

表3. 再燃と膾石形成

膾石	再燃群 <i>n</i> = 28	非再燃群 <i>n</i> = 56	<i>P</i>
診断時	4	13	0.501
経過中出现	14	13	0.013
新規出现	13	8	0.003
増大例	1	5	0.650
計	17	21	0.044

Chi-square test

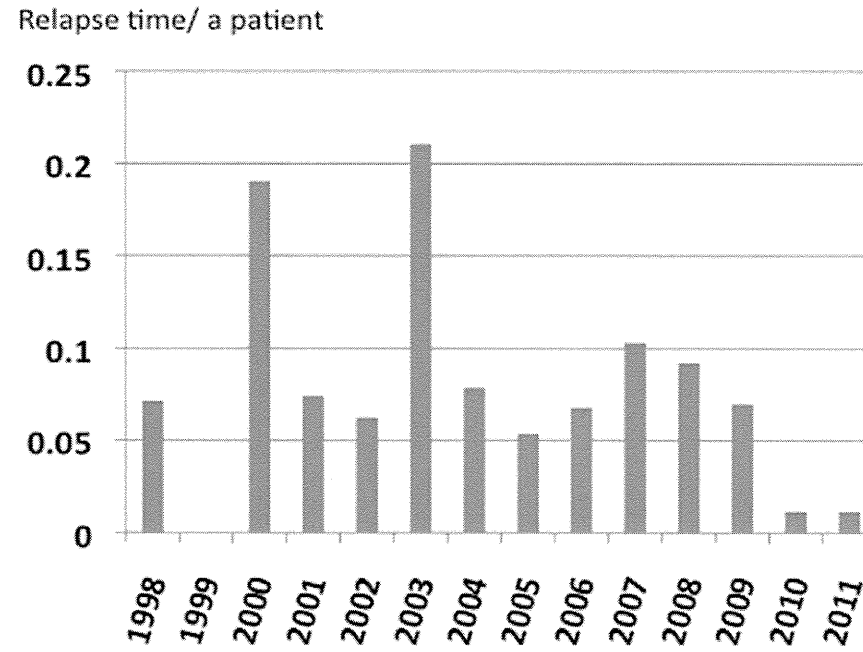


図1. 再燃の経時的変化

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 関連疾患におけるバイオマーカー探索

研究分担者	友杉 直久	金沢医科大学	教授
研究分担者	竹上 勉	金沢医科大学	教授
研究協力者	石垣 靖人	金沢医科大学	准教授

研究要旨： IgG4 関連疾患における病態の機構解明とマーカーの同体を目指し、末梢血リンパ球から抽出した全 RNA を材料として DNA マイクロアレイによるトランスクリプトーム解析を行った。抽出された変動遺伝子群の機能を遺伝子データベース上で検索すると、免疫や炎症に関わる遺伝子が含まれており、診断確定に利用可能であると共に、これらの発現変動が発症に関連する可能性が予想される。今後は他の手法との統合解析も取り入れて網羅的な解析情報を増やし、分子レベルでの発症機序解明や新規診断・治療法の開発に貢献する予定である。

共同研究者

河南崇典、高田尊信、中島章夫、岩男 悠、
正木康史、中村拓路、梅原久範

所属

金沢医科大学

A. 研究目的

疾患の発症機構解明や病態解析には網羅的な遺伝子解析が有効であることは様々な疾患で明らかにされてきた（参考文献参照）。本研究では IgG4 関連疾患の患者における発症や病態の機構解明を目指すとともに疾患マーカーの探索を目的として、末梢血リンパ球におけるトランスクリプトーム解析を行った。

B. 研究方法

健常人および患者の治療前後における末梢血リンパ球より全 RNA をサンプルとして抽出した。DNA マイクロアレイ解析のプラットフォームとしては、Affymetrix 社 Human Gene 1.0 ST アレイを利用し、GeneChip WT

expression kit および GeneChip terminal

labeling and control kit により調製した標識サンプルをハイブリダイズさせた。

解析ソフトウェアとしては Agilent 社 GeneSpring version 11.0 を利用し、遺伝子パスウェイデータベースには Ingenuity Pathways Analysis (IPA) を用いた。

リアルタイム PCR によるバリデーションはアプライドバイオシステム社の ABI7700 を利用して TaqMan probe 方式にて行った。

（倫理面への配慮）

研究班における取り決めに従って倫理面にも配慮したうえで解析を行った。

C. 研究結果

患者および健常人の発現パターンを Principle component analysis により 3 次元に展開させると、異なる位置に分布することが明らかになった。治療前後において Fold change あるいは K-means クラスタリングを利用して変動した遺伝子を抽出するととも

に、統計検定と Fold change を指標として病態にかかわらず患者で変動している遺伝子群を抽出した。

このようにして得られた変動遺伝子群の機能を検索すると、免疫や炎症に関わる遺伝子ファミリーが含まれており発症や病態との関わりが予想される。症例数を増やすとともにリアルタイム PCR によるバリデーションを進めた結果、疑い例と診断が確定した症例を識別できそうな遺伝子マーカー群を複数同定できた。

D. 考察

リンパ球におけるトランスクリプトームは明らかに病態を遺伝子レベルで反映するものであった。mRNA レベルにおいてより精度の高い診断が可能になることが期待される。今後はプロテオミクス解析とのデータの統合を進めるとともに、治療効果の判定に利用できるような遺伝子群の同定を進めていく必要があると考えられる。

E. 結論

末梢血リンパ球におけるトランスクリプトーム解析を行い、IgG4 疾患関連の診断や病態解析に役立つ遺伝子のスクリーニングに成功した。

F. 参考文献

Perez *et al.*, Gene expression and chromosomal location for susceptibility to Sjogren's syndrome.

J. Autoimmun. 33:99-108 (2009)

G. 健康危険情報

該当なし

H. 研究発表

1. 論文発表

1. [Ishigaki Y](#), Nakamura Y, Oikawa Y, Yano Y, Kuwabata S, Nakagawa H, Tomosugi N, Takegami T: Observation

of live ticks (*Haemaphysalis flava*) by scanning electron microscopy under high vacuum pressure. *PLoS ONE* (in press)

2. Yanaga K, Mekawa N, Shimomura N, [Ishigaki Y](#), Nakamura Y, Takegami T, Tomosugi N, Miyazawa S, Kuwabata S: Use of ionic liquid in fungal taxonomic study of ultrastructure of basidiospore ornamentation. *Mycological Progress*. (in press)
3. Ota N, Takano F, Muroga S, Kawabata T, [Ishigaki Y](#), Yahagi N, Ohta T: Garlic extract and its selected organosulphur constituents promote ileal immune responses ex vivo. *J Funct Foods* (in press)
4. Shimasaki T, [Ishigaki Y](#), Nakamura Y, Takata T, Nakaya N, Nakajima H, Sato I, Xia Z, Kitano A, Kawakami K, Tanaka T, Takegami T, Tomosugi N, Minamoto T, Motoo Y: Glycogen synthase kinase 3 β inhibition sensitizes pancreatic cancer cells to gemcitabine. *J Gastroenterol*. (in press)
5. 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: A novel clinical entity, IgG4-related disease (IgG4RD): general concept and details. *Mod Rheumatol*. 22:1-14 (2012)
6. [Ishigaki Y](#), Nakamura Y, Takehara T, Kurihara T, Koga H, Takegami T, Nakagawa H, Nemoto N, Tomosugi N, Kuwabata S, Miyazawa S: Comparative study of hydrophilic and hydrophobic ionic liquids for observing cultured human cells by scanning electron microscopy. *Microsc Res Tech* 74: 110-1108 (2011)
7. Motoo Y, Shimasaki T, [Ishigaki Y](#), Nakajima H, Kawakami K, Minamoto T: Metabolic disorder, inflammation, and deregulated molecular pathways converging in pancreatic cancer development: implications for new therapeutic strategies. *Cancers* 3: 446-460 (2011)
8. Ikeda T, Li S, Tsuruoka N, [Ishigaki Y](#), Yoshitomi Y, Yoshitake Y, Yonekura H: Hypoxia down-regulates sFlt-1 (sVEGFR-1) expression in human microvascular endothelial cells by a mechanism involving mRNA alternative processing. *Biochem. J.* 436:399-407 (2011)
9. Kurayama R, Ito N, Nishibori Y, Fukuhara D, Akimoto Y, Higashihara E, [Ishigaki Y](#), Sai Y, Miyamoto K, Endou H, Kanai Y, Yan K: Role of Amino Acid Transporter LAT2 in the Activation of mTORC1 Pathway and the Pathogenesis of Crescentic Glomerulonephritis. *Lab Invest* 91:992-1006 (2011)
10. Suzuki H, Osaki K, Sano K, Alam K, Nakamura Y, [Ishigaki Y](#), Kawahara K, Tsukahara T: Comprehensive Analysis of Alternative Splicing and their Pathways in the Neuronal Differentiation in P19 cells. *PLoS ONE* 6:e16880 (2011)
11. Osada H, Yoshitake Y, Ikeda T, [Ishigaki Y](#), Takata T, Tomosugi N, Sasaki H, and Yonekura H: Ultraviolet B-induced Expression of Amphiregulin and Growth Differentiation Factor15 in Human Lens Epithelial Cells. *Mol Vision* 17:159-169 (2011)
12. [Ishigaki Y](#), Nakamura Y, Takehara T, Shimasaki T, Tatsuno T, Takano F, Ueda Y, Motoo Y, Takegami T, Nakagawa H, Kuwabata S, Nemoto N, Tomosugi N, Miyazawa S: Scanning electron microscopy with an ionic liquid reveals the loss of mitotic protrusions of cells during the epithelial-mesenchymal transition. *Microsc Res Tech* 74: 1024-1031 (2011)
13. Murayama T, Bi C, Li Y, [Ishigaki Y](#), Takano F, Takegami T, Ohta T, Sumini H, Ubukata K, Takahashi

- T: Inhibitory Effects of Statins on Cytomegalovirus Production in Human Cells: Comprehensive Analysis of Gene Expression Profiles. *J Exp Clin Med* 3:40-45(2011)
14. Moriya J, Chen R, Yamakawa J, Sasaki K, Ishigaki Y, Takahashi T: Resveratrol improves hippocampal atrophy in chronic fatigue mice by enhancing neurogenesis and inhibiting apoptosis of granular cells. *Biol. Pharm. Bull.* 34:354-359 (2011)
 15. Ishigaki Y, Nakamura Y, Takehara T, Nemoto N, Kurihara T, Koga H, Nakagawa H, Takegami T, Tomosugi N, Miyazawa S, Kuwabata S: Ionic liquid enables simple and rapid sample preparation of human culturing cells for scanning electron microscope analysis. *Microsc Res Tech* 74:415-420(2011)
 16. Xia QS, Ishigaki Y, Zhao X, Shimasaki T, Nakajima H, Nakagawa H, Takegami T, Chen ZH, Motoo Y: Human SMG-1 is involved in gemcitabine-induced pri-miR-155/BIC in human pancreatic cancer Panc-1 cells. *Pancreas* 40:55-60 (2011)
 17. Guo J, Higashi K, Ueda Y, Ishigaki Y, Sakuma T, Oguchi M, Takegami T, Ohta Y, Zhang L, Xu K, Nishida H, Tonami H: VEGF-A and its isoform VEGF₁₂₁ mRNA expression measured by quantitative real-time PCR: correlation with F-18 FDG uptake and aggressiveness of lung adenocarcinoma: preliminary study. *Ann Nuc Med* 25:29-36 (2011)
 18. Yamaguchi M, Hasegawa I, Yahagi N, Ishigaki Y, Takano F, Ohta T: Carotenoids modulate cytokine production in Peyer's patch cells ex vivo. *J Agric Food Chem* 58:8566-8572 (2010)
 19. Zhang L, Higashi K, Ishigaki Y, Ueda Y, Sakuma T, Takegami T, Oguchi M, Xu K, Ohta Y, Nishida H, Tonami H: Assessment of VEGF-D expression measured by immunohistochemical staining and F-18 FDG uptake on PET as biological prognostic factors for recurrence in patients with surgically respected lung adenocarcinoma. *Ann Nuc Med* 24:533-540 (2010)
 20. Nakajima H, Ishigaki Y, Xia QS, Yonekura H, Yoshitake Y, Ikeda M, Xu K, Nojima T, Tanaka T, Umehara H, Tomosugi N, Takata T, Shimasaki T, Nakaya N, Sato I, Koizumi K, Kawakami K, Minamoto T, Motoo Y: Induction of HITS, a newly identified TU3A/DDR1 family of protein (FAM107B), in cancer cells by heat shock stimulation. *Int J Oncol* 37:583-593 (2010)
 21. Xia QS, Ishigaki Y, Sun L, Chen R, Motoo Y: Effect of anti-cancer drugs on the expression of BIC/miR-155 in human pancreatic cancer PANC-1 cells. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 90:123-127 (2010)
 22. Ishigaki Y, Nagao A, Matsunaga T: Optimized gene silencing by co-expression of multiple shRNAs in a single vector." *RNA Interference: From Biology to Clinical Application*" in *Methods in Molecular Biology Series*, Humana press, Ed by Wei-ping Min 623:109-121 (2010)
 23. Ishigaki Y, Kurihara T, Nakamura Y, Zhao X, Takata T, Izumi S, Takegami T, Tomosugi N, Nakagawa H: Ultrastructural localization of Upf2 and its binding to mRNA molecules in human cells. *J. Electr. Microsc. Technol. Med. Biol.* 24:8-13 (2010)
 24. Kiba T, Kintaka Y, Suzuki Y, Ishizuka N, Ishigaki Y, Inoue S; Gene expression profiling in rat pancreas after VMH lesioning. *Pancreas*, 39:627-632 (2010)
 25. Kiba T, Kintaka Y, Suzuki N, Ishizuka N, Ishigaki Y, Inoue S; VMH lesions downregulate the expression of Per2 gene in the pancreas in the rat. *Neurosci. Lett.*, 471:148-151 (2010)
 26. 上田善道, 島崎都, 町田雄一郎, 高原豊, 氷見祐二, 石垣靖人, 佐藤勝明, 佐久間勉, 梅博久, 川上重彦, 勝田省吾: アクアポリン: がん細胞浸潤の新たなプレーヤー: *金沢医科大学誌* 35: 61-67 (2010)
 27. 島崎猛夫, 石垣靖人, 源利成, 元雄良治; 膵癌治療への分子標的薬への応用. *膵臓*, 25:35-45 (2010)
- ## 2. 学会発表
1. 竹上勉、蔡開琳、張瑤、石垣靖人、村上学: Biological significance of interaction of HCV protein NS3 and host proteins、第34回日本分子生物学会、横浜、2011年12月
 2. 石垣靖人、中村有香、島崎猛夫、元雄良治、中川秀昭、宮澤七郎、桑畑進、友杉直久、竹上勉: イオン液体を用いた走査型電子顕微鏡観察法の確立と EMT を誘導した細胞、第34回分子生物学会、横浜、2011年12月
 3. Y. Yoshitake、T. Ikeda、Y. Yoshitomi、Y. Ishigaki、H. Yonekura: Increased expression of Epc2 during in vitro tube formation in human microvascular endothelial cells、The 34th Annual Meeting of the Molecular Biology Society of Japan、横浜、2011年12月
 4. Y. Tachi、T. Okuda、N. Kawahara、N. Kato、Y. Ishigaki、T. Hato、E. Hatano、T. Matsumoto: Does Hyaluronidase-4 digest chondroitin sulfate proteoglycans in a rat spinal cord hemisection model?、Neuroscience 2011、Washington、2011年11月
 5. 島崎猛夫、石垣靖人、高田尊信、中村有香、川上和之、舟木洋、上田順彦、小坂健夫、友杉直久、源利成、元雄良治: 膵癌細胞における gemcitabine 誘導性 EMT に関連する新規分子の同定、第22回日本消化器癌発生学会、佐賀、2011年11月
 6. N. Nakaya、Y. Ishigaki、Q. Bian、S. Ma、T. Shimasaki、H. Nakajima、Y. Motoo: Molecular mechanisms of TP531NP1 in the gemcitabine sensitivity、The International Pancreatic Research Forum 2011、大阪、2011年11月
 7. 石垣靖人、中村有香、中川秀昭、友杉直久、竹上勉: 未知な細胞構造体、Processing body の構造と機能、第12回 医学生物学電子顕微鏡シンポジウム、浜松、2011年11月
 8. 舘慶之、奥田鉄人、川原範夫、加藤伸郎、石垣靖人、波多野栄重、松本忠美: ラット脊髄切断モデルにおける Hyaluronidase-4 の発現について、第26回日本整形外科学会基礎学術集会、前橋、2011年10月
 9. 石垣靖人、及川陽三郎、中村有香、中川秀昭、友杉直久、竹上勉: 走査型電子顕微鏡によるダニ (Haemaphysalis flava) の観察、第66回日本衛生動物学会西日本支部大会第6回日本衛星動物学会西日本支部例会、金沢、2011年10月
 10. 島崎猛夫、石垣靖人、高田尊信、中村有香、川上和之、竹上勉、友杉直久、源利成、元雄良治: 膵癌の新規治療標的としての glycogen synthase kinase (GSK) 3β: 化学療法戦略の新展開、第70回日本癌学会学術総会、名古屋、2011年10月
 11. T. Takegami、M. Murakami、M. Nukuzuma、Y. Ishigaki: Physiological function of Japanese encephalitis virus protein NS4a.、XV International Congress of Virology、札幌、2011年9月
 12. 高田尊信、河南崇典、神澤輝美、岩男悠、正木康史、石垣靖人、中村拓路、中島章夫、三木美由貴、坂井知之、澤木俊興、藤田義正、福島俊洋、竹上勉、梅原久範、友杉直久: IgG4 関連疾患患者血清のプロテオミクス解析、第36回日本医用マスペクトル学会年会、大阪、2011年9月
 13. 池田崇之、吉富泰央、石垣靖人、吉竹佳の、米倉秀人: 低酸素刺激による微小血管内皮細胞の可溶性 VEGF 受容体 (可溶性 Flt-1) 産生の抑制、RNA フロンティアミーティング 2011、大府、2011年8月

14. 高田尊信、河南崇典、岩男悠、中島章夫、正木康史、石垣靖人、竹上勉、梅原久範、友杉直久：IgG4 関連疾患患者血清のプロテオミクス解析、IgG4 5th ミーティング、金沢、2011年8月
15. 東海林博樹、島村英理子、島田ひろき、八田稔久、石垣靖人：胎盤栄養膜由来細胞株におけるガレクチンファミリーの発現、金沢医科大学医学会 第47回学術集会、内灘、2011年7月
16. 東海林博樹、島村英理子、石垣靖人、西望、中村隆範、島田ひろき、八田稔久：ラット胎盤由来細胞株 Rcho-1 におけるガレクチンファミリーの発現、第51回日本先天異常学会学術集会、東京、2011年7月
17. 池田崇之、吉富泰夫、石垣靖人、吉竹佳の、米倉秀人：低酸素刺激による微小血管内皮細胞の可溶性 VEGF 受容体（可溶性 Flt-1）産生の抑制、第47回医科大医学会学術集会、内灘、2011年7月
18. (中井隆人)、石垣靖人、辰野貴則、高野文英、太田富久、西浦英樹：コウヤマエキスの Nr2 活性化による抗老化への可能性、第64回日本酸化ストレス学会学術集会、北海道、2011年7月
19. 島崎猛夫、石垣靖人、高田尊信、中村有香、川上和彦、上田順彦、小坂健夫、源利成、友杉直久、元雄良治：ゲムシタピン単剤療法の壁への挑戦：新規標的分子の同定と膀胱癌化学療法への展望、第42回日本膀胱学会大会、弘前、2011年7月
20. 高田尊信、島崎猛夫、石垣靖人、元雄良治、友杉直久：膀胱癌培養細胞 PANC-1 に対する塩酸ゲムシタピンの作用についてのプロテオミクス解析、金沢医科大学医学会第47回学術集会、内灘、2011年7月
21. 高田尊信、河南崇典、岩男悠、石垣靖人、正木康史、中村拓路、中島章夫、三木美由貴、坂井知之、澤木俊興、藤田義正、福島俊洋、竹上勉、梅原久範、友杉直久：IgG4 関連疾患患者血清のプロテオミクス解析、日本プロテオーム学会 2011年大会、新潟、2011年7月
22. 舘慶之、奥田鉄人、川原範夫、波多野栄重、松本忠美、加藤伸郎、石垣靖人：ラット脊髄切断モデルにおける Hyaluronidase-4 の発現について、第26回日本脊髄外科学会、沼津、2011年6月
23. Y. Yoshitake, H. Osada, T. Ikeda, Y. Yoshitomi, Y. Ishigaki, H. sasaki, H. Yonekura : Ultraviolet B-induced expression of amphiregulin and growth differentiation factor 15 in human lens epithelial cells, 36th FEBS Congress, Torino, 2011年6月
24. T. Ikeda, Y. Yoshitomi, Y. Ishigaki, Y. Yoshitake, H. Yonekura : Hypoxia down-regulates sFlt-1 (sVEGFR-1) expression in human microvascular endothelial cells by a mechanism involving mRNA alternative processing, 36th FEBS Congress, Torino, 2011年6月
25. 高田尊信、河南崇典、岩男悠、石垣靖人、正木康史、中村拓路、中島章夫、三木美由貴、坂井知之、澤木俊興、藤田義正、福島俊洋、竹上勉、梅原久範、友杉直久：IgG4 関連疾患におけるプロテオミクスの解析、第11回日本蛋白質科学会年会、大阪、2011年6月
26. T. Ikeda, Y. Yoshitomi, Y. Ishigaki, Y. Yoshitake, H. Yonekura : Soluble VEGFR-1 production is down-regulated under hypoxia in human microvascular endothelial cells by a mechanism involving alternative mRNA 3' -end processing, The Molecular Biology Society of Japan The 11th Spring Symposium International Symposium on Tumor Biology in Kanazawa, 金沢、2011年5月
27. 池田崇之、吉富泰夫、石垣靖人、吉竹佳の、米倉秀人：低酸素刺激による微小血管内皮細胞の可溶性 VEGF 受容体（可溶性 Flt-1）産生の抑制、日本生化学会北陸支部第29回大会、金沢、2011年5月
28. (彌永このみ)、前川二郎、霜村典宏、中村有香、石垣靖人、竹上勉、友杉直久：担子菌類におけるイオン液体を用いた観察法、医学生物学電子顕微鏡技術学会第27回学術講演会および総会、徳島、2011年5月
29. 石垣靖人：mRNA の分子構造可視化と結合タンパク質の機能解析、医学生物学電子顕微鏡技術学会 第27回学術講演会および総会、徳島、2011年5月
30. T. Okuda, Y. Tachi, N. Kawahara, N. Kato, Y. Ishigaki, E. Hatano, Y. Yasuda, T. Matsumoto : Hyaluronidase-4 expression in a rat spinal cord hemisection model, Second Annual Meeting of Cervical Spine Research Society Asia Pacific Section (CSRS-AP 2011)、Busan, 2011年4月
31. 小林誠、長内和弘、石垣靖人、周敏、北橋祥子、四宮祥平、山谷淳代、齋藤雅俊、小島好司、藤本由貴、中川研、及川卓、土原一真、井口晶晴、黄正寿、梅博久：LEC ラット肺胞 II 型上皮細胞における Rab38 遺伝子導入による発現遺伝子の検討、第51回日本呼吸器学会学術講演会、東京、2011年4月
32. 石垣靖人、飯田香緒里、西村訓弘：medU-net ワーキンググループ活動報告（人材ワーキンググループ）、medU-net 第一回シンポジウム、東京、2011年3月
33. 東海林博樹、島村英理子、石垣靖人、西望、中村隆範、島田ひろき、八田稔久：胎盤栄養膜幹細胞におけるガレクチンファミリーの発現、第33回日本分子生物学会年会第83回日本生化学会大会合同大会、神戸、2010年12月
34. 竹上勉、村上学、石垣靖人：持続感染日本脳炎ウイルスの蛋白 NS4a における変異多発と宿主応答の関わり、第33回日本分子生物学会、神戸、2010年12月
35. 東海林博樹、島村英理子、石垣靖人、西望、中村隆範、島田ひろき、八田稔久：胎盤栄養膜幹細胞におけるガレクチンファミリーの発現、第33回日本分子生物学会年会・第83回日本生化学会大会合同大会、神戸、2010年12月
36. 橋本光正、松井理、橋本優実、高田尊信、石垣靖人、友杉直久、岩淵邦芳：X 線の線量依存的にリン酸化される新規タンパク質プレクチンの機能解析、第33回日本分子生物学会年会・第83回日本生化学会大会合同大会、神戸、2010年12月
37. Y. Yoshitake, H. Osada, T. Ikeda, Y. Ishigaki, T. Takata, N. Tomosugi, H. sasaki, H. Yonekura : Increased expression of amphiregulin (AREG) in human lens epithelial cells by UVB exposure, The 33rd Annual Meeting of the Molecular Biology Society of Japan / The 83rd Annual Meeting of the Japanese Biochemical Society, 神戸、2010年12月
38. H. Nakajima, Y. Motoo, Y. Ishigaki, T. Takata, T. Ikeda, Y. Yoshitake, H. Yonekura, K. Koizumi : Induction of HITS, a newly identified tumor suppressor protein (FAM107B), in cancer cells by heat shock stimulation, The 32nd Annual Meeting of the Molecular Biology Society of Japan, 神戸、2010年12月
39. 石垣靖人、中村有香、竹原照明、根本典子、栗原孝行、賀賀博則、中川秀昭、竹上勉、友杉直久、宮澤七郎、桑畑進：イオン液体によるヒト培養細胞の SEM 観察、日本顕微鏡学会第54回シンポジウム、金沢、2010年11月
40. T. Hatta, H. Shimada, E. Simamura, Y. Ishigaki, N. Higashi, T. Tatsuno, F. Takano : Alteratio of gene expression profiles in the fetal cerebrum after injection of leukemia inhibitory factor into dams, Society for NEUROSCIENCE 2010, San Diego, 2010年11月
41. 中島日出夫、石垣靖人、高田尊信：熱ショック誘導性新規がん抑制遺伝子の解析、第21回日本消化器癌発生学会総会、長野、2010年11月
42. 島崎猛夫、石垣靖人、高田尊信、北野綾子、川上和之、友杉直久、源利成、元雄良治：膀胱癌細胞の抗がん剤誘導性上皮間葉移行と GSK3β 阻害による制御機構、第21回日本消化器癌発生学会総会、長野、2010年11月
43. 橋本光正、松井理、橋本優実、高田尊信、石垣靖人、友杉直久、岩淵邦芳：X 線の線量依存的にリン酸化される新規タンパク質の探索、日本放射線影響学会第53回大会、

- 京都、2010年10月
44. (T. Takahashi), T. Murayama, Y. Ishigaki, K. Ubutaka : Inhibitory Effects of Various Statins on Cytomegalovirus Replication in Human Cells, 50th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, BOSTON, 2010年9月
 45. 高田尊信、土田秀行、島崎猛夫、石垣靖人、源利成、元雄良治、友杉直久：膵臓癌培養細胞 PANC-1 に対するゲムシタピン作用メカニズムの解明、第 35 回日本医用マズスペクトル学会、名古屋、2010年9月
 46. 中島章夫、石垣靖人、河南崇典、正木康史、中村拓路、岩男悠、三木美由貴、坂井知之、澤木俊興、藤田義正、福島俊洋、竹上勉、梅原久範：IgG4 関連疾患患者末梢血リンパ球におけるトランスクリプトーム解析、第 19 回日本シェーグレン症候群学会、浦安、2010年9月
 47. (北野綾子)、島崎猛夫、近野祐里、中田光俊、東朋美、石垣靖人、遠藤良夫、廣瀬まゆみ、崔吉道、宮本謙一、元雄良治、川上和之、源利成：Pathological role for deregulated glycogen synthase kinase(GSK)3 β in pancreatic cancer proliferation and invasion, 第 69 回日本癌学会学術総会、大阪、2010年9月
 48. 島崎猛夫、石垣靖人、北野綾子、高田尊信、中村有香、川上和之、寺田光宏、友杉直久、源利成、元雄良治：Gemcitabine による膵癌細胞の EMT における glycogen synthase kinase(GSK)3 β の役割とその制御、第 69 回日本癌学会学術総会、大阪、2010年9月
 49. 石垣靖人、高田尊信、土田秀行、友杉直久、竹上勉：IgG4+MOLPS (IgG4 関連多臓器リンパ増殖症候群) の網羅的遺伝子発現解析、IgG4 サードミーティング、金沢、2010年8月
 50. T. Takegami, M. Murakami, Y. Ishigaki : Pathogenicity of Japanese encephalitis virus (JEV) and physiological role of JEV protein NS4a, 1st Asia Pacific Workshop on Neurovirology, Seoul, 2010年7月
 51. 島田ひろき、島村英理子、内芝舞実、東伸明、増田浩子、高田尊信、土田秀行、石垣靖人、友杉直久、八田稔久：ラット初乳中の蛋白、ペプチド成分のプロファイリング、第 50 回日本先天異常学会学術集会、淡路、2010年7月
 52. 石垣靖人、中村有香、竹原照明、中川秀昭、竹上勉、友杉直久、栗原孝行、古賀博則、宮澤七郎、桑畑進：イオン液体によるヒト培養細胞の SEM 観察、金沢医科大学医学部 第 46 回学術集会、内灘、2010年7月
 53. 橋本光正、松井理、高田尊信、友杉直久、石垣靖人、橋本優実、岩淵邦芳：X 線の線量依存的にリン酸化される新規タンパク Plectin の機能解明、金沢医科大学医学部 第 46 回学術集会、内灘、2010年7月
 54. T. Shimasaki, Y. Ishigaki, T. Takata, Y. Nakamura, A. Kitano, K. Kawakami, N. Tomosugi, T. Minamoto, Y. Motoo : Effect of GSK3 β inhibition against Gemcitabine-induced epithelial-mesenchymal transition and invasive ability of pancreatic cancer cells: its therapeutic implication, Joint Meeting of the International Association of Pancreatology and the Japan Pancreas Society 2010, 福岡、2010年7月
 55. 高田尊信、島崎猛夫、石垣靖人、土田秀行、長澤敦史、源利成、元雄良治、友杉直久：膵臓癌培養細胞 PANC-1 に対する塩酸ゲムシタピン作用メカニズムおよび耐性メカニズムの解明、第 10 回日本蛋白質科学会年会、札幌、2010年6月
 56. 石垣靖人、中村有香、竹原照明、二宮英明、中川秀昭、竹上勉、友杉直久、栗原孝行、古賀博則、根本典子、宮澤七郎、桑畑進：イオン液体を用いたヒト培養細胞の解析、医学生物学電子顕微鏡技術学会シンポジウム 2010、別府、2010年5月
 57. 長田ひろみ、吉竹佳の、石垣靖人、池田崇之、山代陽子、米倉秀人、佐々木洋：UVB 曝露による培養水晶体上皮細胞の遺伝子発現変化、第 114 回日本眼科学会総会、名古屋、2010年4月
 58. 高田尊信、島崎猛夫、石垣靖人、土田秀行、長澤敦史、源利成、林明生、元雄良治、友杉直久：膵臓癌培養細胞 PANC-1 に対する塩酸ゲムシタピン作用メカニズムおよび耐性メカニズムの解明、日本薬学会第 130 回年会、岡山、2010年3月
 59. 友杉直久、高田尊信、土田秀行、石垣靖人、竹上勉：IgG4 関連疾患におけるバイオマーカー探索、IgG4 セカンドミーティング、金沢、2010年2月
 60. 長田ひろみ、吉竹佳の、石垣靖人、池田崇之、山代陽子、米倉秀人、佐々木洋：UVB 曝露による培養水晶体上皮細胞での遺伝子発現変化、第 36 回水晶体研究会、東京、2010年1月

I. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

石垣靖人、友杉直久、正木康史、梅原久範：特願 2010-194326 「IgG4 関連疾患診断用マーカー及びその利用」(特許出願)

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
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 B 細胞シグナル異常の解明とその制御

研究分担者 田中良哉 産業医科大学医学部第一内科学講座 教授

研究要旨: IgG4 関連疾患は、血清 IgG4 高値、及び、多臓器における IgG4 産生形質細胞浸潤を特徴とする慢性炎症性疾患である。しかし、B 細胞の IgG4 発現へのクラススイッチの機構は、病態形成過程で最も重要であるにも拘らず全く不詳である。B 細胞のクラススイッチには、B 細胞受容体、共刺激分子、サイトカインを介する多様な刺激伝達系が関与するとされる。本研究では、B 細胞受容体の細胞内アダプター蛋白の ITAM に結合してシグナルを伝達するチロシンキナーゼである Syk の B 細胞の活性化における役割を解明し、Syk を標的とした治療応用への可能性を追求することを目的とした。その結果、B 細胞の活性化は、BCR と共刺激分子を介するシグナルに加えて、TLR シグナルの共存により最大限に誘導された。BCR-Syk の刺激は、TLR の発現を誘導して B 細胞の増殖、炎症性サイトカイン産生、抗体産生を誘導した。Syk 阻害薬は BCR、共刺激シグナル、TLR シグナルにより誘導された B 細胞の活性化をほぼ完全に抑制し、治療応用が期待された。一方、IgG4 関連疾患患者 B 細胞では、CD80 発現と Syk リン酸化が無刺激下で亢進して病態形成に関与すると共に、またメモリー B 細胞、形質細胞の増加を認めた。しかし、ステロイド開始により形質細胞は消失したが、ステロイド治療 1 年後まで、CD80 発現と Syk リン酸化が持続し、活性化したメモリー B 細胞は残存したままの状態であり、ステロイド治療だけでは B 細胞の制御には不十分である可能性が示唆された。また、Syk 阻害薬による B 細胞活性化阻害を介した治療への臨床応用が期待された。

共同研究者

山岡邦宏¹、平田信太郎²、岩田慈³

所属

産業医科大学医学部第一内科学 講師¹

同 講師²、同 助教³

ロックアウトすると IL-10 の産生が誘導されること、B 細胞では Syk シグナルを阻害すると B 細胞受容体のシグナルが遮断されるとの予備的成績を得た。以上より、本研究に於いては、B 細胞受容体の細胞内アダプター蛋白の ITAM に結合してシグナルを伝達するチロシンキナーゼである Syk の B 細胞の活性化における役割を解明し、SLE さらには、IgG4 関連疾患の病態形成過程への関与を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

ヒト末梢血ナイーブ (CD19+CD27-) およびメモリー B 細胞 (CD19+CD27+) に対し、SLE の病態モデルに適すると考えられる BCR 架橋、

A. 研究目的

IgG4 関連疾患の病態組織では、IgG4 及び IgE 産生細胞の集積が特徴的に認められる。その過程には、Th2 細胞や IL-10 等の関与が報告されているが、多くは不詳である。申請者らは、B 細胞のクラススイッチには、多様な細胞外からの刺激を細胞内にインプットするシグナル伝達に異常があると考え、本研究の構想に至った。また、樹状細胞では特定の Jak/Stat シグナルを

sCD40L, TLR9 のリガンドである CpG-ODN による刺激を施し、増殖、活性化マーカー(共刺激分子)、サイトカイン産生、抗体産性能に対する影響を確認すると共に、特異性の高い Syk 阻害剤を用いて、その効果および作用機序について検討した。

(倫理面への配慮)

臨床検体を使用する場合には、所属機関の倫理委員会、或は、IRB で承認を得た研究に限定し、患者からインフォームドコンセントを得た上で、倫理委員会の規約を遵守し、所属機関の現有設備を用いて行う。患者の個人情報が入属機関外に漏洩せぬよう、試料や解析データは万全の安全システムをもって厳重に管理し、人権擁護に努めると共に、患者は、経済的負担を始め如何なる不利益や危険性も被らない事を明確にする。

C. 研究結果

①BCR 架橋, sCD40L, CpG-ODN による刺激は、メモリーB 細胞に於いてナイーブ B 細胞に比し強力な細胞周期の進行に伴う増殖、CD80/86 の発現、サイトカイン TNF- α 、IL-6、IL-10 の産生、分化誘導因子である Xbp-1, Blimp-1 の発現亢進、およびそれに伴う抗体産生能の増強を誘導した。② Syk 阻害剤 (BAY61-3606) は、B 細胞の増殖、共刺激分子発現、サイトカイン産生、抗体産生細胞への分化をいずれも濃度依存性にほぼ完全に無刺激状態まで抑制した。③ナイーブ、メモリーB 細胞に於いてBCR 架橋は CD40、TLR9 シグナルとの組み合わせにより、TLR9 の発現、TRAF-6 の発現、NF κ B のリン酸化を強く誘導した。④ TLR9, TRAF6 の発現、NF κ B のリン酸化は、Syk 阻害薬によりほぼ完全に抑制された。⑤無刺激下でTRAF-6 やNF κ B の活性化状態にある B 細胞株 Raji でも、Syk 阻害薬によりほぼ完全に抑制された。⑥SLE 患者末梢血 CD19+細胞における Syk のリン酸化は、健常人に比し有

意に亢進し、SLE の疾患活動性指標 SLEDAI と有意な相関を示した。⑦SLE 患者 CD19+細胞における TRAF6 発現は、リン酸化 Syk の発現、及び、疾患活動性と有意に相関した。⑧IgG4 関連疾患の 1 症例に対し、ステロイド投与前後にリンパ球の解析を行った。投与前 CD19+B 細胞上の CD80、p-Syk は、健常人に比し高発現しており、またメモリーB 細胞、形質細胞の増加を認めた。しかし、ステロイド開始により形質細胞 (short-lived plasma) は消失したが、ステロイド治療 1 年後まで、CD80, p-Syk などは発現が持続し、活性化したメモリーB 細胞は残存したままの状態であった。また、治療前は T 細胞上の ICOS が高発現したが、ステロイドにて 1 ヶ月後速やかに低下し、低下が維持された。

D. 考察

これまでヒトメモリーB 細胞は、BCR を介する抗原シグナル、および、CD40 などの共刺激シグナルの共存により活性化されるとされてきた。しかし、今回の結果は、BCR を介するシグナルは Syk を介して TLR9 および TRAF-6 を強力に発現誘導し、BCR と共刺激分子を介するシグナルに加えて、TLR シグナルの共存により、B 細胞の活性化が最大限に誘導され、強力な増殖、分化誘導が齎されることが明らかとなった。これらの結果は BCR-Syk の刺激が TLR を誘導して、細菌やウイルス感染などのトリガーを受容するメカニズムを明らかにしたものである。

また、SLE 患者 B 細胞では、BCR の Syk を介するシグナルが TRAF-6 の発現を誘導し、効率的な CD40、TLR9 のシグナルを促すことで、B 細胞の分化、活性化を齎し、SLE の病態形成において重要な役割を担うことが示唆された。SLE などの自己免疫疾患の発症、増悪の際には、ss-DNA、ds-DNA、ウイルス蛋白、細菌の膜蛋白などによる刺激がトリガーとなるが、これらの結果は BCR-Syk の刺激が TLR を誘導して、これらのトリガーの受容機構を明らかにした。さら

に、Syk 阻害により3者のシグナルを遮断することから、Syk を標的とした低分子量化合物を用いたB細胞活性化の制御を介してSLEへの治療応用が示唆された。

さらに、IgG4 関連疾患の症例に対し行ったリンパ球の表面抗原の解析では、治療前のCD19+B細胞上のCD80の発現やSykリン酸化は健常人に比して亢進し、また、メモリーB細胞、形質細胞の増加を認めた。しかし、ステロイド薬治療により形質細胞(short-lived plasma)は消失したが、ステロイド治療1年後まで、B細胞上のCD80の発現やSykリン酸化の亢進が持続し、活性化したメモリーB細胞は残存したままの状態であり、ステロイド治療だけではB細胞の制御には不十分である可能性が示唆された。

自己免疫疾患に対してJakやSykを標的とした低分子量化合物の有効性が治験で示されており、斯様な薬剤により疾患制御を目指す上に於いても、IgG4 関連疾患におけるB細胞シグナル異常の解明は、極めて重要な位置づけにあると思われる。

E. 結論

B細胞の活性化は、BCRと共刺激分子、及び、TLRを介するシグナルの共存により最大限に誘導された。その際、BCR-Sykを介する刺激がTLR、TRAF-6を誘導してB細胞の増殖、サイトカイン産生、抗体産生を齎した。Syk阻害薬はBCR、共刺激シグナル、TLRシグナルにより誘導されたB細胞の活性化を完全に抑制した。一方、IgG4関連疾患患者B細胞では、CD80発現とSykリン酸化が無刺激下で亢進して病態形成に関与すると共に、Syk阻害薬によるB細胞活性化阻害を介した治療への臨床応用が期待された。B細胞活性化が関与する本疾患への治療応用が期待される。

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. Tanaka Y, Maeshima Y, Yamaoaka K. In vitro and in vivo analysis of a Jak inhibitor in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* (in press)
2. Tanaka Y, Harigai M, Takeuchi T, Yamanaka H, Ishiguro N, Yamamoto K, et al. Golimumab, a human anti-TNF- α monoclonal antibody, injected subcutaneously every 4 weeks in Japanese patients with active rheumatoid arthritis in combination with methotrexate: results of the Phase 2/3, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled GO-FORTH study through 24 weeks. *Ann Rheum Dis* (in press)
3. Tak PP, Mease PJ, Genovese MC, Kremer J, Haraoui B, Tanaka Y, Bingham III CO, et al. Efficacy and safety of ocrelizumab in patients with active rheumatoid arthritis with an inadequate response to at least one TNF inhibitor: results from the phase III SCRIPT trial. *Arthritis Rheum* (in press)
4. Maeshima K, Yamaoaka K, Kubo S, Nakano K, Iwata S, Tanaka Y, et al. A JAK inhibitor tofacitinib regulates synovitis through inhibition of IFN- γ and IL-17 production by human CD4+ T cells. *Arthritis Rheum* (in press)
5. Takeuchi T, Tanaka Y, Amano K, Hoshi D, Nawata M, Nagasawa H, et al. Clinical, radiographic, and functional effectiveness of tocilizumab for rheumatoid arthritis patients - REACTION 52-week study -. *Rheumatology* (in press)

6. Koike T, Harigai M, Inokuma S, Ishiguro N, Ryu J, Tanaka Y, Ito K, et al. Postmarketing Surveillance of Tocilizumab for Rheumatoid Arthritis in Japan — Interim Analysis of 3,881 Patients. *Ann Rheum Dis* (in press)
 7. Oshita K, Yamaoka K, Udagawa N, Fukuyo S, Sonomoto K, Tanaka Y. Human mesenchymal stem cells inhibit osteoclastogenesis through osteoprotegerin production. *Arthritis Rheum* (2011) 63, 1658-1667
 8. Nakano K, Yamaoka K, Hanami K, Saito K, Sasaguri Y, Tanaka Y. Dopamine induces IL-6-dependent IL-17 production via D1-like receptor on CD4 naïve T-cells and a D1-like receptor antagonist SCH-23390 inhibits cartilage destruction in a human rheumatoid arthritis/SCID mouse chimera model. *J Immunol* (2011) 186, 3745-3752
 9. Tanaka Y, Suzuki M, Nakamura H, Toyozumi S, Twillich S. Phase 2 study of tofacitinib (CP-690,550) combined with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis and inadequate response to methotrexate. *Arthritis Care Res* (2011) 63, 1150-1158
 10. Tanaka Y, Takeuchi T, Mimori T, Saito K, Nawata M, Kameda H, Nojima T, Miyasaka N, Koike T. Discontinuation of infliximab after attaining low disease activity in patients with rheumatoid arthritis, RRR (remission induction by remicade in RA) study. *Ann Rheum Dis* (2010) 69, 1286-1291
 11. Sawamukai N, Yukawa s, Saito K, Nakayamada S, Kambayashi T, Tanaka Y. Mast cell-derived tryptase inhibits apoptosis of human rheumatoid synovial fibroblasts via rho-mediated signaling. *Arthritis Rheum* (2010) 62, 952-959
 12. Choo Q-Y, Ho PC, Tanaka Y, Lin H-S. Histone deacetylase inhibitors MS-275 and SAHA induced growth arrest and suppressed lipopolysaccharide- stimulated NF-kappaB p65 nuclear accumulation in human rheumatoid arthritis synovial fibroblastic E11 cells. *Rheumatology* (2010) 49, 1447-1460
 13. Suzuki K, Saito K, Tsujimura S, Nakayamada S, Yamaoka K, Sawamukai N, Iwata S, Nawata M, Nakano K, Tanaka Y. A calcineurin inhibitor, tacrolimus overcomes treatment- unresponsiveness mediated by P-glycoprotein on lymphocytes in refractory rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* (2010) 37, 512-520
 14. Iwata S, Saito K, Tokunaga M, Yamaoka K, Nawata M, Yukawa S, Hanami K, Fukuyo S, Miyagawa I, Kubo S, Tanaka Y. Phenotypic changes of lymphocytes in patients with systemic lupus erythematosus who are in longterm remission after B cell depletion therapy with rtuximab. *J Rheumatol* (2011) 38, 633-641
2. 学会発表
 1. Tanaka Y. In vivo and in vitro analysis of a Jak inhibitor in RA. Advances in Targeted Therapies 2011, Dubrovnik
 2. Tanaka Y. Is biologic-free remission possible in patients with RA? Advances in Targeted Therapies 2011, Dubrovnik
 3. Y. Tanaka, S. Hirata, M. Nawata, S. Kubo, K. Saito. Discontinuation of adalimumab after attaining remisison in patients with rheumatoid arthritis. The Annual European Congress of Rheumatology 2011, London, England
 4. Y. Tanaka, M. Harigai, T. Takeuchi, H. Yamanaka, N. Ishiguro, K. Yamamoto, et al.

- Golimumab, a human anti-TNF- α monoclonal antibody administered subcutaneously every four weeks as monotherapy in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy: 4-week results of clinical and radiographic assessments. The Annual European Congress of Rheumatology 2010, London, England
5. Y. Tanaka. Clinical development and Phase III studies of tocilizumab. 7th International Congress on Autoimmunity, Ljubljana, Slovenia. 平成 22 年 5 月
 6. Y. Tanaka, M Suzuki, H Nakamura, S Toyozumi, SH Zwillich. The oral JAK inhibitor tasocitinib (CP-690,550 (CP)) in combination with methotrexate (MTX) is efficacious in a dose-dependent manner in active rheumatoid arthritis (RA). The Annual European Congress of Rheumatology 2010, Rome, Italy. 平成 22 年 6 月
 7. Y. Tanaka, T. Takeuchi, T. Mimori, N. Miyasaka, T. Koike. The possibility of maintaining low disease activity after discontinuation of infliximab in RA patients: An interim report for the second year of the RRR study. The Annual European Congress of Rheumatology 2010, Roma, Italy, 平成 22 年 6 月
 8. Y. Tanaka, T. Abe, T. Takeuchi, A. Yamamoto, N. Miyasaka. Abatacept demonstrated long-term safety and efficacy in active RA patients who showed inadequate response to methotrexate: an analysis of the Japanese phase III open-label, long-term extension trial. The 14th Asian Pacific League of Associations for Rheumatology (APLAR) Congress, Hong Kong, China. 平成 22 年 7 月
 9. Tanaka Y. Paradigm shift of the treatment of rheumatoid arthritis by TNF-targeting biologics. The 14th International Congress of Immunology (ICI), Kyoto. 平成 22 年 8 月
 10. Tanaka Y. B cell depletion in systemic lupus erythematosus. The 14th International Congress of Immunology (ICI), Kyoto, 平成 22 年 8 月
 11. Y. Tanaka, M Harigai, T Takeuchi, H Yamanaka, N Ishiguro, K Yamamoto, TMU Rahman, T Yoshinari, N Miyasaka, T Koike. Golimumab, a Human Anti-TNF α Monoclonal Antibody Administered Subcutaneously Every Four Weeks in Patients with Active Rheumatoid Arthritis Despite Methotrexate Therapy: 24-Week Results of Clinical and Radiographic Assessments. The 74th National Meeting of American College of Rheumatology, Atlanta, USA, 平成 22 年 11 月

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

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

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

研究分担者 正木 康史 金沢医科大学血液免疫内科学 准教授

研究要旨：IgG4⁺MOLPS (IgG4 関連多臓器リンパ増殖症候群) は今世紀に入り本邦より発信された疾患概念であり、その診断基準や治療指針などがまだ決まっていなかった。それらを確立する目的で、多施設共同の前方視診断研究と治療研究を立ち上げ、多数の施設において倫理委員会承認を得て、既に多くの症例登録を得ている。本研究の成果で、包括診断基準が定められ論文化された。また、そこから得られたサンプルを用いて、プロテオミクス解析、トランスクリプトーム解析、フェージディスプレイ・ライブラリーによる発現解析などが進行している。診断や予後予測に役立つ新たなバイオマーカーが近いうちに明らかにされる。

A. 研究目的

- 1) IgG4⁺MOLPS (IgG4 関連多臓器リンパ増殖症候群) の診断基準を確立する。
- 2) IgG4⁺MOLPS の診断および治療効果の指標に有用な血清学的、遺伝子学的、組織学的マーカーを探索する。
- 3) IgG4⁺MOLPS の治療指針を確立する。

B. 研究方法

多施設共同の前方視的臨床研究を行う。

- ①診断研究 IgG4⁺MOLPS (IgG4 関連多臓器リンパ増殖症候群)、Castleman 病その他の多クローン性高 γ グロブリン血症の鑑別診断のための多施設共同前方視的臨床研究；登録目標 100 例 (2011 年 4 月 11 日登録終了)
- ②治療研究：IgG4⁺MOLPS (IgG4 関連多臓器リンパ増殖症候群) のステロイド治療指針を決定するための第 II 相多施設共同前方視的治療研究；登録目標 46 例

(倫理面への配慮)

上記のいずれの試験も、患者自身への十分な説明の上、文書で同意の得られた症例のみ登録する。各施設の倫理委員会承認を得て行われている。またデータ等に関しては連結可能匿名化を行い、プライバシーの保護に留意している。

C. 研究結果

上記の前方視的臨床研究につき、診断研究は当院を含め計 24 施設の承認を得て順調に登録され、2011 年 4 月 11 日に 103 例の登録にて試験登録終了とし、現在 CRF や病理標本など回収

作業中である。また、治療研究は 17 施設の IRB 承認をえて、2011 年 1 月 13 日現在で 33 例の登録を得ている。

基礎的研究として、IgG4⁺MOLPS 典型例の血清蛋白を用いたプロテオミクス解析、末梢血リンパ球由来の DNA マイクロアレイ解析が進行中であり、幾つかの興味深い新規のタンパクおよび遺伝子が同定されつつあり、更に詳細に検討を続けている。

プロテオミクス解析では、治療前の血清タンパクには、IgG1, IgG4, α 1-antitrypsin, Complement C4, C1q, など炎症性因子、Clusterin などの増加がみられた。

末梢血リンパ球のトランスクリプトーム解析では、治療前後で発現量の差が 3 倍以上あった遺伝子 30 個、患者群と健常人群との間に 3 倍以上差があった遺伝子 21 個を抽出した。その中から、Charcot-Leyden crystal protein (CLC), defensin alpha (DEFA), IL-8 receptor, membrane-spanning 4-domains subfamily A member 3 (MS4A3) などのリアルタイム PCR を検討したところ、治療前後、患者/健常人群間で有意差を認めた。

血清のプロテオミクス解析および末梢血リンパ球のトランスクリプトーム解析ともに、IgG4 関連疾患の治療前には、健常人および治療後とは大きく異なる発現パターンを呈することが判明した。その多くは炎症性因子であるが、IgG4 関連疾患バイオマーカーは不明である。症例数を増やすとともに、トランスクリプトーム解析ではリアルタイム PCR によるバリデーションを進める。

また、患者血清に対してファージディスプレイ型ランダムペプチドライブラリーを反応させて、対応抗原をスクリーニングする研究も静岡県立大学の伊藤邦彦教授との共同研究にて進めている。

D. 考察；診断基準は梅原班と岡崎班の合同ワーキンググループにて話し合いの結果、IgG4 関連疾患包括診断基準としてまとめられ、論文化された (Umehara H, et al, Mod Rheumatol 2012, in press)。治療研究についても、登録が着実に進んでおり、本疾患におけるステロイド治療の指針を将来公表できる。

基礎研究において、今回得られたマーカーのうち、いずれが IgG4 関連疾患の根本的な病因となるかはまだ不明である。各々の解析の症例数を増やすとともに、血清蛋白と遺伝子発現の両面から、個々のマーカーの変動がどのような意義を有するかを順次検証して行く。

1) 達成度について

臨床試験は順調に倫理委員会承認施設数および登録症例数が増えてきている。それに伴い、臨床検体は蓄積され、解析が進められている。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

IgG4⁺MOLPS という新たな概念が生まれるまで、本疾患は様々な既知の疾患として誤った診断及び治療を受けていた可能性がある。例えば、膵臓病変は膵臓癌として拡大手術を受けたり、リンパ節病変は悪性リンパ腫として抗がん剤治療を受けていた可能性がある。また涙腺・唾液腺病変はシェーグレン症候群として無治療経過観察されていた可能性がある。本疾患はステロイド治療で劇的な改善が認められるため、適切な診断と治療指針の確立が重要である。

また本疾患は 21 世紀に入り本邦より発信された概念であり、国際的な認知度が急速に高まってきている。2011 年 10 月に米国ボストンにて初の国際 IgG4 関連疾患会議が開催された。参加者は計 16 カ国より 135 名であったが、その中でも日本人参加者は 30 名となり、世界における本邦での研究の進歩を印象づけられた。

E. 結論

IgG4⁺MOLPS (IgG4 関連多臓器リンパ増殖症候群) の診断基準および治療指針を確立する事は重要であり、現在進行中の多施設共同前方視臨床研究により目的が達成される。国際的にも急速に認知度が高まってきている疾患概念であ

り、本邦から適切な指針を発信する必要がある。

F. 参考文献

下記発表論文参照

G. 健康危険情報

本疾患では該当せず

H. 研究発表

1. 論文発表

1) 国内

1, 正木康史、梅原久範. IgG4 関連疾患～新たな疾患概念～. 臨床血液 52(10)315-321 (1727-1733), 2011

2, 正木康史、梅原久範. IgG4 関連疾患 (ミクリツ病) とシェーグレン症候群-19 世紀より続いた 2 つの病気をめぐる議論、そして今後.

医学のあゆみ (医歯薬出版株式会社) 2011

Vol. 236 No. 3:175-181

3, 正木康史、梅原久範. Castleman 病と IgG4

関連疾患-多クローン性高 γ グロブリン血症

からの鑑別. 医学のあゆみ Vol235, No5,

p443-448. 悪性リンパ腫 Update 医歯薬出版

株式会社

4, 正木康史、梅原久範. IgG4 関連疾患.

Frontiers in Rheumatology & Clinical

Immunology Vol. 4 No. 4, 196-199. 2010-2011

(メディカルレビュー社)

5, 正木康史、中村拓路、中島章夫、岩男悠、

梅原久範. IgG4 関連疾患の診断と治療 リウ

マチ科, 44(5):607-613, 2010

6, 正木康史、岩男悠、中島章夫、梅原久範. IgG4

関連疾患- 21 世紀にわが国より発信された新

たな疾患概念- (免疫抑制薬の臨床応用実践編

第 26 回) . 炎症と免疫 vol 18 no 3. 81-88

(295-302), 2010

7, 正木康史、梅原久範. IgG4 関連疾患～その診

断の混沌、および混沌から抜け出すための提言

～. 臨床免疫学会誌. 2009;32(6):478-83

8, 正木康史、梅原久範、他. IgG4 関連多臓器リ

ンパ増殖症候群 (IgG4⁺MOLPS) の 114 例の臨床病

理学的検討. 中部リウマチ学会誌 2010 (in

press).

9, 正木康史、金原秀雄、濱野忠則、高見昭良、

全陽、村上純、松井祥子、川野充弘. 北陸支部

教育セミナーまとめ～全身病としての IgG4 関

連疾患. 日本内科学会雑誌. 2009, 98, 187-194.

10, 正木康史、梅原久範. IgG4 とリウマチ性疾

患. リウマチ科. 2007. 38, 404-408.

11, 正木康史. IgG4 関連自己免疫疾患-AMOLPS

/Mikulicz 病を中心に-. リウマチ科.

2006. 36, 504-509.

12, 菅井 進、正木康史. 唾液腺疾患 - その診断と治療 - シェーグレン症候群とミクリツ病. ENTONI 2006. 69, 24-31

※図書

1, 正木康史. シェーグレン研究会における IgG4 関連疾患研究の経緯. 谷内江明宏監修、川茂幸・川野充弘編集. IgG4 モノグラフ. 石川県金沢市. 前田書店, 2010 年, pp41-47,

論文発表

2) 海外

1, Masaki Y, Iwao H, Nakajima A, Miki M, Sugai S, Umehara H. IgG4-related disease (IgG4+MOLPS)- diagnostic criteria and diagnostic problems. Current Immunol Rev 7(2):172-7, 2011

2, 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. A novel clinical entity, IgG4-related disease (IgG4RD): general concept and details. The Research Program for Intractable Disease by Ministry of Health, Labor and Welfare (MHLW) Japan G4 team. Mod Rheumatol. 2011 Sep 1. [Epub ahead of print]

3, 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. Comprehensive diagnostic criteria for IgG4-related disease (IgG4-RD), 2011.

Mod Rheumatol. 2012 Jan 5. [Epub ahead of print]

2. 学会発表 (国内)

1, 正木康史, 岩男悠、中島章夫、菅井進、梅原久範. 共同研究を推進するための IgG4+MOLPS (IgG4 関連多臓器リンパ増殖症候群) 診断基準 (案) の提案. IgG4 研究会 2009 年 3 月 7 日
2, 正木康史, 黒瀬望、北川和子、山本元久、高橋裕樹、川野充弘、佐伯敬子、松井祥子、安

積淳、中田真司、折口智樹、西山進、西森功、坪田一男、江口勝美、住田孝之、菅井進、梅原久範. 107 例の IgG4+MOLPS に対する臨床病理学的検討と IgG4 関連 Mikulicz 病診断基準. 日本リウマチ学会 2009 年 4 月 21 日

3, 正木康史、黒瀬望、岩男悠、中島章夫、山本元久、高橋裕樹、川野充弘、佐伯敬子、松井祥子、安積淳、西山進、全陽、住田孝之、小島勝、吉野 正、中村栄男、菅井進、梅原久範. IgG4 関連多臓器リンパ増殖症候群 (IgG4+ Multi-Organ Lympho-Proliferative Syndrome; IgG4+MOLPS) 103 例の臨床病理学的検討. 日本リンパ網内系学会. 2009 年 7 月 10 日

4, 正木康史、菅井進、梅原久範. IgG4 関連多臓器リンパ増殖症候群 (IgG4+MOLPS) の 114 例の臨床病理学的検討. 日本シェーグレン症候群学会. 2009 年 9 月 3 日

5, 正木康史、黒瀬望、山本元久、高橋裕樹、川野充弘、佐伯敬子、松井祥子、安積淳、西山進、住田孝之、菅井進、北川和子、梅原久範. IgG4 関連多臓器リンパ増殖症候群 (IgG4+MOLPS) の 114 例の臨床病理学的検討. 中部リウマチ学会. 2009 年 9 月 5 日

6, 正木康史. IgG4 関連多臓器リンパ増殖症候群 (IgG4+MOLPS) の診断と治療. 日本内科学会北陸地方会第 48 回生涯教育講演会. 2009 年 9 月 6 日

7, 正木康史、黒瀬望、山本元久、高橋裕樹、川野充弘、佐伯敬子、松井祥子、安積淳、西山進、全陽、住田孝之、小島勝、吉野正、中村栄男、菅井進、梅原久範. IgG4 関連多臓器リンパ増殖症候群 (IgG4+MOLPS) の 114 例の臨床病理学的検討と診断基準 (案) の作成. 日本血液学会. 2009 年 10 月 25 日

8, 正木康史、岩男悠、中島章夫、三木美由貴、黒瀬望、河南崇典、梅原久範. シンポジウム”IgG4 関連疾患って一体何?” 血液内科の立場より～多クローン性高ガンマグロブリン血症よりみた鑑別疾患～. IgG4 研究会 2010 年 3 月 13 日

9, 正木康史、黒瀬望、北川和子、山本元久、高橋裕樹、川野充弘、佐伯敬子、松井祥子、安積 淳、中田真司、折口智樹、西山進、坪井洋人、坪田一男、江口勝美、住田孝之、菅井進、梅原久範. IgG4 関連疾患診断における IgG4 値、IgG4/IgG 比の検討. 日本リウマチ学会. 2010 年 4 月 22 日

10, 正木康史、黒瀬望、岩男悠、中島章夫、小島勝、吉野正、中村栄男、菅井進、梅原久範. Retrospective analysis of 155 cases of IgG4-related disease. 日本血液学会. 2010 年

9月26日

11, 正木康史、黒瀬望、小島勝、中村栄男、吉野 正、梅原久範. IgG4関連疾患診断のための血清IgG4/IgG比率および組織IgG4+/IgG+細胞比率の検討. 日本リンパ網内系学会. 2011年7月2日

12. 正木康史、黒瀬望、佐伯敬子、松井祥子、川野充弘、坪井洋人、住田孝之、梅原久範. IgG4関連疾患診断のための組織IgG4陽性細胞比率の検討. 日本リウマチ学会. 2011年7月19日

13. 正木康史、梅原久範. Multi-center Retrospective and Prospective study of IgG4-RD in Japan. 日本シェーグレン症候群学会. 2011年9月10日

14. 正木康史. IgG4関連疾患～新たな疾患概念～. 第73回日本血液学会学術集会(教育講演). 2011年10月15日

14. 正木康史. IgG4関連疾患～新たな疾患概念～. 第50回日本臨床細胞学会秋期大会(教育講演). 2011年10月22日.

学会発表(海外)

1, Masaki Y, Dong L, Kurose N, Kitagawa K, Morikawa Y, Yamamoto M, Takahashi H, Saeki T, Azumi A, Nakada S, Matsui S, Origuchi T, Nishiyama S, Nishimori I, Nojima T, Yamada K, Kawano M, Zen Y, Kaneko M, Miyazaki K, Tomoda K, Sawaki T, Kawanami T, Tanaka M, Fukushima T, Sugai S, Umehara H. on behalf of MOLPS/Mikulicz's disease Society of Japan. Proposal for a new clinical entity, IgG4-positive multi-organ lymphoproliferative syndrome: Analysis of 64 cases of IgG4-related lymphoproliferative disorders. 10th International conference of malignant lymphoma. Lugano, Swiss. 2008年6月6日.

2, Masaki Y, Kurose N, Iwao H, Nakajima A, Yamamoto M, Takahashi H, Kawano M, Saeki T, Matsui S, Azumi A, Nishiyama S, Zen Y, Sumida T, Kojima M, Yoshino T, Nakamura S, Tomosugi N, Takegami T, Sugai S, Umehara H. Clinico-pathological Analysis of 114 Cases of IgG4+MOLPS(IgG4+ Multi-Organ LymphoProliferative Syndrome). 10th International Sjogren's syndrome symposium. Brest, France. 2009年10月1日.

3, Masaki Y, Kurose N, Sugai S, Umehara H. Multicenter Retrospective and Prospective study of IgG4-RD in Japan. The 20th Japanese

Society of Sjogren's syndrome.

Athens, Greece 2011年9月28日.

4, Masaki Y, Umehara H. Multicenter Retrospective and Prospective study of IgG4-RD in Japan. The 1st International Conference On IgG4-Related Disease (IgG4-RD). Boston, USA. 2011年10月5日.

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

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 関連皮膚疾患の臨床的、病理学的検討

研究分担者 川野充弘 金沢大学附属病院リウマチ・膠原病内科 講師
研究協力者 山田和徳 金沢大学附属病院リウマチ・膠原病内科 特任助教

研究要旨：IgG4 関連皮膚疾患について検討した。IgG4 関連皮膚疾患は、6.3% (5/80) で認められた。5 例における検討では、皮疹は顔面および頭頸部に認め、涙腺炎、唾液腺炎を合併する傾向にあった。免疫病理学的検討では、真皮および皮下組織に IgG4 陽性細胞浸潤が認められ、全例で軽度から中等度の線維化を認めた。平均浸潤 IgG4 陽性細胞数は、67.3 個/強視野であった。IgG4 関連皮膚疾患の臨床的、病理学的特徴については、今後さらなる症例の蓄積が必要と考えられた。

共同研究者

濱口儒人¹、佐伯敬子²

所属

金沢大学附属病院 皮膚科¹

長岡赤十字病院 内科²

A. 研究目的

IgG4 関連疾患の皮膚病変についてはこれまで数例の報告があるのみであり、その病態についてはよく知られていない。

そこで、我々は IgG4 関連皮膚疾患の臨床的、病理学的特徴を明らかにすることを研究の目的とする。

B. 研究方法

2004 年 11 月 1 日から 2011 年 11 月 30 日の期間で、IgG4 関連疾患に皮膚病変を合併した 5 例を対象に、発症時期、皮疹の種類、部位、皮膚以外の罹患部位、血液検査所見などの臨床的特徴および、皮疹の免疫病理学的特徴を後ろ向きに解析した。

C. 研究結果

80 例中 5 例 (6.3%) で IgG4 関連疾患に皮

膚病変の合併を認めた。発症年齢は 53 歳-78 歳で男性 4 例、女性 1 例だった。5 例中 2 例で、皮膚病変は IgG4 関連疾患の診断前に発症していた。皮疹の種類は、紅斑性丘疹、紅斑性小結節、皮下小結節、痒疹であった。皮疹発現部位は、4 例で、顔面または頭頸部であった。皮膚以外の罹患部位としては、全例で涙腺炎および/または唾液腺炎を認めた。全例で、血清 IgG4 値高値を認め、平均血清 IgG4 値は 665.6 ± 410.0 mg/dl であった。

皮膚生検の免疫病理学的検討では、高度なリンパ球と形質細胞の浸潤、リンパ濾胞形成、好酸球浸潤、線維化を認めた。浸潤 IgG4 陽性細胞は、真皮および皮下組織に認められた。閉塞性静脈炎は 1 例でのみ限局性に認めたのみであり、頻度が低かった。胚中心形成は、2 例で認められた。平均浸潤 IgG4 陽性細胞数は、67.3 個/強視野 (23.0-128.6 個) であった。

治療に関しては、2 例で経口ステロイドを投与され、2 例でステロイドの局所療法を施行された。他の 1 例は、単発の皮下結節であったため、全切除された。また、2 例にお

いて、ステロイド減量中に皮膚病変を発症した。いずれもステロイド増量で軽快した。一方、局所のステロイド療法では、1例は皮疹の消失を認めたが、他の1例では、中等度改善するも皮疹は残存した。

D. 考察

我々が検討した IgG4 関連皮膚疾患 5 例の臨床的特徴として、顔面、頭頸部領域に多い点、紅斑性皮疹が多い点が挙げられた。しかしながら、症例数が限られているため、さらに大規模な検討が必要と考えられた。特筆すべき点は、5 例中 2 例において、IgG4 関連疾患と診断される前に皮膚病変を発症していたことである。これまで、確定診断されていなかった皮膚疾患の中に、IgG4 関連皮膚疾患が埋もれている可能性があると考えられた。

IgG4 関連皮膚疾患の鑑別診断として、皮膚に形質細胞浸潤をきたす疾患（皮膚形質細胞腫、多発性骨髄腫の皮膚浸潤など）や、好酸球浸潤やリンパ濾胞を形成する疾患（木村病、angiolymploid hyperplasia with eosinophilia; ALHE）が挙げられる。特に ALHE は臨床的に丘疹の形態をとることが多く、組織所見のみならず臨床所見も IgG4 関連疾患の皮膚病変と類似しているため鑑別が必要である。

免疫病理学的には、他の IgG4 関連疾患で報告されている病変部への IgG4 陽性の形質細胞浸潤、好酸球浸潤、線維化が認められた。しかしながら、閉塞性静脈炎については、5 例中 1 例で限局性に認められたのみであった。また、花筵様の線維化については、認められなかった。浸潤 IgG4 陽性細胞数については、強視野で、23.0 個から 128.6 個とばらつきを認めた。過去の症例報告では、210-425 個/強視野と自験例と比較して浸潤 IgG4 陽性細胞が多い報告もあり、IgG4 関連

皮膚疾患において、適切な浸潤 IgG4 陽性細胞数を定めるには、さらなる症例の蓄積が必要と考えられた。

治療に関しては、IgG4 関連皮膚疾患は他の臓器と同様、経口のステロイドには反応性がよいと考えられた。一方、局所のステロイド療法では、1 例は皮疹の消失を認めたが、他の 1 例では、中等度改善するも皮疹は残存した。自験例および過去の報告例を総合すると、現時点では局所のステロイド療法の有用性については、まだ一定した見解がなされていないと考えられる。

IgG4 関連疾患が広く認知されるにつれ、それに伴う皮膚病変も多数報告されてくると期待される。

E. 結論

IgG4 関連皮膚疾患は 6.3% (5/80) で認められた。皮疹は顔面および頭頸部によく見られ、涙腺炎、唾液腺炎を合併する傾向にあった。紅斑性皮疹の形態をとる傾向にあった。免疫病理学的検討では、真皮および皮下組織に IgG4 陽性細胞浸潤が認められ、全例で軽度から中等度の線維化を認めた。浸潤 IgG4 陽性細胞数には、ばらつきが認められた。

IgG4 関連皮膚疾患の臨床的、病理学的特徴については、今後さらなる症例の蓄積が必要と考えられた。

H. 研究発表

1. 論文発表

1. Kakuchi Y, Yamada K, Suzuki Y, Ito N, Yagi K, Matsumura M, Yamagishi M, Umehara H, Zen Y, Hasegawa M, Takehara K, Kawano M. IgG4-related tubulointerstitial nephritis and hepatic inflammatory pseudotumor without hypocomplementemia. Intern Med 50: 1239-44, 2011

2. Hamaguchi Y, Fujimoto M, Matsushita Y, Kit

amura-Sawada S, Kawano M, Takehara K. IgG4-Related Skin Disease, a Mimic of Angiolymphoid Hyperplasia with Eosinophilia. Dermatology [Epub ahead of print], 2012

2. 学会発表
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
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

研究分担者 川野充弘 金沢大学附属病院リウマチ・膠原病内科 講師
研究協力者 山田和徳 金沢大学附属病院リウマチ・膠原病内科 特任助教

研究要旨：IgG4 関連腎臓病では高 IgG4 血症，Cr 上昇，補体低下，画像検査上のびまん性腎腫大や多発結節影，尿管壁肥厚などが特徴であり，組織学的には尿細管炎に乏しい間質性腎炎像，IgG4 陽性形質細胞・調節性 T 細胞浸潤，浸潤細胞を取り囲むような線維化などがみられた。ステロイド治療により，Cr 値や画像所見は速やかな改善を認めたが腎機能障害や瘢痕を残すことも稀ではなかった。IgG4 陽性形質細胞・調節性 T 細胞は治療により速やかに消退することが確認された。

共同研究者

水島伊知郎

所属

金沢大学附属病院 リウマチ・膠原病
内科

らは治療により速やかに回復する傾向がみられたが、治療前に高度の腎機能障害(Cr >1.5 mg/dL)を認めた 3 例中 2 例で腎機能障害は残存していた。また、治療前に画像上の異常を認めていた 5 例中 3 例で瘢痕所見が残存していた。組織学的には尿細管炎の目立たない間質性腎炎像，IgG4 陽性形質細胞・調節性 T 細胞浸潤，浸潤細胞を取り囲むような線維化などの特徴がみられた。治療後の標本では治療後期間が長いものほど細胞浸潤が消退し，かわりに線維化が顕在化する傾向であった。IgG4 陽性形質細胞・調節性 T 細胞は治療後速やかに消退し，5 視野 (HPF) 中の平均細胞数は有意な低下を認めていた。一方，他の CD4 陽性細胞や CD8 陽性細胞は炎症部位に長く残存し，5 視野中の平均細胞数にも有意な変化はみられなかった。

A. 研究目的

IgG4 関連腎臓病の臨床的特徴とステロイド治療に伴う病理所見の変化を明らかにする。

B. 研究方法

腎実質や腎盂・尿管の病変を認めた IgG4 関連疾患患者 6 例 (平均年齢 71 歳、男性 4 例・女性 2 例) を対象に，血液・尿検査・画像・腎組織所見の特徴を後ろ向きに解析し，さらにステロイド治療による臨床経過中のそれぞれの変化を検討した。

C. 研究結果

臨床的には高 IgG4 血症 (867.5 ± 403.3 mg/dL)，Cr 上昇 (2.33 ± 2.54 mg/dL)，補体低下，画像検査上のびまん性腎腫大や多発結節影，尿管壁肥厚などが特徴的であり，それ

D. 考察

高 IgG4 血症や補体低下は本症に比較的特徴的な所見であり，画像所見とあわせ他の腎疾患との鑑別に有用と考えられた。これらの所見はステロイド治療により速やかに消退する傾向がみられたが、機能的・構造的後遺