

歴，飲酒・喫煙歴，生検/手術材料の病理組織所見を検討した。

H25年度は，アレルギー性疾患の有無を聴取できた AIP 69例において，アレルギー性疾患の有病率とその内訳を調べた。さらに，RAST もしくは MAST を測定した24例について陽性率および原因物質を検討した。また，IgE を測定した60例を高 IgE 群 (IgE > 250 IU/mL) と IgE 正常群に分けて臨床像を比較検討した。

(倫理面の配慮)

検査データの後ろ向き検討で，また患者個人が特定されることはなく，倫理上問題ないと考える。

C. 研究結果

H23年度． AIP 患者では血中 IgG4 値の上昇 (135 mg/dl 以上) を 80.7% の例で認め，その値は平均 298 mg/dl であり，他疾患より有意に高値であった。膵臓癌患者では血中 IgG4 値の上昇を 4.2% で認めた。 AIP と膵臓癌との血中 IgG4 値による鑑別能は，カットオフ値 135 mg/dl では感度 80.7%，特異度 95.8% であった。自験例で ROC 曲線により再検討した至適カットオフ値は，117 mg/dl で，感度 93.9%，特異度 86.0% であった。 AIP 以外の疾患の 87 例で血中 IgG4 値の上昇を認め， AIP の膵外病変とされる疾患やその他に種々の疾患が含まれた。

H24年度．血中 IgG4 高値を呈した例は， AIP 51 例， Mikulicz's 病 42 例，その他の疾患 80 例であった。血中 IgG， IgG4 値の中央値は AIP (1983 mg/dl， 351 mg/dl)， Mikulicz's 病 (1887 mg/dl， 436 mg/dl)，他疾患群 (1859 mg/dl， 185 mg/dl) であった。 RF または ANA 陽性例は，自己免疫性膵炎， Mikulicz's 病と他疾患群において 22/48 (46%)， 17/37 (46%)， 25/58 (43%) であった。血中 IgE 値の中央値は AIP 310.1 IU/ml， Mikulicz's 病 277.9 IU/ml，他疾患群 429.9 IU/ml で，血中 IgE > 250 IU/ml を示した例は各々 28/46 (61%)， 18/34 (53%)， 31/43 (72%) であった。好酸球数の中央値は 190， 170， 190 個/ μ l で，好酸球

数 > 1500 個/ μ l を示した例は 0/50 (0%)， 1/41 (2.4%)， 5/80 (6.3%) であった。何らかのアレルギー歴を有する例は 15/51 (29%)， 18/42 (43%)， 22/80 (28%) であった。他疾患群では，サルコイドーシス疑いで施行されたリンパ節生検，胸膜炎で施行された胸膜生検などで密な IgG4 陽性形質細胞浸潤を呈する例が認められた。

H25年度． AIP 69 例中 29 例 (42%) にアレルギー歴を認めた。それらは，アレルギー性鼻炎を含む花粉症 17 例，喘息 5 例，薬剤アレルギー 4 例などであった。 RAST ないし MAST を施行した 24 例中 18 例 (75%) に陽性所見を認めた。陽性抗原としては，スギ (12 例)；ヒノキ (6 例)；アスペルギルス，カンジダ (各 5 例)；カニ，コムギ，コナヒョウ，ダニ (各 4 例) などであった。好酸球増多は 62 例中 10 例 (16%) に，血中 IgE の高値は 60 例中 36 例 (60%) に認められた。血中 IgE 高値群と正常群で，血中 IgG 値 (2062 mg/dl vs. 1826 mg/dl)， IgG4 値 (559 mg/dl vs. 312 mg/dl)，アレルギー疾患の有無 (16 例 vs. 10 例)，急性膵炎の既往 (12 例 vs. 5 例) において差を認めなかった。

D. 考察

H23年度．膵臓癌との鑑別より定められたカットオフ値 135 mg/dl による AIP の陽性率は，当初の発表では 100% 近くであったが¹⁾，症例数の増加とともに低下し現在は 80% 前後であり²⁾，今回の検討も同様であった。自験例では，膵臓癌の 4.2% で血中 IgG4 値の上昇を認め， ROC 曲線による至適カットオフ値は，117 mg/dl となった。

H24年度． IgG4 関連疾患の代表的疾患である AIP と Mikulicz's 病以外の 80 例において，血中 IgG4 値の上昇を認めた。血中 IgG4 値の中央値は， AIP と Mikulicz's 病に比べて他疾患群では低値であった。 AIP では 44% の例で，アレルギー素因が認められたとの報告がある³⁾。自己抗体陽性率，血中 IgE や好酸球の上昇率，アレルギー歴は，他疾患群においても AIP と Mikulicz's 病と同様の頻度で認められ，他疾患群においても両疾患と同様の背景因

子があることが推察された。他疾患群では、リンパ節生検や胸膜生検などで密なIgG4陽性形質細胞浸潤を呈する例が認められ、他のIgG4関連疾患が存在する可能性も考えられた。

H25年度。AIPは自己免疫が発症機序として推定されているが、責任抗原は未だ見つからない。AIPは、通常の自己免疫性疾患と異なり、高齢の男性に好発し、ステロイドが短期間で著しく奏功する。また、気管支喘息やアトピー性皮膚炎などのアレルギー性疾患の発症機序と強い関係があるとされるTh2および制御性T細胞の免疫反応がAIP患者でも生じていることが報告されている⁴⁾。本研究では、アレルギー歴、好酸球増多、高IgE血症は、AIP患者の36%、16%と60%に認められた。認められた主なアレルギー歴は、アレルギー性鼻炎と気管支喘息で、これは他の報告⁵⁾に類似していた。AIP患者におけるRASTおよびMASTの測定の報告は本研究が初めてであるが、75%と高い陽性率を呈した。この結果は、検査症例数が少なくまた皮膚テストなどの他のアレルギー性反応試験は行われていないので更なる検討が必要であるが、AIPの発症機序を考えるうえで重要なデータであると思われる。

E. 結論

H23年度。AIPと膵臓癌との血中IgG4値による鑑別能は、カットオフ値135mg/dlでは感度80.7%、特異度95.8%であった。

H24年度。血中IgG4高値は、AIPとMikulicz's病以外の80例で認められ、これらの例では両疾患と同様の背景因子が存在することが推察された。

H25年度。AIP患者の75%でRASTないしMASTが陽性であり、一部のAIPにおいて発症にアレルギーの関与が示唆された。

F. 参考文献

1. 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. *N Engl J Med* 2001; 344:

732-738.

2. Kamisawa T, Takuma K, Egawa N, Tsuruta K, Sasaki T. Autoimmune pancreatitis and IgG4-related sclerosing disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2010; 7: 401-409.
3. Kamisawa T, Anjiki H, Egawa N, Kubota N. Allergic manifestations in autoimmune pancreatitis. *Eur J Gastroenterol* 2009; 21: 1136-1139.
4. Zen Y, Fujii T, Harada K, Kawano M, Yamada K, Takahira M, Nakanuma Y. Th2 and regulatory immune reactions are increased in immunoglobulin G4-related sclerosing pancreatitis and cholangitis. *Hepatology* 2007; 45: 1538-1546.
5. Hirano K, Tada M, Isayama H, Kawakubo K, Yagioka H, Sasaki T, Kogure H, Nakai Y, Sashira N, Tsujino T, Toda N, Koike K. Clinical analysis of high serum IgE in autoimmune pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 5241-5146.

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kuruma S, Kamisawa T, Tabata T, Chiba K, Iwasaki S, Fujiwara T, Kuwata G, Egarashira H, Koizumi K, Koizumi S, Endo Y, Fujiwara J, Arakawa T, Momma K. Allergen-specific IgE antibody serologic assays for patients with autoimmune pancreatitis. *Intern Med*, in press.

2. 学会発表

- 1) 来間佐和子, 神澤輝実, 原 精一. 自己免疫性膵炎はアレルギー性疾患か? JDDW2012ワークショップ. 神戸. 2012年10月11日

H. 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
3. その他 該当なし

アルコール性膵炎発症における自然免疫/獲得免疫の関与の検討

研究報告者 岡崎和一 関西医科大学内科学第三講座(消化器肝臓内科) 主任教授

共同研究者

中山新士, 西尾彰功, 山科雅央, 内田一茂 (関西医科大学内科学第三講座(消化器肝臓内科))

【研究要旨】

アルコール性膵炎の発症機序を解明するためにマウス膵炎モデルを解析した。エタノール投与に加えてリポポリサッカライドを負荷することで膵炎が発症したが、発症には自然免疫に加えて獲得免疫が関与することが明らかとなった。

A. 研究目的

慢性膵炎の成因としてアルコール性が半数以上を占めるが、大酒家においても慢性膵炎を発症するものは一部に過ぎず、飲酒のみでその発症機序を説明することは困難である。近年、慢性のアルコール摂取により腸管壁の透過性が亢進し、エンドトキシン血症が生じることが明らかにされ、アルコール性膵炎の引き金となる可能性が指摘されている。動物実験ではアルコールにリポポリサッカライド(LPS)を投与すると膵炎が発症することが報告されている。しかし、LPSを含めた外因的的刺激どのようにしてアルコール性膵炎発症を促進させるのかは不明である。本研究では、マウスモデルを用いて膵炎発症における自然免疫系と獲得免疫の関与について検討した。

B. 研究方法

8週齢の野生型 C57BL/6 マウスにアルコールを自由飲水させながら、各種 toll-like receptor (TLR) リガンド (poly I: C, LPS, CpG-DNA) およびリン酸緩衝生理食塩水 (PBS) を週 2 回投与して膵炎を発症させた。マウスを経時的に脱血死させて血清膵酵素測定を行い、組織学的な膵炎の程度を重症度スコアで評価した。膵浸潤炎症細胞の状態について、CD4, CD8, B220, GR-1, CD11b, CD11c などに対する抗体を使用して免疫組織学的に検討を行った。各種 TLR リガンドおよび PBS で刺激したマウス血清中のサイトカイン (IL-1 β , IL-6, TNF- α , IL-10な

ど) 産生をマルチビーズアッセイ法で測定した。SCID マウスに対してアルコールと LPS を投与し、T 細胞および B 細胞が欠如した状態での膵炎発症について、組織学的及び免疫組織学的に検討した。さら SCID マウスに正常マウス由来の脾細胞、CD4 および CD8T 細胞を移入して免疫系を再構築したのち、エタノールおよび LPS を投与して膵炎発症に及ぼす獲得免疫系の関与について検討した。さらに、インターロイキン10欠損 (IL-10 KO) マウスにアルコールを摂取させ、IL-10欠損が膵炎の発生の及ぼす影響についても検討した。

C. 研究結果

野生型マウスに20%エタノールを自由飲水させ、LPSを週2回腹腔内投与することにより膵炎が発症し、LPS投与回数の増加に伴い膵炎の程度が増強した。LPS (TLR4 リガンド)に加えて、エタノール投与と併行して TLR2 リガンド (peptidoglycan) や TLR3 リガンド (poly I: C) 投与を行ったが膵炎は発症せず、アルコール性膵炎発症における TLR4 刺激の重要性が示唆された。膵組織の免疫組織学的検討では膵腺房間質を含めて全体に Gr-1 陽性好中球浸潤が著明で、膵管周囲を中心に CD4T 細胞、CD8T 細胞、B220陽性 B 細胞の浸潤も認められた。血清サイトカインの解析結果では、エタノール/LPS 併用投与群では、LPS 単独投与群と比べ、炎症性サイトカインである IL-1 β , TNF- α がより増加していたが、抗炎症性

サイトカイン IL-10の増加は LPS 単独投与群に比べ軽度であった。膵炎発症抑制における IL-10の役割を検討するため IL-10欠損マウスにエタノールを投与したが膵炎の発症はみられなかった。さらに、T 細胞, B 細胞を欠損した SCID マウスにエタノール/LPS 投与を行ったが、野生型マウスとは異なり膵炎は発症しなかった。

D. 考察

LPS 投与により引き起こされる炎症性サイトカインの増加と抗炎症性サイトカインの不均衡状態の程度がアルコール性膵炎発症に関与している可能性が推測された。また、アルコール性膵炎発症に自然免疫系の刺激に加えて獲得免疫の活性化が重要と考えられた。以上の結果より自然免疫の過剰刺激がサイトカインの不均衡をもたらし、獲得免疫の活性化を介して膵炎発症に至る可能性が示唆された。

E. 結論

アルコール性膵炎発症には自然免疫に加えて獲得免疫の活性化が重要である。

F. 参考文献

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

(英文)

- 1) Nakayama S, Nishio A, Yamashina M, Okazaki T, Sakaguchi Y, Yoshida K, Fukui T, Uchida K, Okazaki K. Acquired immunity plays an important role in the development of murine experimental pancreatitis induced by alcohol and lipopolysaccharide. *Pancreas* 2014; 43: 28–36.
- 2) Tomiyama T, Uchida K, Matsushita M, Ikeura T, Fukui T, Takaoka M, Nishio A, Okazaki K. Comparison of steroid pulse therapy and conventional oral steroid therapy as initial treatment for autoimmune pancreatitis. *J Gastroenterol* 2011; 46(5):

696–704.

- 3) Kusuda T, Uchida K, Miyoshi H, Koyabu M, Satoi S, Takaoka M, Shikata N, Uemura Y, Okazaki K. Involvement of inducible costimulator- and interleukin 10-positive regulatory T cells in the development of igg4-related autoimmune pancreatitis. *Pancreas* 2011; 40(7): 1120–1130.
- 4) Yamashina M, Nishio A, Nakayama S, Okazaki T, Uchida K, Fukui T, Okazaki K. Comparative Study on Experimental Autoimmune Pancreatitis and Its Extrapancreatic Involvement in Mice. *Pancreas* 2012; 41(8): 1255–1262.
- 5) Fukui Y, Uchida K, Sumimoto K, Kusuda T, Miyoshi H, Koyabu M, Ikeura T, Sakaguchi Y, Shimatani M, Fukui T, Matsushita M, Takaoka M, Nishio A, Shikata N, Sakaida N, Uemura Y, Satoi S, Kwon AH, Okazaki K. The similarity of Type 1 autoimmune pancreatitis to pancreatic ductal adenocarcinoma with significant IgG4-positive plasma cell infiltration. *J Gastroenterol* 2013; 48(6): 751–761.
- 6) Sumimoto K, Uchida K, Mitsuyama T, Fukui Y, Kusuda T, Miyoshi H, Tomiyama T, Fukata N, Koyabu M, Sakaguchi Y, Ikeura T, Shimatani M, Fukui T, Matsushita M, Takaoka M, Nishio A, Okazaki K. A proposal of a diagnostic algorithm with validation of International Consensus Diagnostic Criteria for autoimmune pancreatitis in a Japanese cohort. *Pancreatol* 2013; 13(3): 230–237.
- 7) Ikeura T, Takaoka M, Uchida K, Shimatani M, Miyoshi H, Kusuda T, Kurishima A, Fukui Y, Sumimoto K, Satoi S, Ohe C, Uemura Y, Kwon AH, Okazaki K. Autoimmune pancreatitis with histologically proven lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis with granulocytic epithelial lesions. *Intern Med* 2012; 51(7): 733–737.
- 8) Umehara H, Okazaki K, Masaki Y, Kawa-

- no 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 Feb; 22(1): 21–30.
- 9) Uchida K, Kusuda T, Koyabu M, Miyoshi H, Fukata N, Sumimoto K, Fukui Y, Sakaguchi Y, Ikeura T, Shimatani M, Fukui T, Matsushita M, Takaoka M, Nishio A, Okazaki K. Regulatory T cells in type 1 autoimmune pancreatitis. *Int J Rheumatol* 2012; 2012: 795026.
 - 10) Yamashina M, Nishio A, Nakayama S, Okazaki T, Uchida K, Fukui T, Okazaki K. Comparative Study on Experimental Autoimmune Pancreatitis and Its Extrapancreatic Involvement in Mice. *Pancreas* 2012; 41(8): 1255–1262.
 - 11) Uchida K, Masamune A, Shimosegawa T, Okazaki K. Prevalence of IgG4-Related Disease in Japan Based on Nationwide Survey in 2009. *Int J Rheumatol* 2012; 2012: 358371.
 - 12) Fukui Y, Uchida K, Sumimoto K, Kusuda T, Miyoshi H, Koyabu M, Ikeura T, Sakaguchi Y, Shimatani M, Fukui T, Matsushita M, Takaoka M, Nishio A, Shikata N, Sakaida N, Uemura Y, Sato S, Kwon AH, Okazaki K. The similarity of Type 1 autoimmune pancreatitis to pancreatic ductal adenocarcinoma with significant IgG4-positive plasma cell infiltration. *J Gastroenterol* 2012 Oct 5.
 - 13) Koyabu M, Uchida K, Sakaguchi Y, Fukata N, Kusuda T, Miyoshi H, Yoshida K, Sumimoto K, Mitsuyama T, Fukui T, Nishio A, Okazaki K. Possible Involvement of Foxp3(+) Regulatory T Cells in the Development of Immune-Mediated Pancreatitis in MRL/Mp Mice Treated with Polyinosinic: Polycytidylic Acid. *Int J Rheumatol* 2013; 2013: 367325. doi:10.1155/2013/367325.
 - 14) Sumimoto K, Uchida K, Mitsuyama T, Fukui Y, Kusuda T, Miyoshi H, Tomiyama T, Fukata N, Koyabu M, Sakaguchi Y, Ikeura T, Shimatani M, Fukui T, Matsushita M, Takaoka M, Nishio A, Okazaki K. A proposal of a diagnostic algorithm with validation of International Consensus Diagnostic Criteria for autoimmune pancreatitis in a Japanese cohort. *Pancreatology* 2013; 13(3): 230–237.
 - 15) Ohara H, Nakazawa T, Kawa S, Kamisawa T, Shimosegawa T, Uchida K, Hirano K, Nishino T, Hamano H, Kanno A, Notohara K, Hasebe O, Muraki T, Ishida E, Naitoh I, Okazaki K. Establishment of a serum IgG4 cut-off value for the differential diagnosis of IgG4-related sclerosing cholangitis: A Japanese cohort. *J Gastroenterol Hepatol* 2013; 28(7): 1247–1251.
 - 16) Hart PA, Kamisawa T, Brugge WR, Chung JB, Culver EL, Czako L, Frulloni L, Go VL, Gress TM, Kim MH, Kawa S, Lee KT, Lerch MM, Liao WC, Löhr M, Okazaki K, Ryu JK, Schleinitz N, Shimizu K, Shimosegawa T, Soetikno R, Webster G, Yadav D, Zen Y, Chari ST. Long-term outcomes of autoimmune pancreatitis: a multicentre, international analysis. *Gut* 2013; 62(12): 1771–1776.
 - 17) Okazaki K, Uchida K, Ikeura T, Takaoka M. Current concept and diagnosis of IgG4-related disease in the hepato-bilio-pancreatic system. *J Gastroenterol* 2013; 48(3): 303–314.
 - 18) Fukui Y, Uchida K, Sumimoto K, Kusuda T, Miyoshi H, Koyabu M, Ikeura T, Sakaguchi Y, Shimatani M, Fukui T, Matsushita M, Takaoka M, Nishio A, Shikata N,

Sakaida N, Uemura Y, Satoi S, Kwon AH, Okazaki K. The similarity of Type 1 autoimmune pancreatitis to pancreatic ductal adenocarcinoma with significant IgG4-positive plasma cell infiltration. *J Gastroenterol* 2013; 48(6): 751-761.

(和文)

- 1) 西尾彰功, 山科雅央, 中山新士, 岡崎和一. 自己免疫性膵炎における自然免疫の役割. *リウマチ科* 2011; 46: 142-148.
- 2) 岡崎和一, 内田茂一, 中山新士, 山科雅央. 自己免疫性膵炎の診断と治療. *総合臨床* 2011; 60: 740-749.
- 3) 岡崎和一, 下瀬川徹, 伊藤鉄英, 乾和郎, 内田一茂, 大原弘隆, 神澤輝実, 川茂幸, 清水京子, 多田稔, 西野博一, 西森功, 廣岡芳樹, 水野伸匡, 山口武人, 杉山政則, 山口幸二, 能登原憲司, 諸星利男, 入澤篤志, 大原弘隆, 洪繁, 菅野敦, 須田耕一, 西野隆義, 平野賢二, 吉田仁, 浜野英明. 日本膵臓学会・厚生労働省難治性膵疾患に関する調査研究班 自己免疫性膵炎臨床診断基準2011. *膵臓* 2012; 27: 17-25.
- 4) 岡崎和一. IgG4 関連疾患の診断基準の作成 現状と問題点. *Annual Review 消化器* 2012; 2012: 235-241.
- 5) 岡崎和一, 内田一茂. 自己免疫性膵炎と IgG4 関連疾患. *日本消化器病学会雑誌* 2012; 109: 875-887.
- 6) 岡崎和一, 光山俊行, 住本貴美, 内田一茂. 自然免疫と自己免疫性膵炎. *日本消化器病学会雑誌* 2013; 110: 780-787.
- 7) 岡崎和一. 膵臓 改訂自己免疫性膵炎臨床診断基準 狙いと活用. *Annual Review 消化器* 2013; 222-228.
- 8) 厚生労働省難治性膵疾患調査研究班・日本膵臓学会. 自己免疫性膵炎診療ガイドライン2013. *膵臓* 2013; 28: 印刷中.

2. 学会発表

国際学会

- 1) Uchida K, Kusuda T, Sakaguchi Y, Yoshida K, Fukui T, Nishio A, Okazaki K. Possi-

ble role of ICOS and IL-10 Positive Regulatory T Cells in the Development of IgG4-related Autoimmune Pancreatitis. American Pancreatic Association Meeting. Chicago, USA. 2011.11.

- 2) Uchida K, Kusuda T, Sakaguchi Y, Yoshida K, Fukui T, Nishio A, Okazaki K. Possible role of ICOS and IL-10 Positive Regulatory T Cells in the Development of IgG4-related Autoimmune Pancreatitis. American Pancreatic Association Meeting. Chicago, USA. 2011.11.
- 3) Okazaki K, Sumimoto K, Ikeura T, Uchida K, Takaoka M. HOW to recognize the mimickers of pancreas cancer in AIP? Japanese experience. Joint Meeting of the 4th Asian- Oceanic Pancreas Association and 2011 Annual Congress of the Korean Pancreatobiliary Association. Jeju, Korea. 2011.9.
- 4) Nakayama S, Nishio A, Sakaguchi Y, Yoshida K, Fukui T, Uchida K, Okazaki K. The Participation of innate and Acquired Immunity of Alcoholic Chronic Pancreatitis DDW2011. Chicago, USA. 2011.5.
- 5) Kusuda T, Uchida K, Sakaguchi Y, Yoshida K, Fukui T, Nishio A, Okazaki K. Involvement of ICOS and IL-10 Positive Regulatory T Cells in the Development of IgG4-related Autoimmune Pancreatitis. DDW2011. Chicago, USA. 2011.5.
- 6) Uchida K, Kusuda T, Miyoshi H, Ikeura T, Sakaguchi Y, Yoshida K, Fukui T, Shimatani M, Matsushita M, Takaoka M, Nishio A, Okazaki K. Possible role of ICOS positive and IL-10 producing regulatory T cells in patients with autoimmune pancreatitis. Joint Meeting of the International Association of Pancreatology and Indian Pancreas Club Kochi, Kerala, India. 2011.2.
- 7) Sumimoto K, Uchida K, Fukui Y, Kusuda T, Miyoshi H, Fukata N, Koyabu M, Sakaguchi Y, Ikeura T, Shimatani M, Fukui T,

- Matsushita M, Takaoka M, Nishio A, Okazaki K. Comparison of International Consensus Diagnostic Criteria and Major Diagnostic Criteria for Autoimmune Pancreatitis. DDW2012, San Diego, California, USA. 2012.5.19.
- 8) Sumimoto K, Uchida K, Fukui Y, Kusuda T, Miyoshi H, Fukata N, Koyabu M, Sakaguchi Y, Ikeura T, Shimatani M, Fukui T, Matsushita M, Takaoka M, Nishio A, Okazaki K. Increased peripheral CD19+ CD24hiCD38hi regulatory B Cells may be involved in the pathophysiology of type 1 autoimmune pancreatitis. DDW2013. Orlando, Florida. 2013.5.19.
- 9) Okazaki K. Autoimmune pancreatitis Asian Pacific Digestive Week 2013 World Congress of Gastroenterology Shanghai. 2013.9.
- 10) Okazaki K. IgG4 cholangitis Asian Pacific Digestive Week 2013 World Congress of Gastroenterology Shanghai. 2013.9.
- 11) Okazaki K. Autoimmune pancreatitis, diagnosis and differentiation Asian Pacific Digestive Week 2013 World Congress of Gastroenterology Shanghai. 2013.9.
- 12) Okazaki K. Satellite Symposium: Clinical Validation of International Consensus Diagnostic Criteria & Algorithm for Autoimmune Pancreatitis IAP&KPBA 2013. Seoul. 2013.9.6.
- 13) Sumimoto K, Uchida K, Fukui Y, Kusuda T, Miyoshi H, Fukata N, Koyabu M, Sakaguchi Y, Ikeura T, Shimatani M, Fukui T, Matsushita M, Takaoka M, Nishio A, Okazaki K. Comparison of International Consensus Diagnostic Criteria and Major Diagnostic Criteria for Autoimmune Pancreatitis. DDW2012. San Diego, California. USA. 2012.5.
- 国内学会
- 1) Uchida K, Okazaki K. Recent Advances in Autoimmune Pancreatitis. 第98回日本消化器病学会総会. 東京. 2012年4月
- 2) 池浦 司, 高岡 亮, 内田一茂, 島谷昌明, 三好秀明, 楠田武生, 岡崎和一. 疼痛症状のある慢性膵炎患者に対する_成分栄養剤(エレンタール®)の有用性. 第98回日本消化器病学会総会. 東京. 2012年4月
- 3) 富山 尚, 内田一茂, 岡崎和一. 自己免疫性膵炎におけるステロイドパルス療法の有用性. 第98回日本消化器病学会総会. 東京. 2012年4月
- 4) 内田一茂, 楠田武生, 小藪雅紀, 三好秀明, 住本貴美, 福井由理, 池浦 司, 島谷昌明, 高岡 亮, 岡崎和一. IgG4 関連胆・膵病変における IgG4 産生機序と制御性 T 細胞の意義. 第109回日本内科学会講演会. 京都. 2012年4月
- 5) 山科雅央, 西尾彰功, 岡崎 敬, 中山新士, 福井寿朗, 内田一茂, 岡崎和一. 自己免疫性膵炎発症マウスにおける膵外病変の検討. 第29回日本胆膵病態・生理研究会. 京都. 2012年6月
- 6) 楠田武生, 内田一茂, 岡崎和一. IgG4 関連疾患としての自己免疫性膵炎(AIP type 1; LPSP)と好中球病変(AIP type 2; IDCP)における免疫学的相違に関する検討. 第29回日本胆膵病態・生理研究会. 京都. 2012年6月
- 7) 富山 尚, 内田一茂, 岡崎和一. 1型自己免疫性膵炎(type 1 AIP)に対する初期治療としてのステロイドパルス療法の検討. 第29回日本胆膵病態・生理研究会. 京都. 2012年6月
- 8) 住本貴美, 内田一茂, 福井由理, 三好秀明, 坂口雄沢, 池浦 司, 島谷昌明, 高岡 亮, 岡崎和一. 当科における自己免疫性膵炎の診断能に関する検討. 第39回日本膵臓学会大会. 山形. 2012年6月
- 9) 山科雅央, 西尾彰功, 岡崎 敬, 中山新士, 福井寿朗, 内田一茂, 岡崎和一. 自己免疫性膵炎マウスにおける膵外病変の検討. 第39回日本膵臓学会大会. 山形. 2012年6月

- 10) 内田一茂, 池浦 司, 岡崎和一. 自験例よりみた自己免疫性膵炎の長期予後. 第39回日本膵臓学会大会. 山形. 2012年6月
- 11) 中山新士, 山科雅央, 西尾彰功, 岡崎敬, 福井寿朗, 内田一茂, 坂口雄沢, 岡崎和一. アルコール性慢性膵炎の発症における自然免疫/獲得免疫の関与の検討. 第43回日本膵臓学会大会. 山形. 2012年6月28日
- 12) 内田一茂, 西尾彰功, 岡崎和一. IgG4 関連肝胆膵疾患における制御性 T 細胞に関する検討. 第49回日本消化器免疫学会. 鹿児島. 2012年6月
- 13) 内田一茂, 岡崎和一, 正宗 淳, 下瀬川徹. IgG4 関連疾患における性差について. 第8回消化器病における性差医学・医療研究会. 京都. 2012年8月
- 14) 内田一茂, 岡崎和一. IgG4 関連胆膵疾患における ICOS 陽性制御性 T 細胞による IgG4 産生機序に関する検討. 第40回日本臨床免疫学会. 東京. 2012年9月
- 15) 内田一茂, 住本貴美, 岡崎和一. シンポジウム 自己免疫性膵炎の新たな展開 自己免疫性膵炎の国際コンセンサス基準と改訂診断基準2011の検証 自験例における自己免疫性膵炎の診断に関する検討. 第44回日本膵臓学会大会. 仙台. 2013年7月26日
- 16) 住本貴美, 内田一茂, 岡崎和一. 1型自己免疫性膵炎患者における制御性 B 細胞の検討 第44回日本膵臓学会大会. 仙台. 2013年7月26日
- 17) 内田一茂, 福井由理, 岡崎和一. IgG4 関連膵胆道疾患の診断と治療 1型自己免疫性膵炎と膵癌の鑑別診断における IgG4 陽性形質細胞に関する検討. 第55回日本消化器病学会大会. 東京. 2013年10月
- 18) 住本貴美, 内田一茂, 岡崎和一. International Session (IgG4-related disease and endoscopy), Importance of endoscopic retrograde pancreatography in diagnosis of segmental/focal type 1 autoimmune pan-

creatitis. 第55回日本消化器病学会大会. 東京. 2013年10月

H. 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
3. その他 該当なし

自己免疫性膵炎組織における制御性 T 細胞量およびその役割の検討

研究報告者 須田耕一 東京西徳洲会病院病理科 顧問

共同研究者

増田芳雄, 福村由紀, 高瀬 優, 原貴恵子, 阿部 寛, 柿沼千早, 八尾隆史
(順天堂大学医学部人体病理病態学講座)

【研究要旨】

近年 IgG4 関連疾患における CD4+CD25+FoxP3+制御性 T 細胞(以下, Treg)の関与が示唆されてきたが, その役割や動態は未だ明らかではない. 今回, 画像解析装置(Axioskop 2 plus, Carl Zeiss, Jena, Germany)を用い, 自己免疫性膵炎(以下, AIP)組織における Treg 量を測定し, 線維化密度や部位との関連を検討した. Type 1 AIP 7例より各3切片を用い, IgG4, FoxP3 に対する免疫染色を, また, van Gieson 染色を施行した. 各切片より総計39か所の小葉間部, 37か所の大型膵管間質部, 36か所の付属腺間質部を無作為に抽出, 単位面積当たりの Treg, IgG4, および, 線維化(膠原線維)密度を解析し, 比較検討した.

結果, Treg 量は症例間で差を示したが, 部位別, 線維化密度別には明らかな差を有しなかった. IgG4 陽性形質細胞量と Treg 量の間にも明らかな関連を見いだせなかった. 結論として, (1)AIP の病態に Treg の関与が示唆され, また, Treg 量が AIP の病理組織学的診断に有用である可能性が支持された. (2)AIP は Treg を介する炎症刺激が長期に持続活性化している可能性がある.

A. 研究目的

1型自己免疫性膵炎(以下, AIP)は高IgG4血症と組織局所におけるIgG4陽性形質細胞浸潤を特徴とするが, 未だ本疾患群の原因は明らかではない. 近年, 制御性 T 細胞(以下 Treg)の一種であり, FoxP3をそのマスター遺伝子とするCD4+CD25+制御性 T 細胞がAIPを含むIgG4関連疾患において多く出現すること, ならびに本疾患群の病態に深く関わることなどが報告されてきた^{1~3)}. Tregは免疫抑制系のサイトカインであるIL-10やTGF- β などの分泌を介し, B細胞のIgG4陽性形質細胞への分化を誘導するとされる⁴⁾. しかしながら, TregのIgG4関連疾患における検討は未だ少なく, 本疾患群におけるTregの役割や特異性, 炎症の時相・部位における動態は明らかでない.

我々は皮膚毛巣洞炎など全身の慢性炎症性疾患の組織切片にIgG4陽性形質細胞が高頻度に浸潤することを平成19年度の厚生労働科学研究費補助金, 難治性疾患克服研究事業本調査研

究として報告し⁵⁾, 皮膚毛巣洞炎では制御性 T 細胞が炎症の活動性の指標になり得ることを平成23年度と同調査研究で報告した⁶⁾. 仙尾部皮膚毛巣洞炎は毛幹組織が逆行性に同部皮膚に陥入する後天性の難治性皮膚潰瘍病変で⁷⁾, 20-30歳代を好発とする非IgG4関連疾患である. 本症は, 再発率が高くしばしば手術の適応となり, 病理組織学的に炎症の時相が明瞭であるためIgG4陽性形質細胞の出現に関わる細胞やサイトカインの動態の解析に有用と考える.

今回, AIP手術症例を用いて, Tregの組織学的出現量と出現部位を比較し, また線維化密度とIgG4陽性形質細胞, Tregの発現量の関連を調べAIPにおけるTregの役割や炎症の時相・組織部位における動態を検討することを目的とした.

B. 研究方法

1型自己免疫性膵炎(AIP)手術例7例を対象とした. 症例は, 膵頭部症例4例, 膵体尾部症例3例, 平均年齢64.6才(54-74才), 男性6

例, 女性 1 例. 全例悪性腫瘍を否定しきれず手術となっている. 7 症例に対し, それぞれ代表的な 3 切片を用い(計 21 切片), Hematoxylin-Eosin 染色, van Gieson 染色 (EvG 染色から elastica 染色を除いたもの, 以下, vG 染色), IgG4 に対する免疫染色 (抗 IgG4 抗体: Binding Site 社, polyclonal, 希釈倍率 500 倍), FoxP3 に対する免疫染色 (抗 FoxP3 抗体: Spring Bioscience 社, polyclonal, 希釈倍率 5 倍) を施行した. 各切片から無作為に 1-5 か所の小葉間部, 大型膵管間質部, 付属腺間質部を抽出, 総計で小葉間部を 39 か所, 大型膵管間質部を 37 か所, 付属腺間質部を 36 か所において検討した. 各部位ごとの IgG4 陽性形質細胞, FoxP3 陽性細胞の単位面積当たりの密度を, また, vG 染色を用い, 同部位からの単位面積当たりの膠原線維の密度を算出した. 本解析は画像解析装置 (Axiosko 2 plus, Carl Zeiss, Jena, Germany) を用いた.

(倫理面への配慮)

本研究における病理組織学的手法の全ては順天堂大学医学部人体病理病態学講座およびその保有する実験施設で行った. 全ての症例は症例番号管理とし, 個人情報の取り扱いには十分な配慮を行った. 今回は, 遺伝子を用いた検討は施行しておらず, 倫理面の問題はないと考える.

C. 研究結果

AIP 7 症例, 21 切片の中から抽出した小葉間部 39 か所, 大型膵管間質部 37 か所, 付属腺間質部 36 か所の内, 69.2%, 64.9%, 80.6% と大半症例において, IgG4 陽性細胞が高値を示し, また Treg は 82.1%, 75.7%, 75.0% と高値を示した (既報および皮膚毛巣洞炎での検討結果より IgG4 陽性細胞は 30 個/HPF 以上を高値とし, Treg は 11 個/HPF を高値とした). IgG4 陽性形質細胞は, 平均 61.9 個/HPF (最小部 4.2 個/HPF-最大部 204.7/HPF) を示した. Treg は, 平均 26.2 個/HPF, (最小部 0/HPF-最大部 68.7/HPF) であった.

Treg 量は症例間での差を認める (図 1, $p < 0.001$, Kruskal-Wallis H' test) もの, 個々の症例内, および, 全体として部位別/線維化密度別に明らかな差を認めなかった. すなわち, 小葉間部, 大型膵管間質部, 付属腺間質部の 3 群において有意差は認められず (図 2, Kruskal-Wallis H' test), また, 線維化密度と Treg 量の間にも明らかな関連は認められなかった (図 3, Kendall の順位相関). さらに, IgG4 陽性形質細胞量と Treg 量の間にも明らかな関連を見いだせなかった (図 4, Kendall の順位相関).

D. 考察

AIP において制御性 T 細胞量は検討部位の

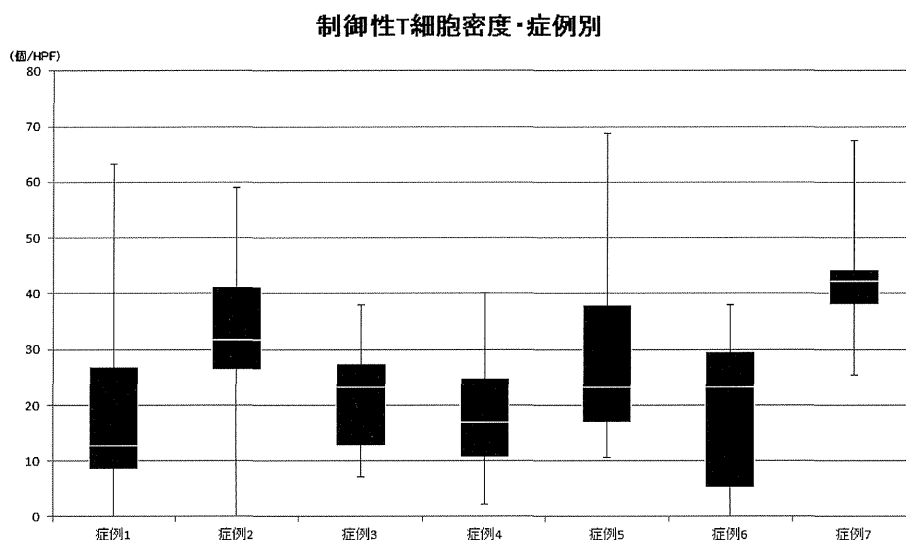


図 1 自己免疫性膵炎における制御性 T 細胞 (Treg) 密度, 症例別

中央白線が中央値, 黒色帯上端が 75% 値, 黒色帯下端が 25% 値を, 細線上端が最大値, 細線下端が最小値を示す. 制御性 T 細胞量は症例間で異なる値を示すが, 大多数の症例で, 11 個/HPF 以上と高値を示している.

大部分で、また、特に検討した3つの部位全てにおいて高値を示し、IgG4染色と併用し使用する/測定することは診断意義が高いと考えられた。現在AIPの臨床診断基準ではIgG4陽性形質細胞量が項目の一つに挙げられているが、同基準にも付記されているように、AIP以外の炎症性病変や腫瘍でもIgG4陽性形質細胞が豊富に見られることがある⁸⁾。制御性T細胞量測定がこのような症例を完全に除外できるか、今後他の炎症性疾患や腫瘍性病変での検討

が必要であろう。

今回、既報の皮膚毛巣洞炎症例での検討からTreg量がAIPにおいても炎症の活動性の指標となり得ると考え線維化密度とTreg量の関連を検討したが、両者の間に明らかな関連は見いだせなかった。このことからある程度線維化が進行した部位でもTreg量は減少しない、すなわち、AIPの活動性は低下していない可能性がある。このことは皮膚毛巣洞炎などの肉芽形成性疾患とは異なり、AIPにおいてはTregを含む炎症刺激が持続している表れかもしれない。但し、線維化密度がAIPの炎症活動性の指標として不十分である可能性もあるため、今後は炎症活動性の指標として別のマーカーを使って検討していく必要がある。また、今回抽出した病変部位が炎症活動の低下した部分を含んでいない可能性もあるため、今後解析部位を増やし検討していく所存である。

今回、膵組織から3部位を抽出し部位別にTreg量を検討した。AIPの原因は明らかではないものの、膵腺房細胞などの特定の膵組織を標的とする炎症である可能性も示唆されてきたため^{9,10)}、特定の構造とTreg量の間の関連の有無を調べた。しかしながら、今回検討した3部位とTreg量の間には明らかな差は見られなかった。今回、膵小葉内部(膵腺房細胞周囲)は検

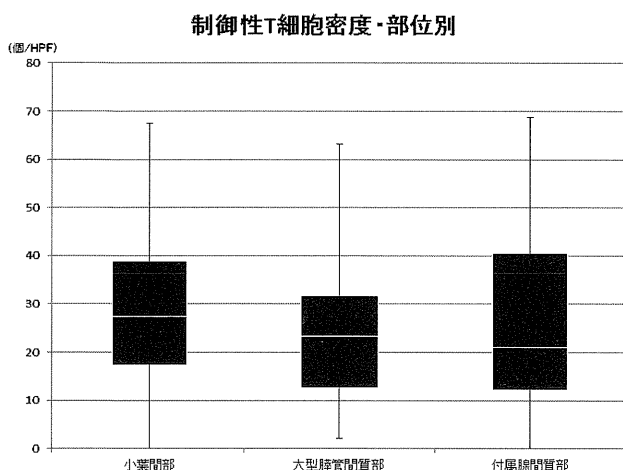


図2 自己免疫性膵炎組織における制御性T細胞(Treg)密度, 部位別

中央白線が中央値, 黒色帯上端が75%値, 黒色帯下端が25%値を, 細線上端が最大値, 細線下端が最小値を示す。小葉間部・大型膵管間質部・付属膵管間質部において制御性T細胞密度に明らかな違いは認められない。

線維化密度と制御性T細胞密度

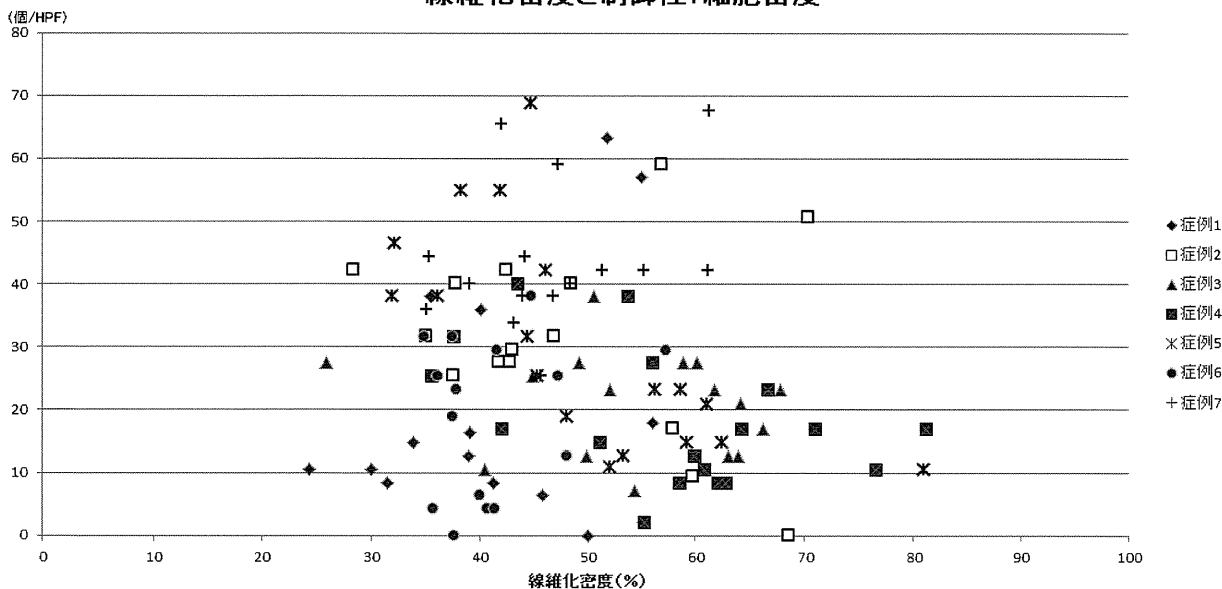


図3 自己免疫性膵炎組織における制御性T細胞(Treg)密度, 線維化密度別
線維化の進行(線維化密度)と制御性T細胞密度に明らかな関連は認められない。

IgG4陽性形質細胞密度と制御性T細胞密度

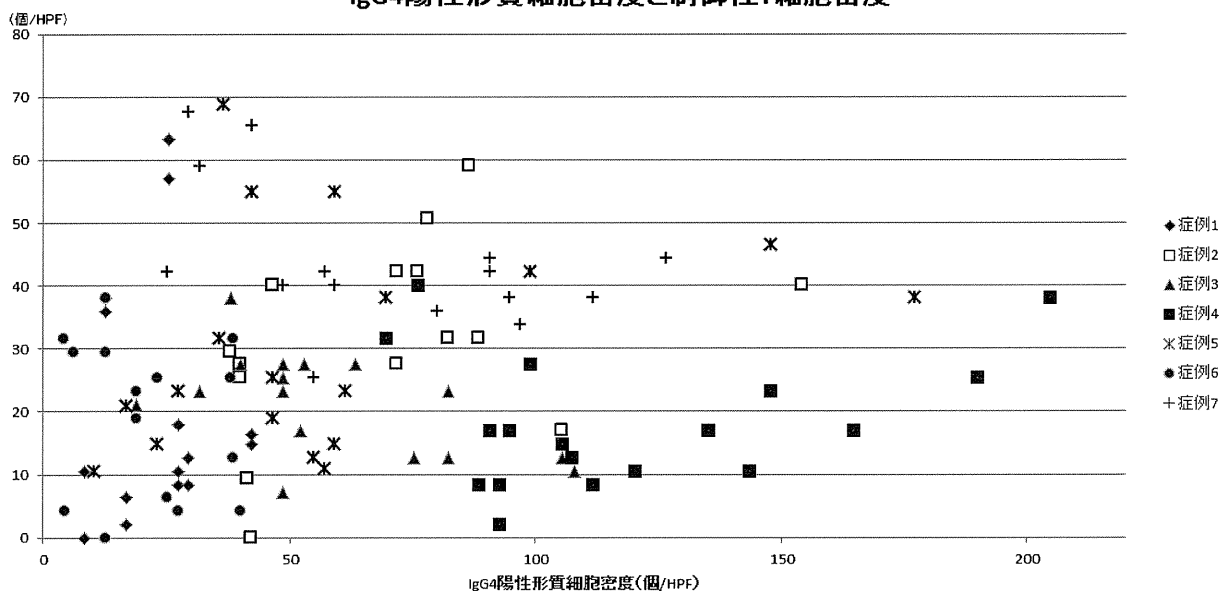


図4 自己免疫性膵炎組織におけるIgG4陽性細胞密度と制御性T細胞密度
IgG4陽性形質細胞密度と制御性T細胞密度に明らかな関連は認められない。

討できなかったが、今後同部についても画像解析を行う予定である。

E. 結論

(1)AIP症例の大半で、また、様々な組織部位に置いて多数のTregが見られたことからTregがAIPの病態に関わっていることが示唆されたとともにTreg量を調べるのがAIPの診断に応用できる可能性が支持された。(2)AIPでは線維化の程度に依らず豊富なTreg浸潤を伴っていることが示され、AIPはTregを含む炎症性伝達経路の持続性活性化状態にあることが示唆された。

F. 参考文献

1. Kubota K, Kato S, Fujita K, Yoneda M, Takahashi H, Inamori M, Shimamura T, Kirikoshi H, Kobayashi N, Saito S, Hisatomi K, Matsushashi N, Nakajima A. Usefulness of endoscopic biopsy using FOXP3 Treg up-regulation in the duodenal papilla in the differential diagnosis between autoimmune pancreatitis and pancreatic cancer. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2011; 18: 414-421.
2. Miyoshi H, Uchida K, Taniguchi T, Yazumi S, Matsushita M, Takaoka M, Okazaki K. Cir-

culating naive and CD4a + CD25 high regulatory T cells in patients with autoimmune pancreatitis. *Pancreas* 2008; 36: 133-140.

3. Zen Y, Fujii T, Harada K, Kawano M, Yamada K, Tajahira M, Nakanuma Y. Th2 and regulatory immune reactions are increased in immunoglobulin G4-related sclerosing pancreatitis and cholangitis. *Hepatology* 2007; 45: 1538-1546.
4. Verhagen J, Blaser K, Akdis CA, Akdis M. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy: T-regulatory cells and more. *Immunol Allergy Clin N Am* 2006; 26: 207-231.
5. 須田耕一, 福村由紀, 高瀬 優, 阿部 寛, 柿沼千早. IgG4陽性形質細胞の出現する病態の検討. 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服事業 難治性膵疾患に関する調査研究 平成19年度総括・分担研究報告書 2008; 251-256.
6. 須田耕一, 福村由紀, 高瀬 優, 阿部 寛, 柿沼千早, 八尾隆史. 自己免疫性膵炎と皮膚毛巣洞炎におけるCD4 + CD25 + 制御性T細胞量の検討. 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服事業 難治性膵疾患に関する調査研究 平成23年度総括・分担研究報告書 2012; 323-327.
7. Davage ON. The origin of sacrococcygeal piloni-

dal sinus based on an analysis of four hundred sixty-three cases. *Am J Pathol.* 1954; 30: 1191-1204.

8. 日本膵臓学会・厚生労働省難治性疾患調査研究班. 報告. 自己免疫性膵炎臨床診断基準2011. *膵臓* 2012; 27: 17-25.
9. Frulloni L, Lunardi C, Simone R, Dolcino M, Scattolini C, Falconi M, Benini L, Vantini I, Corrocher R, Puccetti A. Identification of a novel antibody associated with autoimmune pancreatitis. *N Engl J Med* 2009; 26: 2135-2142.
10. Löhr JM, Faissner R, Koczan D, Bewerunge P, Bassi C, Brors B, Eils R, Frulloni L, Funk A, Halangk W, Jesenofsky R, Kleedd J, Krüger B, Lerch MM, Lösel R, Magnani M, Neumaier M, Nittka S, Sahin-Toth M, Sängler J, Serafini S, Schnolzer M, Thierse HJ, Wandschneider S, Zamboni G, Klöppel G. Autoantibodies against the exocrine pancreas in autoimmune pancreatitis: gene and protein expression profiling and immunoassays identify pancreatic enzymes as a major target of the inflammatory process. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 2060-2071.

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Fukumura Y, Takase M, Mitani K, Suda K, Imamhasan A, Nobukawa B, Ueda A, Abe H, Yao T. Amount of CD4+CD25+ regulatory T cells in autoimmune pancreatitis and in pilonidal sinus. *Pancreas* 2012; 41: 910-915.

2. 学会発表

- 1) Fukumura Y, Takase M, Suda K, Abe H, Mitani K, Hayashi T, Yao T. Abundant infiltration of IgG4-positive plasma cells: autoimmune pancreatitis vs pilonidal sinus. USA and Canadian academy of pathology, Boston MA, USA. 2009.
- 2) 福村由紀, 信川文誠, 須田耕一, 高瀬優, 原貴恵子, 鈴木不二彦, 江口正信, 山野三紀, 八尾隆史. 自己免疫性膵炎におけるIgG4陽性形質細胞と制御性T細胞

の分布の検討. 第43回日本膵臓学会. 山形. 2012年

- 3) 福村由紀, 高瀬優, 須田耕一, 阿部寛, 三谷恵子, 八尾隆史. 自己免疫性膵炎におけるIgG4陽性細胞, 制御性T細胞, およびGF-β1発現細胞の検討. 日本胆膵病態・生理研究会. 京都. 2012年

H. 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
3. その他 該当なし

マウス自己免疫性膵炎の病態解析と膵外病変の検討

研究報告者 岡崎和一 関西医科大学内科学第三講座（消化器肝臓内科） 主任教授

共同研究者

山科雅央, 西尾彰功, 内田一茂（関西医科大学内科学第三講座（消化器肝臓内科））

【研究要旨】

自己免疫性膵炎モデルマウスを作製し、自己免疫性膵炎および関連する膵外病変の病態と発症機序を検討した。膵炎は CD4 陽性 T 細胞によって発症し、遺伝的背景が異なる場合には膵外病変の発症臓器が異なることが明らかとなった。

A. 研究目的

大腸炎を自然発症する Interleukin-10 欠損 (IL-10KO) マウスに誘導される自己免疫性膵炎の病態を解析するとともに、膵外病変について IL-10KO マウスと類似の膵炎を発症する MRL マウスとの比較検討を行った。

B. 研究方法

生後 6 週齢の C57BL/6 IL-10KO マウスと MRL マウスに polyinosinic polycytidylic acid (poly I:C) を週 2 回 8 週間ないし 12 週間にわたり腹腔内投与し膵炎を誘導した。IL-10KO マウスは生後 10 週および 14 週、MRL マウスは生後 18 週に臓器の摘出と血液採取を行った。膵臓、大腸、肝臓、肝外胆管、唾液腺についてスコアリングシステムを用いて炎症の有無とその重症度を組織学的に評価した。血清中の膵酵素と肝胆道系酵素を測定した。膵炎組織に浸潤した炎症細胞について免疫組織学的に検討した。膵炎マウスにおける自己抗体産生について ELISA 法で検討した。さらに、膵炎を発症した IL-10KO マウスの脾臓細胞より磁気ビーズシステムを用いて CD4 および CD8T 細胞を分離し、同系統の免疫不全マウスに養子移入して膵炎、大腸炎、胆管炎などの発症について検討した。

C. 研究結果

poly I:C 投与により IL-10KO および MRL マウスに膵炎が発症し、IL-10KO マウスでは

大腸炎が増悪した。組織学的検討では膵臓は外分泌腺を中心とした炎症細胞浸潤と腺房組織の破壊がみられ、炎症の程度は poly I:C の投与期間に比例した。膵炎マウスでは対照群と比較し血清 ALT 上昇がみられたが、アミラーゼ、ALP は両群で差がなかった。免疫組織学的検討では膵浸潤細胞の多くは B220 陽性 B 細胞で、CD4 および CD8T 細胞は主に膵腺房間質に浸潤していた。膵炎マウスでは lactoferrin, carbonic anhydrase II, pancreatic secretory trypsin inhibitor に対する血清自己抗体価の上昇を認めた。免疫不全マウスに膵炎マウスの CD4 T 細胞を養子移入すると膵炎、大腸炎が発症したが CD8 T 細胞の移入では発症しなかった。膵外病変の検討では、IL-10KO および MRL マウスで肝内胆管・肝外胆管に炎症を認めたが、唾液腺炎は MRL マウスにおいてのみ認められた。

D. 考察

poly I:C 投与で IL-10KO マウスに誘導される膵炎は、大腸炎を合併するも MRL マウスと同様にリンパ球主体の膵炎症細胞浸潤と自己抗体産生を示し、ヒト I 型自己免疫性膵炎に類似するモデルと考えられた。膵炎、大腸炎を発症したマウス由来の CD4T 細胞の養子移入で膵炎、大腸炎の発症を誘導できたが、大腸炎マウス由来の CD4T 細胞の養子移入では大腸炎のみしか起こらないことより、膵炎、大腸炎を惹起する CD4 陽性自己反応性 T 細胞はそれぞれ

異なった自己抗原を認識すると考えられた。さらに、IL-KO マウスと MRL マウスは類似した膵炎像と自己抗体産生を示すも、IL-10KO マウスで唾液腺炎は認められず、遺伝的背景が異なる場合には膵外病変の発症臓器が異なることが明らかとなった。

E. 結論

IL-10KO マウス及び MRL マウス自己免疫性膵炎のモデルマウスと考えられ、膵炎発症機序の解析に有用と考えられた。

F. 参考文献

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

英文

- 1) Yamashina M, Nishio A, Nakayama S, Okazaki T, Fukui T, Uchida K, Okazaki K. Comparative study on experimental autoimmune pancreatitis and its extrapancreatic involvement in mice. *Pancreas* 2012; 41: 1255-1262.

和文

- 1) 西尾彰功, 山科雅央, 中山新士, 岡崎和一. 自己免疫性膵炎における自然免疫の役割. *リウマチ科* 2011; 46: 142-148.
- 2) 岡崎和一, 内田茂一, 中山新士, 山科雅央. 自己免疫性膵炎の診断と治療. *総合臨床* 2011; 60: 740-749.

2. 学会発表

国際学会

- 1) Yamashina M, Nishio A, Fukui T, Uchida K, Okazaki K. Analysis of extrapancreatic lesions associated with murine autoimmune pancreatitis. UEGW 2010. Barcelona, Spain. 2010.10.25.
- 2) Yamashina M, Nishio A, Nakayama S, Kusuda T, Nakajima A, Fukata N, Sakaguchi Y, Yoshida K, Fukui T, Uchida K, Okazaki K. Characterization of cholangitis associated with experimental autoim-

mune pancreatitis in mice. DDW 2010. New Orleans. USA. 2010.5.4.

国内学会

- 1) 山科雅央, 西尾彰功, 岡崎 敬, 中山新士, 福井寿朗, 内田一茂, 岡崎和一. 自己免疫性膵炎マウスにおける膵外病変の比較検討. 第43回日本膵臓学会大会. 山形. 2012年6月28日
- 2) 山科雅央, 西尾彰功, 岡崎 敬, 中山新士, 福井寿朗, 内田一茂, 岡崎和一. 自己免疫性膵炎発症マウスにおける膵外病変の検討. 第29回日本胆膵病態・生理研究会. 京都. 2012年6月

H. 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
3. その他 該当なし

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
廣田衛久, 下瀬川徹	胆膵 慢性膵炎臨床診断 基準改訂 特徴と要点	林 紀夫, 日比紀文, 上 西紀夫, 下瀬川徹	Annual Review 消化器	中外医学社	東京	2011	245-252
菅野 敦, 下瀬川徹	消化器 Book 5 症状・画 像から見抜く! 膵胆道系 の鑑別診断 急性膵炎に 対する薬物・栄養療法の 実際	花田敬士	消化器 Book 5	羊土社	東京	2011	159-165
正宗 淳	膵星細胞と膵線維化.	藤原研司, 石井裕正, 佐 藤信紘, 荒川泰行, 井廻 道夫	Epithelial-mesen- chymal transition ～線維化をめぐっ て	自然科学社	東京	2011	28-35
伊佐地秀司	膵疾患 急性膵炎・慢性 膵炎	渡邊昌彦, 國土典宏, 土 岐祐一郎	消化器外科学レビ ュー2011	株式会社総 合医学社	東京	2011	141-148
Ishiguro H, Steward MC, Yamamoto A.	Microperfusion and micropuncture analysis of ductal secretion.	John A. Williams.	The Pancreape- dia Exocrine Pan- creas Knowledge Base 2011	University of Michigan Library	Ann Arbor	2011	http://www. pancreapedia. org/tools/ methods, DOI: 10.3998/ panc.2011.16
伊藤鉄英	膵性糖尿病の特徴と診断	荒木栄一・谷澤幸生	ヴィジュアル糖尿 病臨床のすべて スマートな糖尿病 診断と治療の進め 方	中山書店	東京	2011	88-93
乾 和郎, 芳野純治, 三好広尚	Ⅲ. 胆膵—膵臓—4. 慢 性膵炎の内視鏡治療ガイ ドライン	林 紀夫, 日比紀文, 上 西紀夫, 下瀬川徹	Annual Review 消化器2011	中外医学社	東京	2011	253-257
神澤輝実, 原 精一, 田畑拓久	硬化性胆管炎(原発性硬 化性胆管炎とIgG4 関連 硬化性胆管炎)病態生理	田妻 進	新しい診断と治療 のABC71/消化器 10 胆石症・胆道 炎・胆道がん	最新医学社	大坂	2011	126-130
神澤輝実, 原 精一, 田畑拓久	自己免疫性膵炎の診断基 準	戸田剛太郎, 井廻道夫, 幕内雅敏, 白鳥敬子	先端医療シリーズ 42 消化器疾患 の最新医療	先端医療技 術研究所	東京	2011	140-143
入澤篤志	膵癌と慢性膵炎, 自己免 疫性膵炎の鑑別	花田敬士	症状画像から見抜 く膵胆道系の鑑別 診断	羊土社	東京	2011	98-104
入澤篤志	超音波内視鏡下穿刺吸引 法	山雄健次, 入澤篤志	EUS 下穿刺術	南江堂	東京	2011	7-10
入澤篤志	膵仮性嚢胞に対する治療	山雄健次, 入澤篤志	EUS 下穿刺術	南江堂	東京	2011	148-156
溝岡雅文, 田妻 進	X. 消化器系の異常 7. 腹痛		総合臨牀	永井書店	東京	2011	367 (1173)- 370 (1176)
大屋敏秀, 田妻 進	Ⅳ. 黄疸の診療戦略 1) 黄疸に対する診断戦 略		緊急時に迷わな い! 消化器症状へ の救急対応. 急性 腹症・消化管出血 など抑えておくべ き診療戦略.	羊土社	東京	2011	194-202

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
Tazuma S, Igarashi Y, Inui K, Ohara H, Tsuyuguchi T, Ryozaawa S and the BTI Therapy Research Group.	Clinical efficacy of intravenous doripenem, a new class of carbapenem, in patients with biliary tract infection: A multi-center trial.		Hepatology Research			2011	340-349
下瀬川徹	慢性膵炎	跡見 裕, 井廻道夫, 北川雄光, 下瀬川徹, 田尻久雄, 渡辺 守	消化器疾患診療のすべて	日本医師会	東京	2012	S306-S309
伊佐地秀司	膵機能低下とNAFLD/NASHの発生—膵頭十二指腸切除例での危険因子解析と治療経験から—	坪内博仁	酸化ストレスと肝疾患第8巻	酸化ストレスと肝研究会事務局	東京	2012	119-129
五十嵐久人, 伊藤鉄英	XV. 二次性糖尿病 3. 膵疾患による糖尿病	岩本安彦, 羽田勝計, 門脇 孝	糖尿病最新の治療2013-2015	株式会社南江堂	東京	2013	305-307
伊藤鉄英, 五十嵐久人, 河邊 顕	□Ⅲ. 胆膵—膵臓— 2. 膵性糖尿病の実態と治療指針	林 紀夫, 日比紀文, 西紀夫, 下瀬川徹	Annual Review 消化器 2012	中外医学社	東京	2012	214-222
山口武人, 乾 和郎, 田中雅夫	胆膵・乳頭部 6)膵管・仮性膵嚢胞ドレナージ	日本消化器内視鏡学会卒業教育委員会	消化器内視鏡ハンドブック	日本メディカルセンター	東京	2012	437-448
真嶋浩聡, 大西洋英	インターフェロン制御因子IRF-2は膵調節性外分泌に重要な役割を果たし, 急性膵炎モデルIRF2KOマウスを用いて膵炎発症の分子メカニズムの解明を目指す	小侯政男	分子生物学が可能とした個別化医療	アークメディア	東京	2012	106-114
神澤輝実	自己免疫性膵炎	菅野健太郎	第98回日本消化器病学会総会 Postgraduate Course Text	日本消化器病学会	東京	2012	119-121
Kamisawa T, Tabata T, Kuwata G, Koizumi K.	Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease: autoimmune pancreatitis and other IgG4-related conditions.	Baumgart DC.	Crohn's Disease and Ulcerative Colitis	Springer	New York	2012	601-609
佐田尚宏	膵疾患 急性膵炎・慢性膵炎	渡邊昌彦, 國土典宏, 土岐祐一郎	消化器外科学レビュー2012	総合医学社	東京	2012	135-139
武田和憲	急性膵炎診断分類の国際的動向	林 紀夫, 日比紀文, 西紀夫, 下瀬川徹	Annual Review 消化器 2012	中外医学社	東京	2012	207-213
武田和憲	膵臓外科	佐藤 裕, 桑野博行	外科学温故知新	大道学館出版部	福岡	2012	276-289
武田和憲	急性膵炎の診断基準・重症度判定基準・Atlanta分類	田尻久雄, 五十嵐正広, 小池和彦, 杉山政則	消化器疾患の診断基準, 病型分類, 重症度の使い方	日本メディカルセンター	東京	2012	294-304
武田和憲	急性膵炎診療ガイドライン2010	山口 徹, 北原光夫, 福井次矢	今日の治療指針	医学書院	東京	2012	1753-1758
Tando Y, Matsumoto A, Matsuhashi Y, Tanaka H, Yanagimachi M, Nakamura T.	Carbon-13 and Its Clinical Application.	Yoshikawa T, Naito Y.	Gas and Medical Application	Karger	Basel	2011	112-118
能登原憲司	自己免疫性膵炎と膵外病変(IgG4関連疾患)の病理像	林 紀夫, 日比紀文, 西紀夫, 下瀬川徹	Annual Review 消化器 2013	中外医学社	東京	2013	229-237

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
真弓俊彦	重症急性膵炎	日本外科感染症学会	週術期感染管理テキスト	診断と治療社	東京	2012	138-142
植村正人, 藤村吉博	「教科書には載っていない 臨床検査 Q & A」: 臨床検査のすべて. ADAMTS13の測定法とその臨床的意義について教えてください	編集主幹: 濱崎直孝 編集委員: 池田康夫, 伊藤喜久, 岩田 敏, 片山善章, 坂本穆彦, 山田俊幸	臨床検査	医学書院	東京	2012	1168-1171
中泉明彦, 木田光広, 能登原憲司	膵管・胆管の細胞診・組織診断法	日本消化器内視鏡学会卒業教育委員会	消化器内視鏡ハンドブック	日本メディカルセンター	東京	2012	449-454
濱田 晋, 下瀬川徹	膵発癌と miRNA	林 紀夫, 日比紀文, 上西紀夫, 下瀬川徹	Annual Review 消化器2013	中外医学社	東京	2013	238-243
正宗 淳, 下瀬川徹	慢性膵炎	小侯政男, 千葉 勉	専門医のための消化器病学 第2版	医学書院	東京	2013	593-601
石黒 洋, 山本明子	代謝異常による膵炎	小侯政男, 千葉 勉	専門医のための消化器病学 第2版	医学書院	東京	2013	665-667
Otsuki M, Koizumi M, Ito T, Shimosegawa T.	Aggravation factors and fatality rates of acute pancreatitis. —Analysis of a nationwide survey of acute pancreatitis in Japan.	Leon V. Berhardt. Nova	Advances in Medicine and Biology	Science Publishers, Inc		2013	147-160
五十嵐久人, 伊藤鉄英	XV 二次性糖尿病 3 膵疾患による糖尿病	岩本安彦, 羽田勝計, 門脇 孝	糖尿病最新の治療 2013-2015	株式会社南江堂	東京	2013	305-307
下瀬川徹, 伊藤鉄英, 明石隆吉, 五十嵐久人, 伊佐地秀司, 乾 和郎, 岡崎和一, 片岡慶正, 神澤輝実, 川 茂幸, 北川元二, 木原康之, 清水京子, 白鳥敬子, 武田和憲, 竹山宜典, 成瀬 達, 西森 功, 廣田昌彦, 廣田衛久, 古屋智規, 正宗 淳, 真弓俊彦, 峯 徹哉	急性膵炎における初期診療のコンセンサス	厚生労働省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	急性膵炎における初期診療のコンセンサス 改訂第3版(ポケット版)	大道学館出版部	福岡	2013	1-39
乾 和郎	11. ERCP 施行後の重症膵炎	葉梨之紀	医療係争事例から学ぶ 日本医師会雑誌掲載より	日本医師会	東京	2013	30-31
山本智支, 乾 和郎	II 治療 6 胆膵内視鏡治療 結石除去術(膵管結石)	小原勝敏, 入澤篤志	消化器内視鏡 プロフェッショナルの技	日本メディカルセンター	東京	2013	257-260
乾 和郎	VI. 副作用各論—重大な副作用—7. 消化器(5) 急性膵炎	寺本民生	医師・薬剤師のための医薬品副作用ハンドブック	日本臨牀社	大阪	2013	451-454
Kamisawa T.	ERCP features.	Levy MJ, Chari ST.	Autoimmune (IgG4-related) pancreatitis and cholangitis	Springer	New York	2013	79-84
Hara S, Kamisawa T, Tabata T, Kuruma S, Chiba K, Koizumi S.	Autoimmune pancreatitis with normal serum IgG4 concentrations: what is the correct classification for such patients?	Umehara H, Okazaki K, Stone JH, Kawa S, Kawano M.	IgG4-related disease	Springer	Japan	2014	41-44
神澤輝実	自己免疫性膵炎	山口 徹, 北原光夫	今日の治療指針	医学書院	東京	2014	543-545

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
Kamisawa T.	ERCP features of autoimmune pancreatitis.	American Pancreatic association.	The Pancreapedia		USA	2013	
Kawa S, Hamano H, Kiyosawa K.	Autoimmune pancreatitis and IgG4-related disease.	Rose N, MacKay I.	The Autoimmune Diseases	Academic Press	St Louis	2013	935-949
Kawa S, Kawano M.	An overview.	Umehara H, Okazaki K, Stone J, Kawa S, Kawano M.	IgG4-related Disease	Springer Japan	Tokyo	2013	3-7
Kawa S, Watanabe T, Maruyama M, Ito T, Maruyama M, Ozaki Y, Muraki T, Hamano H, Arakura N.	History: pancreas.	Umehara H, Okazaki K, Stone J, Kawa S, Kawano M.	IgG4-related Disease	Springer Japan	Tokyo	2013	13-17
Kawano M, Yamada K, Nishiyama S, Kawa S.	Pharmacotherapy of IgG4-related disease.	Umehara H, Okazaki K, Stone J, Kawa S, Kawano M.	IgG4-related Disease	Springer Japan	Tokyo	2013	45-50
木原康之	膵液分泌	浅香正博, 菅野健太郎, 千葉 勉	カラー版 消化器病学 基礎と臨床	西村書店	東京	2013	96-99
阪上順一	膵臓 さまざまな原因による病態 薬剤性膵炎	下瀬川徹, 渡辺 守, 木下芳一, 金子周一, 櫻田博史	専門医のための消化器病学 第2版	医学書院	東京	2013	661-665
佐田尚宏	膵疾患 急性膵炎・慢性膵炎	渡邊昌彦 國土典宏 土岐祐一郎	消化器外科学レビュー	総合医学社	東京	2013-2014	134-138
武田和憲	急性膵炎診療ガイドライン	山口 徹, 北原光夫, 福井次矢	今日の治療指針	医学書院	東京	2013	1753-1758
武田和憲	急性膵炎	浅香正博, 菅野健太郎, 千葉 勉	消化器病学・基礎と臨床	西村書店	東京	2013	1449-1456
武田和憲	急性膵炎手術	望月 泉	胆・膵の外科手術	Medical view	東京	2013	176-186
上田純二, 大塚隆生, 高畑俊一, 田中雅夫	慢性膵炎と膵癌	林 紀夫, 日比紀文, 上西紀夫, 下瀬川徹	Annual Review 消化器2013	中外医学社	東京	2013	216-221
成瀬 達	事例研究：嚢胞性線維症	永田恭介	基礎コース細胞生物学	東京化学同人	東京	2013	224-261
Notohara K.	Pancreas.	Umehara H, Okazaki K, Stone JH, Kawa S, Kawano M.	IgG4-related disease	Springer Japan	Tokyo	2013	139-145
Notohara K, Zhang L.	Histology of autoimmune pancreatitis.		The Pancreapedia: Exocrine Pancreas Knowledge Base			2013	DOI: 10.3998/panc.2013.12
能登原憲司, 福嶋敬宜	非腫瘍性膵疾患	中沼安二, 坂元亨宇, 福嶋敬宜	キーワードとアルゴリズムで捉える肝胆膵の実践病理診断	文光堂	東京	2013	65-94
真弓俊彦	重症急性膵炎の治療	竹末芳生	セブシス救命治療の最前線—SSCガイドラインとその後	医薬ジャーナル社	大阪	2014	358-366
大村谷昌樹, 廣田昌彦	膵臓の構造と機能	小侯政男, 千葉 勉	専門医のための消化器病学 第2版	医学書院	東京	2013	568-570
田妻 進	胆嚢結石症	下瀬川徹	専門医のための消化器病学 第2版	医学書院	東京	2013	488-493
田妻 進	臨床・病理 胆道癌取り扱い規約第6版序[内科]		臨床・病理 胆道癌取り扱い規約	金原出版株式会社	東京	2013	