

病や消化不良による体重減少など内・外分泌機能障害を併発していることが多い（文献1）。自己免疫性膵炎の膵腫大に対してステロイドを投与すると、画像上特徴的な膵腫大が改善し、閉塞性黄疸を合併している場合には黄疸が解除される（文献2）。しかし自己免疫性膵炎に対するステロイド治療については、画像的に膵腫大が改善する以上のことは分かっておらず、薬理学的効果は不明である。更に治療によって起こる膵内・外分泌機能の変化や組織学的変化などについても、不明な点が多い。我々は自己免疫性膵炎に対するステロイド治療前後の膵機能の変化を解析するとともに、膵の組織学的変化について解析することで、ステロイド治療の薬理学的、分子的機序を解明した。

B. 研究方法

1992年から2008年までに名古屋大学医学部附属病院及び愛知県がんセンター中央病院を受診した自己免疫性膵炎患者21例を対象とした。自己免疫性膵炎の診断は、自己免疫性膵炎臨床診断基準2006を用いた。患者の膵外分泌機能はセクレチン試験で評価した。セクレチンは2005年まではセクレパン注（エーザイ）100Uを、2006年以降はブタ型合成セクレチンであるSecreflo、またはヒト型合成セクレチンであるChiRhoStim（ChiRhoClin. Inc, USA）80Uを経静脈的に投与して施行した。膵組織は膵切除標本、または19ゲージtrucut針を用いた超音波内視鏡下膵生検で採取した組織を用いた（文献3）。研究は名古屋大学医学部倫理委員会及び愛知県がんセンター倫理委員会の承認を得ておこなった。自己免

疫性膵炎のステロイド治療プロトコールは標準治療に従った。プレドニン30mg/日から開始し、一週間ごとに漸減、全観察期間を通じて5mg/日の維持量を継続した（文献4）。

C. 研究結果

1. ステロイド治療は自己免疫性膵炎の膵外分泌機能障害を改善する。

自己免疫性膵炎患者21例の内、治療前の18例の膵外分泌機能をセクレチン試験で評価した。治療前の自己免疫性膵炎では、液量、最高重炭酸塩濃度、アミラーゼ分泌量はそれぞれ平均値で、141.3 ml/h（正常下限183 ml/h）、63.2 mEq/L（正常下限80 mEq/L）、27,700 U/h（正常下限99,000 U/h）であり、3因子ともに顕著に低下していたことから、治療前のAIPでは高度の膵外分泌機能不全を認めることが明らかとなった。治療開始3カ月後にセクレチン試験で膵外分泌機能を再評価した8例では、平均で液量は126.0 ml/hから117.2 ml/hと改善を認めなかったが、最高重炭酸塩濃度及びアミラーゼ分泌量はそれぞれ53.3 mEq/Lから72.5 mEq/L、6,900 U/hから17,200 U/hと治療前に比べて有意に改善していた。即ち自己免疫性膵炎に対するステロイド治療により導管細胞機能である重炭酸イオン分泌機能と腺房細胞機能であるアミラーゼ分泌量の両方の機能が改善することが明らかとなった。治療前、治療開始3カ月後、治療開始12カ月後にセクレチン試験にて膵外分泌機能を評価した3例では（図2）、液量は平均で129.5、128.5、126.0 ml/h（治療前、治療開始3カ月後、12カ月後）と変化

を認めなかったが、最高重炭酸塩濃度は平均で、47.2、75.1、78.9 mEq/L と治療開始 3 カ月までは改善を認めたが、それ以降に更なる改善は認めなかった。アミラーゼ分泌量は、6,700、17,200、28,900 U/h と治療開始 12 カ月後まで膵酵素分泌量の改善を認めており、膵消化酵素分泌量の改善には少なくとも 12 ヶ月のステロイド治療が必要であることが明らかとなった。

2. ステロイド治療は自己免疫性膵炎を組織学的に改善し、膵腺房細胞が再生する。

治療前の自己免疫性膵炎 21 例中、手術または膵生検で膵組織が得られ解析が可能であった 19 例を組織学的に解析した。治療前の AIP 膵組織では、ヘマトキシリン・エオジン (H&E) 染色にて著明な炎症細胞浸潤と線維化及び腺房細胞の脱落を認め、組織学的には高度の慢性膵炎膵組織に相当していた。ステロイド治療前後で生検により膵組織を得られた 7 例では、H&E 染色にて炎症細胞浸潤の著明な改善と線維化面積の減少、消化酵素を分泌する腺房細胞の高度な再生を認めた。ステロイド治療後に炎症細胞浸潤が減少し、線維化免疫の減少を認めることが、治療後に画像上膵腫大が消失することに相当していると考えられた。H&E 染色ではステロイド治療に関わらず導管細胞に形態学的な変化は認められなかった。

3. 自己免疫性膵炎では、膵導管細胞に発現する CFTR が細胞質に誤局在する。

Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) クロライド

チャンネルは、ヒトの常染色体劣性遺伝性疾患であるのう胞線維症の疾患原因遺伝子である (文献 5)。CFTR クロライドチャンネルは細い膵導管細胞の管腔膜に発現し、そこで陰イオンを選択的に通すチャンネルを形成している。膵導管細胞は CFTR チャンネルを通してクロライドイオンを導管の管腔側に分泌することで間接的に導管細胞での重炭酸イオン分泌機能を担っており、この重炭酸イオン分泌機能が導管細胞を通じた水輸送の駆動力となっている (文献 6)。

AIP 患者では、セクレチン試験で膵液中最高重炭酸塩濃度の著明な低下を認めたことから、我々は AIP 患者では膵導管細胞管腔膜において重炭酸イオン分泌機能の中心的蛋白である CFTR 蛋白の発現変化を認めるという仮説を立て、AIP 患者の膵組織を、抗 CFTR 抗体を用いた免疫組織化学染色で検討した。その結果、健常コントロールでは CFTR は細い膵導管細胞の管腔膜に発現しているが、AIP では管腔膜での発現が低下し、細胞質に免疫活性を認めることから、本来細胞膜にのみ局在する CFTR が炎症の結果、大部分導管細胞管腔膜に誤局在していた (図 4)。即ち、AIP では導管細胞の管腔膜で重炭酸イオン輸送を担っている CFTR が細胞質に誤局在し、細胞膜上での発現量が減少することから膵液中への重炭酸イオン分泌が障害される分子機構が明らかとなった。

4. ステロイド治療は CFTR クロライドチャンネルの細胞質内誤局在を改善し、CFTR の局在は管腔膜側細胞膜に正常化する。

治療前の AIP では CFTR クロライドチャネ

ルが細胞質に誤局在し、細胞膜に局在できないことが膵液中への重炭酸イオン分泌機能不全の原因と考えられる。治療後のAIP患者では、膵液中の最高重炭酸塩濃度が改善する。以上よりステロイド治療の導管細胞に対する効果は、AIPの導管細胞での炎症を抑える事でCFTRなどの膜蛋白の局在を改善し、その結果機能的な改善が得られている可能性が考えられた。そこで我々は治療後の膵生検組織においても抗CFTR抗体を用いた免疫組織化学染色法でCFTRクロライドチャネルの細胞内局在について検討を行った。その結果、ステロイド治療後の膵導管細胞では治療前の導管細胞と違い、CFTRクロライドチャネルは細胞質ではなく、管腔膜側細胞膜に局在が正常化していることが明らかとなった。即ち、CFTRクロライドチャネルが、治療前に細胞質に誤局在しているが、治療後に細胞膜へ局在が正常化することが、ステロイド治療による膵導管細胞からの重炭酸塩分泌機能改善の分子機構であることが解明された。

D. 考察

自己免疫性膵炎は、血清IgG4値の上昇を特徴とする原因不明の膵の炎症性疾患である。血清ガンマグロブリン値が高値であり、自己抗体が高率に陽性であること、治療として副腎皮質ステロイド（プレドニン）が有効であることから、その発症に自己免疫機序の関与が疑われている。近年では他の臓器の炎症性疾患でも一部ではIgG4値が上昇することが知られるようになり、自己免疫性膵炎はIgG4関連硬化性全身疾患の一部分症であると考えられている。

自己免疫性膵炎では、治療としてステロ

イドを使用する。ステロイド治療により特徴的な膵の腫大や膵管の狭細像が改善し、血清ガンマグロブリン値が減少することから、ステロイド治療が著効すると考えられている。しかしこれまでの研究では、ステロイド治療の薬理的な機序は殆どわかっておらず、膵腫大の改善や、膵管狭細像の改善を目的に治療を行う経験的で場当たりの治療が行われているのが現状である。更にステロイド治療の薬理的機序が不明なまま治療を行わざるを得ないため、ステロイドの初期投与量や投与期間などのプロトコールも最適化されておらず、ステロイド治療の副作用のために患者のQOLが低下している場合も見受けられる。

本研究では、現在明らかではないステロイド治療の膵に対する薬理的分子機構を解明した。自己免疫性膵炎に対してステロイド治療を行うと膵組織の局所で炎症細胞浸潤が減少し、更に元もと存在すると思われる膵組織再生分子機構が働くことで、細胞レベルで臓器再生が起こることを明らかにした。また、ステロイド投与による膵消化酵素分泌機能改善は、少なくとも12ヶ月程度の期間が必要であることも明らかにした。今後は本研究の成果を元に自己免疫性膵炎に対するプレドニン治療のプロトコールは再考の余地があると考えられた。

E. 結論

自己免疫性膵炎に対するステロイド療法の意義は、原因不明の膵の炎症を抑制することで、ヒトの膵に内在している組織再生機構による臓器再生を起こすことである。臓器の再生が起これば機能的にも回復するため、栄養の消化に必須の膵外分泌機能を

回復することができる。更には内分泌機能も回復するため、自己免疫性膵炎に伴う糖尿病の悪化を抑制することが出来ると考えられる。即ち、自己免疫性膵炎のステロイド療法の意義は、原因不明の炎症を抑制し、長期に膵内外分泌機能を保持することである。

F. 参考文献

1. Okazaki K, Kawa S, Kamisawa T, Shimosegawa T, Tanaka M; Research Committee for Intractable Pancreatic Disease and Japan Pancreas Society. Japanese consensus guidelines for management of autoimmune pancreatitis: I. Concept and diagnosis of autoimmune pancreatitis. *J Gastroenterol.* 2010;45(3):249-65.
2. Nishino T, Toki F, Oyama H, Oi I, Kobayashi M, Takasaki K, Shiratori K. Biliary tract involvement in autoimmune pancreatitis. *Pancreas.* 2005;30(1):76-82.
3. Mizuno N, Bhatia V, Hosoda W, Sawaki A, Hoki N, Hara K, Takagi T, Ko SB, Yatabe Y, Goto H, Yamao K. Histological diagnosis of autoimmune pancreatitis using EUS-guided trucut biopsy: a comparison study with EUS-FNA. *J Gastroenterol.* 2009; 44(7): 742-50.
4. Kamisawa T, Shimosegawa T, Okazaki K, Nishino T, Watanabe H, Kanno A, Okumura F, Nishikawa T, Kobayashi K, Ichiya T, Takatori H, Yamakita K, Kubota K, Hamano H, Okamura K, Hirano K, Ito T, Ko SB, Omata M. Standard steroid treatment for autoimmune pancreatitis. *Gut.* 2009; 58(11): 1504-7.
5. Riordan JR, Rommens JM, Kerem B, Alon N, Rozmahel R, Grzelczak Z, Zielenski J, Lok S, Plavsic N, Chou JL, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: cloning and characterization of complementary DNA. *Science.* 1989; 245(4922): 1066-73.
6. Ko SB, Shcheynikov N, Choi JY, Luo X, Ishibashi K, Thomas PJ, Kim JY, Kim KH, Lee MG, Naruse S, Muallem S. A molecular mechanism for aberrant CFTR-dependent HCO_3^- transport in cystic fibrosis. *EMBO J.* 2002; 21(21): 5662-72.
7. Bonner-Weir S, Toschi E, Inada A, Reitz P, Fonseca SY, Aye T, Sharma A. The pancreatic ductal epithelium serves as a potential pool of progenitor cells. *Pediatr Diabetes.* 2004;5 Suppl 2:16-22.
8. Oshima Y, Suzuki A, Kawashimo K, Ishikawa M, Ohkohchi N, Taniguchi H. Isolation of mouse pancreatic ductal progenitor cells expressing CD133 and c-Met by flow cytometric cell sorting.

Gastroenterology. 2007; 132(2):
720-32.

G. 健康危険情報

なし

H. 研究発表

1. 雑誌

1. Ito S, Ko SB, Morioka M, Imaizumi K, Kondo M, Mizuno N, Hasegawa Y. Three Cases of Bronchial Asthma Preceding IgG4-Related Autoimmune Pancreatitis. Allergol Int. 2012, in press.

2. Ko SB, Mizuno N, Yatabe Y, Yoshikawa T, Ishiguro H, Yamamoto A, Azuma S, Naruse S, Yamao K, Muallem S, Goto H. Corticosteroids correct aberrant CFTR localization in the duct and regenerate acinar cells in autoimmune pancreatitis. Gastroenterology. 2010 ;138(5):1988-96.

2. 学会発表

1. Ko SB, Mizuno N, Matsuura T, Kyokane K, Yamada S.
“The purpose of steroid therapy for autoimmune pancreatitis”
The international Pancreatic Research Forum 2011.
Umeda, Osaka, 2011. 11. 26.

2. Ko SB. “Molecular mechanism of aberrant HCO_3^- transport in pancreatitis.”

Frontiers in epithelial transport 2011, Yonsei University, Seoul, Korea. 2011. 04. 14-15

3. Ko SB, Mizuno N, Yatabe Y, Yoshikawa T, Ishiguro H, Yamamoto A, Azuma S, Nause S, Yamao K, Muallem S, Goto H. “Corticosteroid correct aberrant cystic fibrosis transmembrane conductance regulator localization in the duct and regenerate acinar cells in autoimmune pancreatitis.”
International Association of Pancreatology at Fukuoka, 2010. 7. 11-13 (07/11)

4. Ko SB, Mizuno N, Yatabe Y, Yoshikawa T, Ishiguro H, Yamamoto A, Azuma S, Nause S, Yamao K, Muallem S, Goto H. “Corticosteroid correct aberrant cystic fibrosis transmembrane conductance regulator localization in the duct and regenerate acinar cells in autoimmune pancreatitis.”
European Pancreatic Club meeting at Stockholm, Sweden. 2010. 6. 17-19 (06/18)

5. 洪 繁、伊藤 理、長谷川好規
「自己免疫性膵炎に合併した気管支喘息の臨床的検討」
厚生労働省科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業
IgG4関連全身硬化性疾患の診断確立と治療法開発に関する研究
平成23年第1回総会、メルパルク京都、

京都市、2011. 8. 2

東京、2011. 01. 29

6. 洪 繁、後藤秀実、
「2型AIPの治療経過からみた膵機能障
害の治療戦略」
第42回日本膵臓学会大会
シンポジウム1「膵機能障害の治療戦略
―包括的治療には何が必要か―」
ホテルニューキャッスル、弘前市、
2011. 7. 30
7. 洪 繁、後藤秀実、
「膵炎はなぜくりかえすのか?」導管
細胞機能からみた膵炎再発原因とその
対策」
第42回日本膵臓学会大会
シンポジウム2「再発性膵炎の治療」
ホテルニューキャッスル、弘前市、
2011. 7. 29
8. 水野伸匡、山雄健次、洪 繁
「機能及び組織からみた1型および2型
自己免疫性膵炎の病態」
厚生労働省科学研究費補助金難治性疾
患克服研究事業・IgG4関連全身硬化性
疾患の診断確立と治療法開発に関する
研究、平成22年第二回総会
メルパルク京都、2011. 2. 1
9. 洪 繁、
「膵臓の機能的、組織学的恒常性維持
機構の解明」ヒト膵の組織修復と組織
幹細胞」
JST研究開発戦略センター科学技術未
来戦略ワークショップ「恒常性維持機
構の解明研究」
10. 水野伸匡、洪 繁
「自己免疫性膵炎の組織回復における
幹・前駆細胞の関与」
厚生労働省科学研究費補助金難治性疾
患克服研究事業・難治性膵疾患に関す
る調査研究班、平成22年度第二回研究
報告会
トウキョウステーションコンファレン
ス、2011. 1. 21
11. 水野伸匡、洪 繁、山雄健次
「自己免疫性膵炎患者におけるステロ
イド治療による膵外分泌機能の長期予
後」
日本消化器関連学会週間2010
パネルディスカッション-5 自己免疫
性膵炎の治療と予後パシフィコ横浜、
横浜市、2010. 10. 13-16(10/13)
12. 洪 繁、水野伸匡、後藤秀実「成人膵
における膵幹/幹細胞の局在と自己免
疫性膵炎の膵組織回復における幹/前
駆細胞の関与」
日本消化器関連学会週間2010ワークシ
ョップ16 肝胆膵疾患と組織幹細胞
/progenitor cell : 病態解析と治療戦
略
パシフィコ横浜、横浜市、
2010. 10. 13-16(10/14)
13. 洪 繁、水野伸匡、後藤秀実
「ステロイド治療による自己免疫性膵
炎の機能回復における膵幹/前駆細胞
の関与」

日本消化器関連学会週間2010
パネルディスカッション15 膵炎の基
礎と臨床
パシフィコ横浜、横浜市、
2010. 10. 13-16(10/15)

14. Ko SB, Mizuno N, Yatabe Y, Yoshikawa T, Ishiguro H, Yamamoto A, Azuma S, Nause S, Yamao K, Muallem S, Goto H.
“Corticosteroid correct aberrant cystic fibrosis transmembrane conductance regulator localization in the duct and regenerate acinar cells in autoimmune pancreatitis.”
International Association of Pancreatology at Fukuoka,
2010. 7. 11-13 (07/11)

15. Ko SB, Mizuno N, Yatabe Y, Yoshikawa T, Ishiguro H, Yamamoto A, Azuma S, Nause S, Yamao K, Muallem S, Goto H.
“Corticosteroid correct aberrant cystic fibrosis transmembrane conductance regulator localization in the duct and regenerate acinar cells in autoimmune pancreatitis.”
European Pancreatic Club meeting at Stockholm, Sweden. 2010. 6. 17-19
(06/18)

I. 知的財産の出願・登録状況

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
IgG4 関連全身硬化性疾患の診断法の確立と治療方法の開発に関する研究
分担研究報告書

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

研究協力者 中村誠司 九州大学院歯学研究院口腔顎顔面病態学講座 教授

研究要旨：研究要旨：ミクリッツ病 (MD) の病態形成に関わるサイトカイン・ケモカイン・ケモカインレセプターの解析を行った。その結果、Th2 および Treg タイプの分子の発現が亢進しており、さらにこれらの Th サブセットが産生する IL-4、IL-10、および IL-21 が IgG4 産生と相関を認めた。さらに MD のみに IL-21 が唾液腺全体に発現を認めた。これらの結果よりこれらのタイプのサイトカイン、ケモカイン、ケモカインレセプターが MD の特徴的な病態を形成していることが示された。

共同研究者

梅原久範

所属

金沢医科大学血液免疫制御学

A. 研究目的

ミクリッツ病 (MD) は、病理組織学的に涙腺・唾液腺組織において、その導管・腺房周囲に著明な炎症性細胞浸潤を認めシェーグレン症候群 (SS) の典型像と類似点が多い疾患である。しかし MD では抗 SS-A/B 抗体などの疾患特異的自己抗体がほとんどの症例で陰性であり、ステロイドが著効することなど臨床的に SS と異なる所見が多く、さらには高 IgG4 血症や腺組織への IgG4 陽性形質細胞の浸潤が認められることから、MD は高 IgG4 血症を特徴とした全身性かつ慢性炎症性疾患として、SS と異なった疾患と認識されるようになり、『IgG4 関連疾患』と総称されるようになった (1)。そこで、本研究では、MD の発症や病態形成のメカニズムをより明確なものにするために、第 1 に SS と MD の臨床像を比較検討した。第 2 に病変局所に浸潤しているリンパ球の検索と T 細胞によるサイトカイン発現や、T 細胞の浸潤や集積に関わるケモカインやケモカインレセプターの発現を比較検討することにした。第 3 に MD 患者における IgG4 の産生に関連する分子の検討を行った。

また MD の病理組織学的所見として、唾液腺では SS より高頻度に GC を形成する

という特徴がある。最近の研究では、GC 形成には濾胞性 T 細胞 (Tfh) や Th2 などが産生する IL-21 が重要であるとされており (2)、さらに IL-21 が IgG4 産生を誘導するという報告もある (3)。しかし、MD の病態に IL-21 がどのように関与しているかはいまだ不明である。MD では唾液腺に GC を高頻度に形成することから、IL-21 が MD の病態形成に何らかの関与があるのではないかと推察された。さらに最近の研究では、ヒトやマウスの B 細胞を IL-4 と IL-21 で共刺激すると、IgG1 産生から MD の特徴である IgG4 産生へとクラススイッチが引き起こされることが報告されている (3)。さらに末梢血単核球を IL-4 と IL-21 で刺激すると、IL-10 の産生が増加するといわれている (4)。しかしながら、MD の唾液腺において、病態の根幹である GC 形成および IgG4 産生における IL-21 の関与についての報告はいまだない。そこで第 4 に MD の口唇腺 (LSG) において、GC 形成における IL-21 の関与とその産生細胞の同定を行った。最後に、MD の病変局所での IL-21 発現が、IgG4 の産生へどのように関与しているか検討を行った。

B. 研究方法

患者本人よりインフォームドコンセントの得られた上で、調査表に必要事項を記入し登録をする。以後 6 ヶ月ごとに経過を事務局に報告する。診断のため採取した生検材料 (唾液腺) を用い、免疫組

織化学染色および real-time PCR 法にてサイトカインのプロファイリングを行った。

(倫理面への配慮)

本研究は生体材料を使用するため、主治医が説明文書を使用して患者に説明し、患者及び家族から書面で同意書を得る。解析結果の論文などでの公表に際しては、患者の個人を識別できる情報は公表しない。個人情報保護のため、検体は符号により匿名化し、符号を結びつける対応表および個人情報は実験責任者が厳重に保管する。

C. 研究結果

SS 患者 18 症例、MD 患者 15 症例および健常者 18 症例の口唇腺 (LSG) を材料として比較検討を行った。病理組織学的所見では、両疾患とも重度リンパ球浸潤を認め、MD ではリンパ濾胞形成を高頻度に認め、SS で特徴的な導管周囲のリンパ球浸潤とその破壊像は認められなかった。免疫組織化学染色での検討では、SS ではリンパ濾胞形成とその周囲に B 細胞の浸潤は認めるものの、IgG4 陽性細胞は認められなかった。これに対して、MD では多数のリンパ濾胞形成を認め、その周囲には B 細胞の浸潤が浸潤しており、加えて IgG4 陽性 B 細胞および制御性 T 細胞 (Treg) の転写因子である Foxp3 陽性細胞の浸潤が認められた。

次に、real-time PCR 法を用いてサイトカイン、ケモカイン、ケモカインレセプターの mRNA 発現を検討した。SS 患者の LSG では、健常者の LSG と比較して Th1、Th2、Th17 タイプの発現が有意に亢進していた。これに対して、MD 患者の LSG では、健常者の LSG と比較して Th2 および Treg タイプの発現が亢進していたが、Th1 と Th17 タイプの亢進は認められなかった。発現が有意に亢進していた分子について免疫組織化学染色にてその局在をみたところ、MD ではリンパ濾胞とその周囲に IL-4、IL-10、TARC、MDC が検出され、リンパ濾胞周囲に浸潤するリンパ球に CCR4 が発現していた。

さらに、病変局所の IgG4 産生と調節因

子といわれている IL-4、IL-10 および Foxp3 との相関をみたところ、SS では IgG4 の mRNA 発現量と IL-4、IL-10、Foxp3 の mRNA 発現量との間に有意な相関は認められなかったが、MD では IgG4 の mRNA と発現量 IL-4、IL-10、Foxp3 の mRNA 発現量との間に正の相関を認めた。特に IL-10 と Foxp3 では IgG4 陽性細胞率とも正の相関を認めた。

さらにリアルタイム PCR 法を用いて Tfh 関連分子の mRNA 発現を検討したところ MD の LSG では、健常者ならびに SS と比較して mRNA 発現 (IL-21, Bcl-6) が亢進していた。免疫組織化学染色では、SS と MD において GC 形成部で IL-21 および Tfh 関連分子 (Bcl-6, CXCR5) の強い発現を認めた。一方 MD では、GC の形成がない病変局所においても IL-21 の強い発現を認めたが、Tfh 特異的な分子の発現は認めらず、一方で Th2 特異的な分子 (c-Maf) の発現を認めた。患者 12 症例、SS 患者 14 症例、健常者 14 症例を対象とした。検討した MD 患者は全症例リンパ球浸潤程度が重度であるため、比較対象とした SS も全症例重度の症例を選択した。リアルタイム PCR 法を用いて Tfh 関連分子の mRNA 発現を検討したところ MD の LSG では、健常者ならびに SS と比較して mRNA 発現 (IL-21, Bcl-6) が亢進していた。免疫組織化学染色では、SS と MD において GC 形成部で IL-21 および Tfh 関連分子 (Bcl-6, CXCR5) の強い発現を認めた。一方 MD では、GC の形成がない病変局所においても IL-21 の強い発現を認めたが、Tfh 特異的な分子の発現は認めらず、一方で Th2 特異的な分子 (c-Maf) の発現を認めた。

D. 考察

本研究で得られた以上の結果より、MD は SS と臨床所見および分子生物学的に明らかに異なる病態を呈しており、SS の一亜型ではなく、独立した疾患である可能性が強く示唆された。さらに、MD における Th2 タイプである IL-4 と Treg タイプである IL-10 は、病変局所における IgG4 産生に重要な役割を果たしており、これ

らのタイプのサイトカイン、ケモカイン、ケモカインレセプターがMDの特徴的な病態を形成していることが示された。

さらに、MD と SS における GC 形成には Tfh が重要であるが、MD と SS での IL-21 の発現パターンは異なっており、MD では GC 形成だけではなく発症や病態形成にも Th2 が産生する IL-21 が重要な役割を果たしていることが示唆された。

E. 結論

以上より、この研究事業は新しい難治性疾患である『IgG4 関連全身疾患』の病態解明および診断基準の確立にきわめて有意義であり、また共同研究班であるため、消化器内科、腎臓内科、耳鼻科、眼科、病理、そして口腔外科など多分野からのアプローチが可能であり、新知見も期待できる。

F. 参考文献

1. Yamamoto M, et al: Elevated IgG4 concentrations in serum of patients with Mikulicz's disease. *Scand J Rheumatol.* 2004;33:432-3.
2. Yu D, et al: The transcriptional repressor Bcl-6 directs T follicular helper cell lineage commitment. *Immunity* 2009;31:457-468.
3. Kitayama D, et al: A role for Bcl6 in sequential class switch recombination to IgE in B cells stimulated with IL-4 and IL-21. *Mol. Immunol.* 2008;45: 1337-1345.
4. Wood N, et al: IL-21 effects on human IgE production in response to IL-4 or IL-13. *Cell. Immunol.* 2004;231: 133-145.

G. 健康危険情報

なし

H. 研究発表

1. 論文発表

- 1) An amplification of IL-10 and TGF-beta in patients with IgG4-related tubulointerstitial nephritis. H Nakashima,

K Miyake, M Moriyama, et al. *Clin Nephrol.* 73:385-91, 2010

- 2) Tanaka A, et al: Th2 and regulatory immune reactions contributes to IgG4 production and the initiation of Mikulicz's disease. *Arthritis Rheum.* 2011;64:254-63.

2. 学会発表

- 1) Akihiko Tanaka, Masafumi Moriyama, Jun-nosuke Hayashida, and Seiji Nakamura. Involvement of cytokines in the pathogenesis of Mikulicz's disease. The 88th International Association for Dental Research (IADR) Meeting, 2010. 7. 15. Barcelona, Spain.
- 2) 森山雅文 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. 第 5 回福岡膠原病研究会. 2011. 2. 15. 福岡
- 3) Akihiko Tanaka, Masafumi Moriyama, Jun-nosuke Hayashida, Takashi Maehara, Shouichi Shinozaki and Seiji Nakamura. Involvement of cytokines in the pathogenesis of Mikulicz's disease. 11th International Symposium on Sjogren's Syndrome. 2011. 10. 21. Athens, Greece.
- 4) 田中昭彦、森山雅文、林田淳之將、前原 隆、篠崎昌一、久保慶明、中村誠司. 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の関連についての検討. 第 65 回 NPO 法人 日本口腔科学会学術集会. 2011. 4. 21. 東京

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
IgG4 関連全身硬化性疾患の診断法の確立と治療方法の開発に関する研究
分担研究報告書

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 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、米国より Stone 博士などを招聘し、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。前述の如く、IgG4 関連疾患は病変が多臓器に及ぶ全身性の疾患ではあるが、各臓器領域により臨床病態や症状が異なり、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」と呼吸器関連の病態解析と診断基準作成のための「IgG4 関連呼吸器疾患ワーキンググループ」を新たに立ち上げ、各々、腎臓学会、呼吸器学会と連携し解析を進めている。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。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)

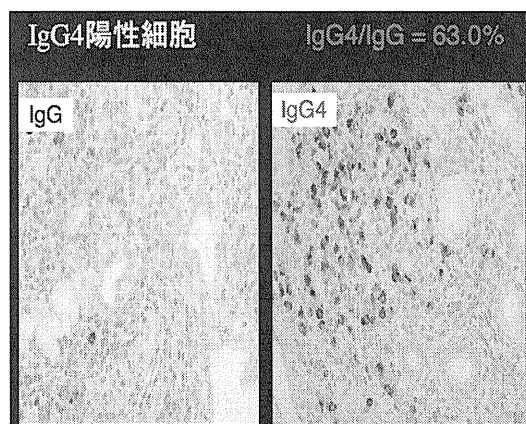
A. 研究目的

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 関連であり、多彩な臨床病態を呈する「新たな疾患単位」であり (図 2, Mod Rheumatol. 2011 Sep 1. [Epub ahead of print])、世界中で注目を浴びている新しい疾患概念である。その疾患概念の確

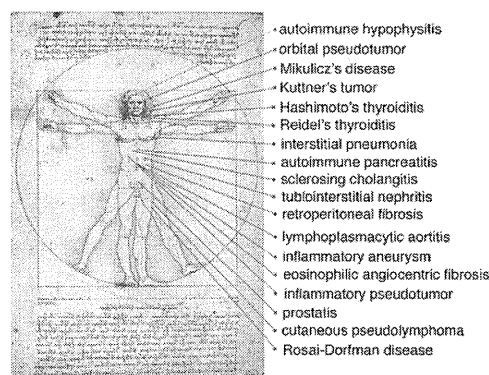
立および診断基準の制定と発症原因の解析を行う。

(図 1)



(図 2)

IgG4-Related Disease (IgG4RD)



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 γ 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])^{1) 2)}

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

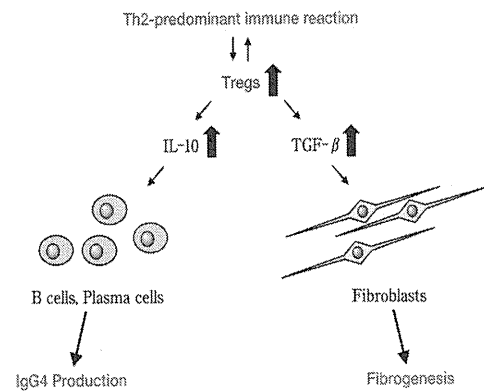
きる簡易な診断基準作成を心がけ、「IgG4 関連疾患包括診断基準」の制定し世界に先駆けて公表した (Comprehensive Diagnostic Criteria (CDC criteria) for IgG4-related disease (IgG4-RD), 2011. Mod. Rheum. in press.)³⁾ (添付資料 1)。

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)⁴⁾。

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- β 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 (5 2施設 6 6名) と岡崎班 (2 5施設 5 5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, Sugai S, 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」

出願日：2010年8月31日

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
IgG4 関連全身硬化性疾患の診断法の確立と治療方法の開発に関する研究
分担研究報告書

自己免疫性膵炎における IgG4 産生と輸送メカニズム

研究分担者 日比 紀文 慶應義塾大学医学部消化器内科 教授

研究要旨：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。

共同研究者

佐伯恵太、金井隆典、中村雄二
所属
慶應義塾大学医学部消化器内科

A. 研究目的

我々は自己免疫性大腸炎の存在を模索する目的で自己免疫性膵炎に合併する大腸炎の視点からその autoimmunity につき検討してきた（H21-H22 年度）。

同時に B 細胞から見た autoimmunity の検討を行い、興味深い知見を得たのでいかに報告する（H23 年度）。

1 型自己免疫性膵炎（以下 AIP）は IgG4 関連疾患の一表現型として知られ、血清 IgG4 サブクラス抗体の上昇や炎症局所への IgG4 陽性形質細胞の浸潤を認めることが知られているが、この B 細胞サブセットからみた IgG4 サブクラス抗体および B 細胞、形質細胞の病態関与については全く判っていない。そこで我々は自己免疫性膵炎患者における末梢血中 B 細胞サブセットを解析し、病態におけるこれらの役割を検討した。

B. 研究方法

文面による同意の得られた AIP 患者 7 名、慢性膵炎患者 3 名および健常人 6 名より末梢血 6ml を採取し、Lymphoprep[®] を用いて比重遠心法により末梢血単核球（PBMC）を分離、FACS CantoII[™] Flow Cytometer で解析した。

（倫理面への配慮）

本研究は当院倫理委員会の承認のもと実施されている（No. 2009-251）

C. 研究結果

PBMC を CD3^ε-CD19⁺ 分画で gating 後に IgD および CD27 抗原で展開すると形質細胞分画と思われる IgD⁻CD27^{high} 細胞分画は健常人にはほとんど存在しない。一方、AIP 群では健常人群と比較して、IgD-CD27^{high} 形質細胞の有意な増加を認め、末梢血レベルでも B 細胞サブセット変化が存在することが示された（Fig. 1A）。さらに形質細胞を他の表面マーカーでも検討するため、同様の gating 後に CD38 抗原および IgD で展開すると、やはり同様に AIP 患者では対照群と比較して IgD-CD38^{high} 形質細胞分画が有意に増加していた（Fig. 1B）。

次いでこの形質細胞の IgG サブクラス発現を見るため各種サブクラス特異的な抗体を用いて検討したところ、残念ながら既存の抗体では表面 IgG4 発現はみられなかったが (Fig. 2A)、細胞内イムノグロブリンサブクラスの発現を検討してみると、AIP 群でのみ IgG4high の IgG4 陽性形質細胞と思われる分画が認められた (Fig. 2B)。そして驚くべきことに他の細胞集団にもまた、明らかに健康人に存在しない、血清 IgG4 濃度依存的な IgG4low の細胞集団が存在することが判明した (Fig. 2B&C)。このような弱く染色される細胞集団は他のサブクラス抗体での検討でも同様に認められ、エンドサイトーシスによる細胞外からのイムノグロブリン取り込みを見ている可能性が考えられた。

D. 考察

AIP は局所の形質細胞浸潤を特徴とするが、その根源はやはり B 細胞であり、その病態生理への関与をみるためには B 細胞の AIP における関与を検討することが不可欠であると考えられた。

実際、AIP 患者では B 細胞および形質細胞比率の変化を認め、炎症局所の組織のみならず、末梢血中にも IgG4 陽性形質細胞の著明な増加を認めた。

そして産生された IgG4 抗体はエンドサイトーシスにより細胞内へ取り込まれており、B 細胞の新たな免疫生理学的意義の可能性が示唆されただけでなく、IgG4 関連疾患の病態解明における一つの手がかりとなる可能性が見出された。

E. 結論

AIP 患者では末梢血中にも IgG4 産生形質細胞を認め、産生された IgG4 抗体はエンドサ

イトーシスにより細胞内に取り込まれ、それによって局所への IgG4 サブクラス抗体輸送としての役割を担っている可能性が示唆され、病態形成に関与している可能性が示唆された。

F. 参考文献

- 1) Wei C, et al. A New Population of Cells Lacking Expression of CD27 Represents a Notable Component of the B Cell Memory Compartment in Systemic Lupus Erythematosus *J Immunol.* 2007, 178: 6624-6633.
- 2) Menno C, et al. Replication history of B lymphocytes reveals homeostatic proliferation and extensive antigen-induced B cell expansion *J Exp Med.* 2007, 204:645-655

G. 健康危険情報

該当無し

H. 研究発表

1. 論文発表

該当無し

2. 学会発表

佐伯ら、消化器免疫学会 2011 (金沢)

佐伯ら、JDDW2011 シンポジウム 他

I. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

該当無し

2. 実用新案登録

該当無し

3. その他

該当無し

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業
IgG4 関連全身硬化性疾患の診断法の確立と治療方法の開発に関する研究
分担研究報告書

IgG4 関連疾患と内分泌障害：漏斗下垂体炎および甲状腺炎について

研究協力者 島津 章 国立病院機構京都医療センター 臨床研究センター長

研究要旨： IgG4 関連疾患に伴う内分泌障害として漏斗下垂体病変と甲状腺病変を取り上げた。下垂体の炎症性疾患は稀であるが、病変の主座により前葉または下垂体茎～後葉および両者を侵す疾患群に分けられる。IgG4 関連疾患に伴う漏斗下垂体病変について自験症例および 2004 年以降の文献報告 22 症例から臨床像をまとめた。中高年の男性に多く、下垂体前葉機能低下と尿崩症がともにある。下垂体茎腫大を伴う例が多く、ステロイドによく反応する。肥厚性硬膜炎を伴う例があり下垂体周辺組織を巻き込む病態が想定される。診断には、併発する IgG4 関連疾患の存在および血清 IgG4 濃度測定（ステロイド補充前）が重要である。原因がはっきりしない下垂体炎症例のなかに半数近く IgG4 関連漏斗下垂体炎が疑われる例があること、IgG4 関連漏斗下垂体炎単独や IgG4 濃度が高値を示さない場合もあり下垂体病理組織による診断に困難な例があることが明らかにされた。甲状腺関連では、Basedow 病があり急速な甲状腺機能低下例において甲状腺の組織生検所見から IgG4 関連甲状腺炎が疑われた症例を経験した。橋本病患者 93 例の血清 IgG 濃度を測定したところ 24 例で基準値上限を超えており、特に IgG 高値の 7 例中 1 例に高 IgG4 血症 (595mg/dL) を認めた。当該例は抗甲状腺自己抗体価が高く半年間で甲状腺機能が正常から機能低下に進行したことから、細胞浸潤により比較的急速に甲状腺機能低下症となる甲状腺疾患の中に IgG4 関連甲状腺炎が含まれている可能性がある。

共同研究者

沖 隆

(浜松医科大学第二内科)

島津 智子

(国立がん研究センター研究所)

田上 哲也, 難波 多挙, 革嶋幸子, 中尾佳奈子

(国立病院機構京都医療センター内分泌代謝内科)

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)

A. 研究目的

IgG4 関連疾患は、自己免疫性膵炎やミクリッツ病の研究から最近明らかにされた疾患概念であるが、その本態はいまだ不明である。内分泌障害として、自己免疫性膵炎による二次性糖尿病や甲状腺機能低下症、稀に下垂体茎および下垂体に病変がおよび中枢性尿崩症や下垂体機能低下症を呈することが報告されている。本研究では、IgG4 関連疾患に併発する漏斗下垂体病変の報告をまとめ、その臨床的特徴を明らかにする。また橋本病患者血清における IgG および IgG4 上昇の頻度や程度、橋本病の病期との関係を検討する。

B. 研究方法

1) 漏斗下垂体病変：IgG4 関連疾患に合併した漏斗下垂体病変について、自験例および 2004 年以降の論文発表から臨床的特徴（症状・症候、臨床検査および画像検査所見、病理組織所見、治療経過）を調査した[1, 2]。症例の選択基準は、病理組織学的に診断が確定した IgG4 関連疾患に伴う漏斗下垂体病変がある例および下垂体腫瘍生検により炎症性偽腫瘍の組織像と多数の IgG4 陽性形質細胞浸潤を認めた例とした。

2) 甲状腺病変：Basedow 病の既往があり急速に機能低下となった患者において、甲状腺組織生検を行い病理組織学的検査を実施した。臨床研究として、当科外来通院中の橋本病患者(n=93)で血清 IgG 濃度を測定した。IgG が特に高い血清では IgG4 も測定し、異常高値例において臨床的特徴を調査した。

（倫理面への配慮）

本研究の一部は既に公表されている診療情報を利用したものであるが、「臨床研究に関する倫理指針」（平成 20 年厚生労働省告示第 415 号）を遵守し、個人情報の保護を図るとともに、所属施設の倫理規程を遵守した。

C. 研究結果

1) 漏斗下垂体病変[1, 2]

2004 年以降の報告は合計 22 例あり、その内訳は男性 16 例、女性 6 例、年齢別では 40 歳代：1 例、50 歳代：3 例、60 歳代：5 例、70 歳代：13 例であり、年齢中央値は 70 歳であった。視床下部下垂体の関連症状として、全身倦怠感が 12 例、多尿 9 例、頭痛 5 例、発熱 4 例、性機能低下 4 例、食欲低下 4 例、体重減少 4 例、視力・視野障害や眼球運動障害が 3 例などであった。何ら

かの前葉機能低下症を 20 例に、中枢性尿崩症を 17 例に認めた。両者の合併例は 15 例であった。前葉機能低下は、部分的なものから汎下垂体機能低下にいたるものまで多様である。ホルモン別では、ACTH 障害 16 例、LH・FSH 障害 15 例、TSH 障害 12 例、GH 障害 12 例が目立つ。

下垂体茎の腫大および腫瘍は 20 例に、下垂体腫瘍(肥大)像は 17 例にみられ、このうち、下垂体茎腫大と下垂体腫瘍の合併は 10 例、下垂体茎と下垂体が連続して一体化した腫瘍像は 5 例にみられた。血清 IgG4 の増加は 21 例中 16 例で認められた。IgG4 が正常であった 5 例中 4 例はステロイド治療中であった。

下垂体生検が 8 例で施行されているが、組織像は炎症性線維性変化が主体で、リンパ球や形質細胞の炎症性細胞浸潤が強く認められた。これらの細胞は IgG4 免疫染色で陽性であった。

全身の IgG4 関連疾患として、後腹膜線維症 11 例、涙腺・唾液腺病変 9 例、膵病変 7 例、リンパ節腫大 5 例、肺病変 4 例、硬膜病変 2 例、肝・胆嚢病変 2 例、副鼻腔病変 2 例、腎病変 2 例などであった。下垂体病変に先行する場合は 9 例、ほぼ同時期が 8 例、下垂体病変が先行する場合は 2 例であった。現在、併発する関連疾患を認めない下垂体病変単独が 2 例報告されている。

ACTH 分泌低下に対する補充量から併発する後腹膜線維症や自己免疫性膵炎などに対する薬理量まで、種々の用量のステロイドが用いられている。下垂体前葉機能障害は一部でホルモン分泌回復がみられた。補充量でも効果がみられている。尿崩症はほとんどの例で不変であった。下垂体腫瘍や下垂体茎腫大は経過観察できた症例のほぼ全