

201128044B

厚生労働科学研究補助金

難治性疾患克服研究事業

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

平成 22 年度～平成 23 年度 総合研究報告書

研究代表者 梅原久範

平成 24 (2012) 年 3 月



厚生労働科学研究補助金

難治性疾患克服研究事業

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

平成 22 年度～平成 23 年度 総合研究報告書

研究代表者 梅原久範

平成 24 (2012) 年 3 月

## 序

2009年にスタートした当研究班も3年目の最終年度を迎えることになりました。発足当時は、初めての厚生労働省研究班の班長というプレッシャーと、今世紀に日本が発見したIgG4関連疾患という貴重な疾患を、研究班を上手にまとめて成果を出せるかという不安で一杯でした。しかし、3年が終わろうとしている現在、私が想像していたよりも遥かに素晴らしい成果を残すことが出来ました。これは、一重に分担研究者、協力研究者の先生方の努力の賜物と思います。そして、幸運なことに、同じIgG4研究班である岡崎班と兄弟研究班として、正にオールジャパンとして活動出来たことがその理由だったと思います。

これまで、神澤先生らによりIgG4-related sclerosing disease、山本先生らによりSystemic IgG4 plasmacytic syndrome (SIPS)、正木先生らによりIgG4-related multi-organ lymphoproliferative syndrome (IgG4+MOLPS)と異なった名前で報告されていた疾患を、病名統一をという佐伯先生の切実な発言で、梅原班と岡崎班合同の同意でIgG4関連疾患(IgG4-related disease)と統一出来ました。その後、両班の班員全員が一つの目標に向かって邁進できたように思います。

近年、世界もIgG4関連疾患に注目し始め多くの論文が報告され始めました。しかし、IgG4関連疾患に対する間違った理解も多々みられ、誤った方向性に向う危険もありました。本邦においても、特徴的病理所見であるIgG4陽性形質細胞増多と組織の線維癆痕化に関して、両班の研究者間で捉え方に相違がありました。両班の専門病理医による詳細な検討により、「リンパ増殖と線維化という2極の特徴は罹患臓器や罹病期間により異なるが、同一の病因病態が疾患形成に関与している」とIgG4関連疾患の概念を確立し、オールジャパンとして世界に発信することが出来ました。この疾患概念がIgG4関連疾患の明確な基準として世界に浸透していくことを期待します。

次に、IgG4関連疾患の診断基準を制定し早急に世界に周知することが急務でした。しかし、IgG4関連疾患は、自己免疫性膵炎、ミクリッツ病、硬化性胆管炎、後腹膜線維症、炎症性偽腫瘍、キュツナー腫瘍、間質性腎炎、間質性肺炎と非常に多岐に渡り、全ての症例を網羅し得る診断基準の制定は困難と思われました。梅原班・岡崎班の代表者による診断基準作成ワーキンググループを結成し、1) 広くIgG4関連疾患の概念を普及させること、2) 専門家だけが診断できる高度な基準ではなく、広く一般臨床医が使用できる簡便な基準を作成することを念頭に、些末に拘らず大局を満たすよう討議を重ねた末、「IgG4関連疾患包括診断基準 (Comprehensive Diagnostic Criteria for IgG4-related disease (IgG4-RD), 2011.)」を制定し、世界初の診断基準として発表することが出来ました。2011年10月のポストンIgG4関連疾患国際シンポジウムに対して、班員全員が強い危機感をもって対処したことが良かったのかもしれない。

先に述べましたように、IgG4 関連疾患は、自己免疫性膵炎、ミクリッツ病など非常に広汎な病態を含みます。従って、消化器、リウマチ膠原病、呼吸器、腎臓、血液など内科系全領域に留まらず、眼科、口腔外科、耳鼻科など広く医学全診療科が総合的に協力しなければ真の病態病因解明に到達出来ません。その意味では、オールジャパン IgG4 研究班は、これからの研究組織の模範になるのではないのでしょうか？

3 年が終わり IgG4 関連疾患について多くの事柄を全員で明らかにして参りました。しかし、臓器別の病態解析と診断基準作成、IgG4 関連疾患の病因解明と、まだまだ取り組まねばならない重要な課題が残っています。これからも、日本が IgG4 関連疾患を世界へ発信し続ける為に、個々の研究者が全力で取り組むとともに、その成果をオールジャパンとして結集いたしましょう。

平成 24 年 3 月

研究代表者 梅原 久範

## 目 次

I. 研究班構成	1
II. 総括研究報告	3
新規疾患,IgG4 関連多臓器リンパ増殖性疾患(IgG4+MOLPS)の確立のための研究 (梅原久範)	3
III. 分担研究報告	9
1. IgG4 関連疾患における末梢血 B 細胞活性化異常の解析 (三森経世・川端大介・杞山和弘・細野祐司)	9
2. IgG4 関連疾患における IgG4 クラススイッチ関連分子の解析 (住田孝之・坪井洋人)	21
3. 涙腺腫脹をきたした IgG4+MOLPS (IgG4 関連多臓器リンパ増殖症候群) 関連疾患の線維化 病変に関わる病理学的研究と臨床的考察 (坪田一男・小川葉子)	26
4. IgG4 関連リンパ節症の病理学的解析 (吉野正・佐藤康晴)	31
5. 線維硬化性疾患の立場よりみた IgG4 関連疾患の概念と診断法に関する研究 (岡崎和一)	33
6. 全ゲノム網羅的 SNP を用いた自己免疫性膵炎の涙腺・唾液腺病変に関連する感受性遺伝子の 解析自己免疫性膵炎の再燃に関する検討 (川茂幸)	42
7. IgG4 関連疾患におけるバイオマーカー探索 (友杉直久・竹上勉・石垣靖人)	54
8. IgG4 関連疾患における B 細胞シグナル異常の解明とその制御 (田中良哉)	59
9. 新規疾患,IgG4 関連多臓器リンパ増殖性疾患(IgG4+MOLPS)の確立のための研究 (正木康史)	64
10. IgG4 関連皮膚疾患の臨床的、病理学的検討 (川野充弘・山田和徳)	68
11. IgG4 関連腎臓病の臨床的特徴とステロイド治療に伴う変化に関する検討 (川野充弘・山田和徳)	71
12. IgG4 関連疾患と結核 (川野充弘)	73
13. IgG4 関連疾患における口唇小唾液腺生検の有用性に関する検討 (川野充弘・山田和徳)	75
14. IgG4 関連腎臓病の診断アルゴリズムと診断基準の作成 (川野充弘)	77
IV. 協力研究報告	81
1. ミクリッツ病・IgG4 関連疾患の眼科的検討 (北川和子)	81
2. 内分泌領域における IgG4 関連疾患 (折口智樹)	85
3. IgG4 関連疾患患者血清と反応する抗原分子の探索 (伊藤邦彦)	88
4. ミクリッツ病における臨床的および基礎的検討 (高橋裕樹・山本元久)	91
5. IgG4 関連疾患の呼吸器病変について (松井祥子)	94
6. IgG4 関連間質性腎炎の臨床、病理学的特徴 (佐伯敬子)	97
7. IgG4 関連疾患と鑑別を要するリンパ増殖性疾患 (小島勝)	100
8. IgG4 関連リンパ増殖性疾患(IgG4+MOLPS)の診断基準をみたく眼科領域リンパ増殖性疾患と 悪性リンパ腫合併例に関する血清及び病理組織学的検討 (尾山徳秀)	102
9. IgG4 関連眼窩病変 (高比良雅之)	105
10. IgG4 関連呼吸器疾患の診断基準の作成 (源誠二郎)	107
11. IgG4 関連疾患の肺病変の検討 (早稲田優子)	109
V. 研究成果の刊行に関する一覧表	113
VI. 学会発表に関する一覧表	121
VII. 研究成果による特許権等の知的財産の出願・登録状況	133

VIII. 社会活動報告	135
IX. 研究事業報告	137
X. 研究成果の刊行物・別刷	341

# I. 研究班構成

「新規疾患, IgG4関連多臓器リンパ増殖性疾患 (IgG4+MOLPS) の確立のための研究」班 (平成22年度)

区 分	氏 名	所 属 等	職 名
研究代表者	梅原 久範	金沢医科大学大学院医科学研究科血液免疫内科学	教 授
研究分担者	三森 経世	京都大学大学院医学研究科臨床免疫学	教 授
	住田 孝之	筑波大学大学院人間総合科学研究科臨床免疫学	教 授
	坪田 一男	慶應義塾大学医学部眼科学教室	教 授
	吉野 正	岡山大学大学院病態制御学腫瘍制御学病理学	教 授
	岡崎 和一	関西医科大学内科学第三講座	教 授
	川 茂幸	信州大学健康安全センター	教 授
	竹上 勉	金沢医科大学総合医学研究所分子腫瘍学研究部門	教 授
	友杉 直久	金沢医科大学先進医療研究部門	教 授
	田中 良哉	産業医科大学第一内科学講座	教 授
	正木 康史	金沢医科大学大学院医科学研究科血液免疫内科学	准 教授
研究協力者	北川 和子	金沢医科大学大学院医科学研究科眼科学	教 授
	中村 栄男	名古屋大学医学部・大学院医学系研究科病理組織医学	教 授
	折口 智樹	長崎大学大学院 医歯薬学総合研究科 医療科学専攻 リハビリテーション科学講座	教 授
	横山 仁	金沢医科大学腎機能治療学 (腎臓内科学)	教 授
	伊藤 邦彦	静岡県立大学薬学部臨床薬効解析学分野	教 授
	利波 久雄	金沢医科大学放射線科	教 授
	川野 充弘	金沢大学附属病院リウマチ・膠原病内科	科 長
	高橋 裕樹	札幌医科大学医学部第一内科	准 教授
	山本 元久	札幌医科大学医学部第一内科	助 教
	松井 祥子	富山大学保健管理センター	准 教授
	佐伯 敬子	長岡赤十字病院内科	部 長
	小島 勝	獨協医科大学病理学形態	准 教授
	神澤 輝実	東京都立駒込病院消化器内科	部 長
	浜野 英明	信州大学医学部消化器内科	助 教
	西山 進	倉敷成人病センターリウマチ科	部 長
	廣川 満良	医療法人神甲会隈病院病理細胞診断部	部 長
	鈴木 律朗	名古屋大学医学部造血細胞移植情報管理部・生体統計学	准 教授
	安積 淳	神戸海星病院眼科	部 長
	全 陽	金沢大学医学部病理部	准 教授
	黒瀬 望	金沢医科大学病態診断医学	助 教
	石垣 靖人	金沢医科大学総合医学研究所共同利用部門	講 師
	佐藤 康晴	岡山大学大学院病態制御学腫瘍制御学病理学	助 教
	瀬戸 加大	愛知がんセンター研究所 (遺伝子医療研究部)	副 所 長
	塚本 憲史	群馬大学医学部附属病院腫瘍センター	センター長
	松本 守生	独立行政法人国立病院機構西群馬病院血液内科	医 長
	松本 洋典	京都府立医科大学血液・腫瘍内科	講 師
	坂井 晃	広島大学病院血液内科	講 師
	尾山 徳秀	新潟大学医歯学総合病院眼科眼腫瘍・眼形成	医 員
	今村 好章	福井大学医学部附属病院病理部	部 長
	高比良雅之	金沢大学附属病院 (眼腫瘍・眼窩疾患)	講 師
	井上 大	富山県立中央病院放射線科	副 医 長
	藤川 敬太	健康保険諫早総合病院リウマチ科	医 長
	村山佳予子	群馬県立がんセンター	部 長
	薬師神芳洋	愛媛大学医学部附属病院腫瘍センター	准 教授
菅井 進	久藤総合病院	院 長	
源 誠二郎	大阪府立呼吸器アレルギー医療センター アレルギー内科	部 長	
川端 大介	京都大学大学院医学研究科臨床免疫学	助 教	
小川 葉子	慶應義塾大学医学部眼科学教室	講 師	
早稲田優子	金沢大学附属病院呼吸器内科	医 員	
伊藤 直子	金沢医科大学大学院臓器機能制御学 (第二内科)	助 教	
八木 邦公	金沢医科大学大学院臓器機能制御学 (第二内科)	講 師	
坪井 洋人	筑波大学大学院人間総合科学研究科臨床免疫学	講 師	
山本 洋	信州大学医学部内科学第一講座	講 師	
三木美由貴	金沢医科大学血液免疫内科学	大学院生	
岩男 悠	金沢医科大学血液免疫内科学	大学院生	
中島 章夫	金沢医科大学血液免疫内科学	大学院生	
中村 拓路	金沢医科大学血液免疫内科学	大学院生	
事務局	良永 幸恵	金沢医科大学大学院医科学研究科血液免疫内科学 〒920-0293 石川県河北郡内灘町大学1-1 TEL 076-286-2211 (内線3539) FAX 076-286-9290 e-mail yuki@kanazawa-med.ac.jp	
		金沢医科大学 研究推進課 TEL 076-286-2211 (内線7236) FAX 076-286-2346 e-mail hrc-jimu@kanazawa-med.ac.jp	
経理事務担当者	梶田 直美		



「新規疾患, IgG4関連多臓器リンパ増殖性疾患 (IgG4+MOLPS) の確立のための研究」班 (平成23年度)

区 分	氏 名	所 属 等	職 名	
研究代表者	梅原 久範	金沢医科大学大学院医学研究科血液免疫内科学	教授	
研究分担者	三森 経世	京都大学大学院医学研究科臨床免疫学	教授	
	住田 孝之	筑波大学大学院人間総合科学研究科臨床免疫学	教授	
	坪田 一男	慶應義塾大学医学部眼科学教室	教授	
	吉野 正	岡山大学大学院病態制御学腫瘍制御学病理学	教授	
	岡崎 和一	関西医科大学内科学第三講座	教授	
	川 茂幸	信州大学健康安全センター	教授	
	竹上 勉	金沢医科大学総合医学研究所生命科学研究領域	教授	
	友杉 直久	金沢医科大学総合医学研究所先端医療研究領域	教授	
	田中 良哉	産業医科大学第一内科学講座	教授	
	正木 康史	金沢医科大学大学院医学研究科血液免疫内科学	准教授	
	川野 充弘	金沢大学附属病院リウマチ・膠原病内科	科長	
	研究協力者	北川 和子	金沢医科大学大学院医学研究科眼科学	教授
		中村 栄男	名古屋大学医学部・大学院医学系研究科病理組織医学	教授
折口 智樹		長崎大学大学院 歯歯学総合研究科 リハビリテーション科学講座	教授	
横山 仁		金沢医科大学腎臓内科学	教授	
久保 恵嗣		信州大学医学部呼吸器内科	教授	
伊藤 邦彦		静岡県立大学薬学部臨床薬効解析学分野	教授	
利波 久雄		金沢医科大学放射線科	教授	
高橋 裕樹		札幌医科大学医学部第一内科	准教授	
山本 元久		札幌医科大学医学部第一内科	助教	
松井 祥子		富山大学保健管理センター	准教授	
佐伯 敬子		長岡赤十字病院内科	部長	
小島 勝		獨協医科大学病理学形態	教授	
神澤 輝実		東京都立駒込病院消化器内科	部長	
浜野 英明		信州大学医学部消化器内科	助教	
西山 進		倉敷成人病センターリウマチ科	部長	
廣川 満良		医療法人神甲会限病院病理細胞診断部	部長	
鈴木 律朗		名古屋大学医学部造血細胞移植情報管理部・生体統計学	准教授	
安積 淳		神戸海星病院眼科	部長	
全 陽		金沢大学医学部病理部	准教授	
黒瀬 望		金沢医科大学病態診断医学	助教	
石垣 靖人		金沢医科大学総合医学研究所生命科学研究領域	准教授	
佐藤 康晴		岡山大学大学院病態制御学腫瘍制御学病理学	講師	
瀬戸 加大		愛知がんセンター研究所 (遺伝子医療研究部)	講師	
塚本 憲史		群馬大学医学部附属病院腫瘍センター	センター長	
松本 守生		独立行政法人国立病院機構西群馬病院血液内科	医 長	
松本 洋典		京都府立医科大学血液・腫瘍内科	講師	
坂井 晃		広島大学病院血液内科	講師	
尾山 徳秀		新潟大学医歯学総合病院眼科眼腫瘍・眼形成	医 員	
今村 好章		福井大学医学部附属病院病理部	部長	
高比良雅之		金沢大学附属病院 (眼腫瘍・眼窩疾患)	講師	
井上 大		富山県立中央病院放射線科	副 医 長	
藤川 敬太		健康保険諫早総合病院リウマチ科	医 長	
村山佳子		群馬県立がんセンター	部長	
薬師神芳洋		愛媛大学医学部附属病院腫瘍センター	准教授	
菅井 進		久藤総合病院	院長	
源 誠二郎		大阪府立呼吸器アレルギー医療センター アレルギー内科	部長	
川端 大介		京都大学大学院医学研究科臨床免疫学	助教	
小川 葉子		慶應義塾大学医学部眼科学教室	特任准教授	
早稲田優子		金沢大学附属病院呼吸器内科	医 員	
伊藤 直子		金沢大学大学院臓器機能制御学 (第二内科)	助教	
八木 邦公		金沢大学大学院臓器機能制御学 (第二内科)	講師	
坪井 洋人		筑波大学大学院人間総合科学研究科臨床免疫学	講師	
山本 洋		信州大学医学部内科学第一講座	講師	
宮下賜一郎		独立行政法人国立病院機構 長崎医療センター	医 長	
平田信太郎		産業医科大学第一内科学講座	講師	
山田 和徳		金沢大学附属病院リウマチ・膠原病内科	医 員	
森本 尚孝		公立三豊総合病院 内科	医 長	
田中 真生	金沢医科大学血液免疫内科学	准教授		
藤田 義正	金沢医科大学血液免疫内科学	講師		
澤木 俊興	金沢医科大学血液免疫内科学	助教		
三木美由貴	金沢医科大学血液免疫内科学	助教		
岩男 悠	金沢医科大学血液免疫内科学	助教		
中島 章夫	金沢医科大学血液免疫内科学	助教		
中村 拓路	金沢医科大学血液免疫内科学	大学院生		
事務局	良永 幸恵	金沢医科大学血液免疫内科学 〒920-0293 石川県河北郡内灘町大学1-1 TEL 076-286-2211 (内線3539) FAX 076-286-9290 e-mail yuki@kanazawa-med.ac.jp		
	中川 邦子	金沢医科大学 研究推進課 TEL 076-286-2211 (内線3052) FAX 076-286-2346 e-mail hrc-jimu@kanazawa-med.ac.jp		

## II. 総合研究報告

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業  
新規疾患、IgG4 関連多臓器リンパ増殖性疾患 (IgG4+MOLPS) の確立のための研究  
平成 22 年度～平成 23 年度 総括研究報告書

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

研究代表者 梅原 久範 金沢医科大学血液免疫内科学 教授

**研究要旨：** IgG4 関連疾患は、血清 IgG4 高値と IgG4 陽性形質細胞の腫瘍形成あるいは組織浸潤を特徴とする病態で、本邦から発信する新たな疾患概念である。そして、IgG4 関連疾患は全身の諸臓器に発生するという特徴があり、単一の診療科による病態解明および診断基準作成は不可能である。当研究班では、リウマチ膠原病、消化器、呼吸器、腎臓、内分泌および眼科、病理など多領域を網羅できる研究班を組織した。さらに、自己免疫性膵炎グループを中心に組織された厚労省 IgG4 研究岡崎班と協力し、正にオールジャパン体制として研究に取り組み、現在までに、「IgG4 関連疾患の病名統一」、「IgG4 関連疾患概念の確立」「IgG4 関連疾患包括診断基準」を世界に向けて発信してきた。本年 9 月には、日本シェーグレン学会を金沢で主宰し、世界で初めての IgG4 関連疾患国際シンポジウムも開催し、「日本の IgG4 関連疾患」の評価を国内外にアピールした。IgG4 関連疾患は病変が多臓器に及ぶ全身性の疾患ではあり、領域別臓器別の詳細な診断基準あるいは指針が必要となる。当研究班では、腎臓学会と協力し「IgG4 関連腎症診断基準」を制定した。新たに、呼吸器学会と協力し「IgG4 関連呼吸器疾患診断基準」制定を進めている。国内の推計罹患者数は 2 6 0 0 0 人と推測される。現在、倫理委員会承認施設は 2 3 施設におよび、症例登録も 1 4 0 例に達した。現在、DNA micro array 解析、蛋白 SELDI-TOF-MS 解析を行ない病因遺伝子蛋白解析を行っている。

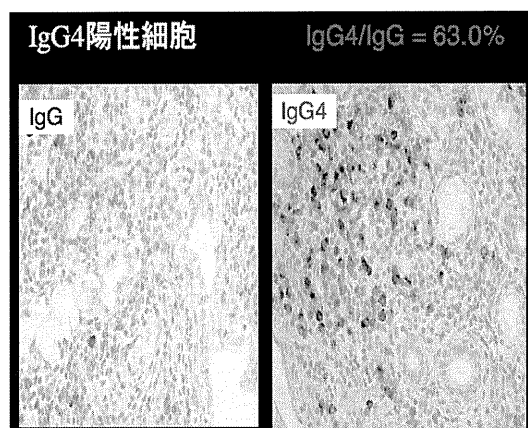
共同研究者： 難治性疾患克服研究事業  
「新規疾患、IgG4 関連多臓器リンパ増殖性疾患 (IgG4+MOLPS) の確立のための研究班」(組織表参照) および、福島俊洋、河南崇史、坂井知之 (金沢医科大学血液免疫内科学)

立腺炎、リンパ節腫大、縦隔線維症、後腹膜線維症、炎症性大動脈瘤、冠動脈腫瘍性病変および乳腺、肺、肝などの炎症性偽腫瘍など多岐に渡る病態が IgG4 関連であることが報告されている。

#### A. 研究目的

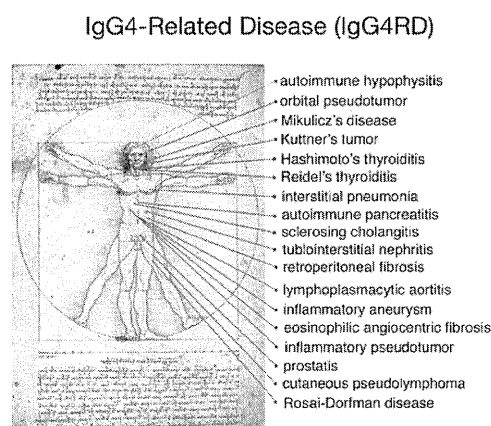
IgG4 関連疾患は、血清 IgG4 高値を特徴としたリンパ増殖性の疾患で、組織中に著明な IgG4 陽性形質細胞の浸潤を特徴とする (図 1)。最初に IgG4 の関与が報告された自己免疫性膵炎をはじめとして、ミクリッツ病、硬化性胆管炎、下垂体炎、Riedel 甲状腺炎、間質性肺炎、間質性腎炎、肥厚性硬膜炎、前

(図 1)



このように、IgG4 関連疾患は多彩な臨床病態を呈する「新たな疾患単位」であり、世界中で注目を浴びている新しい疾患概念である (図 2, Mod Rheumatol. 2011 Sep 1. [Epub ahead of print])。その疾患概念の確立および診断基準の制定と発症原因の解析を行う。

(図 2)



## B. 研究方法

### 1) 申請手続き :

IgG4 関連多臓器リンパ増殖性症候群 (IgG4+MOLPS) の疾患概念の確立および診断基準の制定のために、平成 21 年 2 2 年に続き研究課題を厚生労働省難治性疾患克服研究事業に申請した。

### 2) 臨床研究組織 :

可能な限り多領域の診療科において IgG4 関連疾患の病態を解析するために、昨年に引き続き、リウマチ膠原病、消化器、呼吸器、

腎臓、内分泌および眼科の専門医による臨床病態解析チームを編成した。IgG4 関連疾患の病理診断の確実性を確保するために、リンパ増殖性疾患病理診断のエキスパートによる病理診断チームを編成した。自己免疫性膵炎および硬化性胆管炎における IgG4 関連疾患の詳細な検討を行うために、IgG4 関連疾患研究班岡崎班と合同での検討を行なった。

### 3) 病因解析研究組織 :

IgG4 関連疾患の病因病態解明のために、関連遺伝子検索および関連蛋白解析を行う IgG4 病因解析チームを編成した。IgG4 関連疾患における、IgG4 産生機序の解析、IgG4 の病因的意義を明らかにするために、DNA micro array 解析、蛋白 SELDI-TOF-MS 解析を行なった。

### 4) 症例登録 :

研究班事務局を通じて IgG4 関連疾患患者の疾患登録を行い、臨床病態解析チームによる臨床解析を行った。IgG4 関連疾患の確定診断のためには血清 IgG サブクラス (IgG1, IgG2, IgG3, IgG4) と IL-6 の測定が必須であるが、その費用は当研究班で負担した。検査会社との提携により、検体の収集および保管、データの受授解析を行なった。

### 5) 病理診断 :

検索可能な病理検体に関して、病理診断チームによる以下の検索を行う。

(1) 各組織における免疫組織染色 (CD3, CD4, CD8, CD56, CD20, CD38, IgG, IgG4, IgE など) を行った。

(2) 生組織検体がある場合は Southern blot 解析による Ig および TCR 遺伝子再構成の解析を行った。

(3) 必要に応じ、ホルマリン固定組織における IgH-CDR3 領域および TCR  $\gamma$  遺伝子の PCR 解析を行った。

(4) オリゴあるいはモノクローナル・バンドを検出した場合は、遺伝子再構成バンドより

で塩基配列を決定しクロナリティの解析を行なった。

#### 6) IgG4 関連疾患診断基準の制定：

IgG4 関連疾患包括診断基準の制定にあたっては、臨床的特徴、検査結果および病理学的な判断を含めた集約的な解析が必要である。今年度は、IgG4 岡崎班との合同による診断基準作成のためのワーキンググループを組織し、両班合同による「IgG4 関連疾患包括診断基準」を確立した。

一方、IgG4 関連疾患は病変が多臓器に及ぶ全身性の疾患であり、各臓器領域により臨床病態や症状が異なる。そのために、領域別臓器別の詳細な診断基準あるいは指針が必要となる。そこで、腎臓関連の病態解析と診断基準作成のための「IgG4 関連腎症ワーキンググループ」により日本腎臓学会と共同で「IgG4 関連腎症診断基準」を作成した。同様に、「IgG4 関連呼吸器疾患ワーキンググループ」と日本呼吸器学会との共同による「IgG4 関連呼吸器病診断基準」を作成中である。

### C. 結果および D. 考察

#### 1) 研究組織の構成：

IgG4 関連は、全身諸臓器に発生しうするため、多角的な取り組みが必要である。リウマチ膠原病、消化器、呼吸器、腎臓、内分泌および眼科など多領域を網羅できる臨床チームを構成した。さらに、病理学の第一人者が診断の精度を上げるために中央病理診断チームを結成した。IgG4 の病因解明のために基礎研究者による病因病態解析チームを結成した。11人の研究分担者に加え、IgG4 関連疾患研究に熱意をもつ研究者55名の研究協力者に加え、総勢52施設66名からなる研究組織が成立した。また、IgG4 研究岡崎班(25施設55名)と共同しオールジャパン IgG4 チームとして IgG4 関連疾患の解

析を進めた。

#### 2) IgG4 関連疾患の疾患概念の確立：

IgG4 関連疾患は、血清 IgG4 高値かつ組織浸潤 IgG4 陽性形質細胞増多という共通する特徴を有し、明らかに独立した疾患を形成するが、自己免疫性膵炎をはじめ、ミクリッツ病、硬化性胆管炎、下垂体炎、Riedel 甲状腺炎、間質性肺炎、間質性腎炎、肥厚性硬膜炎、前立腺炎、リンパ節腫大、後腹膜線維症、炎症性大動脈瘤、および乳腺、肺、肝などに発生する炎症性偽腫瘍など、従来、既存の疾患名で診断されていた、実に多岐に渡る病態を含む疾患である。一方で、シェーグレン症候群やウエゲナー肉芽腫症などの自己免疫性疾患やキャッスルマン病、悪性リンパ腫などの血液疾患との鑑別が重要な疾患である。また、特徴的な組織所見として、IgG4 陽性形質細胞増多に見られるリンパ増殖症と組織の線維瘢痕化が見られるが、梅原班、岡崎班両者で、その捉え方に相違が見られ、統一的な疾患概念の確立が急務であった。それを受け、専門病理医による各臓器の詳細な検討により、リンパ増殖と線維化という2極の特徴は、罹病期間や発生臓器により異なるが、同一の病因病態が疾患形成に関与しているとの見解を得た。その結果を踏まえ、梅原班岡崎班合同のオールジャパン IgG4 チームとして、IgG4 関連疾患の病態解析を行い、その疾患概念を確立した(日本内科学会誌 99: 237-245. 2010、Mod Rheumatol. 2011 Sep 1. [Epub ahead of print])<sup>1, 2)</sup>

#### 3) 診断基準の作成：

##### a) IgG4 関連疾患包括診断基準；

IgG4 関連疾患は、全身諸臓器に発生しうするため、早急にその診断基準の公表と全医療関係者に周知することが急務であった。しかし、臓器特異性あるいは、領域専門性により、全てを網羅し得る診断基準の制定が困難であった。梅原班・岡崎班両班の代表者による



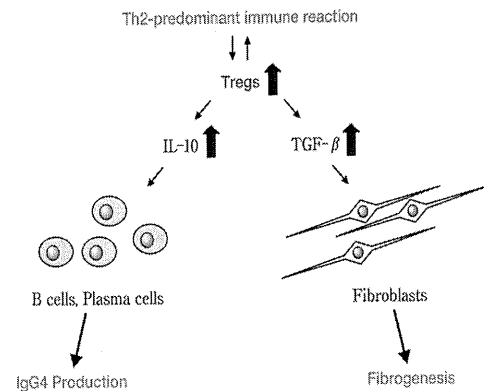
診断基準作成ワーキンググループを組織し検討を行った。より広く、IgG4 関連疾患の概念を普及させること、一般臨床医が使用できる簡易な診断基準作成を心がけ、「IgG4 関連疾患包括診断基準」の制定し世界に先駆けて公表した (Comprehensive Diagnostic Criteria (CDC criteria) for IgG4-related disease (IgG4-RD), 2011. *Mod. Rheum. in press.*)<sup>3)</sup> (添付資料 1)。

#### b) 臓器別 IgG4 関連疾患診断基準:

多数例の IgG4 関連疾患の診断は、上記の「IgG4 関連疾患包括診断基準」により可能であるが、生検組織が得られない場合、また、その結果が典型例では無い場合には疑診となる。このような症例は、添付資料 2 に示す如く、「臓器別 IgG4 関連疾患診断基準」に当てはめ判定することが重要である。これまで、「IgG4-ミクリッツ病診断基準」と「IgG4-自己免疫性膵炎診断基準」が存在していたが、新たに、腎臓学会と連携し「IgG4 関連腎症診断基準」が制定され発表された (Proposal for diagnostic criteria for IgG4-related kidney disease. *Clin Exp Nephrol* 15(5): 615-626, 2011)<sup>4)</sup>。

#### 4) IgG4 関連疾患の病因解析:

IgG4 関連疾患の症例集積と臨床病態の解析に加え、今後の重要な課題は、その病因解明である。IgG4 関連疾患は、比較的ゆっくりと全身諸臓器に IgG4 陽性細胞が浸潤し、徐々に腫瘤形成から臓器障害に至る疾患である。現在までに、病変部での制御性 T 細胞の増加と、それに伴う IL-10 および TGF- $\beta$  産生の亢進が報告され病態との関連が示唆されている (図 3)。当班事務局に全国の施設より IgG4 関連疾患患者の 140 症例におよぶ検体が集められており、その遺伝子・蛋白解析を急ピッチで実施している。自然免疫に関係する数種類の遺伝子および蛋白質が候補として上がり、現在検討中である。



(図 3) Zen, Y., et al. *Hepatology* 45:1538-1546. 2007

#### E. 結論

- 1) 梅原班 (52施設66名) と岡崎班 (25施設55名) が一つとなったオールジャパン IgG4 チームを組織し、IgG4 関連疾患の解析にあたった。
- 2) IgG4 関連疾患の概念を論文発表した。
- 3) IgG4 関連疾患包括診断基準を確立し、論文発表した。

#### F. 参考文献

1. 梅原久範. 日本からの発信:新たな疾患概念、IgG4 関連疾患 (IgG4-related disease). *日本内科学会誌* 99, 237-245, 2010
2. Umehara, H., Okazaki, K., Masaki, Y., et al. A novel clinical entity, IgG4-related disease (IgG4RD): general concept and details. *Mod Rheumatol Sep. 1 [Epub ahead of print]*, 2011
3. Umehara, H., Okazaki, K., Masaki, Y., et al. Comprehensive Diagnostic Criteria for IgG4-related disease (IgG4-RD), 2011. *Mod. Rheumatol. in press*, 2011
4. Kawano, M., Saeki, T., Nakashima, H., et al. Proposal for diagnostic criteria for IgG4-related kidney disease. *Clin Exp Nephrol Sep. 7 [Epub ahead of print]*, 2011

## G. 健康危険情報

なし

## H. 研究発表

### 1. 論文発表

1) Umehara H, Okazaki K, Masaki Y, Kawano M, Yamamoto M, Saeki T, Matsui S, Yoshino T, Nakamura S, Kawa S, Hamano H, Kamisawa T, Shimosegawa T, Shimatsu A, Nakamura S, Ito T, Notohara K, Sumida T, Tanaka Y, Mimori T, Chiba T, Mishima M, Hibi T, Tsubouchi H, Inui K, Ohara H, and team AJI. Comprehensive Diagnostic Criteria (CDC criteria) for IgG4-related disease (IgG4-RD), 2011. *Mod. Rheum.* DOI 10.1007/s10165-011-0571-z, 2012.

2) Mizushima I, Yamada K, Fujii H, Inoue D, Umehara H, Yamagishi M, Yamaguchi Y, Nagata M, Matsumura M, and Kawano M. Clinical and histological changes associated with corticosteroid therapy in IgG4-related tubulointerstitial nephritis. *Mod Rheumatol* DOI 10.1007/s10165-011-0589-2, 2012.

3) Umehara H, Okazaki K, Masaki Y, Kawano M, Yamamoto M, Saeki T, Matsui S, Sumida T, Mimori T, Tanaka Y, Tsubota K, Yoshino T, Kawa S, Suzuki R, Takegami T, Tomosugi N, Kurose N, Ishigaki Y, Azumi A, Kojima M, Nakamura S, Inoue D, and the Research Program for Intractable Disease by Ministry of Health LaWMJGt. A Novel Clinical Entity, IgG4-Related Disease (IgG4RD)- General Concept and Details-. *Mod Rheumatol.* 2011 Sep 1. [Epub ahead of print] PMID: 21881964 [PubMed - as supplied by publisher], 2011.

4) Masaki Y, Kurose N, and Umehara H. IgG4-related disease: a novel lymphoproliferative disorder discovered

and established in Japan in the 21st century. *J Clin Exp Hematop* 51, 13-20, 2011.

5) Masaki Y, Iwao H, Nakajima A, Miki M, Sugai S, and Umehara H. IgG4-Related Disease (IgG4+MOLPS) - Diagnostic Criteria and Diagnostic Problems. *Current Immunology Reviews* 7, 172-177, 2011.

6) Kim F, Yamada K, Inoue D, Nakajima K, Mizushima I, Kakuchi Y, Fujii H, Narumi K, Matsumura M, Umehara H, Yamagishi M, and Kawano M. IgG4-related tubulointerstitial nephritis and hepatic inflammatory pseudotumor without hypocomplementemia. *Intern Med* 50, 1239-1244, 2011.

7) Kawano M, Saeki T, Nakashima H, Nishi S, Yamaguchi Y, Hisano S, Yamanaka N, Inoue D, Yamamoto M, Takahashi H, Nomura H, Taguchi T, Umehara H, Makino H, and Saito T. Proposal for diagnostic criteria for IgG4-related kidney disease. *Clin Exp Nephrol* 15, 615-626, 2011.

8) Kakuchi Y, Yamada K, Suzuki Y, Ito N, Yagi K, Matsumura M, Yamagishi M, Umehara H, Zen Y, Hasegawa M, Takehara K, and Kawano M. IgG4-related Skin Lesions in a Patient with IgG4-related Chronic Sclerosing Dacryoadenitis and Sialoadenitis. *Intern Med* 50, 1465-1469, 2011.

9) Saeki T, Nishi S, Imai N, Ito T, Yamazaki H, Kawano M, Yamamoto M, Takahashi H, Matsui S, Nakada S, Origuchi T, Hirabayashi A, Homma N, Tsubata Y, Takata T, Wada Y, Saito A, Fukase S, Ishioka K, Miyazaki K, Masaki Y, Umehara H, Suga iS, and Narita I. Clinicopathological characteristics of

patients with IgG4-related tubulointerstitial nephritis. *Kidney Int.* 2010 Aug 18. [Epub ahead of print], 2010.  
10) Masaki Y, Sugai S, and Umehara H. IgG4 related disorders including so-called Mikulicz's disease and sclerosing pancreatitis: advancing diagnostic insights. *J. Rheum.* 37, 1380-1385, 2010.

## 2. 学会発表

別紙参照

### I. 知的所有権の取得状況

#### 1. 特許取得

出願番号：特願 2010-194326

発明者：梅原久範、正木康史、友杉直久、石垣靖人

「IgG4 関連疾患診断用マーカー及びその利用」

#### 2. 実用新案登録

なし

#### 3. その他

なし

### Ⅲ. 分担総合研究報告

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業  
新規疾患,IgG4 関連多臓器リンパ増殖性疾患(IgG4+MOLPS)の確立のための研究  
平成 22 年度～平成 23 年度 分担総合研究報告書

## IgG4 関連疾患における末梢血 B 細胞活性化異常の解析

研究分担者 三森 経世 京都大学大学院医学研究科内科学講座臨床免疫学 教授

**研究要旨:** IgG4 関連疾患における末梢血 B 細胞活性化異常に着目し、本疾患における IgG4 サブクラス自己抗体の検索および B 細胞活性化分子である BAFF/APRIL 抗原系の異常について検討した。本疾患に特異的な IgG4 サブクラス自己抗体は今回の少数例の検討では検出できなかったが症例を集積しさらなる検討が必要と考えられた。本疾患においては血清 BAFF/APRIL が高値を示し両分子が本疾患の病態を反映する血清マーカーとなりうることを明らかにした。

### 共同研究者 (研究協力者)

川端 大介 1)

杞山 和弘 2)

細野 祐司 2)

### 所属

京都大学大学院医学研究科内科学講座臨床免疫学・助教 1)、同・大学院生 2)

れている。

(B-cell-activating factor)および APRIL (a proliferation-inducing ligand)は共に TNF ファミリーに属し、B 細胞分化・生存、抗体産生、免疫グロブリンクラススイッチに必須の分子である。BAFF/APRIL は IgG4 へのクラススイッチや T 細胞の分化、活性化制御に関与することが明らかとなっており、IgG4 関連疾患において BAFF/APRIL の産生異常が関与している可能性が示唆される。

本研究は IgG4 関連疾患における特定の自己抗原を認識する B 細胞の活性化の有無について検討し B 細胞活性化因子である BAFF/APRIL の産生異常の有無について解析する事を目的とした。

### A. 研究目的

IgG4 関連疾患は血清 IgG、IgG4 の上昇と IgG4 産生形質細胞の多臓器への浸潤を特徴とする慢性炎症性疾患である。本疾患における IgG4 の病因的意義はいまだ不明であり、制御性 T 細胞や補体活性化機序が病態に関与していると考えられているが、IgG4 産生が Th2 サイトカインによる B 細胞のポリクローナルな活性化によるものか、特定の自己抗原の認識による B 細胞活性化が存在するかどうかは明らかではない。これまで発症に直接関連すると考えられる自己抗原はいまだ同定されていないが、IgG4 関連疾患の一病型である自己免疫性膵炎 (AIP)患者血清中に IgG4 サブクラスの免疫複合体が検出され、病変膵や腎基底膜に沈着することが知ら

### B. 研究方法

#### 1. IgG4 サブクラス自己抗体の検出

① 対象患者: IgG4 関連疾患患者 5 名 (確定患者 4 名: 血清 IgG4 135mg/dl 以上かつ生検病理組織における IgG4/IgG 陽性形質細胞比 0.4 以上、疑い患者 1 名: 血清 IgG4 135mg/dl 以上のみ)、対照患者として原発性シェーグレン症候群患者 2 名、血清 IgG4 高



値上顎癌患者 1 名、健常者 1 名を用いた。

② 自己抗体の検出法 (図 1) : 患者血清 IgG4 を吸着させた抗ヒト IgG4 モノクローナル抗体結合トシル基活性化磁性ビーズを作成し、<sup>35</sup>S メチオニン標識 Hela 細胞抽出物と反応させ、形成された免疫沈降物を SDS-ポリアクリルアミド電気泳動し、オートラジオグラフィで検出した。本法により患者血清 IgG4 が結合する抗原の蛋白成分の同定を行った。

## 2. IgG4 関連疾患における BAFF/APRIL 産生異常の解析

① 対象患者 (表 1): IgG4 関連疾患患者 12 名 (治療前 8 名、治療後 4 名、平均年齢 72.8 歳)、原発性シェーグレン症候群 (pSS) 患者 13 名、健常者 10 名の保存血清を用いた。治療前患者 8 名中 5 名の患者ではステロイド治療後の血清を反復回収・保存した。IgG4 関連疾患の診断は血清 IgG4 135mg/dl 以上、かつ生検病理組織における IgG4/IgG 陽性形質細胞比 0.4 以上あるいは強視野 5 視野で 10 個以上の IgG4 陽性形質細胞の浸潤例を確診例とした。

② 血清 BAFF, APRIL の測定および臨床マーカーとの相関解析: 血清 BAFF, APRIL レベルの測定は ELISA kit (BAFF: R&D Systems, APRIL: Bio Vendor Laboratory Medicine) を用いて測定した。また両レベルと患者血清中 IgG, IgG4, IgA, IgE および障害臓器数との相関、さらにはステロイド治療後の血清 BAFF/APRIL レベルの推移について解析を行った。

(倫理面への配慮)

対象患者に研究の意義及び研究結果の報告について文書による説明を行い同意を得た。(京都大学医の倫理委員会: 承認番号第 E458)

## C. 研究結果

### 1. IgG4 サブクラス自己抗体の検出

IgG4 関連疾患患者 5 名においていずれの血清も Hela 細胞抽出物由来蛋白と結合する

特異的バンドは検出されなかった (図 2)。

## 2. IgG4 関連疾患における BAFF/APRIL 産生異常の解析

① IgG4 関連疾患患者においてステロイド治療前患者の血清 BAFF レベルは健常者およびステロイド治療後の患者に比して有意に高値であった ( $p < 0.01$ , 結果 1)。治療前血清 BAFF レベルは pSS 患者血清 BAFF レベルと差を認めなかった。一方 IgG4 関連疾患患者における血清 APRIL レベルは健常者に比して有意に高値 ( $p < 0.05$ ) であったが pSS 患者に比して有意に低かった ( $p < 0.01$ )。血清 BAFF 高値を示した 2 例 ( $> 1.5 \text{ ng/mL}$ ) はいずれも自己抗体陽性例 (RF1 例、抗 SS-A 抗体陽性) であった。

② 血清 BAFF レベルと血清 IgG, IgG4, IgA, IgE 値、障害臓器数との有意な相関は認められなかった (結果 2, 4)。血清 APRIL は血清 IgG, IgA, IgE, 障害臓器数とは有意な相関を認めなかったものの血清 IgG4 値と有意な負の相関が認められた ( $p < 0.05$ , 結果 3, 4)。血清 BAFF 値と血清 APRIL 値の間には有意な相関は認められなかった。

③ 血清 BAFF レベルはステロイド治療後に一旦正常範囲まで低下したもののその後再上昇する例が認められた。一方で血清 APRIL 値は治療後全例で上昇傾向を認めた (結果 5)。

## D. 考察

### 1. IgG4 サブクラス自己抗体の検出

IgG4 関連疾患患者血清における IgG4 サブクラス自己抗体は今回の検討法では検出されなかった。IgG4 関連疾患患者血清中に IgG4 型自己抗体が存在しない可能性もあるが、解析手法側の要因として (1) 抗ヒト IgG4 抗体結合トシル基活性化ビーズに患者血清 IgG4 が十分結合していない可能性 (2) 自己抗原ソースとして Hela 細胞抽出物を用いることの是非 (4) IgG4 は機能的単価として機能するため抗原との結合力が弱く解離

しやすいため本法での検出が困難となった可能性 (5) AIP 患者では血清中 IgG4 の Fc 部分と IgG1-3 の Fc が結合し新規 RF として機能するとする報告<sup>5)</sup>があり、抗 IgG4 抗体吸着ビーズと患者 IgG4 の結合が他の IgG サブクラス分子により阻害された可能性などが考えられた。今後の課題として (1) 解析患者数を増やす (2) 患者血清より IgG4 を精製し実験精度を高める (3) 使用する細胞株の変更 (唾液腺細胞株 (HSG) などへの変更) などが挙げられる。

## 2. IgG4 関連疾患における BAFF/APRIL 産生異常の解析

IgG4 関連疾患患者における BAFF/APRIL の過剰産生は B 細胞の活性化、抗体産生促進とくに IgG4 や IgE へのクラススイッチに関与している可能性が示唆された。IgG4 関連疾患においては病変局所で IL-4, 5, 13 などの Th2 サイトカインの過剰産生が報告されており、BAFF はこれらサイトカインと協同して B 細胞活性化、異所性胚中心形成、Ig クラススイッチに関与している可能性がある。血清 BAFF レベルは治療により血清 IgG4 と同様に正常レベルまで低下すること、血清 APRIL は血清 IgG4 レベルと逆相関し、ステロイド治療後に上昇することから BAFF は病態悪化のマーカーとして、APRIL は病態に保護的に関与する可能性が示唆された。SLE 患者においてはすでにステロイド治療による BAFF の低下、APRIL の上昇例が報告されていることからステロイドによる BAFF、APRIL の制御機構には普遍性があると考えられた。

## E. 結論

1. IgG4 関連疾患患者血清 IgG4 の認識する自己抗体を Hela 細胞を用いた蛋白免疫沈降法により検索したが現在までに明らかな自己抗原は同定できていない。IgG4 関連疾患の病態形成において特定の自己抗原に対する

免疫応答が寄与していない可能性も推測されるが、今後解析法の改善と症例の蓄積が必要と考えられた。

2. IgG4 関連疾患における BAFF/APRIL の過剰産生異常・制御機構の解明は本疾患の病態解明に寄与すると考えられ、これら分子が本疾患の新たな診断・治療マーカーとなる可能性があると考えられた。IgG4 関連疾患の治療はステロイド薬であるがステロイド減量・中止に伴って再燃する例も認められる。BAFF/APRIL の過剰産生が病態悪化に寄与していることが明らかとなれば本分子の中和療法が IgG4 関連疾患の新たな治療選択肢として期待できる。今後さらに症例数を増やした検討が必要である。

## F. 参考文献

なし

## G. 健康危険情報

特記すべきことなし

## H. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Umehara H, Okazaki K, Masaki Y, Kawano M, Yamamoto M, Saeki T, Matsui S, Sumida T, Mimori T, Tanaka Y, Tsubota K, Yoshino T, Kawa S, Suzuki R, Takegami T, Tomosugi N, Kurose N, Ishigaki Y, Azumi A, Kojima M, Nakamura S, Inoue D; The Research Program for Intractable Disease by Ministry of Health, Labor and Welfare (MHLW) Japan G4 team: A novel clinical entity, IgG4-related disease (IgG4RD): general concept and details. *Mod Rheumatol* 22(1):1-14, 2012.
- 2) Umehara H, Okazaki K, Masaki Y, Kawano M, Yamamoto M, Saeki T, Matsui S, Yoshino T, Nakamura S, Kawa S, Hamano H, Kamisawa T, Shimosegawa T, Shimatsu A, Nakamura S, Ito T, Notohara K, Sumida T, Tanaka Y, Mimori T,