

てで改善がみられたが、ステロイド減量に伴う再燃が報告されている。

## 2) 甲状腺病変

症例報告：42歳女性。病歴：35歳からBasedow病でメチマゾールにて治療されていたが、急速に機能が低下し、サイロキシン100 $\mu$ gを追加するも甲状腺腫が硬化増大してきた。細胞診で幼稚リンパ球を含む大小リンパ球を多数認め、Gaシンチグラフィで甲状腺への集積を認めたため、紹介された。現症：甲状腺は硬くびまん性に腫大し、横径は80mm。内部エコーは不均一であった。主な検査所見：TRAb 148IU/L, TSAb 4200%, TgAb 7020U/mL, TPOAb 5580U/mL, sIL-2R 正常, IgG 2450mg/dl (870-1800), IgG4 179mg/dL (5-105)と高値であった。病理組織検査：組織生検にて甲状腺組織は萎縮し、一部は扁平上皮化生を呈し、一部はリンパ濾胞と線維化に置換されていた。形質細胞の多くが免疫染色でIgG4陽性であった。

臨床研究：橋本病患者24例(25.8%)でIgG濃度は基準値上限を超えていた。IgG濃度はTgAbやTPOAbの抗体価と正相関したが、甲状腺機能と負相関は軽度であった。血清IgGが上限値の120%以上と明らかな高値であった7例について血清IgG4濃度を測定した。1例に基準値105mg/dLを大きく超える高IgG4血症を認めた。当該症例は、68歳女性。IgG 3566mg/dL, IgG4 595mg/dL, fT4 0.4 $\mu$ g/dL, TSH 83.9 $\mu$ U/mL, TgAb 10400U/mL, TPOAb 2620U/mL, 甲状腺は硬くびまん性に腫大し、横径は100mm。半年前の甲状腺機能は正常であった。

## D. 考察

下垂体の炎症性疾患は稀であるが、病変

の主座により下垂体前葉炎、漏斗下垂体後葉炎、汎下垂体炎に大別され、病因別では、原因が不明の原発性下垂体炎と他疾患に併発する二次性(続発性)下垂体炎に分けられる。病理組織学的には、リンパ球性、肉芽腫性、黄色腫性、黄色肉芽腫性、壊死性などに分類されるが、新たにIgG4形質細胞性が登場した。IgG4関連疾患に合併した下垂体機能障害の報告が相次ぎ、2000年以降の論文や学会発表に基づいて2009年にIgG4関連漏斗下垂体病変を新たな疾患概念として提唱するに至った[3]。その後の報告を追加し、論文発表および自験例の中でIgG4関連疾患と組織学的に確認された例に限定して、その臨床的特徴をまとめて報告した[1, 2]。

Leporatiら[4]は、IgG4関連下垂体炎の診断基準として、1)単核球浸潤(リンパ球および形質細胞, IgG4陽性細胞>10個以上/HPF)を示す下垂体の病理組織所見, 2)トルコ鞍腫瘍および/または下垂体茎腫大を示すMRI所見, 3)組織学的に証明された下垂体以外の臓器病変, 4)血清IgG4高値(>140mg/dl)の血清学的所見, 5)腫瘍や症状のステロイド反応性, をとりあげ、1)単独, 2)+3), 2)+4)+5)を満たす場合, IgG4関連下垂体炎と確定診断することを提唱している。一方、わが国の包括的診断基準[5]では、ステロイドに関して、①安易なステロイドトライアルは厳に慎むべきである、②診断はできる限り病理組織を採取する努力をすべきである、ただし、膣、後腹膜、脳下垂体病変など組織診の難しい臓器に限っては、ステロイド効果のある場合、本疾患の可能性もある、③初期使用量はプレドニゾロン0.5~0.6mg/kg/dayが推奨される、初回治療でのステロイド無効例は診断

を見直すべきである、と解説を加えている。漏斗下垂体炎では、補充量のステロイドで寛解する例もみられるが、ステロイド減量時に再燃し治療に難渋する例があり、ステロイド反応性良好のクライテリアの扱いにはまだ議論の余地がある。

下垂体病変の場合、生検組織は得られにくく、また微小な組織片で全体像の判断に困難を伴うこと、下垂体炎はあくまで除外診断が基本であることに留意する必要がある。ラトケ嚢胞や頭蓋咽頭腫の病変周囲にIgG4陽性細胞が集簇して浸潤している組織像が得られるが、これらはIgG4関連漏斗下垂体炎とは考えがたい。リンパ球性下垂体炎では自己免疫性甲状腺疾患(橋本病など)の合併頻度が高いが、IgG4関連漏斗下垂体炎でも合併がみられる。さらに、GHおよびACTHに対する自己抗体の存在も報告されている点は興味深い。

IgG4関連疾患に関連した甲状腺病変には、多巣性線維硬化症の部分症でもあるReidel甲状腺炎(慢性浸潤性線維性甲状腺炎)および最近明らかにされた慢性甲状腺炎(橋本病)の一部[6,7]が知られている。橋本病は、びまん性甲状腺腫大を有し、細胞診でのリンパ球浸潤、あるいは血中抗甲状腺自己抗体陽性の所見を認めた時に確定診断されるが、日常臨床では細胞診施行例は少なく、ほとんどが抗甲状腺自己抗体の有無で診断されている。このため、橋本病では外科切除標本による検索に頼らざるを得ない。

Liら[6]は、和歌山医科大学における橋本病13例の検討から、IgG4/IgG比が30%以上発現の形質細胞を充分数同定された場合をIgG4陽性と判定し、IgG4甲状腺炎が5例にみられたと報告した。さらに、隈病院

にて橋本病経過中に甲状腺摘出術を受けた70名の患者を対象とした臨床研究[7]を行った。その結果、IgG4陽性は19例(27%)、陰性は51例であり、両群間の臨床的特徴を比較すると、IgG4陽性群では、甲状腺機能低下症が高頻度で、発症から手術までの罹病期間が短く、抗甲状腺自己抗体価が高値、低エコー領域がより広い範囲で優位に認められた。血清IgG4濃度は陽性群で有意に高く、術後は低下傾向を示した。これらは全例、全身疾患を伴わず甲状腺に局限した病変であった。橋本病の高度線維化例でも周囲組織への浸潤はみられず、Riedel甲状腺炎とは異なる病態が考えられる。

我々の報告例は、Basedow病があり急速に甲状腺機能低下となった症例で、悪性リンパ腫の除外診断目的で施行した組織生検からIgG4関連甲状腺炎と診断した。また、橋本病患者の血清IgGおよびIgG4濃度測定から疑われた症例は、高IgG4血症(105mg/dLかつIgG4/IgG比6%以上)、高い抗甲状腺自己抗体価、半年間で甲状腺機能が正常から機能低下に進行したという臨床的特徴があった。橋本病に限らないが細胞浸潤により比較的急速に甲状腺機能低下症となる症例の中にIgG4関連甲状腺炎が含まれている可能性がある。

自己免疫性膵炎41例と他の原因による慢性膵炎41例における甲状腺機能と抗甲状腺自己抗体を検討した成績[8]では、年齢・性別を対応させても、自己免疫性膵炎では甲状腺機能低下症の頻度が高く(26.8 vs. 0%)、抗TPO抗体陽性率は変わらず抗Tg抗体陽性率が高い(34.1 vs. 7.3%)ことが報告された。橋本病から見た他のIgG4関連疾患の合併頻度は不明である。廣川ら[9]は手術に至った橋本病の半数近くはIgG4関連甲

状腺炎であろうととらえている。もし血清 IgG および IgG4 濃度が IgG4 関連甲状腺炎のマーカーとなりうるなら、我々の検討結果からは IgG4 関連甲状腺炎は橋本病の 1.1%にすぎない。橋本病を甲状腺に限局した IgG4 関連疾患そのものと考えてよいかどうか、今後の大きな課題である。

#### E. 結論

IgG4 関連漏斗下垂体病変は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。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。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があり、下垂体病理組織による診断にも困難な例がある。

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り、IgG4 関連甲状腺炎は、Riedel 甲状腺炎、橋本病および Basedow 病と一部オーバーラップする概念と考えられる。

#### F. 参考文献

- 1) 島津 章, 他. 「Annual Review 糖尿病・代謝・内分泌 2012」, 寺内康夫, 他編, 中外医学社, 東京, 2012 年, pp. 199-206.
- 2) 島津 章. 肝胆膵. 2012; 64(1): 113-121.
- 3) Shimatsu A, et al. Endocr J. 2009; 56(9): 1033-1041.
- 4) Leporati P, et al. J Clin Endocrinol Metab. 2011; 96(7): 1971-1980.
- 5) Umehara H, et al. Mod Rheumatol. 2012; 22: 21-30.
- 6) Li Y, et al. Pathology Int. 2009;

59(9): 636-641.

7) Li Y, et al. J Clin Endocrinol Metab, 2010; 95(3): 1309-1317.

8) Komatsu K, et al. Dig Dis Sci. 2005; 50(6): 1052-1057.

9) 廣川満良, 他. 日本内分泌学会雑誌. 2009; 85(2): 761.

#### G. 健康危険情報

該当なし

#### H. 研究発表

##### 1. 論文発表

1) Shimatsu A, Oki Y, Fujisawa I, Sano T. Pituitary and stalk lesions (infundibulo-hypophysitis) associated with immunoglobulin G4-related systemic disease: an emerging clinical entity. Endocr J. 2009; 56(9): 1033-1041.

2) Wada Y, Hamamoto Y, Nakamura Y, Honjo S, Kawasaki Y, Ikeda H, Takahashi J, Yuba Y, Shimatsu A, Koshiyama H. Lymphocytic panhypophysitis: its clinical features of Japanese cases. Jpn Clin Med. 2011; 2: 15-20.

3) 和田良春, 浜本芳之, 本庶祥子, 河崎祐貴子, 森 可南子, 池田弘毅, 中村嘉夫, 高橋 潤, 弓場吉哲, 島津 章, 越山裕行. 日本人におけるリンパ球性汎下垂体炎の特徴. 第20回臨床内分泌代謝 Update Proceeding, 日本内分泌学会雑誌 2011; 87(Suppl.): 18-21.

4) 島津 章. 中枢神経系病変—漏斗下垂体炎を中心に. 特集「明らかにされた自己免疫性膵炎および周辺疾患」. 肝胆膵. 2012; 64(1): 113-121.

5) 島津 章, 島津智子, 難波多挙, 沖 隆.

IgG4 関連漏斗下垂体炎：自己免疫性視床下部下垂体炎との関連について. 「Annual Review 糖尿病・代謝・内分泌 2012」, 寺内康夫, 石橋 俊, 伊藤 裕編集, 中外医学社, 東京, 2012. pp.199-206.

## 2. 学会発表

1) 島津 章, 島津智子, 臼井 健, 沖 隆, 藤澤一朗, 佐野寿昭. IgG4 関連漏斗下垂体病変の概念：報告例のまとめ, シンポジウム1「リンパ球性下垂体炎と IgG4 関連下垂体炎をめぐって」, 第20回日本間脳下垂体腫瘍学会, 西宮, 2010年2月19日

2) Shimatsu A, Fujisawa I, Sano T, Shimazu S, Namba K, Nomura H, Tamanaha T, Tagami T, Usui T, Naruse M.

Infundibulo-hypophysitis associated with IgG4-related systemic disease: is it primary or secondary? The 14<sup>th</sup> International Congress of Endocrinology, Kyoto, March, 27, 2010.

3) 島津 章, 沖 隆, 藤澤一朗, 佐野寿昭. IgG4 関連下垂体病変の臨床的特徴. 第107回日本内科学会講演会, 東京, 2010年4月11日

4) 田上哲也, 革嶋幸子, 中尾佳奈子, 難波多挙, 玉那覇民子, 臼井 健, 島津 章, 成瀬光栄, 森祐輔, 辻 純, 南口早智子, 田中一成 シンポジウム：難治性甲状腺疾患と内分泌病理 S1 橋本病における血清 IgG および IgG4~IgG4 関連甲状腺炎が疑われた症例から～ 第14回日本内分泌病理学会, 京都, 2010年10月29-30日

5) 島津 章：教育講演 25 「リンパ球性下垂体炎の病態と診断」, 第84回日本内分泌学会学術総会, 神戸市, 2011年4月21-23日

6) Shimatsu A, Namba K, Oki Y, Tagami T,

Usui T, Naruse M. Immunoglobulin G4-related infundibulo-hypophysitis: report of 4 cases and review of the literature. ECE 2011, Rotterdam, Netherland, April 30-May 4, 2011

7) 難波多挙, 中尾佳奈子, 革嶋幸子, 湯野暁子, 玉那覇民子, 田上哲也, 臼井 健, 成瀬光栄, 島津 章. 後腹膜線維症を伴った IgG4 関連下垂体炎の2例, 間脳下垂体疾患研究会, 京都, 2011年8月27日

8) 難波多挙, 中尾佳奈子, 革嶋幸子, 湯野暁子, 玉那覇民子, 田上哲也, 臼井 健, 成瀬光栄, 島津 章. 後腹膜線維症を伴った IgG4 関連下垂体炎の2例, 第195回日本内科学会近畿地方会, 大阪, 2011年9月10日

9) 難波多挙, 中尾佳奈子, 革嶋幸子, 湯野暁子, 玉那覇民子, 田上哲也, 臼井 健, 成瀬光栄, 島津 章. 後腹膜線維症を伴った IgG4 関連下垂体炎の2例, 第38回日本神経内分泌学会学術集会, 東京, 2011年11月25-26日

10) 島津 章, 難波多挙, 沖 隆, 金本巨哲, 臼井 健, 田上哲也, 成瀬光栄. 下垂体炎の臨床例からみたリンパ球性下垂体炎の鑑別診断について. シンポジウム2「下垂体炎の診断と治療」, 第22回日本間脳下垂体腫瘍学会, 東京都, 2012年2月24-25日

## I. 知的所有権の取得状況

### 1. 特許取得

該当なし

### 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  
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

## 間質性肺疾患における血清 IgG4 値の検討

研究協力者 三嶋 理晃 京都大学大学院医学研究科・京都大学附属病院呼吸器内科 教授

研究要旨：京都大学附属病院および関連施設で間質性肺炎および multicentric Castlemans disease (MCD) と診断された合計 37 症例について血清 IgG4 を測定し、IgG4 関連疾患との類似点、相違点を検討した。間質性肺炎 3 例、MCD 2 例で血清 IgG4 高値を認めた。間質性肺炎では組織の IgG4 は陰性であった。MCD では組織で IgG4 陽性形質細胞の浸潤も認めたが、ステロイド不応性などの臨床像は IgG4 関連疾患とは異なっていた。IgG4 関連疾患の診断においては MCD の除外が不可欠である。

### 共同研究者

半田知宏<sup>1,2</sup>、池添浩平<sup>1</sup>、高橋憲一<sup>3</sup>、渡辺創<sup>1</sup>、相原顕作<sup>1</sup>、谷澤公伸<sup>1</sup>、久保武<sup>4</sup>、長井苑子<sup>5</sup>、陳和夫<sup>6</sup>、三森経世<sup>7</sup>、田口善夫<sup>8</sup>、野間恵之<sup>9</sup>、小橋陽一郎<sup>10</sup>

<sup>1</sup> 京都大学医学部附属病院呼吸器内科

<sup>2</sup> 京都大学医学部附属病院リハビリテーション部

<sup>3</sup> 大津赤十字病院呼吸器内科

<sup>4</sup> 京都大学医学部附属病院放射線診断部

<sup>5</sup> 京都健康管理研究会中央診療所/臨床研究センター

<sup>6</sup> 京都大学医学部附属病院呼吸管理睡眠制御学講座

<sup>7</sup> 京都大学医学部附属病院免疫・膠原病内科

<sup>8</sup> 天理よろづ相談所病院呼吸器内科

<sup>9</sup> 天理よろづ相談所病院放射線科

<sup>10</sup> 天理よろづ相談所病院病理診断部

### A. 研究目的

血清 IgG4 高値を呈し、IgG4 関連疾患の診断において除外する必要のある呼吸器疾患を明らかにする。

### B. 研究方法

1. 京都大学附属病院および関連施設で外科的肺生検によって診断された特発性間質性肺炎 35 例を対象に、未治療時の血清 IgG4 を ELISA 法で測定した。

2. 2011 年 1 月～12 月において、京都大学附属病院および関連施設で肺病変を有する multicentric Castlemans disease (MCD) と診断された 2 例につき、IgG4 関連疾患との類似点、相違点を後方視的に検討した。

(倫理面への配慮)

研究目的の臨床情報の利用につき当該施設の倫理委員会の承認、もしくは患者本人からの同意を得た。

### C. 研究結果

1. 35 例のうち、3 例 (IPF2 例、NSIP1 例) で血清 IgG4 高値 (>135mg/dL) を認めたが、いずれも病理組織で形質細胞の浸潤は目立たず、IgG4 関連疾患は否定的であった。

2. 2 例とも血清 IgG4 高値、胸部 CT での肺門リンパ節腫大、病理組織での IgG4 陽性形質細胞浸潤を認める点で IgG4 関連疾患に類似したが、ステロイド不応性の経過、

血清 IL-6 高値から MCD と診断した。

#### D. 考察

特発性間質性肺炎の一部や肺病変を有する MCD では血清 IgG4 高値を呈することがある。とくに MCD は病理組織学的にも IgG4 陽性形質細胞の浸潤を認めることがあり、血清 IgG4 値と病理組織像だけでは鑑別が困難である。しかし、MCD はステロイド不応性であり、IL-6 が病態形成に深く関与している点で IgG4 関連疾患とは異なっており、臨床経過や血清 IL-6 値を考慮に入れた総合的な診断が求められる。

#### E. 結論

肺病変を有する IgG4 関連疾患の診断に際しては、血清 IgG4 高値を伴う他の呼吸器疾患との鑑別が必要であるが、特に MCD の除外診断が不可欠である。

#### F. 参考文献

1. Inoue D, Zen Y, Abo H, et al. Immunoglobulin G4-related lung disease: CT findings with pathologic correlations. *Radiology*. 2009;251:260-70.
2. Umehara H, Okazaki K, Masaki Y, et al. Comprehensive diagnostic criteria for IgG4-related disease (IgG4-RD), 2011. *Mod Rheumatol* 2012;22:21-30.
3. Waterston A, Bower M. Fifty years of multicentric Castleman's disease. *Acta Oncol* 2004;43:698-704.
4. Sato Y, Kojima M, Takata K, et al. Systemic IgG4-related lymphadenopathy: a clinical and pathologic comparison to multicentric

Castleman's disease. *Mod Pathol* 2009;22:589-99.

#### G. 健康危険情報

該当なし

#### H. 研究発表

##### 1. 論文発表

該当なし

##### 2. 学会発表

高橋憲一、白瀬智之、嶋一樹、濱川瑤子、金田祥平、野口進、森山あかり、豊洋次郎、片倉浩理、雑賀興慶、福岡順也、山中晃. IgG4 高値、IgG4 陽性形質細胞の甲順を認めた multicentric Castleman 病の 1 例. 第 78 回日本呼吸器学会・第 108 回日本結核病学会近畿地方会. 大阪国際会議場. 2011 年 12 月 3 日.

#### I. 知的所有権の取得状況

##### 1. 特許取得

該当なし

##### 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  
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

## 接着制御分子破綻による自己免疫発症の機構

研究分担者 木梨達雄 関西医科大学附属生命医学研究所 教授

研究要旨：接着制御因子 RPL, Mst1 を欠損したマウスは加齢とともに脾臓、肝臓、唾液腺、肺などに自己免疫様病態を呈することから、その原因を解析するとともにヒト IgG4 関連疾患における関与を解析する。RPL 欠損マウスはリンパ増殖性の自己免疫症状を呈するが、その原因が p27Kip1 の局在異常にあることがわかった。Mst1 欠損マウスは、胸腺細胞の接着障害によって胸腺選択、制御性 T 細胞産生と機能に異常があることが分かった。自己免疫性脾炎・IgG4 関連疾患患者では、脾外病変もつ患者ではヒト MST1 CpG クラスターのメチル化が有意に亢進していた。IgG4 関連疾患の自己免疫症状に Mst1 が関連していることが示唆された。

### 共同研究者

植田祥啓

関西医科大学附属生命医学研究所

富山尚

関西医科大学第3内科

安田鐘樹

関西医科大学泌尿器科

片桐晃子

関西大学院理工学部

片貝智哉

関西医科大学附属生命医学研究所

羽廣克嘉

関西医科大学附属生命医学研究所

### A. 研究目的

接着制御分子 RPL は Mst1 と複合体を介してリンパ球の接着や体内動態を制御しているが(1, 2)、Mst1 の遺伝子欠損マウスは加齢とともに血清 IgG 値亢進、自己抗体陽性、脾臓、肺、肝臓、唾液腺などにリンパ球浸潤、おこり、自己免疫様症状を呈する。これらの病態はヒト難治性 IgG4 関連全身疾患との類似性をもつことから、その病因を探るとともに、IgG4 疾患における接着制御分子の異常の有無を明らかにする。RPL, Mst1 とともにプロモーター領域は CpG に富み、腫瘍性疾患で

DNA メチル化による発現低下が報告されている(3, 4)。そこで IgG4 関連疾患において Mst1, RPL 遺伝子の DNA メチル化を検討する。

### B. 研究方法

RPL 欠損リンパ球の増殖解析、細胞周期解析を行い、G1 サイクリン阻害分子 p27kip1 の局在を調べた。Mst1 欠損 TCR トランスジェニックマウス(H-Y, OT-II)を用いて胸腺選択の解析した。胸腺組織スライスを用いて胸腺細胞の組織内移動を2光子顕微鏡によって解析した。自己免疫性脾炎・IgG4 関連疾患患者(20名)、健康人(10名)の末梢血 DNA における Mst1, RPL 遺伝子の CpG メチル化を sodium bisulfite 法によって解析した。

(倫理面への配慮)

マウスは SPF 環境において飼育し、適切な動物愛護の配慮のもとに実験を行う。本実験の遺伝子組換え動物実験計画は、関西医科大学動物実験委員会の承認を得ている。

承認番号：11-105 (01)、課題番号「接着分子インテグリンを介する細胞接着の分子機構」研究代表者 木梨達雄

患者検体を用いた DNA 解析は文書による説明、同意を得たうえで行う。解析データについては匿名化、連結可能匿名化を行い、個人情報として特定できないよ

うにする。本解析は、関西医科大学医学倫理委員会の承認を得ている。  
承認番号 関医倫第 0903 号 課題名  
「IgG4 関連疾患・自己免疫性膵炎における疾患関連遺伝子の解析」  
主任研究者 岡崎和一 内科学第三講座・教授  
分担研究者 木梨達雄

### C. 研究結果

RAPL 欠損 T, B リンパ球は抗原受容体刺激による増殖が亢進し、p27Kip1 の細胞質への蓄積が見出された。RAPL によって p27 は核内に移行し、G1-S 移行を抑制した。RAPL は p27 細胞質移行に必要なセリン 10 (S10) のリン酸化を抑制していた。p27S10A を knock-in したマウスではリンパ増殖性の自己免疫疾患は発生しなかった。Mst1 欠損 HY-TCR マウス (メス) では HY 陽性 CD8+ 胸腺細胞が 1/3 に低下しており、正の選択が低下していた。組織特異的自己抗原による負の選択として OT-II/RIPmOVA の系を用いた結果、Mst1 欠損マウスでは負の選択が障害されていた。RIPmOVA マウス由来胸腺組織では OT-II 胸腺細胞と Aire 陽性髄質胸腺上皮細胞 (mTEC) との抗原依存的接着が LFA-1/ICAM-1 を介して起こるが、Mst1 欠損胸腺細胞では mTEC との接着が低下していた。Mst1 欠損マウスでは胸腺での制御性 T 細胞 (Treg) の発生が低下していたが、末梢では Treg (CD4+FoxP3+) の数は回復していた。末梢 Treg を単離し、脾臓樹状細胞 (DC) と培養すると、DC の共刺激分子 CD80, CD86 の低下を誘導するが、Mst1 欠損 Treg では障害されていた。また、抗原特異的 T 細胞の増殖応答について、末梢 Treg による抑制効果を調べた結果、Treg によるナイーブ T 細胞の増殖抑制が低下

していた。

IgG4 関連自己免疫性膵炎患者の RAPL, MST1 遺伝子プロモータ領域の CpG メチル化は RAPL については有意差はなかった。一方、Mst1 については膵外病変 (唾液腺炎、後腹膜線維症、肺病変、縦隔リンパ節腫大など) を持つ患者で有意にメチル化が亢進していた。

### D. 考察

RAPL は p27Kip1 の局在を制御することによってリンパ球の増殖を負に制御している。その破綻は接着動態異常とともに B リンパ球の増殖を引き起こし自己免疫病態になると考えられる。

組織特異的抗原は Aire によって発現が制御されているが、直接抗原提示しているかどうか不明であった。2 光子イメージングによって RIP-mOVA 胸腺において ICAM-1 陽性の mTEC と抗原特異的に接着していることから組織特異抗原を直接提示していることが示された (論文投稿中)。また、Treg は Mst1 欠損によって mTEC との接着が低下したために減少したと考えられる。Mst1 欠損マウスでは末梢 Treg は数は回復するが、DC との抗原特異的接着が障害されていることから、抑制機能には LFA-1/ICAM-1 を介した接着が必要であると考えられる。

ヒト IgG4 関連疾患において膵外病変を持つ患者において Mst1 のメチル化が有意に高いことから、多臓器にわたる IgG4 関連疾患の自己免疫症状に Mst1 のメチル化による発現低下が関与していることが予想される

## E. 結論

接着制御分子の破綻が自己免疫疾患を引き起こす病態メカニズムとして接着動態の異常による胸腺選択、制御性T細胞の障害が示された。Mst1のメチル化亢進が脾外病変をもつIgG4関連疾患に認められたことからIgG4関連疾患の自己免疫病態に参与していることが示唆された。

## F. 参考文献

- (1) Katagiri, K., M. Imamura, Kinashi, T. Spatiotemporal regulation of the kinase Mst1 by binding protein RAPL is critical for lymphocyte polarity and adhesion. *Nat. Immunol.* 7(9): 919-928. 2006
- (2) Kinashi, T. Intracellular signalling controlling integrin activation in lymphocytes. *Nat. Rev. Immunol.* 5(7): 546-559. 2005
- (3) Richter, A. M., Pfeifer, G.P., Dammann, R.H. The RASSF proteins in cancer; from epigenetic silencing to functional characterization." Biochim Biophys Acta 1796(2): 114-128. 2009
- (4) Seidel, C., U. Schagdarsurengin, K. Blumke, P. Wurl, G.P. Pfeifer, S. Hauptmann, H. Taubert, and R. Dammann, *Frequent hypermethylation of MST1 and MST2 in soft tissue sarcoma.* *Mol Carcinog.* 46(10): 865-871. 2007

## G. 健康危険情報

なし

## H. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Kinashi, T. Overview of integrin signaling in the immune system. *Methods Mol. Biol.* 757:261-78 (2012)
2. Katagiri, K., Ueda, Y., Tomiyama, T., Yasuda, K., Toda, Y., Ikehara,

S., Nakayama, K. I, Kinashi, T. Deficiency of Rap1-binding protein RAPL causes lymphoproliferative disorders through mislocalization of p27kip1 *Immunity*, 34( 1);24-38. 2011

3. Ebisuno, Y., Katagiri, K., Katakai, T., Ueda, Y., Nemoto, T., Inada, H., Nabekura, J., Okada, T., Kannagi, R., Tanaka, T., Miyasaka, M., Hogg, N., Kinashi, T. Rap1 controls lymphocyte adhesion cascade and interstitial migration within lymph nodes in RAPL-dependent and -independent manners. *Blood* 28;115(4) 804-814. 2010

### 2. 学会発表

(国際学会)

1. Kinashi Tatsuo, Regulation of immune cell trafficking and antigen recognition through Rap1 signaling The 21st Hot Spring Harbor Symposium jointly with 9th Global COE International Symposium: Cell Migration in Biology and Medicine, Fukuoka Japan, Jan 2012.
2. Kinashi Tatsuo Regulation of thymocyte trafficking and antigen recognition within thymic tissues through integrins and Rap1 effector Mst1. Keystone Symposia on Molecular and Cellular Biology Chemokines and Leukocyte Trafficking in Homeostasis and Inflammation, Breckenridge USA, Jan 2012
3. Tatsuo Kinashi, Koko Katagiri, Katakai Tomoya, Yoshihiro Ueda, Katsuyoshi Habiro., Crucial roles of Mst1 and RAPL (RASSF5) in lymphocyte adhesion and proliferation. 2nd International RASSF Symposium, Oxford UK, July 2011
4. Tatsuo Kinashi, Koko Katagiri,

- Katakai Tomoya, Yoshihiro Ueda, Katsuyoshi Habiro, Cell migration and antigen recognition within lymph nodes and thymus. London Research Institute Cancer Research UK, London UK, July 2011
5. Tatsuo Kinashi, Koko Katagiri, Katakai Tomoya, Yoshihiro Ueda, Katsuyoshi Habiro, Department of Molecular Genetics, Kansai Medical University, Osaka, Japan. Crucial roles of Mst1 and RAPL (RASSF5b) in lymphocyte adhesion and proliferation. The second workshop on the HIPPO tumor suppressor pathway, Rome, Italy, Nov 2-5, 2010
  6. T. Katakai, T. Kinashi, Dynamic LFA-1/CAM-1 adhesion contributes to high-velocity migration of primary T cells on stromal cells isolated from lymph nodes. 14<sup>th</sup> International Congress of Immunology, Kobe, August 23-27, 2010
  7. M. Kim, K. Katagiri, T. Katakai, Y. Ebisuno, Y. Ueda, T. Okada, T. Kinashi, Mst1 controls lymphocyte trafficking and interstitial motility within lymph nodes. 14<sup>th</sup> International Congress of Immunology, Kobe, August 23-27, 2010
  8. R. Yamaoka, K. Katagiri, R. Kannagi, N. Hogg, T. Kinashi Rap1 controls lymphocyte adhesion cascades in RAPL-dependent and-independent manners. 14<sup>th</sup> International Congress of Immunology, Kobe, August, 23-27, 2010
  9. K. Habiro, T. Katakai, Y. Ueda, T. Kinashi, Quantitative analysis of the effect of T cell priming and fate determination upon T and dendritic cell 14<sup>th</sup> International Congress of Immunology, Kobe, August 23-27, 2010
  10. Y. Ueda, K. Katagiri, K. Yasuda, T. Tomiyama, K. Habiro, T. Katakai, S. Ikehara, T. Kinashi The Ste20-like kinase Mst1 is essential for maintenance of T cell homeostasis and immunological tolerance. 14<sup>th</sup> International Congress of Immunology, Kobe August 23-27, 2010
  11. T. Kinashi, K. Katagiri, T. Katakai, Y. Ueda, K. Habiro, Distinct signaling processes in regulation of lymphocyte arrest and adhesion strengthening under shear flow. The 16th International Vascular Biology Meeting, Los Angeles, USA, June 20 - 24, 2010
- (国内学会)
1. 木梨達雄 Rap1 シグナルによるリンパ球動態の制御機構 新学術研究「動く細胞と場のクロストークによる秩序の生成」第1回 公開シンポジウム「動く細胞と場を読む」2012年1月 名古屋
  2. 木梨達雄、片貝智哉、植田祥啓、羽廣克嘉 イメージングによるリンパ球組織内移動の調節とその破綻の解析 第61回日本アレルギー学会秋季学術大会 2011年11月 東京
  3. Katakai Tomoya, Tatsuo Kinashi, High-speed interstitial T cell migration within lymph node parenchyma involves LFA-1-dependent and -independent motility modes. 2011 The Annual Meeting of the Japanese Society for Immunology, Chiba Japan, Nov. 2011
  4. Ueda Yoshihiro, Katagiri Koko, Tomiyama Takashi, Yasuda Kaneki, Habiro Katsuyoshi, Katakai Tomoya, Ikehara Susumu, Kinashi Tatsuo, Mst1 regulates thymocyte trafficking and antigen recognition within thymic tissues. 2011 The Annual Meeting of the Japanese Society for Immunology, Chiba Japan, Nov. 2011

5. Habiro Katsuyoshi, Katakai Tomoya, Kinashi Tatsuo, Two-step model of T cell-DC primary contacts and roles of integrin-regulatory Mst1. 2011 The Annual Meeting of the Japanese Society for Immunology, Chiba Japan, Nov. 2011
6. 木梨達雄 接着制御シグナルの破綻と自己免疫疾患 CREST「免疫機構」領域 第二回シンポジウム 2011年9月 東京
7. 木梨達雄 細胞接着の時空間制御による免疫細胞動態調節機構 新学術領域「動く細胞と場のクロストークによる秩序の形成」名古屋 2010年12月18-19日 名古屋

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

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 信州大学健康安全センター 教授

研究要旨：自己免疫性疾患は遺伝的要因と環境要因が背景に存在する多因子疾患である。本疾患の病態に関連する遺伝的要因解明の目的で、Affimetrix 社製 SNP チップ、GeneChip Human Mapping 500k Array Set を用いて、自己免疫性膵炎 115 検体の全ゲノム網羅的な相関解析 (genome-wide association study: GWAS) を行った。コントロールのタイピングデータは健常人 766 例分をもちいた。健常人のデータと比較し、本疾患に有意と判定された SNP を同定し、その近傍の感受性候補遺伝子を同定した。さらに本疾患患者の中で IgG4 値が >135mg/dl とコントロールとの相関をみた。相関解析はアレル頻度についてカイ 2 乗検定を行い、 $P < 1 \times 10^{-5}$  の有意差で、遺伝子内に 2 種類以上の有意差を示す SNPs を含む遺伝子を疾患感受性候補遺伝子とした。その結果本疾患全症例と IgG4 高値群の両群でコントロールに対して強い相関を示した SNPs は 10 個あった。選択された遺伝子のなかには、われわれが以前報告した *HLA-DQB1* ならびに免疫学的機序に関連する遺伝子 *FCER2* (FC fragment of IgE, low affinity II, receptor for CD23) や *MIST* が認められた。

研究協力者

太田正穂<sup>1)</sup>

浜野英明<sup>2)</sup>

長谷部 修<sup>3)</sup>

共同研究者

伊藤哲也、<sup>2)</sup>村木 崇、<sup>2)</sup>新倉則和<sup>2)</sup>、

目黒 明<sup>4)</sup>、猪子英俊<sup>4)</sup>

所属

<sup>1)</sup>信州大学法医学教室

<sup>2)</sup>信州大学消化器内科

<sup>3)</sup>長野市民病院消化器内科

<sup>4)</sup>東海大学医学部

A. 研究目的

自己免疫性膵炎は(1)膵管の不整狭細像、膵腫大、閉塞性黄疸など膵癌と臨床像が類似、(2)血清 IgG 高値、リンパ球浸潤を伴う著明な線維化、ステロイドに対

する良好な反応性などの自己免疫所見、(3)涙腺・唾液腺炎、硬化性胆管炎、後腹膜線維症などの様々な膵外病変の合併、によって特徴づけられる特異な慢性膵炎である。血清 IgG4 の上昇が特徴的で、自己免疫学的機序が背景に存在すると考えられる。<sup>1-5)</sup>しかし、その病態・発症機序の詳細については充分には解明されていない。従来、本症の原因遺伝子の検索は血中自己抗体の対応抗原の検索を目的に、phage display selection 法や proteome 解析が行われてきた。その結果、いくつかの自己抗原が提唱されてきたが感度、特異度の点で十分なものはなく、本症の発症要因を検索する手法としては限界があると考えられる。

自己免疫性疾患は遺伝的要因と環境要因が背景に存在する多因子疾患である。遺伝要因検索の効果的な方法として網羅

的に統計学と情報学を用いて探索する方法が可能となってきた。われわれはこれまで本疾患の病態に関連する因子を解明する目的で、HLA 領域の解析、FCRL3 遺伝子、CTLA4 遺伝子の多型について検討し、関連を報告してきた。<sup>6-8)</sup> ゲノムワイドなマイクロサテライトマーカーを用いて、全染色体を対象として相関解析を施行し、12 種の感受性アリルと 4 種の抵抗性アリルを検出した。SNP 解析にて本疾患と有意な相関を認める遺伝子の検出を試み、カリウムイオンチャンネル蛋白 KCNA3 (Kv1.3) や種々の候補遺伝子を認めた。<sup>9)</sup>

今回はより網羅的な方法として、SNP を利用した全ゲノム関連解析 (genome-wide association study: GWAS) を試みた。本法は症例数さえ確保できれば、一定以上の寄与をする遺伝的な要因を確実に補足できるとされ、多因子疾患の遺伝的原因を検索する画期的な手法である。遺伝子多型 (DNA 多型) の一部は遺伝子産物の量や質に影響を及ぼし、その結果、我々の個性を生み出すとともに、疾患に罹りやすい体質、薬剤の効果・副作用の個人差などに関連する。つまり、遺伝子多型研究によりこれまで解析が難しかった多因子疾患の原因解明が明らかになると期待されている。<sup>10)</sup> 自己免疫性膵炎症例については 115 例について検体収集されており、今後症例数を追加することにより客観的な結果を期待できると考える。

## B. 研究方法

遺伝子検体を Affimetrix 社製 SNP チップ、GeneChip Human Mapping 500k Array Set (500,568 SNPs) を用いて、自己免疫性

膵炎 115 検体の全ゲノム網羅的な相関解析 (GWAS) を行った。Gene Analyzer は東海大学に設置してある機器を使用した。Affimetrix 社のビーズチップは国際 HapMap プロジェクトのデータをもとにタグ SNP を選択して搭載しており、効率よくゲノム全体をカバーしている 2 枚のアレイからなりそれぞれ 250,000 個の SNP のジェノタイピングが可能で、NspI と StyI 制限酵素を使用した。具体的方法として、最初に、250ng のゲノム DNA を用いて 16-24 時間の全ゲノム増幅を行う。これにより DNA は 1000 倍に増幅される。次に増幅された DNA を酵素処理により 200-300bp のフラグメントに断片化する。断片化された DNA はビーズ上に配置された SNP 検出用オリゴヌクレオチドとハイブリダイゼーションし、SNP 検出反応を行い、抗体による蛍光標識後に専用のスキャナーでシグナルを読み取る。測定された各サンプルのデータは解析ソフトウェアを用いて SNP を判定する。GWAS ではオッズ比 2.5 の関連の強さをもつ SNP を検出力 80%で見つけるためにはケース・コントロール集団ともに 840 名必要であるが、今回は患者が非常に稀なことから、現在我々が保有している患者 115 例分検体を用いた。尚、コントロールのタイピングデータは、最近 Nature Genetics に on line publish (2010, 7/11 Mizuki N et al) された 766 例分をもちいた。健常人のデータと比較し、本疾患に有意と判定された SNP を同定した。その近傍の感受性候補遺伝子を同定した。さらに本疾患患者の中で IgG4 値が >135mg/dl とコントロールとの相関をみた。

GWAS 統計解析用のソフトウェアとして HelixTree SVS 7 (Golden Helix, Inc.) を使用した。

(倫理面への配慮)

「自己免疫性膵炎の免疫遺伝学的背景の検討」については、信州大学医学部倫理委員会の承認を受けた(平成 20 年 3 月 25 日承認)。

### C. 研究結果

SNP の quality control として、call rate 95% 以上、Hardy-Weinberg equilibrium P 値が 0.001 以上、MAF (minor allele frequency) が 5% 以上で選択し、322,091SNP s が統計解析に用いられた。偽陽性の SNP を除外するため、clustering analysis を行った。P<0.0001 を示す SNP の LD 領域にある他の SNP が何れも P<0.05 を示さなければ、偽陽性として除外した。平成 22 年度は P<0.0001 で疾患と関連した SNP s を Lead SNPs として連鎖不平衡下にある遺伝子を拾い出すと 14 種類の染色体上に 25 種類の遺伝子が感受性遺伝子として候補にあがった。平成 23 年度、関連解析はアリル頻度についてカイ 2 乗検定を行い、 $P < 1 \times 10^{-5}$  の有意差で、遺伝子内に 2 種類以上の有意差を示す SNP s を含む遺伝子を疾患感受性候補遺伝子とした。本疾患全症例と IgG4 高値群の両群でコントロールに対して強い相関を示した SNP s は 10 個あった(表 1)。その中で、*HLA-DQB1* は P 値が  $4.5 \times 10^{-6}$  でオッズ比 2.1 と強い相関を示した。このことはわれわれが以前 *HLA-DQB1\*04:05-DQB1\*04:01* ハプロタイプが本症と関連することを報告したことを追認するものであった。<sup>6)</sup>

選択された遺伝子のなかには免疫学的機序に関連する遺伝子 *FCER2* (FC fragment of IgE, low affinity II, receptor for CD23) や *MIST* が認められた。

### D. 考察

自己免疫性膵炎と健常人で GWAS を用いた関連解析を行い、10 個の SNP s ならびに近傍の遺伝子 *FCER2*、*MIST* が疾患と有意に関連していることを同定した。*FCER2* は CD23 と呼ばれ、低親和性 IgE 受容体として、主に成熟 B 細胞、単球、濾胞樹状細胞に発現し、B 細胞の活性化と IgE 産生の制御に関与している。また *MIST* は T 細胞および B 細胞抗原レセプター下流で免疫シグナリングを調節している SLP-76 と同じファミリーに属するアダプター分子であり、IgE レセプターを介した MAST 細胞の脱顆粒反応や、サイトカイン刺激に伴う多様なシグナル伝達に関与している。

これらの遺伝子の詳細については今回呈示できないが、炎症、免疫等に関連するものを中心の検索を進める予定である。

GWAS による疾患感受性遺伝子検索は遺伝統計学的手法を用いていて、症例群と対照群で頻度の差を認めても、偶然による可能性が否定できない。より確証のある結果を得るためには、サンプル数を増やし、一次試験で得た結果を別の集団で再現する確認試験、および他施設で行われた複数の研究結果を統合して分析するメタアナリシスを行い、有意差を示した SNP s の妥当性を検討する必要がある。

### E. 結論

自己免疫性膵炎の疾患感受性遺伝子を

GWAS の手法で、同定を試み、2 個の免疫学的機序に関連する遺伝子を見出した。

#### F. 参考文献

1. Yoshida K, Toki F, Takeuchi T, Watanabe S, Shiratori K, Hayashi N: Chronic pancreatitis caused by an autoimmune abnormality, proposal of the concept of autoimmune pancreatitis. *Dig Dis Sci* 1995; 40: 1561-1568.
2. Erkelens GW, Vleggar FP, Lesterhuis W, van Buuren HR, van der Werf SD: Sclerosing pancreatoco-cholangitis responsive to steroid therapy. *Lancet* 1999; 354: 43-44.
3. Horiuchi A, Kawa S, Hamano H, Ochi Y, Kiyosawa K: Sclerosing pancreato-cholangitis responsive to corticosteroid therapy: report of 2 case reports and review. *Gastrointest Endosc* 2001; 53: 518-522.
4. Hamano H, Kawa S, Horiuchi A, Unno H, Furuya N, Akamatsu T, Fukushima M, Nikaido T, Nakayama K, Usuda N, Kiyosawa K: High serum IgG4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis. *New Engl J Med* 2001; 344: 732-738.
5. Kawa S, Hamano H, Kiyosawa K. Pancreatitis. In: Rose NR, MacKay IR, editors. *The autoimmune diseases*. 4th ed. St Louis: Academic Press; 2006. P779-86
6. Kawa S, Ota M, Yoashizawa K, Horiuchi A, Nakayama K, Tokutake Y, Katsuyama Y, Saito S, Hasebe O, Kiyosawa K. HLA DRB1\*0405-DQB1\*0401 haplotype is associated with autoimmune pancreatitis in the Japanese population. *Gastroenterology* 2002;122:1264-1269.
7. Umemura T, Ota M, Hamano H, Katsuyama Y, Kawa S, Kiyosawa K Genetic association of Fc receptor-like 3 polymorphisms with autoimmune pancreatitis in Japanese Patients. *Gut* 2006;55:1367-8.
8. Umemura T, Ota M, Hamano H, Katsuyama Y, Muraki T, Arakura N, Kawa S, Kiyosawa K. Association of Autoimmune Pancreatitis with Cytotoxic T-lymphocyte Antigen 4 Gene Polymorphisms in Japanese Patients. *Am J Gastroenterol* 2008 ;103:588-94.
9. Ota M, Ito T, Umemura T, Katsuyama Y, Yoshizawa K, Hamano H, Kawa S. Polymorphism in the KCNA3 gene is associated with susceptibility to autoimmune pancreatitis in the Japanese population. *Dis Markers*. 2011;31:223-9.
10. Ozaki K, Ohnishi Y, Iida A, Sekine A, Yamada R, Tsunoda T, Sato H, Sato H, Hori M, Nakamura Y, Tanaka T. Functional SNPs in the lymphotoxin-alpha gene that are associated with susceptibility to myocardial infarction. *Nat Genet*. 2002 ;32:650-4.

G. 健康危険情報  
該当なし

## H. 研究発表

### 1. 論文発表

- 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;45:249-65.
- 2) Kawa S, Okazaki K, Kamisawa T, Shimosegawa T, Tanaka M; Working members of Research Committee for Intractable Pancreatic Disease and Japan Pancreas Society. Japanese consensus guidelines for management of autoimmune pancreatitis: II. Extrapancreatic lesions, differential diagnosis. 2010;45:355-69.
- 3) Kamisawa T, Okazaki K, Kawa S, Shimosegawa T, Tanaka M; Research Committee for Intractable Pancreatic Disease and Japan Pancreas Society. Japanese consensus guidelines for management of autoimmune pancreatitis: III. Treatment and prognosis of AIP. J Gastroenterol. 2010;45:471-7.
- 4) Uehara T, Hamano H, Kawa S, Sano K, Oki K, Kobayashi Y, Nagaya T, Akamatsu T, Kurozumi M, Fujinaga Y, Tanaka E, Honda T, Ota H. Chronic gastritis in the setting of autoimmune pancreatitis. Am J Surg Pathol. 2010;34:1241-9.
- 5) Ito T, Kitahara K, Umemura T, Ota M, Shimozuru Y, Kawa S, Bahram S. A Novel heterophilic antibody interaction involves IgG4, Scand J Immunol 2010;71:109-14.
- 6) Umemura T, Zen Y, Hamano H, Joshita S, Ichijo T, Yoshizawa K, Kiyosawa K, Ota M, Kawa S, Nakanuma Y, Tanaka E. Clinical significance of immunoglobulin G4-associated autoimmune hepatitis. J Gastroenterol. 2011;46 Suppl 1:48-55.
- 7) Momose M, Kadoya M, Yano K, Miyasaka T, Fujinaga Y, Matsushita T, Yanagisawa S, Hamano H, Kawa S. Semiquantitative measurement of pulmonary hilar gallium-67 uptake using single photon emission computed tomography/computed tomography for the diagnosis of autoimmune pancreatitis. Jpn J Radiol. 2010;28(10):733-9.
- 8) Shimosegawa T, Chari ST, Frulloni L, Kamisawa T, Kawa S, Mino-Kenudson M, Kim MH, Klöppel G, Lerch MM, Löhr M, Notohara K, Okazaki K, Schneider A, Zhang L. International Consensus Diagnostic Criteria for Autoimmune Pancreatitis: Guidelines of the International Association of Pancreatology. Pancreas. 2011 Apr;40(3):352-358.
- 9) Kawa S, Sugai S. History of Autoimmune Pancreatitis and Mikulicz's Disease. Current Immunology Reviews 2011;7:137-143
- 10) Kawa S, Fujinaga Y, Ota M, Hamano H, Bahram S. Autoimmune Pancreatitis and Diagnostic Criteria. Current Immunology Reviews 2011 ;7:144-161
- 11) Fujinaga Y, Kadoya M, Hamano H, Kawa S, Momose M, Kawakami S, Watanabe T, Sugiyama Y, Uehara T. Radiologic Findings of IgG4-Related Disease. Current Immunology Reviews 2011;7:186-203
- 7) Watanabe T, Fujinaga Y, Kawakami S,

- Hatta T, Hamano H, Kawa S, Kadoya M. Infraorbital nerve swelling associated with autoimmune pancreatitis. *Jpn J Radiol.* 2011 ;29:194-201.
- 8) Tsushima K, Yokoyama T, **Kawa S**, Hamano H, Tanabe T, Koizumi T, Honda T, Kawakami S, Kubo K. Elevated IgG4 levels in patients demonstrating sarcoidosis-like radiologic findings. *Medicine (Baltimore).* 2011 ;90:194-200.
- 12) Umehara H, Okazaki K, Masaki Y, Kawano M, Yamamoto M, Saeki T, Matsui S, Sumida T, Mimori T, Tanaka Y, Tsubota K, Yoshino T, **Kawa S**, Suzuki R, Takegami T, Tomosugi N, Kurose N, Ishigaki Y, Azumi A, Kojima M, Nakamura S, Inoue D; The Research Program for Intractable Disease by Ministry of Health, Labor and Welfare (MHLW) Japan G4 team. A novel clinical entity, IgG4-related disease (IgG4RD): general concept and details. *Mod Rheumatol.* 2011 Sep 1. [Epub ahead of print]
- 13) Ota M, Ito T, Umemura T, Katsuyama Y, Yoshizawa K, Hamano H, Kawa S. Polymorphism in the KCNA3 gene is associated with susceptibility to autoimmune pancreatitis in the Japanese population. *Dis Markers.* 2011;31:223-9.
- 14) Yamamoto H, Suzuki T, Yasuo M, Kobayashi O, Tsushima K, Ito M, Urushihata K, Yamazaki Y, Hanaoka M, Koizumi T, Uehara T, Kawakami S, Hamano H, Kawa S, Kubo K. IgG4-Related Pleural Disease Diagnosed by a Re-Evaluation of Chronic Bilateral Pleuritis in a Patient Who Experienced Occasional Acute Left Bacterial Pleuritis. *Intern Med* 50: 893-897, 2011
- 15) Maruyama M, Arakura N, Ozaki Y, Watanabe T, Ito T, Yoneda S, Maruyama M, Muraki T, Hamano H, Matsumoto A, Kawa S. Risk Factors for Pancreatic Stone Formation in Autoimmune Pancreatitis over a Long-term Course. *J Gastroenterol* (in press)
- 16) Zen Y, Bogdanos DP, Kawa S. Type 1 autoimmune pancreatitis. *Orphanet Journal of Rare Diseases.* (in press)
2. 学会発表
- 1) 川茂幸、「自己免疫性膵炎と膵癌の鑑別について」、第52回日本消化器病学会大会、(横浜) 2010. 10. 15 ワークショップ 23 自己免疫性膵炎と膵癌の鑑別
- 2) Kawa S, IAP Symposium 1: International Consensus on Autoimmune Pancreatitis, Serology-Are IgG and Autoantibodies necessary? Joint Meeting of the International Association of Pancreatology and the Japan Pancreas Society 2010, July 11-13, 2010, Fukuoka
- 3) Kawa S, IAP Symposium 1: International Consensus on Autoimmune Pancreatitis, OOI-Should they be included in the criteria? Joint Meeting of the International Association of Pancreatology and the Japan Pancreas Society 2010, July 11-13, 2010, Fukuoka
- 4) Ito T, Kitahara K, Arakura N, Umemura T, Hamano H, Ota M, Kawa S. A novel heterophilic antibody interaction involves IgG4, Association of Pancreatology and the Japan Pancreas Society 2010, July 11-13, 2010, Fukuoka I.
- 5) 村木崇、浜野英明、川茂幸、「IgG4関連硬化性胆管炎診断におけるIgG4値の多施設検討」公聴会 IgG4 関連

- 胆管炎の診断基準、第 46 回日本胆道学会学術集会、(宮崎) 2011. 9. 17
- 6) 渡邊貴之、伊藤哲也、川 茂幸 「IgG4 関連疾患における甲状腺機能低下症の検討」-シンポジウム IgG4 関連疾患の概念と診断、第 53 回日本消化器病学会大会、(福岡)、2011. 9. 17
  - 7) 伊藤哲也、渡邊貴之、丸山真弘、米田傑、丸山雅史、児玉亮、尾崎弥生、村木崇、浜野英明、新倉則和、川茂幸、「自己免疫性膵炎の免疫遺伝学的解析」-パネルディスカッション 1 膵疾患の遺伝的探る、第 42 回日本膵臓学会大会、(弘前)、2011. 7. 30
  - 8) 伊藤哲也、渡邊貴之、丸山真弘、米田傑、丸山雅史、児玉亮、高山真理、村木崇、尾崎弥生、浜野英明、新倉則和、川茂幸、自己免疫性膵炎患者における抗 *H. pylori* IgG 値と IgG4 値の検討、第 97 回消化器病学会総会、(東京)、2011. 5. 15
  - 9) Kawa S. IgG4-related disease: a new disease group explaining Morbus Ormond, pancreatitis and SSA- or SSB-negative sialoadenitis.- Clinical Science Session, Too much immunoglobulin-diseases relevant for the rheumatologists. EULAR2011 2011. May 25<sup>th</sup>. London
  - 10) Kawa S. Ito T, Maruyama M, Watanabe T, Ozaki Y, Maruyama M, Yoneda K, Kodama R, Muraki T, Hamano H, Arakura N. How frequently does AIP relapse and how can it be prevented? Japanese experience. 4th AOPA & KPBA. Jeju, Korea. 2011. September 2<sup>nd</sup>.
  - 11) Kawa S. The utility of serum IgG4 concentrations as a biomarker. The First International Conference On IgG4-Related Disease (IgG4-RD). Boston, Massachusetts, USA. 2011. October 6<sup>th</sup>
  - 12) Kawa S Symposium 3 : Approach for Pathogenesis Humoral Immunity. 1) IgG4. Pancreas Research Forum (IPRF) 2011 OSAKA Japan. 2011. November 26<sup>th</sup>
  - 13) Ito T, Maruyama M, Watanabe T, Maruyama M, Yoneda S, Kodama R, Ozaki Y, Muraki T, Hamano H, Arakura N, Kawa S, Clinical Features of IgG4 Negative Autoimmune Pancreatitis. 4th AOPA & KPBA. Jeju, Korea. 2011. September 3<sup>rd</sup>.
  - 14) Watanabe T, Maruyama M, Ito T, Fujinaga Y, Maruyama M, Yoneda S, Ozaki Y, Muraki T, Hamano H, Arakura N, Kawa S. Thyroiditis: an IgG4-related disease. 4th AOPA & KPBA. Jeju, Korea. 2011. September 3<sup>rd</sup>.
  - 15) Maruyama M, Ozaki Y, Arakura N, Watanabe T, Ito T, Yoneda S, Maruyama M, Muraki T, Hamano H, Kawa S. Mechanism of Pancreatic Stone Formation in Patients with Autoimmune Pancreatitis. 4th AOPA & KPBA. Jeju, Korea. 2011. September 3<sup>rd</sup>.
  - 16) Ito T, Maruyama M, Watanabe T, Maruyama M, Yoneda S, Kodama R, Ozaki Y, Muraki T, Hamano H, Arakura N, Kawa S, Frequency and Prevention of Autoimmune Pancreatitis Relapse in a Japanese Population. Pancreas Research Forum (IPRF) 2011 OSAKA Japan. 2011. November 26<sup>th</sup>
  - 17) Watanabe T, Maruyama M, Ito T, Fujinaga Y, Maruyama M, Yoneda S, Ozaki Y, Muraki T, Hamano H, Arakura N, Kawa S. The Mechanism of Lower Bile Duct Stricture seen in IgG4-related Sclerosing Cholangitis. Pancreas Research Forum (IPRF) 2011 OSAKA Japan. 2011. November 26<sup>th</sup>
  - 18) Maruyama M, Ozaki Y, Arakura N, Watanabe T, Ito T, Yoneda S, Maruyama M, Muraki T, Hamano H, Kawa S. Clinical Characteristics of Cases with Autoimmune Pancreatitis Showing Steroid Non-responsive

Ductal Narrowing. Pancreas  
Research Forum (IPRF) 2011 OSAKA  
Japan. 2011. November 26<sup>th</sup>

I. 知的財産権の出願・登録状況（予定  
を含む）

1. 特許取得 該当なし
2. 実用新案登録 該当なし
- 1) 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  
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

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

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 教授

研究要旨：プロテオミクス解析の手法（ClinProt ビーズ、MALDI-TOF/MS 解析装置、二次元電気泳動、プロテインアレイ）を用い、自己免疫性膵炎（AIP）に関連する蛋白の探索を行った。ステロイド使用のない AIP 患者血清と特発性膵炎患者血清との比較検討では、4963m/z、2560m/z のピーク蛋白のピーク強度が前者で高値を示した。治療前後の AIP 患者血清の比較検討では、2660m/z、2861m/z、3239m/z、5900m/z のピーク蛋白で、治療後の有意なピーク強度低下を認めた。このうち 2660m/z、2861m/z のピーク蛋白は fibrinogen alpha chain と同定された。また、治療前後の AIP 患者血清を用いた二次元電気泳動による解析では、治療後に変化する 3 つの蛋白が同定された。プロテインアレイにより AIP 患者では複数の自己抗体が上昇していることが示されたが、健常者との間に有意差は認められなかった。現時点では疾患特異性のある蛋白は確認できていないが、治療後に変化する蛋白については活動性評価や治療効果予測に有用である可能性が示唆された。

共同研究者

寄山敏男、宇都浩文、前田拓郎、岩下祐司、橋元慎一、田ノ上史郎、上村修司、沼田政嗣、藤田 浩、船川慶太、井戸章雄

所属

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

A. 研究目的

自己免疫性膵炎（AIP）を含む IgG4 関連全身硬化性疾患は、高 IgG4 血症と病変腺組織中の著明な IgG4 陽性形質細胞浸潤を特徴とする疾患である。血清 IgG4 は IgG4 関連全身硬化性疾患の活動性指標として有用であるが、臓器特異性がない。膵病変の評価には、侵襲性の高い内視鏡下の造影検査などが必要であり、AIP の簡

便な診断法の確立が望まれる。本研究の目的は、プロテオミクスを用い、IgG4 関連全身硬化性疾患、特に AIP の新しい診断マーカーを同定することである。

B. 研究方法

AIP 患者（ステロイド治療前、治療後を含む）、アルコール性膵炎患者、特発性膵炎患者、膵臓癌患者および健常者の血清を用いた。ClinProt ビーズにより試料を調整し、MALDI-TOF/MS にて解析した。また、ProteoMiner Kit の前処置を行った後、二次元電気泳動による解析を行った。さらに、プロテインアレイ（ProtoArray Human Protein Microarray）を用いた免疫応答バイオマーカープロファイリングにより AIP 患者血清中の自己抗体を探索し、ELISA により抗体価を測定した。なお、本研究は関西医科大学内科学第三講座