大腸炎において血清 IgG 値と抗核抗体を調べてみました。

血清 IgG 値は、潰瘍性大腸炎 400 例中 36 例、9.0%で高値を示していました。また、抗核抗体は 290 例中 58 例 20%で陽性でした。そのうち定性のみで陽性であったのが 16 例で、80 倍以下の軽度陽性が 26 例と多くを占めましたが、非常に高値を示す症例も存在しました。

最後に、IgGと抗核抗体の両者を検討し得た275例について検討しました。IgG高値と抗核抗体の両者が陽性であったのは、275例中7例、全体の2.5%でした。その7例についてIgGおよび抗核抗体を見てみると、2000を超えるIgG値や、高い抗核抗体価を示しており、免疫学的機序の強い腸炎である可能性が高いと考えられました。

## 2) IgG4 関連疾患における内分泌障害について (研究協力者: 島津 章)

○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)

IgG4 に関連した内分泌疾患としては

膵 (自己免疫性膵炎) による糖尿病

甲状腺 (Riedel 甲状腺炎): 橋本病との関連

漏斗下垂体部(下垂体炎)

脳硬膜 (肥厚性硬膜炎)

眼窩偽腫瘍, 脳内炎症性偽腫瘍

等があげられる。

今回は漏斗下垂体部(下垂体炎) に focus を当てて話したいと思う。

いわゆる“リンパ球性下垂体炎”としては

リンパ球性腺下垂体炎・下垂体前葉炎 (下垂体前葉を病変の主座とするもの)

リンパ球性漏斗神経下垂体炎・下垂体後葉炎 (下垂体基から後葉を主座とするもの) リンパ球性汎下垂体炎 等に分類されます。

IgG4 関連疾患に併発した漏斗下垂体病変は 2000 年以降 33 例報告されています。

Inclusion criteria としては

1. 下垂体やその茎に1つ以上の IgG4 関連疾患や Multifocal fibrosclerosis を合併するもの
2. 下垂体の生検で炎症性偽腫瘍や I g G 4 陽性の形質細胞の浸潤を多く含むもの

IgG4 関連漏斗下垂体炎のまとめ

1. 中高年の男性に好発する
2. 程度は様々であるが下垂体機能低下症や尿崩症を合併する
3. MR I では肥厚した下垂体茎や下垂体の mass として描出される
4. 肥厚した下垂体茎や下垂体の mass はステロイドに反応して小さくなる
5. ステロイドに反応して下垂体機能不全が改善することがある
6. IgG4 関連の全身性疾患を合併することがある
7. ステロイド投与前は血清 IgG4 値が高値である
8. 硬膜炎や副鼻腔炎を伴う症例があることはトルコ鞍やその近傍に慢性炎症があることを示唆する。

## 3) IgG4関連間質性肺炎についての検討

三嶋理晃、半田知宏、○谷澤公伸、渡辺創、相原顕作、長井苑子、陳和夫、三森経世、久保 武、

田口善夫、野間 惠之、小橋 陽一郎

(京都大学医学部付属病院呼吸器内科、リハビリテーション部、京都健康管理研究会中央診療所、  
京都大学大学院医学研究科呼吸管理睡眠制御学、同 医学部付属病院 免疫・膠原病内科、放射線部、  
天理よろづ相談所病院)

IgG4 関連肺疾患については病理診断の位置づけ (肺生検で診断された症例、他臓器の生検で診断された症例の肺病変) や血清 IgG4 値の位置づけ、多臓器疾患または単一臓器でも診断可能かなどの診断基準や疾患概念が十分に確立されていない。

山下らの報告では肺葉切除術もしくは外科的肺生検を施行された 3 例および肺外病変の sicca syndrome 1 例、唾液腺腫脹 1 例 (いずれも生検は未施行) を検討した。病理組織ではリンパ球および形質細胞の間質への浸潤および間質の線維化、血管病変を伴い、IgG4 陽性形質細胞が多数見られる (IgG 陽性形質細胞の 46~87% を占める、EBER 陽性リンパ球はほとんど認めない) などの特徴があるが、IgG4 陽性形質細胞の増加、リンパ球の EBER 陰性を除き、LYG-G1 (リンパ腫様肉芽腫症 Grade1) と区別できないとされる

IgG4 関連肺疾患の 画像所見については病理学的に診断された IgG4 関連肺疾患 13 例検討されている。このうち生検部位として肺 7 例、腎臓 2 例、大動脈周囲軟部組織 1 例、前立腺 1 例、頸部リンパ節 1 例、Vater 乳頭 1 例であり、全標本で IgG4/IgG 陽性形質細胞 >30% であった。

・CT 所見を 4 パターンに分され、solid nodular 4 例、round-shaped GGO 2 例、alveolar interstitial 2 例、Bronchovascular 5 例である。肺生検で診断された症例と他臓器の生検で診断された症例の画像に違いはないとされる。

特発性間質性肺炎と診断されている症例のなかにも IgG4 関連肺疾患が含まれている可能性がある。

血清 IgG4 値測定では IgG4 関連肺疾患の既報でも上昇例あり。今後、肺生検標本の免疫染色、肺外臓器病変の確認を予定している。

今後の課題としては、多臓器疾患または単一臓器でも診断可能かなどの診断基準や疾患概念の確立が必要である。

Q. AIP でも IgG4 が陽性でない AIP もあるのだが、生検の有用性は?

A. 腫瘍型のは癌との鑑別のため、IIP の場合も病因診断のために生検が必要となる。

(追加発現) 喘息でも IgG4 高値となりうる

Q. IgG4 が高いだけで診断の一助となるのか? クラススイッチについては?

A. IgG4/IgG の比率が大事とも考えられる。

Q. マウスでは IgG4 がない。ヒトではゲノム上で IgG2/4 の遺伝子の欠損している例がある。

## 【唾液腺・涙腺病変からみた IgG4 関連疾患】

### プロジェクト2 Mikulicz病・IgG4関連疾患の免疫学的解析

(プロジェクトリーダー: 梅原久範)

1) ミクリッツ病/IgG4 関連疾患の病態形成とサイトカイン・ケモカインとの関連 (研究協力者: 中村 誠司)

中村誠司、○森山雅文 (九州大学大学院歯学研究院口腔顎顔面病態学講座)

IgG4 は Th2 サイトカインである IL-4 や IL-10 によって分化・誘導することが知られており、そのため Mikulicz 病 (以下 MD) は Th2 疾患とも推察される。さらに最近の研究で、同じ IgG4 関連疾患である AIP や PSC では Th2 だけではなく Treg も病態形成に関与する可能性が示唆されている。

Th2 サイトカインである IL-4 は、IgG4 へのクラススイッチを誘導するが、同時に IgE も誘導する。しかし最近の報告では、IL-4 の刺激下で、Treg や Treg が産生する IL-10 を加えると IgE への誘導が抑制され、IgG へのみ誘導されることが指摘されている。

そこで IL-4、IL-10 に注目して、IgG4 産生との関連について検討した。

症例の内訳は① MD と診断された 15 例（石川・小守の分類：+++）平均年齢：56.3±13.0 歳、男性：3 例、女性：12 例、② Sjogren 症候群（以下 SS）と診断された 18 例（石川・小守の分類：+++）平均年齢：54.6±12.8 歳、男性：2 例、女性：16 例、③ 健常者 18 例（石川・小守の分類：-）平均年齢：36.8±23.4 歳、男性：6 例、女性：12 例である。これらについて免疫学的所見（Real time PCR 法：各 Th サブセットのサイトカイン mRNA 発現量）、フローサイトメトリー（Th1/Th2 比）、免疫組織化学染色（IgG4、Foxp3、CD20）、サイトカインと IgG4 との相関について検討した。

唾液腺のサイトカイン mRNA においては SS では IFN- $\gamma$ 、IL-4、IL-5、IL-17、IL6 の発現が亢進していた。MD では IL-4、IL-5、IL-10、TGF- $\beta$  などが亢進していた。

唾液腺組織の mRNA や免疫染色の検討では MD では IgG4 の発現が亢進していることが示された。

SS は Th1、Th2 タイプのケモカイン・ケモカインレセプターの発現が亢進しているのに対し、MD は Th2 タイプのみ発現が亢進していた。MD の病変局所では、Th2 タイプのケモカイン（MDC、TARC）により Th2 および Treg が選択的に遊走すると考えられ、MD の発症・病態形成に関与していることが示唆された。

今後、さらに症例数を増やして検討する予定である。

Q. IgG4/IgG1 の比を取っていたが、IgG との比較は？

A. 現在検討中である。

## 2) 「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班」からの報告

(研究分担者：梅原久範)

○梅原久範（金沢医科大学血液免疫制御学）

当研究班は本年で 2 年目に入り、各領域の医師で構成され、総勢 53 名となっている。2010 年 2 月 11 日、IgG4 セカンドミーティングで IgG4 の統一名称として、IgG4-related disease、IgG4 関連疾患と呼ぶこととなった。倫理委員会承認施設は 20 施設あり、SRL を介して検体を測定し、リンパ球と血清を事務局で保存している。保存症例は今まで 50 例を超えている。

IgG4 関連疾患は全身性疾患である。ミクリッツ病・自己免疫性膵炎・後腹膜線維症は、当然 IgG4 が関係している。現在、IgG4 関連間質性腎炎の診断基準を腎臓病学会のワーキング・グループにて作成している。橋本病においては、摘出甲状腺の IgG4 陽性形質細胞の出現程度 42.4%であった。下垂体腺腫も、なかには IgG4 関連疾患があり、FDG-PET/CT による全身検索が有用である。血液疾患の鑑別診断で大事な疾患に、キャッスルマン病があり、これは血液悪性腫瘍である。キャッスルマン病の Interfollicular plasmacytosis type に IgG4 陽性細胞が多い。IgG4 関連疾患は割と穏やかで、CRP はそれほど上昇しない。キャッスルマン病は、IL-6 が過剰産生され、CRP が著明に上昇する。

日本での IgG4 関連疾患の推定患者数は、26,000 人である。IgG4 関連疾患の診断基準として、1. 血清 IgG4 > 135mg/dl、2. 組織で IgG4+形質細胞浸潤（IgG4+/IgG+ 形質細胞 > 40%）を大前提としている。3. 病理像・著明な線維化または硬化像・閉塞性静脈炎をどのようにして加えるかが課題である。

IgG4 関連疾患の原因遺伝子および原因蛋白の解析を行っており、現在集まった検体の DNA アレイとプロテオーム解析をおもに行っている。

以上が当研究班からの報告である。



## 【病因病態解明のための遺伝子、免疫学的解析】

### プロジェクト4 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：木梨達雄)

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)

木梨達雄、○植田祥啓、富山尚、安田鐘樹 (関西医科大学分子遺伝学講座)

接着制御因子 RPL, 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。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。RPL 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。RPL によって p27 は核内に移行し、G1-S 移行を抑制した。RPL 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。

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 RPL 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 RPL 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た。

### プロジェクト5 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：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 (研究分担者：川 茂幸)

川 茂幸、大田正穂、伊藤哲也、浜野英明、目黒 明、猪子英俊

(信州大学健康安全センター、法医学教室、消化器内科学教室、医療情報部、東海大学医学部分子生命科学教室)

Affymetrix社のGeneChip Human Mapping 500k Array Set (500,568 SNPs) を用いて、全ゲノム網羅的な相関解析 (genome-wide association study: GWAS) を行った。

- 1) Affymetrix GeneChip 500K Array Set (500,568SNPs) を用いた相関解析を行った。
- 2) 14種類の染色体上に25個のSNPsが疾患と有意に相関していた。

3) HLA領域内では、C6orf10-HLA-DRB1に相関が認められていたが、上記の25個程の強さではなかった。これは、HLA-DRB1遺伝子多型が多数のSNPs集合体から決定されることによると考えられる。

4) 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。

#### プロジェクト6 ゲノム解析の手法を用いた疾患関連遺伝子の探索

(プロジェクトリーダー：松田文彦)

「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」に関わる現在の進捗状況

岡崎和一、○内田一茂 (研究班事務局)

現在の進捗状況につき事務局が代わって報告した。

#### プロジェクト7 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探索 (研究分担者：坪内博仁)

坪内博仁、○嵯山敏男、宇都浩文、前田拓郎、高見陽一郎、岩下祐司、船川慶太、井戸章雄

(鹿児島大学医歯学総合研究科健康科学専攻 消化器疾患生活習慣病学)

患者検体を用い、微量タンパクの変化をさまざまな方法で解析し自己免疫性膵炎診断マーカーの開発を行っています。検体として多くは患者血清を用いています。

方法として前回までは①ClinProt システムを用いておりました。今回新しく②プロテオミクスによる検索も行っています。

まず①ClinProt システムはイオン交換ビーズでペプチドを抽出し定量解析を行います。ステロイド加療歴のない自己免疫性膵炎患者で健康人より多く認めるタンパクを二つ同定しました。しかし、アルコール性膵炎において、自己免疫性膵炎よりさらに高値を示すことより疾患特異性に乏しいという結果でした。

そこでさらに詳細な検討を行うため2次元電気泳動を用いて疾患特異的なタンパクの同定も行ってみました。通常の方法で血清を電気泳動するとアルブミンやグロブリンという高含量タンパクにマスクされ微量タンパクの解析が困難になります。そこで ProteoMiner Kit 処理を行った上で電気泳動を行い、微量タンパクの解析を行いました。ProteoMiner Kit の原理はペプチドアフィニティーを利用した技術となります。一つのビーズには、1種類の「6アミノ酸からナルペプチドグリカン」が一定量結合し、ビーズ多種類混合してスピンカラムを構成させます。高含量たんぱく質を希釈し低含量たんぱく質を濃縮することで微量タンパクを解析可能にする方法です。前実験としてこの方法を用い、肝疾患患者の血清で解析したところ解析可能な微量タンパク数の明らかな増加が認められました。今後この方法を用い、患者血清にて解析を行っていきます。

今回新たな方法として②プロテインアレイによる自己抗体の検索も開始しました。一枚に9000個のプロテインがのっているプレートに患者血清をふりかけ、結合したのから自己抗体を検出するという方法です。結果ですが30個以上のタンパクがIgG型自己抗体の候補として見つかりました。今後ELIZAによる検証を行っていこうと思います。

また今回見つかった30個のタンパクのうちまず3個に対し疾患特異性があるか慢性膵炎、膵癌症例と比較しましたが残念ながら有意差は認められませんでした。今後残りのタンパクに関しても疾患特異性の有無を調

べていく予定です。その上で特に IgG4 型抗体に注目し、有意差の有無を検討していく予定です。

質問「affinity についてはどのように考えておられますか？」

回答「将来的に検査法と利用しやすい簡単なキットを考慮しているので affinity について検討していません。」

## プロジェクト8 IgG4における自然免疫系と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)

自然免疫シグナルによる IgG4 産生の分子機序 (研究分担者：千葉 勉)

千葉 勉、○渡邊智裕 (京都大学消化器内科学講座)

自然免疫の活性化により IgG4 の産生は誘導されているか検討しました。

自然免疫を活性化する受容体として TLR をはじめ、最近では NOD についても研究が進んでいます。そこで健常者の PBMC を採取しそれぞれ自然免疫に関与する受容体リガンドで刺激しました。IgG4 と IgG1 を比較すると、NOD2 のリガンドである MDP で刺激した際、IgG4 産生に有意差が認められました。MDP が IgG4 のクラススイッチを誘導しているのではないかと推測されました。そこで関与すると思われるサイトカインについても調べましたが、自然免疫系サイトカイン、獲得免疫系サイトカインいずれも有意に作用している液性因子の同定には至りませんでした。

次に NOD2 がどの細胞に発現し IgG4 のクラススイッチを促しているか検討しました。NOD2 は主に単球や M0 に発現していると言われていています。そこで B 細胞、単球、T 細胞でそれぞれ発現の違いを調べたところ CD14 陽性細胞つまり単球に発現していることが確認できました。そこで①B 細胞のみ、②B 細胞と単球、③B 細胞と単球と T 細胞でそれぞれ MDP で刺激し IgG4 の産生の違いについて調べました。すると②で IgG4 が増加し、③では IgG4 は増加しませんでした。つまり IgG4 のクラススイッチに T 細胞は関与しないことが分かりました。

CD14 陽性細胞が MDP により活性化される表面マーカーを Th2 系の M0 に注目し検討しましたが特に有意差のある表面マーカーは認められませんでした。そこで私が海外留学中炎症性腸疾患の研究で BAFF について調べていたので計測してみると control と比較し BAFF が 1.5 倍増加していることがわかりました。そこで BAFF の中和抗体で IgG4 の産生の変化を調べると中和抗体により IgG4 の産生が低下することがわかりました。つまり IgG4 の産生は BAFF に依存するという結果でした。

NOD2 の刺激伝達経路には MAPK の経路と NF- $\kappa$ B の経路と二種類あることが知られています。それぞれの経路の阻害剤を与え BAFF の産生を調べたところ NF- $\kappa$ B の経路に依存していることがわかりました。

以上まとめますと MDP が CD14 陽性細胞の NOD2 に作用し NF- $\kappa$ B 経路を介し BAFF を産生、その BAFF が CD19 陽性細胞の TACI 受容体と結合し IgG4 の産生を促していると考えられます。今後患者の検体を用い検査していきたいと思えます。

質問「MDP となる細菌は特定されているのですか？」

回答「MDP はグラム陰性、陽性菌のペプチドグリカンの分解産物であることはわかっていますが、どの細菌かについてはわかりません。」

## プロジェクト9 IgG4関連疾患における標的抗原と免疫制御に関する研究

(プロジェクトリーダー：岡崎和一)

1) 全身諸臓器にみられる IgG4 関連疾患と CD163 陽性マクロファージの関連 (研究協力者：能登原憲司)

○能登原憲司 (倉敷中央病院病理検査科)

今まで私はLPSPのCD163陽性細胞に注目し研究してきました。今回IgG4関連疾患についても調べました。まず唾液腺炎の場合Controlとして唾石症比較したところ小葉内にCD163細胞が多く認められるという特徴がありました。

唾液腺炎以外にも胆管病変、肺病変、後腹膜疾患、腎病変、腫瘍で調べてみました。

IgG4関連胆管炎では5例中4例でCD163陽性細胞を認めました。1例は炎症が鎮静化していたためCD163陽性細胞を認められませんでした。

間質性腎炎では尿細管の周囲をまとわりつくようにCD163陽性細胞が認められました。これは肝管、胆管病変に類似した変化と思われる。

黄色肉芽腫性胆管炎では組織球が多いためCD163陽性細胞が多く認められますがIgG4陽性細胞は少ない傾向にありました。

炎症性筋線維芽細胞腫はCD163陽性のマクロファージは部分的に集簇している特徴がありました。

炎症性偽腫瘍は好中球陽性細胞が多く認められました。

IgG4陰性尿細管間質性腎炎でもD163陽性細胞多数認められました。

腎細胞癌でもLPSPに類似したstoriform fibrosisを認めCD163陽性細胞が多く認められますが壊死巣があることにより見分けられると思います。

まとめますと①IgG4とCD163ともに多く認められればIgG4関連疾患、時にcancerの可能性が高く、②IgG4多く、CD163少ない場合はIgG4陽性尿細管間質性腎炎、③IgG4少なく、CD163多い場合は黄色肉芽腫性胆管炎、IgG4陰性尿細管間質性腎炎、④IgG4とCD163ともに少ない場合は炎症性筋線維芽細胞腫などが考えられます。

結論としてCD163<sup>+</sup> dendritic macrophagesは、いずれの臓器のIgG4関連疾患においても、storiform fibrosisに一致して増生している。Xanthogranulomatous cholangitisやIgG4-unrelated tubulointerstitial nephritisのように、IgG4関連疾患でなくてもCD163<sup>+</sup> dendritic macrophagesの増生を伴う疾患がある。肺では、好中球浸潤を伴い、多数のIgG4<sup>+</sup>形質細胞浸潤をきたす疾患があるが、典型的なCD163<sup>+</sup> dendritic macrophagesの増生はみられないという特徴がありました。CD163、IgG4とも、それぞれ単独ではすべての疾患を正しく診断できない可能性があると思われる。

質問「LPSPにおいてIgG4陽性形質細胞とCD163陽性マクロファージの別々の細胞の分布が一致しているのに理由はありますか？」

回答「わかりません」

質問「呼吸器、腸管は免疫力高く好中球が浸潤しやすい環境にあるのではないか？」

回答「そういう特徴あると思います。また脂肪組織の多い部位に一致してstoriform fibrosisを形成する傾向があります。」

質問「肝臓の偽腫瘍は胆管炎を巻き込んでおこり、他の偽腫瘍とは区別するべきではないか？」

回答「そうかもしれません。」

## 2) 自己免疫性膵炎におけるLPSPとIDCPの免疫学的相違 (研究分担者：岡崎和一)

岡崎和一、○内田一茂、楠田武生、福井由理、吉田勝紀、坂口雄沢、福井寿朗、西尾彰功

(関西医科大学内科学第三講座)

自己免疫性膵炎において限局性の膵腫大を呈した症例については、膵癌との鑑別に難渋する症例が存在する。そこで今回我々は、2007年までに膵癌の可能性が否定できず外科的治療が選択され腫瘤形成性膵炎と診断された症例について臨床像、免疫組織学的検討をおこなったので報告する。