

自己免疫性膵炎の膵管上皮や主乳頭に認められた K-ras 遺伝子変異型は、膵癌で高頻度に認められる GAT であった。IgG4 陽性形質細胞や Foxp3 陽性制御性 T 細胞の浸潤を伴う炎症の強い部位で、高度の K-ras 遺伝子が認められた。

自己免疫性膵炎の諸臓器には、IgG4 が関連する高度の炎症性変化が持続的にあり、炎症から発癌に至る可能性もある。K-ras 遺伝子変異の発生機序、臨床的意義に関しては、今後の検討課題である。

Q. ステロイド治療後では変異のある可能性は？

A. 現在、検討中である。

Q. FNA では変異が見られなかったとの報告があるが。

A. 今回は切除標本での検索であり、膵管上皮のものである。FNA では間質主体の評価となった可能性がある。

Q. 炎症性腸疾患などでも変異の可能性はあるか？

A. ヘリコバクター・ピロリ陽性の慢性胃炎では除菌後に K-ras 変異が消えた例が報告されている。

2) EUS-FNA による自己免疫性膵炎の診断能の検討

下瀬川 徹、○菅野 敦（東北大学大学院 消化器病態学）

EUS-FNA で最も多く用いられる針は、22G 針と細いため、AIP の診断には適さないとされる。そこで、EUS-FNA による AIP と膵癌の組織標本を用いて IgG4 陽性形質細胞数を比較し >10 個/HPF の妥当性を検討した。

IgG4 陽性形質細胞数 1 個という基準を用いて膵癌と AIP を比較すると、感度 90% 特異度 100% accuracy 94.9% で AIP と診断できた。AIP と膵癌の組織における IgG4 陽性形質細胞の数を比較したところ、>1/HPF が cut off 値であった。AIP と膵癌の手術例や他疾患の膵切除例、FNA 症例なども対象に含め、検討する予定である。

Q. IgG4 陽性形質細胞は局所的に存在しているケースが多く、FNA では存在しないことが多い。

Q. 膵癌との関連で他の IgG4 関連疾患での IgG4 陽性形質細胞の浸潤をどう判断するか？

A. IgG 染色が難しく、カウントが困難である。

自己免疫性膵炎再燃例の特徴及び IgG4 値の意義

伊藤鉄英、○藤森 尚、五十嵐久人（九州大学病態制御内科膵臓研究室）

近年、IgG4 関連疾患の概念が提唱され、自己免疫性膵炎も IgG4 関連疾患の膵病変としての認識が確立されつつある。本疾患における血中 IgG4 上昇の意義は明らかでなく、疾患活動性との関連も未だ不明な点が多い。我々は昨年度の分担研究で、炎症が及んだ臓器数と

診断時 IgG・IgG4 値の関連を示し、血中 IgG・IgG4 値が診断時の疾患活動性を占う指標となる可能性を報告した。本年度は、もう一つの疾患活動性の因子として本疾患の再燃に着目し、血中 IgG・IgG4 が再燃の予測因子となりうるかを検討した。当科で経験した IgG4 関連疾患において、血中 IgG・IgG4 値を中心に再燃群/非再燃群に分けて比較検討し、再燃群における血中 IgG・IgG4 値の推移を併せて検討した。結果として、診断時 IgG・IgG4 値単独や IgG・IgG4 低下率から再燃を予測することは困難であった。一方、再燃例においては寛解時 IgG・IgG4 が診断時及び再燃時 IgG・IgG4 に比べて有意に低値であり、各症例において血中 IgG・IgG4 値の推移を評価することは再燃を予測する上で重要と考えられた。血中 IgG・IgG4 値の推移は、治療中あるいは治療後の経過観察中における疾患活動性を占う指標となる可能性が示唆された。

IgG4 関連硬化性胆管炎および原発性硬化性胆管炎における血清 IgG4,IgE の臨床的意義の再検討

平野賢二 (東京大学大学院医学系研究科 消化器内科学)

【背景】本邦の原発性硬化性胆管炎(PSC)の発症年齢には20歳台と60歳台の二つのピークが存在することが知られている。高齢発症者にはIgE高値例が多くみられるが、その臨床的意義は分かっていない。【対象と方法】IgE値が測定されているPSC44症例(男性38例、女性6例、平均発症年齢40歳)を対象とした。IgE高値群(171 IU/ml以上、17例)とIgE正常群(27例)の2群に分け、胆道癌の発生率を比較した。また、致命的イベントを「胆道癌、肝移植、それ以外の理由による死亡」と定義した場合の、致命的イベントの発生率についても比較した。【結果】IgE高値群は正常群と比してPSCの発症年齢が高く(53 vs 38歳、 $p=0.0061$)、血液検査値ではIgGが有意に高値であった(2078 vs 1517 mg/dl, $p=0.0018$)。喘息(高値群2例、正常群1例)、アトピー性皮膚炎(高値群1例、正常群0例)、炎症性腸疾患(高値群5例、正常群11例)の合併率に有意差はなかった。各群の観察期間は59 vs 66カ月($p=0.704$)であった。胆道癌の発症は高値群には認められず、正常群の8例に認められ、明らかな有意差が認められた(0/17 vs 8/27, $p=0.0016$)。胆道癌の内訳は肝外胆管癌3例、肝内胆管癌3例、胆嚢癌2例であった。胆道癌発症8例のIgE値は全例100 IU/ml未満であり、IgE 100~170 IU/mlのPSC8例からも胆道癌の発症は認められなかった。致命的イベントの発生は4/17 vs 13/27 ($p=0.124$)であり、正常群で多いものの有意差には至らなかった。【結論】PSCにおける血清IgE高値は胆道癌非発生の強力な予測因子である。IgEによるPSCの分類が病態の整理、解明に寄与する可能性がある。

5) 自己免疫性膵炎における膵内胆管狭窄の検討

長野市民病院 長谷部修

自己免疫性膵炎(AIP)は高率に膵内胆管狭窄を合併するが、その原因が膵炎波及か硬化性胆管炎かは明らかにされていないため、膵内胆管狭窄の機序をIDUSを中心に検討し

たので報告する。

対象は過去 15 年間に当院で経験した AIP 26 例 で男女比は 21 : 5 で年齢は 40~82 歳 (平均 63 歳) でそのうちびまん型は 19 例、限局型は 7 例 (頭部限局型 2・体尾部限局型 5) であった。

ERC による胆管病変の頻度としてはびまん型が大部分を占めていた。さらにびまん型では

19 例全例で膵内胆管狭窄をみとめておりさらにそれらのうち 8 例では上流胆管の硬化像をみとめていた。

膵頭部病変ありでは膵内胆管狭窄の頻度は高いが、上流胆管の硬化像の頻度も高かった。膵内胆管の IDUS 像としては大別してしめつけ型と壁肥厚型とそれらの中間のものに分別された。IDUS を施行した 18 例のうち 4 例は壁肥厚をみとめないしめつけ型であり 8 例は一部壁肥厚を伴うしめつけ型であり 1 例は一部しめつけを伴う壁肥厚型であり 6 例はしめつけを伴わない壁肥厚型であった。63%がしめつけ優位型で 37%が壁肥厚優位型であった。高度狭窄例は全例しめつけであったが、軽症例にもしめつけ機序は存在した

ステロイド治療後、上流胆管の硬化症例は ERC 上改善する症例が多いが、膵内胆管狭窄は大部分の症例で残存した。

実際に膵内胆管狭窄にしめつけ機序あることを示唆する症例を 2 例呈示

上流胆管の胆管硬化症例では胆管壁だけの変化のため画像上改善することが多いが、膵内胆管狭窄の多くは画像上残存し、膵野からの不可逆的变化が推察される

膵内胆管狭窄が硬化性胆管炎であることを示唆する症例を実際 3 例呈示。

中沢分類 type1 症例でも上流に胆管壁肥厚が存在する。膵頭部病変軽度例や体尾部限局型でも膵内胆管に硬化性変化をみとめた。また、胆管炎を疑う所見がすでに発生していた。

結論としては画像と病理組織所見の比較検討が困難なため推察にとどまるが、AIP における膵内胆管狭窄は胆管壁肥厚に膵炎波及を伴って発生する症例が多い

しかし純粋に胆管壁肥厚に由来する症例もあり、中沢分類 type 1 も IgG4 関連硬化性胆管炎に含めて検討することが妥当であると考えられた。

6) 自己免疫性膵炎の診断における閉塞性静脈炎の特徴と定義

名古屋市立大学 宮部勝之

閉塞性静脈炎は AIP/LPSP に特徴的とされ診断基準にも明記されているが、詳細な報告がなされていない。そこで AIP/LPSP における閉塞性静脈炎の特異的な所見を明らかにした。

1976 年から 2009 年までの間、名古屋市立大学およびその関連施設、倉敷中央病院にて

切除された、LPSP 18 例・非特異的慢性膵炎 (CP)24 例・胆管癌 (PDA) 45 例を対象とした。

全周性に外膜の弾性線維を確認できる静脈で、外膜の内側に炎症細胞または線維化がみられるものを obliterative venous lesion (OVL) と定義した。HE 染色、EVG 染色で観察し、静脈の形状を 3 群に分類して OVL の個数を LPSP、CP、PDA 群にて比較検討した。若干の間隙をもってリンパ球・形質細胞浸潤と線維化がみられるものをタイプ 1、線維化のみをタイプ 2、著明なリンパ球・形質細胞浸潤のみをタイプ 3 と定義した。

OVL のタイプ別割合としては LPSP では Type 1 が 79.8% を占めたが、CP では type 2 が 70.8%、PDA では 72.1% を占め、LPSP にて特徴的なのは type 1 であると考えられた。1cm あたりの個数では LPSP では Type 1 が中央値 4.4 個を示したが、PDA では type 2 が中央値 1.7 個を示し、症例ごとの検討でも LPSP にて特徴的なのは type 1 であると考えられた。

しかしながら、type 1 OVL を認めた症例数は LPSP では 18 例 100% であるのに対し、CP にて 6 症例 25%、PDA にても 18 症例 40% にて type 1 OVL が認められた。OVL のみで LPSP と診断した場合の感度・特異度を求めると、何らかの OVL を認めた場合の特異度は 5.8% でしかなく、type 1 OVL を認めた場合の特異度も 65.2% であった。

静脈径を測定することが type 1 OVL による AIP/LPSP 診断精度の向上に寄与するかどうかを検討した。Adobe photoshop にて静脈画像を取り込み、ものさしツールにて静脈短径を測定し、各症例ごとの静脈径平均値・最大値・最少値を算出した。

Type 1 OVL を認めた LPSP18 例全例、CP6 例、PDA17 例のみで集計した結果、OVL の平均径、最大径は LPSP にて有意に大きく、最小径は有意差なしであった。

そこで、有意差を認めた指標について ROC 曲線の比較を行ったところ、平均径測定ではカットオフ値 79.8 マイクロメートルにて感度 100%、特異度 82.6%、正診率 91.3%、最大径測定ではカットオフ値 131.5 マイクロメートルにて感度 100%、特異度 94.2%、正診率 97.1% という結果が出ました。実際に計測する場合には、平均径より最大径を測定する方が簡便にて有用と思われた。

疾患別タイプ 1 最大径の分布を示します。150 マイクロメートルを基準とすると LPSP、PDA で 1 例ずつ基準値を外れた症例がみられたが、おおむね診断に合致するものであり、この指標が実際的と考えられた。AIP/LPSP に特徴的な OVL は type 1 であるが、慢性膵炎、膵管癌でも type 1 OVL は存在し、この病変が存在したのみでは検査精度が低く、診断としての有用性は不十分と考えられた。临床上の有用性を考えると、静脈径最大値 150mm 以上の type 1 OVL により AIP/LPSP と診断するのが最も実際的と考えられた。AIP/LPSP に特徴的な OVL は type 1 であるが、慢性膵炎、膵管癌でも type 1 OVL は存在し、この病変が存在したのみでは検査精度が低く、診断としての有用性は不十分と考えられた。临床上の有用性を考えると、静脈径最大値 150mm 以上の type 1 OVL により AIP/LPSP と診断するのが最も実際的と考えられた。

7) IgG4 関連疾患の PSL 治療効果の検討

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)

昨年、48 例の IgG4 関連疾患の病変領域による臨床像を検討し、以下の結果をえた。血清 IgG4 値と病変領域数について、罹患病変領域が増加すると血清 IgG4 値が増加した。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。

今回、PSL 治療群 33 例では 14 例に増悪・再燃を認めた。経過観察 10 例では 3 例に増悪・再燃を認め、7 例は自然軽快した。再燃例では、再燃後の IgG4 値が高く、抗核抗体の陽性のものが多かった。

今後、IgG4 関連疾患における経過観察症例 (PSL 治療例、PSL 非治療例) における臨床経過を検討し、再燃・増悪例の危険因子の検討および PSL 治療の意義について考察する。

Q. 膵臓に関しても再燃時はステロイドを増量すべきか？

A. 膵臓については増量は不要、唾液腺については増量が必要と考える。

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)

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

中村誠司¹、○ 森山雅文¹、田中昭彦¹、前原 隆¹、林田淳之将¹、中島 衡²

¹九州大学大学院歯学研究院口腔顎顔面病態学講座

²福岡大学医学部腎臓・膠原病内科

・研究項目：①SS および MD 患者の口唇腺におけるサイトカイン、ケモカイン、ケモカインレセプター発現について ②SS および MD 患者の口唇腺におけるリンパ濾胞性 T 細胞 (Tfh) の発現と局在について

・考察：SS では、口唇腺での mRNA 発現量は Bcl-6 では変化はなく、IL-21 は上昇 (Normal と比較して)。免疫組織化学染色：Bcl-6 では GC + mantle zone で発現を認めた。CXCR5 では mantle zone で強い発現を認めた。

・MD では、口唇腺での mRNA 発現量は Bcl-6 は上昇、IL-21 は低下 (Normal と比較して)。免疫組織化学染色：Bcl-6 では GC のみに限局して発現を認めた。CXCR5 では GC のみに限局して発現を認めた。

SS におけるリンパ濾胞の形成は、従来の報告通り Tfh が重要な役割を担うことが考えられるが、MD では、Tfh の異所性が認められ、リンパ濾胞の形成には他の Th サブセ

ットが関与している可能性が示唆された。

今回の研究結果から、Th2、Treg および Tfh の変異（異所性）が MD の病態形成および IgG4 産生に関与していることが示唆された。しかし、IgG4 関連疾患において、罹患臓器に浸潤して IgG4 陽性形質細胞はポリクローナルなものであり、特定の抗原ではなく様々な抗原と反応しているという報告があり、病因については不明な点が多い。

今後の課題は：① Tfh の関与についての更なる検討、② IgG4 産生に関わるその他の因子についての検討。

今回検索を行った Bcl-6、IL-21 は濾胞性 B 細胞や他の Th サブセットにも発現が認められ、Tfh の局在については、2 重免疫染色が必要と思われる。また IL-21 についても免染にて局在を確認する。Laser Microdissection を用いて、リンパ濾胞局所でのこれらの関連分子に着いて更なる検討を行う。またクラススイッチに関与する因子は、最近では Tfh やそれらが産生する IL-21 が Th2 の IL-4 の作用に拮抗するという報告もあり、また、AID などクラススイッチに必要とされている分子についても検討を進めてく。

2) IgG4 関連疾患の病因関連遺伝子・病因関連蛋白の梅原班における解析

（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）

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は現在、25 大学から集められた 103 症例で検討を行っている。

IgG4 は Th2 依存性であり、IgE に拮抗的である。IL-10 や抗炎症性サイトカインでも誘導される。Th2 サイトカイン (IL-4、IL-5、IL-13) 制御性サイトカイン (IL-10、TGF- β) と関与を認め、線維化の部分に IgG4 陽性細胞が多く、IgG4 関連疾患では IgE 高値や好酸球浸潤をみることが多い。

末梢血リンパ球のトランスクリプトーム解析

末梢血から単核球を Lymphoprep にて精製後、全 RNA 精製した。

DNA マイクロアレイ解析/DNA マイクロアレイデータの解析:

6 個の遺伝子 (CLC、MS4A3、DEFA3、DEFA4、IL8RA-CXCR1、IL8RB-CXCR2) について疾患特異的な低下を認めた。

血清のプロテオミクス解析

IgG4 関連疾患の治療前後および健常人における血清中タンパク質の二次元電気泳動を行い、治療前後において発現に変動があったスポットから、抽出したペプチドを質量分析装置 ESI-MS/MS を用い、タンパク質同定を行い、疾患により変動するタンパク質群の網羅解析を行った。IgG4 関連疾患 2 症例で、治療後に低下もしくは消失したタンパク

質は 66 個検出。その内、タンパク質同定の信頼度を表す score が高く、検出されたペプチド数が多いものを抽出したところ、特異的に変化するタンパク質群を 38 個抽出できた。

IgG4 関連疾患治療前の血清では IgG1, IgG4, Ig lambda, Ig kappa の増加、alpha-1 antitrypsin, apolipoprotein, Complement4, Clq, Serum amyloid A protein precursor などの炎症性因子の増加、天疱瘡の病因因子である Desmoglein の増加が確認できた。

次に IgG4 関連疾患の病態・病因に結びつく可能性のある Alpha-1 antitrypsin と、Clusterin について検討を行った。治療前後各 7 人と健常人 6 人の検体を用い、ELISA を用い、発現動態の検討を行った。治療前後において、Alpha-1 antitrypsin は治療前で発現が有意に高いことが確認できた。Clusterin は、治療前後において減少傾向は見られるものの、発現に有意な差は認められなかった。

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

1) 自己免疫性膵炎における IgG4 輸送メカニズム

日比紀文、○佐伯恵太、金井隆典、土井知光、中村雄二、海老沼浩利、朴沢重成
(慶應義塾大学医学部消化器内科)

自己免疫性膵炎 (以下 AIP) における IgG4 産生 B 細胞/形質細胞の病態関与については全く不明である。そこで今回 AIP 患者における末梢血 B 細胞の解析を行った。AIP 患者では対照群と比較して、末梢血 IgG₄ 陽性形質細胞の有意な増加を認め、その形質細胞が産生する IgG₄ は B 細胞内に血清濃度依存的に取り込まれていることを見出した。即ち AIP 患者では膵組織や末梢血中 IgG₄ 陽性形質細胞により産生された IgG₄ が endocytosis により B 細胞内に取り込まれ局所病態形成に関与している可能性が示唆された。

IgG4 関連疾患と内分泌機能障害 (研究協力者: 島津 章)

○島津 章、難波多挙、田上哲也、臼井 健、成瀬光栄
(国立病院機構京都医療センター臨床研究センター、内分泌・代謝内科)

IgG4-related disease において病変が認められる内分泌臓器・中枢神経としては、膵 (自己免疫性膵炎)、甲状腺 (Riedel 甲状腺炎)、漏斗下垂体部 (下垂体炎)、脳硬膜 (肥厚性硬膜炎)、眼窩内脳内炎症性偽腫瘍がある。

視床下部下垂体の炎症性疾患 (下垂体炎) は、解剖学的部位からは下垂体前葉炎、漏斗下垂体後葉炎、汎下垂体炎に分けられ、病理組織診断からはリンパ球性、肉芽腫性、黄色腫性、壊死性、IgG4 形質細胞性、混合型 (リンパ肉芽腫性、黄色肉芽腫性) に分けられ、原因疾患からは原発性 (単独、多臓器疾患の部分症状) と続発性 (トルコ鞍局所病変、全身性疾患、薬剤性) に分けられる。

最近、IgG4 関連漏斗下垂体病変を 3 例経験した。そのうち 1 例を報告する。

【症例】78歳，女性

【現病歴】69歳両側頸部腫瘤を認めた。78歳より食欲不振，体重減少，低Na血症，下垂体卒中様症状を認めた。

【検査所見】血液検査；CRP 0.21 IgG4 143mg/dl 抗SSA、SSB陰性
頭部MRI；下垂体の腫大

腹部造影CT；両側水腎症、大動脈周囲炎

【下垂体機能障害】ACTH，TSH，LH/FSH，GH，PRL↑，ADH(術後)

【病理組織所見】

顎下腺；慢性顎下腺炎の所見であり、免疫染色にてIgG4陽性細胞を多数認める。

下垂体；リンパ球性下垂体炎の所見であり、免疫染色にてIgG4陽性細胞は比較的少数で線維化が主体であった。

【臨床経過】Hydrocortisone 15mg/day，L-T4 25 μ g/day，DDAVP 5.0 μ g/dayを投与した。術後約8ヶ月後では、画像検査で下垂体は明らかな変化は認めなかったが、後腹膜線維症は著明に改善していた。IgG4 101mg/dLと低下した(術後9ヶ月)。

【本症例のまとめ】下垂体卒中様症状で発症したが、病理組織検査の結果、リンパ球性下垂体炎と考えられた。慢性顎下腺炎、後腹膜線維症を伴っており、免疫組織検査の結果からもIgG4関連疾患と考えられた。IgG4陽性細胞は顎下腺組織で多数認められたが、下垂体組織では比較的少数で線維化が主体であった。補充量のステロイドで後腹膜線維症は著明に改善した。一方、下垂体病変に明らかな経時的変化は見られなかった。

3) 自己免疫性膵炎に合併した気管支喘息の臨床的検討(研究協力者：洪 繁)

○洪 繁、伊藤 理、長谷川好規

(名古屋大学消化器内科、名古屋大学呼吸器内科)

目的) IgG4関連自己免疫性膵炎(AIP)に合併した気管支喘息症例3症例について臨床的検討を行う。

症例1) 38歳男性、current smoker。室内にネコ飼育。

32歳時にAIPと臨床診断された。転居のため名古屋大学消化器内科受診。初診時PSL1mg/日。初診2ヶ月後にAIPの再燃を来したため、PSL30mg/日に増量した。小児期より喘息と診断されていた(罹病期間約30年)。成人になっても風邪症状の際に喘鳴を自覚することが多かった。AIP再燃に対するPSLをテーパリングし、2.5mg隔日まで減量したところ、喘鳴症状を頻回に自覚するようになったため、呼吸器内科を受診した。吸入ステロイド/長時間作用型 β_2 刺激薬配合剤(fluticasone 250mg/salmeterol 50mg combination)で喘息症状は改善した。

症例2) 61歳男性、current smoker

名古屋大学消化器内科で臨床的にAIPと診断され、PSL30mg/日で治療を開始された。5年前より喘息と診断され、AIP発症時も喘息症状を自覚することがあった。PSL治療開

始により喘息症状消失していた。PSL をテーパリングし、5mg 隔日まで減量したところ、喘鳴症状が出現したため、呼吸器内科を受診した。ヒスタミン吸入誘発による気道過敏性試験陽性(78mg/mL)。吸入ステロイド(fluticasone 400mg)の追加で喘息コントロールは改善した。胸部 CT にて肺に inflammatory pseudotumor (IPT)を認め、生検を行い、免疫染色にて IgG4-positive lymphocytes を認めた。

症例 3) 59 歳男性、never smoker

慢性副鼻腔炎の経過中、喘鳴を自覚するため呼吸器内科受診。喘息と診断し吸入ステロイド(fluticasone 400mg)で喘息症状は改善した。7 kg /4 か月の体重減少を来したことから精査したところ、CT で石灰化を伴う膵腫大と血清膵酵素高値 pancreatic-amylase (135 IU/L), lipase (91 IU/L), trypsin (696 ng/mL), elastase-1 (895 ng/dL)、IgG 高値(>4,000mg/dL)、抗核抗体陽性を認めた。超音波内視鏡下膵生検と併せ AIP が確定。PSL 30mg/日で治療を開始、5mg/日まで減量したところで喘息症状が再出現した。吸入ステロイド(budesonide 800mg)追加で喘息は改善した。

まとめ) 3 例とも喘息発症が AIP 発症に先行していた。全例男性かつアトピー型喘息であった。AIP に対するステロイドを減量することで、喘息症状が悪化した。一例で肺炎症性偽腫瘍(IPT)を合併したが、ステロイド治療で腫瘍の縮小を認めなかった。

結語) 高値のアトピー型喘息発症が AIP に先行することより、アレルギー体質が IgG4 関連 AIP 発症に関与する可能性も示唆される。IgG4 と喘息の病態・病状との関連については依然不明である。

4) IgG4 関連間質性肺炎についての検討

谷澤公伸¹, 半田知宏^{1, 2}, 相原顕作¹, 池添浩平¹, 田口善夫³, 野間恵之⁴, 小橋陽一郎⁵, 久保武⁶, 長井苑子⁷, 陳和夫⁸, 三森経世⁹, 三嶋理晃¹

¹京都大学医学部附属病院呼吸器内科 ²京都大学医学部附属病院リハビリテーション部 ³天理よろづ相談所病院呼吸器内科 ⁴天理よろづ相談所病院放射線科 ⁵天理よろづ相談所病院医学研究所・病理診断部 ⁶京都大学医学部附属病院放射線診断部 ⁷京都健康管理研究会中央診療所/臨床研究センター ⁸京都大学医学部附属病院呼吸管理睡眠制御学講座 ⁹京都大学医学部附属病院免疫・膠原病内科

・ IgG4 関連肺疾患の所見を提示 :

1、画像所見は a. solid nodular、b. round-shaped GGO、c. alveolar interstitial、d. bronchovascular : 2、画像による初期診断としては、a. 肺癌、b. 肺胞上皮癌、c. 間質性肺炎(NSIP)、d. リンパ増殖性疾患またはサルコイドーシスがあげられる。

(Inoue et al, *Radiology* 2009)

・ 当科における IgG4 関連肺疾患の 3 症例を提示 :

Case 1. Alveolar interstitial pattern、Case 2. Round shaped GGO pattern、Case 3.

Alveolar interstitial pattern

・IgG4 関連疾患肺病変ワーキンググループの検討内容を報告

(1) 診断時のアレルギー歴と臨床所見の検討、(2) IgG4 関連疾患の主な臓器病変と合併臓器病変の有無の検討、(3) 呼吸器病変における画像所見、気管支鏡所見、病理所見の検討、(4) 主臓器病変および呼吸器病変を主とした合併臓器病変の治療効果と予後の検討

・当施設での IgG4 関連疾患肺病変に関する研究計画

(1) 肺病変 (あるいは閉塞性障害、間質性肺炎など個々の病態) のリスク因子の検討 (年齢、性別、喫煙歴、罹患臓器数、血清 IgG4 値、IgE 値) (2) KL-6 の意義について (3) 肺病変評価のための血清 IgG4 の至適 cut off 値について (他の間質性肺炎での IgG4 値測定による ROC 解析)

→NPO 法人西日本呼吸器内科医療推進機構の協力のもと症例集積予定

NPO 西日本呼吸器内科医療推進機構に参加している京都大学呼吸器内科関連施設を紹介。今後、ワーキンググループと症例を共有し、共同研究としてまとめる予定である。

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、研究協力者：太田正穂)

○太田正穂、川 茂幸、伊藤哲也、浜野英明、目黒 明、猪子英俊

(信州大学法医学教室、健康安全センター、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)

自己免疫性膵炎では免疫学的、遺伝的要因が関与しており IgG4 が特異的に効率が高地となる。また、HLA DRB1*04:05-DQB1*04:01・KCNA3 (Kv1.3) 遺伝子が強い相関を示す。多因子疾患であり、複数の遺伝子の SNP s が発症に関与していると考えられ GWAS を施行し疾患感受性遺伝子の解析を行った。症例は 115 例 (IgG4 135 以上 101 例、IgG4 135 未満 14 例) 平均年齢 66 歳。コントロールは 315 例で年齢は AIP と相関認めない。

検討内容は、1. AIP 群 (n=115) とコントロール (n=315) 2. IgG4 高値群 (n=100) とコントロール 3. IgG4 高値群と、IgG4 低値群で行った。

有意差 ($P < 0.001$) を示す SNP s を選択した。結果 1 では 36SNP s 結果では 37SNP s 結果では 53SNP s であった。SNP s のなかで遺伝子上・遺伝子近傍に存在するものは結果 1 では 18 遺伝子あり、その中で OR 値が 1 以上のものは 16 個認めた。その中には HLA-DQB1 も含まれている。結果 2 で OR 値が 1 以上の遺伝子は 16 個認めた。結果 1 と結果 2 で共通する遺伝子は 10 個認めた。結果 3 では 30 個の遺伝子を認めたが、結果 1, 2, 3 で共通する遺伝子は見つかっていない。結果 2 と結果 3 で共通する遺伝子として CXCL13 を認めた。

結果1と2で共通する遺伝子の中で FCER2 が免疫学的にも関与があり、今後解析を進めていく予定である。共通する遺伝子の一つである MIST について確認解析をこなった。確認解析でも有意差を認めているが、確認解析で用いたコントロール群と、GWAS で用いたコントロール群は異なっている。結果2と3で共通する遺伝子である CXCL13 がどのような機序で関与するのかは、今後の研究課題である。

今後の研究として、検体数を増やして更なる検討を行っていく。

質疑応答

有意差の頻度はいくつぐらいなのか？>5-10%である。

頻度の低いものは除去しているのか？>行っていない。

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)

総合オミックス解析による IgG4 関連全身硬化性疾患の研究

○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)

ゲノム解析による真の原因遺伝子／多型の同定には領域の全塩基配列決定が必須であり、膨大なデータを蓄積・結合し、解析する必要がある。候補遺伝子へのアプローチとしては、ゲノム、代謝物、転写物を解析し、遺伝子発現の網羅的解析、遺伝子の生物学的機能解析が必要である。さらに患者背景(健常者と患者の比較、予後の良好と不良の比較)を組み合わせることで、より効率的に解析が行える。

2008年から調査を開始した、10000人を対象とした、ながはまコホートにおいて、ゲノム解析、代謝物、転写物を解析することを検討している。約3000例の健常者と患者群のSNPや代謝物を比較することで疾患関連遺伝子や患者の予後に関わる遺伝子を特定する。対象疾患としては、すでに十分な検体が収集されているか短期間で収集が可能なもの、時系列で疾患の経過の収集が可能なものである。

このような、疾患の網羅的解析のためには、データベースのシステム化が重要である。現在、京都大学では、EHRという分子疫学のデータベース化を進めている。共同研究施設は患者情報を提供するかわりに、分子疫学的データを、個人情報保護のもと自由に閲覧できる。このようにして、ゲノム解析の集約を進め、標準化、一元管理による研究の効率化を図り、その研究成果を世界に発信する。このシステムを利用して、今後、多施設参加型の新しい疾患研究の標準的手法の確立をめざしていく。

Q. 500例必要なのか？

A. 提示した数字は推定の数字。できるだけ症例は多いほうが良いし、経時的な追跡が望ましい。

Q. IgG4 関連疾患に関する、いくつかのコホート研究を今後まとめていかないといけな

い。

A. 各研究班の遺伝研究をまとめていく必要がある。遺伝子解析の拠点を作る方向で動いている。

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、○寄山敏男、宇都浩文、橋元慎一、前田拓郎、岩下祐司、船川慶太、

井戸章雄

(鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 消化器疾患・生活習慣病学)

プロテインアレイによるプロテオミクス解析、ClinProt システムと MALDI-TOF/MS を用いたプロテオミクス解析、二次元電気泳動法によるプロテオミクス解析を行いました。

まず、プロテインアレイによるプロテオミクス解析を行いました。AIP 患者では、EXOC3 (exocyst complex component 3)、APIP (APAF1 interacting protein)、WDR1 (WD repeat domain 1)、BLOC1S2 (biogenesis of lysosome-related organelles complex-1, subunit 2) に対する自己抗体を認めましたが、慢性膵炎、膵癌などの膵疾患患者でも認められ、疾患特異性がありませんでした。EXOC3 は細胞外輸送や分泌経路に、APIP は apoptosis 抑制に関与していると考えられますが、詳細な機能は未だ不明です。今後は、IgG4 値と抗体価が関連した自己抗体を解析していく予定です。

次に、ClinProt システムと MALDI-TOF/MS を用いたプロテオミクス解析です。ステロイド治療前後の AIP 患者血清の比較では、5900m/z、3224m/z、2660m/z などのピーク蛋白は治療後に低下し、2953m/z などのピーク蛋白は治療後に上昇しましたが、まだ、蛋白の同定に至っていません。

続いて、二次元電気泳動法によるプロテオミクス解析です。ステロイド治療前後に変化する蛋白のうち、Apolipoprotein E、Transthyretin、serum amyloid-P component が同定されました。Apolipoprotein E は治療後に低下し、Transthyretin と amyloid-P component は治療後に上昇しました。Apolipoprotein E は治療効果判定、Transthyretin は栄養状態の指標、Serum amyloid-P component は自己免疫性膵炎と膵癌の鑑別診断に使用できる可能性があると考えられます。今後、臨床的有用性について、症例を増やして検討する予定です。

質問：「Apolipoprotein E、Transthyretin などは栄養マーカーと相関するだろうと思うが、自己免疫性膵炎の治療前後でのアルブミン、コレステロールなどの栄養マーカーと、Transthyretin など脂肪マーカーとの推移はどうですか？」

⇒「何例か見ただけですが、アルブミンは変化がなく、Transthyretin は急激に上がります。Transthyretin はかなり鋭敏に反応しているのではないかと思います。急性膵炎

と比較すると、自己免疫性膵炎の栄養状態は悪くない様に思うので、少し違うのかなと思います。今後、他疾患と比較して行く予定です。」

質問：「Transthyretin などと炎症との関わりはどうですか？先ほどの話（前の質問）で、急性膵炎のときよりも自己免疫性膵炎のほうがましという点で、炎症とも関わりがあるのですか？」

⇒「はっきりと今は答えられませんが、今後、（栄養と炎症を）別個に比較して行く必要があると考えています。」

質問：「2番目の Clin Prot のビーズを使うとき、血清は脱アルブミン、脱 IgG せずにそのまま流せますか？」

⇒「前処置をしていなかったと思いますが、はっきりと覚えていません。」

質問：「プロテオマイナーの処理について。微小蛋白を集める時、ろ液が酸性かアルカリ性に傾いていたと思うが、どうやって行っていましたか？」

⇒「そのままにしていたと思います。」

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）

Basophil 活性化による IgG4 産生

千葉 勉、○渡邊智裕（京都大学 消化器内科学講座）

我々はAIPにおけるNOD1, 2, TLRを中心とした自然免疫反応について研究しています。

最初の研究では、健常人のCD14陽性の末梢血の単球を採取して、NOD2のリガンドで刺激すると、NF- κ Bを活性化して、BAFFが産生され、B細胞に作用してIgG4を産生することがわかりました。

次に、IgG4関連疾患患者で検討したところ、患者検体では、NOD2とNOD経路は働いていますが、TLRも活性化していて、TLRを介してもIgG4産生を誘導できることがわかりました。

健常人とIgG4関連疾患患者の差がどのようなことに起因しているかは、現段階では完全に説明できません。IgG4産生経路は単球とB細胞だけで成り立っており、T細胞は関与していませんでした。そこで、IgG4関連疾患患者はIgG4が高いので、好酸球を用いた研究をはじめました。以前から、好酸球が活性化されると脱顆粒すると言われていましたが、それ以外にも好酸球が末梢リンパ節で抗原提示機能を示したり炎症に関わることがあると、2010年のNature Medicineにマウスモデルでの発表がありました。

今回、IgG4産生経路は2つあることがわかりました。1つは、単球のNOD2とTLRでBAFFを介してIgG4産生を誘導する経路です。もうひとつは好酸球がTLRを産生しBAFFを介してIgG4産生を誘導する経路です。

質問「IgGとIgG4を検討しているが、IgEについても検討してみてもどうか？」

⇒「検討してみたが、IgEは産生されなかった。単球の場合もIgEは産生されなかった」
質問「単球と好酸球でBAFFに違いはありますか？」

⇒「BAFFの役割はまだ詳細にわからない。」

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)

自己免疫性膵炎における細胞外基質の検討

倉敷中央病院病理検査科 能登原憲司

線維化 (Storiform fibrosis) は自己免疫性膵炎病理組織上の特徴であり特に CD163 陽性紡錘形マクロファージが多いことが考えられる。またマクロファージの周囲には基質があり、マクロファージがコラーゲンを産生 (Collagen VI) していることが考えられる。自己免疫性膵炎における collagen I, III, VI の分布を検討し、線維化の成り立ち、慢性膵炎との違いを明らかにする。

【方法】

Type 1 AIP (LPSP) 9 例、慢性膵炎 4 例を材料とし、免疫染色 (Collagen I, III, VI)、Elastica vanGieson (EVG) 染色を行い CD163、 α -smooth muscle actin (ASMA) との比較を行った。

【結論】

LPSP において線維化のある部位での Collagen I は EVG とほぼ一致し LPSP の線維化の指標として有用であったが、Collagen III, collagen VI の陽性所見は LPSP では乏しかった。また LPSP の線維化は特徴的であり膵周囲脂肪組織、小葉間に顕著であった。LPSP の膵周囲脂肪組織の線維化は、脂肪織炎 (cellular storiform fibrosis) の消退像と考えられるものであった。小葉間線維化は、小葉間の CD163⁺紡錘形マクロファージの増生に伴うものがある。

慢性膵炎においては、小葉内の筋線維芽細胞の増生が主体で、仮性嚢胞においては collagen III の産生が豊富であった。

2) IgG4 関連疾患における ICOS 陽性制御性 T 細胞の役割

関西医科大学 内田一茂、岡崎和一

(目的) 近年 IgG4 産生には制御性 T 細胞の産生する IL-10 が関与していること、また、ICOS 陽性制御性 T 細胞が高率に IL-10 を産生するとの報告がなされている。本研究では自己免疫性膵炎患者の制御性 T 細胞を解析し、IgG4 産生のメカニズムについて検討した。

(方法) 自己免疫性膵炎患者、アルコール性慢性膵炎患者、特発性慢性膵炎患者、健常人の末梢血リンパ球の制御性 T 細胞、ICOS 陽性制御性 T 細胞の動態についてフローサイトメトリーを用いて検討した。

ICOS 陽性制御性 T 細胞の機能を調べるために自己免疫性膵炎患者と健常人の末梢血リンパ球の CD4⁺CD25^{high} 制御性 T cell の細胞内サイトカイン IL-10 と ICOS 陽性細胞の関係について検討した。

(結果) 1) 末梢血 Treg 中の ICOS 陽性 Treg の割合は、AIP 群 (3.45%±1.58%) は慢性アルコール性膵炎群 (1.71%±0.98%)、特発性慢性膵炎群 (1.80%±0.86%)、健常人群 (1.57%±0.69%) と比較して有意に高値を示した (p<0.05)。

2) IL-10 陽性 Treg は健常人群 (1.38% ± 0.64%) と比較して AIP 群 (3.81% ± 1.52%) では有意に高値を示した (p<0.05)。

(考察) AIP 患者においては末梢血 ICOS 陽性 Treg が増加しており、IgG4 産生に関与している可能性が示唆された。その機序としては ICOS 陽性制御性 T 細胞が IL-10 を産生し、末梢血中や膵組織中の B 細胞が IgG4 を産生する形質細胞へのクラススイッチを促進させていると考えられる

(結語) ICOS 陽性制御性 T 細胞の増加が IgG4 関連自己免疫性膵炎における IgG4 産生に影響がある可能性がある。

平成 23 年度第 1 回総会出席者名簿

平成 23 年 8 月 2 日 (火)

参加者 58 名 (敬称略)

	武村 真治	国立医療科学院
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
	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
	木梨 達雄	関西医科大学分子遺伝学
	松田 文彦	京都大学ゲノム医学センター
研究協力者	大原 弘隆	名古屋市立大学大学院医学研究科
	中沢 貴宏	名古屋市立大学大学院医学研究科
	伊藤 鉄英	九州大学病態制御内科
	太田 正穂	信州大学法医学教室
	乾 和郎	藤田保健衛生大学坂文種報徳會病院消化器内科
	洪 繁	名古屋大学医学部附属病院消化器内科
	中村 誠司	九州大学大学院研究院口腔顎顔面病態学講座
	能登原 憲司	倉敷中央病院 病理検査科
	島津 彰	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
	平野 賢二	東京大学医学部附属病院 消化器内科
	水野 伸匡	愛知県がんセンター中央病院消化器内科部
	吉田 仁	昭和大学医学部内科学講座消化器内科学部門
	長谷部 修	長野市民病院 消化器内科
参加協力者	森山 雅文	前原 隆 久保 慶朗 家田晋輔 九州大学顎顔面口腔外科
	渡邊 智裕	塩川 雅之 京都大学 消化器内科
	河南 崇典	金沢医科大学血液免疫制御学
	高田 尊信	金沢医科大学総合医学研究所
	山本 智久	三村 広尚 藤田保健衛生大学
	寺尾知可史	京都大学ゲノム医学センター
	谷澤 公伸	京都大学呼吸器内科
	伊藤 理	名古屋大学呼吸器内科
	佐伯 恵太	慶應義塾大学消化器内科
	五十嵐久人	藤森 尚 九州大学病態制御内科
	菅野 敦	東北大学大学院医学系研究科
	宮部 勝之	内藤 格 名古屋市立大学
	寄山 敏男	鹿児島大学消化器内科
	中山 新士	岸本 真房 栗島 亜希子 中島 淳 山科 雅央 福井 由理

富山 尚 岡崎 敬 住本 貴美 高橋 悠 山口 隆志 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）

厚生労働科学研究 難治性疾患克服研究事業 研究奨励分野

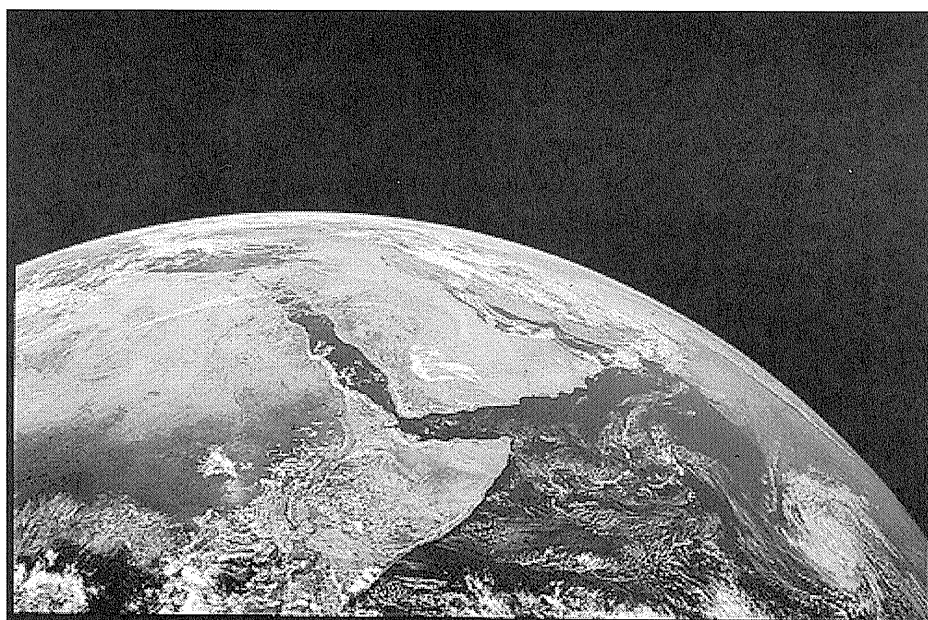
「IgG4 関連全身硬化性疾患の診断法の確立と治療方法の開発に関する研究（岡崎班）」

「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（梅原班）」

合同 IgG4 班会議 (IgG4 All Japan)

プログラム・講演抄録集

今、日本から世界に向けての発信！



日時：2012年2月18日（土） 10：30～17：00

会場：メルパルク京都 5階 会議室A

京都市下京区東洞院通七条下ル東塩小路町 676-13

Tel 075-352-7444

岡崎班事務局：関西医科大学 内科学第三講座

TEL：072-804-2757, FAX：072-804-2061

E-mail：igg4@hirakata.kmu.ac.jp

梅原班事務局：金沢医科大学 血液免疫内科学

TEL：076-218-8158, FAX：076-286-9290

e-mail：igg4@kanazawa-med.ac.jp

厚生労働科学研究 難治性疾患克服研究事業 研究奨励分野
IgG4 合同班会議

プログラム

10時30分 開会の挨拶

【セッション1】 IgG4 関連疾患の進展（発表10分, 討論5分）

- 1) IgG4 関連疾患包括診断基準 2011
梅原 久範（金沢医科大学血液免疫内科学）
- 2) ポストン IgG4 関連疾患国際シンポジウムの報告
岡崎 和一（関西医科大学内科学第三講座）

11時00分

【セッション2】 IgG4 関連消化器病変（発表10分, 討論5分）

- 1) 自己免疫性膵炎患者の膵胆道・消化管における K-ras 遺伝子変異の有無の検索
神澤 輝実（都立駒込病院 内科）
- 2) 自己免疫性膵炎の診断における EUS-FNA の有用性
下瀬川 徹（東北大学大学院 消化器病態学）
- 3) 自己免疫性膵炎における IgG4 産生と輸送メカニズム
日比 紀文（慶應義塾大学医学部消化器内科）
- 4) IgG4 関連硬化性胆管炎臨床診断基準について
大原 弘隆（名古屋市大 総合内科）

12時00分 昼食

13時00分

【アナウンス：IgG4 研究班の今後の取り組みについて】

- 梅原 久範（金沢医科大学血液免疫内科学）
岡崎 和一（関西医科大学内科学第三講座）

13時30分

【セッション3】 IgG4 関連腎臓病（発表10分, 討論5分）

- 1) IgG4 関連疾患の腎病変 Up to Date
佐伯 敬子（長岡赤十字病院 内科）
- 2) IgG4 関連腎臓病の診断基準
川野 充弘（金沢大学附属病院リウマチ・膠原病内科）

14時00分

【セッション4】 IgG4 関連ミクリッツ病・眼病変・呼吸器疾患（発表10分，討論5分）

- 1) 「IgG4 関連涙腺・唾液腺炎の再燃時における血清 IgG4 推移と再燃様式の解析」
山本 元久（札幌医科大学医学部第一内科）
- 2) IgG4 関連眼病変 IgG4-related ophthalmic disease について
安積 淳（神戸大学医学部眼科）
- 3) IgG4 関連呼吸器疾患後方視調査の経過報告
松井 祥子（富山大学保健管理センター）

14時45分 コーヒーブレイク

15時00分

【セッション5】 IgG4 関連疾患の病理解析（発表10分，討論5分）

- 1) 自己免疫性膵炎における細胞外基質の検討
能登原 憲司（倉敷中央病院病理検査科）
- 2) IgG4 関連疾患の病理－鑑別診断を中心に－
佐藤 康晴（岡山大学大学院病態制御学腫瘍制御学病理学）

15時30分

【セッション6】 IgG4 関連疾患の病態解析・治療研究（発表10分，討論5分）

- 1) IgG4 関連ミクリッツ病の病態形成におけるサイトカインの関与
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 関連疾患の前方視治療研究
正木 康史（金沢医科大学血液免疫内科）

16時00分

【セッション7】 IgG4 関連疾患の基礎的研究（発表10分，討論5分）

- 1) IgG4 関連疾患の網羅的遺伝子発現解析
石垣 靖人（金沢医科大学生命科学研究領域）
- 2) 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
太田 正穂、川 茂幸（信州大学法医学教室、健康安全センター）
- 3) 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
坪内 博仁（鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 消化器疾患・生活習慣病学）
- 4) IgG4 関連疾患に関わる自然免疫反応の解明
千葉 勉、渡邊 智裕（京都大学 消化器内科学講座）

17時00分 閉会