

川上 純監修 日本シェーグレン症候群学会編 診断と治療社 86-93, 2014/1/15

7. 谷口紗織, 小川 葉子, 坪田一男. 「7. コアメカニズムの考え方と治療 眼鏡による治療」 専門医のための眼科診療クオリファイ 19 ドライアイスペシャリストへの道 中山書店 256-7. 2013/11/05.
8. 小川 葉子, 坪田一男. 「特集 Clinical Science シェーグレン症候群:最新の知見 シェーグレン症候群とドライアイ」炎症と免疫 先端医学社 437-442. 2013/08/20.
9. 小川 葉子. 「ドライアイ 外来で診る 眼科疾患 慶應義塾大学薬学部 坪田一男、根岸一乃編 51-70. 2013/07.

## 2. 学会発表

### 国際学会

1. Liu Y, Kawakita T, Sugiyama M, Hirayama M, Kawashima M, Ogawa Y, Ito M, Shimmura S, Tsubota K. The regeneration potential of mouse lacrimal gland following duct ligation procedure. The Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO) 2013, 6 May 2013
2. Tsuboi H, Asashima H, Umehara H, Kawakami A, Nakamura H, Sano H, Tsubota K, Ogawa Y, Takamura E, Saito I, Inoue H, Nakamura S, Moriyama M, Takeuchi T, Tanaka Y, Hirata S, Mimori T, Ohta A, Matsumoto I, Sumida T. Primary and

secondary surveys on epidemiology of Sjögren's syndrome in all Japan. The 12th International Symposium on Sjögren's Syndrome ; Kyoto , Japan ; Oct 10, 2013

3. Fukui M, Ogawa Y, Shimmura S, Hatou S, Ichihashi Y, Yaguchi S, Hirayama M, Kawakita T, Tsubota K. Analysis of fibrosis in IgG4-related Mikulicz's disease. The 7th International Conference on the Tear Film & Ocular Surface: Basic Science and Clinical Relevance; Taormina, Sicily, Italy. 20 Sep 2013

### 国内学会

1. 鴨居瑞加, 小川 葉子, 中村 滋, 村戸ドール, 永井俊弘, 小幡博人, 伊藤正孝, 川北哲也, 岡田保典, 河上裕, 榛村重人, 坪田一男. 涙腺上皮細胞における分泌顆粒の過剰な貯留は VDT 作業者の非シェーグレンタイプドライアイに関連する. 第 22 回日本シェーグレン症候群学会学術集会 大阪 2013/9/13-9/14
2. 小川 葉子, 森川暁, 岡野栄之, 馬淵洋, 鈴木禎史, 谷口智憲, 佐藤幸男, 谷口紗織, 稲葉隆明, 岡本真一郎, 河上 裕, 坪田一男, 松崎有未, 榛村重人. ドナー間葉系幹細胞による慢性移植片対宿主病の発症機構の解明. 第 34 回日本炎症・再生医学会 京都 2013/7/2-7/3
3. 稲葉隆明, 久恒智博, 川北哲也, 佐々木恭正, 小川 葉子, 御子柴克明, 坪田一男. ムスカリン性アセチルコ

リン受容体欠損マウスの涙液分泌.  
第 18 回シェーグレン症候群セミナー  
東京 2013/05/25

G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得  
特記すべきものなし
2. 実用新案登録  
特記すべきものなし
3. その他  
特記すべきものなし

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業  
IgG4 関連疾患に関する調査研究  
分担研究報告書

**IgG4 関連疾患におけるサイトカイン産生細胞の同定**

研究分担者 吉野 正 岡山大学大学院病理学 教授  
研究協力者 佐藤康晴 岡山大学大学院病理学 講師

研究要旨：IgG4 関連疾患においては Th2 および Treg サイトカインが病変部で上昇していることが知られており、病態形成に重要なサイトカインと考えられている。これまで T 細胞がこれらサイトカインを産生していると考えられていたが、我々の研究においてマスト細胞がこれらサイトカインを産生していることが明らかとなった。

A. 研究目的

IgG4 関連疾患においては Th2 および Treg サイトカインが病変部で上昇していることが知られており、病態形成に重要なサイトカインと考えられている。これまで T 細胞がこれらサイトカインを産生していると考えられているが、産生細胞を T 細胞とすると矛盾する現象が多く見受けられる。そこで産生細胞を同定する目的で解析を行った。

B. 研究方法

顎下腺 IgG4 関連疾患、コントロール群として唾石および正常顎下腺をもちいて、各種サイトカインの mRNA の定量と免疫染色で産生細胞の同定を行った。

なお、本研究の実施に当たっては岡山大学倫理委員会において承認を得ている。

C. 研究結果

IgG4 関連疾患では、コントロール群に比して有意に Th2 および Treg サイトカインの上昇を認めた。また、免疫染色においてサイトカイン産生細胞がマスト細胞であることを同定した。

D. 考察

これまで T 細胞が IgG4 関連疾患の病態形成で重要とされてきた Th2 および Treg サイトカインを産生していると考えられてきたが、今回の研究でマスト細胞がこれらサイトカインを産生していることが明

らかとなった。

E. 結論

IgG4 関連疾患の病態形成に重要とされている Th2 および Treg サイトカインがマスト細胞によって産生されていることが明らかとなった。今後はマスト細胞をターゲットとした新規治療法開発への手掛かりになる可能性も考えられる。

F. 研究発表

1. 論文発表

Takeuchi M, Sato Y, Ohno K, Tanaka S, Takata K, Gion Y, Orita Y, Ito T, Tachibana T, Yoshino T. T helper 2 and regulatory T cell cytokine production by mast cells: A key factor in the pathogenesis of IgG4-related disease. *Mod Pathol* 2014 Jan 3. doi: 10.1038/modpathol.2013.236. [Epub ahead of print]

2. 学会発表

竹内真衣、佐藤康晴、高田尚良、大野京太郎、吉野 正：IgG4 関連疾患：病態形成における mast cell の関与. 第 102 回日本病理学会総会 平成 25 年 6 月 6～8 日 於 ・札幌

G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

- なし
- 2. 実用新案登録
  - なし
- 3. その他
  - なし

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業

IgG4 関連疾患に関する調査研究

分担研究報告書

## IgG4 関連甲状腺疾患の病態と治療開発に関する研究

研究分担者 赤水尚史 和歌山県立医科大学 教授

研究要旨：近年注目されている全身疾患である IgG4 関連疾患(IgG4-RD)においては、各臓器の病態解析や臨床像の評価方法や治療法の開発が大きな課題となっている。当研究は、IgG4-RD の臓器症状の一つとして甲状腺における IgG4 関連甲状腺疾患を提唱し、臨床的並びに基礎的に研究を行うものである。臨床的には、IgG4 関連甲状腺疾患として橋本病、リーデル甲状腺炎、バセドウ病、バセドウ病眼症、それ以外の甲状腺疾患を評価対象と考え、IgG4-RD との関連を検討する。基礎的研究においては甲状腺の免疫機構に着目し、IgG4 関連甲状腺疾患における IgG4 の分子活性や免疫サイトカイン動態を始めたとした病態を解明する。将来的には、適切な臨床的診断を行い、迅速かつ正確な治療を行うために IgG4 関連甲状腺疾患ガイドライン作成を目標とする。本年度は、主にバセドウ病とリーデル甲状腺炎について検討した。

### A. 研究目的

IgG4 関連疾患(IgG4-RD)は、全身臓器においてリンパ球・IgG4 陽性形質細胞の浸潤や繊維化を中心とする臓器障害と血清 IgG4 の高値を特徴とする。2002 年に自己免疫性膵炎の患者において血清 IgG4 値が高値を示すという本邦の報告を端緒に涙腺、唾液腺、甲状腺、肺、腎臓、後腹膜、尿管、前立腺等の各臓器障害と血清 IgG4 値異常が報告されている。自己免疫性膵炎の頻度は約 5000 人中 1 人とされているが、今後検査技術の向上や血清 IgG4 値測定が昨年保険収載されたことより発見率が上昇するものと考えられる。

一方、甲状腺は甲状腺濾胞上皮細胞が甲状腺ホルモンを産生し全身代謝を司る臓器である。自己免疫性甲状腺疾患は、橋本病とバセドウ病が代表的である。自己免疫性甲状腺疾患は、最も患者数の多い自己免疫疾患であり、人口の約一割が罹患する。橋本病においては、Th1 作用が甲状腺濾胞上皮細胞を障害し甲状腺機能低下症が惹起される。バセドウ病は、TSH(甲状腺刺激ホルモン)受容体に対する抗体(TRAb)が TSH 受容体を刺激することにより、甲状腺機能亢進症がもたらされる疾

患である。

IgG4-RD と甲状腺との関わりについては、激しい炎症所見と他臓器への浸潤を特徴とする Riedel 甲状腺炎が IgG4-RD の一部であるとされてきた。それに加え、2010 年には Kakudo らにより橋本病の繊維化亜型の 10-30%が IgG4-RD の可能性があることが病理学的に提唱された。我々は彼らと協力しその仮説を臨床的ならびに分子生物学的に検討し、Riedel 甲状腺炎、橋本病に加えて、バセドウ病やバセドウ病眼症やそれ以外の甲状腺疾患において IgG4 関連甲状腺疾患の可能性を考え研究を行う。

### B. 研究方法

1. Riedel 甲状腺炎、橋本病に加えて、バセドウ病やバセドウ病眼症やそれ以外の甲状腺疾患において血清 IgG4 値を測定し、高 IgG4 血症を呈する群の頻度、家族歴、喫煙歴、臨床所見、甲状腺エコー所見等を評価する。特に Riedel 甲状腺炎に関しては症例数が限られているため、その疑い例も含めて医中誌、学会発表、出版書籍、Pubmed を検索し症例を検討し関係施設と協力し組織標本の検討も行う。なお当計画は本学倫理委員会の

承認（当学倫理委員会承認 1082 号）を経てヘルシンキ宣言に則り研究を行う。

2. IgG4-RD では Th1<Th2 の偏位が特徴的とされ、制御性 T 細胞 (Treg) の産生が亢進するとともに過剰産生された TGF- $\beta$  が組織の繊維化を促進し、同じく過剰産生された IL-10 が B 細胞から形質細胞への転化を促進するとともに IgG4 の産生を促す。自己免疫性甲状腺疾患の一部にて Th2 作用が亢進する状態が認められるが血清 IgG4 値との関連や病態における意義は不明である。よって我々は自己免疫性甲状腺疾患（橋本病、バセドウ病）やバセドウ眼症に加えて Riedel 甲状腺炎やそれ以外の甲状腺疾患において血清 IgG4 濃度や Th1, Th2, Th17, Treg に関するサイトカインの測定、血清 IgG 濃度、血清 IgE 濃度、甲状腺超音波検査、眼科的検査等を行い、IgG4 の臨床的意義を明らかにする。なお当計画は本学倫理委員会の承認（当学倫理委員会承認 1082 号）を得ている。

3. IgG4 の Fab 部位の変異や他の IgG サブタイプとの相互作用が IgG4-RD において臓器機能に阻害的役割を果たしていることが報告されている。そこで我々はバセドウ病における TRAb のサブクラスに関する検討を計画した。すなわち、TRAb のサブクラス IgG4 の Fab 部位や他の IgG との相互作用にて 1) TSH 結合抑制、2) TSH 受容体に対する活性化抑制、あるいは 3) 甲状腺細胞増殖抑制に関わるのではないかという仮説を立てた。研究方法としては、放射性物質にて標識した IgG の各サブタイプ分子を用いて免疫沈降ならびにウエスタンブロットを行い相互の結合作用を観察し、ラット甲状腺細胞を用いそれぞれの IgG 添加時の cAMP や細胞増殖能を測定する。さらに TSAb アッセイ等により活性化部位の解析を行う。また TRAb 内にて阻害型 TRAb 活性を有する部位を同定し、変異 IgG4 ペプチドを合成し添加した際に甲状腺細胞への影響の変化を観察し治療応用の可能性を探求する。

4. 遺伝因子に関しては、自己免疫性甲状腺炎において日本人では HLA-DRB1\*0405 の関与が示唆され

ているが、IgG4 関連疾患においては更に人種間における発症頻度の相違や特定の HLA の関与につき発展的解析が必要とされている。我々は自己免疫性甲状腺疾患に関して HLA-DR との関連に関する研究を行ってきたが、今回 IgG4 関連甲状腺疾患における HLA-DR タイピングを行い、可能であれば HLA-classI と他の ClassII 分子にも対象を広げ臨床的データを収集し疾患との関連を検討する。

5. 将来的には IgG4RD モデルマウスの開発とその甲状腺病変に関する検討、橋本病の自然発症モデル動物について血清 IgG4 濃度の検討等を予定している。

### C. 研究結果

109 名のバセドウ病患者につき血清 IgG4 値測定及び関連項目に対する評価を行った結果を (Table 1) に示す。

Table 1. Comparison of clinical characteristics and serum IgG4 value in patients with GD.

	Normal-IgG4 (N=102, 93.6%)		High-IgG4 (N=7, 6.4%)		P value
	AVG.	SD.	AVG.	SD.	
Gender (male/female)	14/88		1/6		0.997 <sup>a</sup>
Presence of Graves' ophthalmopathy	26/102		2/7		0.852 <sup>a</sup>
Familial history of ATD	26/102		1/7		0.445 <sup>a</sup>
Own smoking history	31/102		2/7		0.919 <sup>a</sup>
Age (Year)	43.4	15.4	57.4	8.5	0.003
Thyroid size in ultrasound (mm <sup>3</sup> )	962.7	788.9	1150.7	340.1	0.455
Degree of low echogenicity (0, 1, 2, 3)	0.50	0.76	2.00	0.82	0.031
Increase of color doppler flow (0, 1, 2, 3)	1.33	0.88	1.25	1.26	0.816
Serum IgG4 (mg/dL)	39.6	27.5	182.1	42.3	<0.001
Serum IgG (mg/dL)	1227.0	237.8	1421.0	391.7	0.334
TSH (mIU/L)	0.67	3.19	7.69	17.58	0.315
FT3 (pg/mL)	9.05	7.40	8.54	10.56	0.904
FT4 (ng/dL)	2.42	1.59	1.85	1.57	0.392
TRAb (IU/L)	16.1	27.5	176.7	443.8	0.370
TgAb (IU/mL)	387.6	852.3	1182.1	1666.0	0.347
TPOAb (IU/mL)	211.7	213.1	181.7	248.1	0.885

この結果、109 名のバセドウ病患者のうち 7 名にて高 IgG4 血症 (135mg/dl 以上) を認めた (図 1)。さらに、高 IgG4 血症を認める群と正常 IgG4 値群 (135mg/dl 未満、102 名) に分類し検討を行った。その結果、高 IgG4 血症を認める群では有意に高年齢、甲状腺エコー上の低エコー領域の増加を認めた (Table 2 P=0.003, P=0.031, respectively)。またさらに、これらの患者群は抗甲状腺薬に対する良好な反応を認め少量の抗甲状腺薬やレボサイロキシン補充療法に陥った症例がほとんどであった (Table 3)。

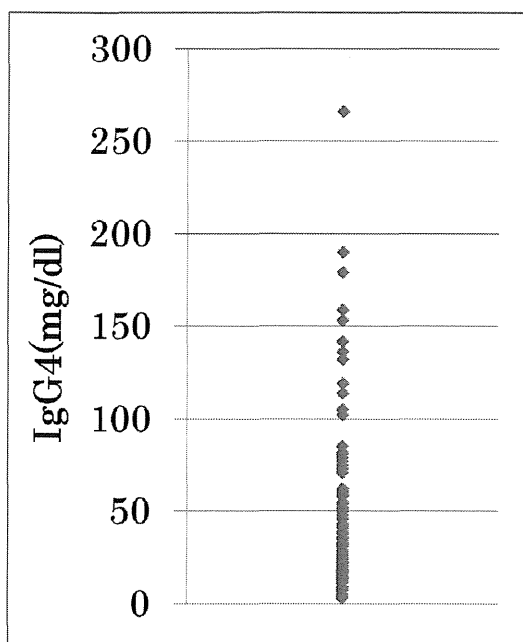


図1 バセドウ病患者の血中 IgG4 濃度

	IgG4 非高値群 (n=102, 93.6%)		IgG4 高値群 (n=7, 6.4%)		P value
	Mean ± SD (range)	n	Mean ± SD (range)	n	P value
甲状腺サイズ(mm <sup>2</sup> )	962.7 ± 788.9 (279-4358)	54	946.1 ± 622.3 (315-1689)	5	0.957
低エコー領域	0.61 ± 0.89 (0-3)	56	1.66 ± 0.81 (1-3)	6	0.005
血流増加	1.33 ± 0.88 (0-3)	56	1.00 ± 1.09 (0-3)	6	0.293

Table 2. バセドウ病患者甲状腺エコー所見

症例	年齢	性別	MMI (mg/day)	PTU (mg/day)	LT4 (mg/day)
1	54	F	5		
2	52	F	5		
3	49	F			25
4	68	M	2.5		
5	51	F		50	
6	53	F			100
7	56	F	5		25

Table 3 高 IgG4 血症を呈するバセドウ病患者の治療状況

Riedel 甲状腺炎に関しては 2012 年 2 月より医中誌、学会抄録集、出版書籍、Pubmed、を Riedel あるいは Riedel' s のキーワードにて検索し、98 件がヒットした。そのうち、重複を除き Riedel 甲状腺炎との関連があると思われた 26 件につき検討した。その内訳は以下の通りである。

#### 症例報告 19 件

Riedel 甲状腺炎	14 例
亜急性甲状腺炎	7 例
MALToma	1 例
橋本病線維亜型	1 例
診断変更	2 例
悪性リンパ腫	1 例
甲状腺乳頭癌	1 例

#### レビュー 7 件

以上 26 件の筆頭著者（不在の場合は、その他担当者）に対し、臨床研究への協力を紙面で要請し現在臨床データ、血清 IgG4 値、組織標本につき解析を進めている。

今後この結果を踏まえて、バセドウ病だけでなく橋本病等の他の甲状腺疾患における臨床的解析を進めるとともに、全身検索において IgG4 関連疾患との関係を解析する方針である。

#### D. 考察

バセドウ病患者においてもコントロール群に比して平均血清 IgG4 値が高値を示す群を認め、甲状腺エコー上の低エコー領域の増加と抗甲状腺薬に対する良好な反応を認めた。

#### E. 結論

今回の研究ではバセドウ病の一部にて高血清 IgG4 値を示すことが示され、特異的な臨床像を有することが示唆された。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

1) Shimada T, Furuta H, Doi A, Ariyasu H, Kawashima H, Wakasaki H, Nishi M, Sasaki H,

- Akamizu T: Des-acyl ghrelin protects microvascular endothelial cells from oxidative stress-induced apoptosis through sirtuin 1 signaling pathway. *Metabolism*. 2013 [Epub ahead of print]
- 2) Takeshima K, Inaba H, Furukawa Y, Nishi M, Yamaoka H, Miyamoto W, Ota T, Doi A, Kawashima H, Ariyasu H, Wakasaki H, Furuta H, Nakao T, Sasaki H, Akamizu T: Elevated Serum Immunoglobulin G4 Levels in Patients with Graves' Disease and Their Clinical Implications. *Thyroid*. 2014 [Epub ahead of print]
- 3) Hayashida N, Imaizumi M, Shimura H, Okubo N, Asari Y, Nigawara T, Midorikawa S, Kotani K, Nakaji S, Otsuru A, Akamizu T, Kitaoka M, Suzuki S, Taniguchi N, Yamashita S, Takamura N; Investigation Committee for the Proportion of Thyroid Ultrasound Findings: Thyroid ultrasound findings in children from three Japanese prefectures: aomori, yamanashi and nagasaki. *PLoS One*. 8(12):e83220, 2013
- 4) Inaba H, Hayakawa T, Miyamoto W, Takeshima K, Yamaoka H, Furukawa Y, Kawashima H, Ariyasu H, Wakasaki H, Furuta H, Nishi M, Nakao T, Sasaki H, Okada Y, Matsunaga K, Nakamura Y, Akamizu T: IgG4-related ocular adnexal disease mimicking thyroid-associated orbitopathy. *Intern Med*. 52(22):2545-51, 2013
- 5) Kawano K, Hattori Y, Iwakura H, Akamizu T, Maitani Y: Combination therapy with gefitinib and doxorubicin inhibits tumor growth in transgenic mice with adrenal neuroblastoma. *Cancer Med*. 2(3):286-95, 2013
- 6) Karra E, O'Daly OG, Choudhury AI, Yousseif A, Millership S, Neary MT, Scott WR, Chandarana K, Manning S, Hess ME, Iwakura H, Akamizu T, Millet Q, Gelegen C, Drew ME, Rahman S, Emmanuel JJ, Williams SC, Rütther UU, Brüning JC, Withers DJ, Zelaya FO, Batterham RL: A link between FTO, ghrelin, and impaired brain food-cue responsivity. *J Clin Invest*. 123(8):3539-51, 2013
- 7) Bando M, Iwakura H, Ariyasu H, Koyama H, Hosoda K, Adachi S, Nakao K, Kangawa K, Akamizu T: Overexpression of intraislet ghrelin enhances  $\beta$ -cell proliferation after streptozotocin-induced  $\beta$ -cell injury in mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 305(1):E140-8, 2013
- 8) Inaba H, Moise L, Martin W, De Groot AS, Desrosiers J, Tassone R, Buchman G, Akamizu T, De Groot LJ: Epitope recognition in HLA-DR3 transgenic mice immunized to TSH-R protein or peptides. *Endocrinology*. 154(6):2234-43, 2013
2. 学会発表
- 1) Akamizu T: Clinical characteristics of Graves' patients with elevated serum IgG4 concentrations. International Symposium on IgG4-RD & Associated Conditions. Sheraton Waikiki Hotel (Honolulu, Hawaii). February 16-19, 2014
- 2) Takeshima K, Inaba H, Furukawa Y, Yamaoka H, Nishi M, Akamizu T: Measurement of serum IgG4 concentrations in patients with Grave's disease; clinical characteristics of those with elevated IgG4 levels. 83<sup>rd</sup> Annual Meeting of the American Thyroid Association. Sheraton Puerto Rico Hotel (San Juan, Puerto Rico, USA). October 16-20, 2013
- 3) Koyama H, Iwakura H, Bando M, Hosoda H, Hosoda K, Akamizu T, Kangawa K, Nakao K: Tryptophan stimulates ghrelin secretion by the ghrelin-producing cell line, MGN3-1 cells in vitro. ENDO 2013: The 95<sup>th</sup> Annual Meeting & Expo. Moscone Center (San Francisco, USA). June 15-18, 2013
- 4) Akamizu T: Frequencies of thyroid in Japanese adults and children. The 2nd Asian Masterclass of Thyroid Cancer. Samsung Medical center (Seoul, Korea). May 31-June 1, 2013
- 5) 赤水尚史: Update 1 甲状腺: 甲状腺疾患の診断と治療の進歩「Keynote Lecture 甲状腺疾患の診断と治療の進歩 -overview-」. 第23回臨床内分泌代謝 Update. 名古屋国際会議場. 2014年1月24-25日
- 6) 竹島 健、稲葉秀文、浦木進丞、山岡博之、古川安志、太田敬之、石橋達也、松谷紀彦、土井麻子、有安宏之、川嶋弘道、若崎久生、古田浩人、西 理宏、赤水尚史: バセドウ病における血清 IgG4 値の測定と臨床的考察. 第23回臨床内分泌代謝 Update. 名古屋国際会議場. 2014年1月24-25日
- 7) 松谷紀彦、石橋達也、宮田佳穂里、船橋友美、竹島 健、古川安志、太田敬之、稲葉秀



- 文、有安宏之、川嶋弘道、河島 明、西 理宏、中尾大成、古田浩人、赤水尚史：A型胃炎における内分泌代謝異常。第23回臨床内分泌代謝 Update。名古屋国際会議場。2014年1月24 - 25日
- 8) 栗本千晶、栗栖清悟、稲葉秀文、竹島 健、古川安志、太田敬之、石橋達也、松谷紀彦、土井麻子、有安宏之、川嶋弘道、若崎久生、古田浩人、西 理宏、赤水尚史：原発性アルドステロン症に類似した Liddle 症候群の一例。第23回臨床内分泌代謝 Update。名古屋国際会議場。2014年1月24 - 25日
- 9) 赤水尚史：シンポジウム 3 生理活性ペプチド、タンパク質による新しい心血管系の治療戦略「グレリンの心血管系における臨床応用」。第17回日本心血管内分泌代謝学会学術総会。千里ライフサイエンスセンター。2013年11月22 - 23日
- 10) Inaba H, De Groot LJ, Akamizu T：国際分子甲状腺学シンポジウム「Epitope analyses of the human thyrotropin receptor and therapeutic approaches in autoimmune thyroid disease」。第56回日本甲状腺学会学術集会。和歌山県民文化会館。2013年11月14 - 16日
- 11) 竹島 健、稲葉秀文、山岡博之、宮本和佳、古川安志、有安宏之、西 理宏、廣川満良、赤水尚史：自己免疫性甲状腺疾患・Riedel 甲状腺炎 vs. IgG4 関連疾患。第56回日本甲状腺学会学術集会。和歌山県民文化会館。2013年11月14 - 16日
- 12) 稲葉秀文、竹島 健、古川安志、山岡博之、宮本和佳、船橋友美、土井麻子、玉川えり、栗栖清悟、宮田佳穂里、太田敬之、石橋達也、有安宏之、川嶋弘道、若崎久生、古田浩人、西 理宏、佐々木秀行、赤水尚史：高 IgG4 血症を呈するバセドウ病の臨床的特徴。第56回日本甲状腺学会学術集会。和歌山県民文化会館。2013年11月14 - 16日
- 13) 竹島 健、稲葉秀文、土井麻子、山岡博之、古川安志、宮本和佳、船橋友美、浦木進丞、玉川えり、稲垣優子、石橋達也、太田敬之、有安宏之、川嶋弘道、若崎久生、古田浩人、中尾大成、西 理宏、赤水尚史：自己免疫性甲状腺疾患における血中 IgG4 値とサイトカイン・ケモカインの関連に関する検討。第56回日本甲状腺学会学術集会。和歌山県民文化会館。2013年11月14 - 16日
- 14) 寺尾知可史、吉村 弘、窪田純久、渡邊奈津子、西原永潤、清水正和、川口喬久、小島裕人、万木紀美子、三浦康生、佐治博夫、前川 平、山田 亮、伊藤公一、宮内 昭、赤水尚史、松田文彦：抗甲状腺薬による無顆粒球症は HLA 領域の4つの多型と関連する。第56回日本甲状腺学会学術集会。和歌山県民文化会館。2013年11月14 - 16日
- 15) 山岡博之、竹島 健、宮本和佳、古川安志、稲葉秀文、船橋友美、玉川えり、浦木進丞、小池 諒、石橋達也、太田敬之、有安宏之、川嶋弘道、若崎久生、古田浩人、中尾大成、西 理宏、佐々木秀行、赤水尚史：自己免疫性甲状腺疾患・IgG4 関連疾患における甲状腺エラストグラフィーの臨床的意義。第56回日本甲状腺学会学術集会。和歌山県民文化会館。2013年11月14 - 16日
- 16) 宮田佳穂里、古川安志、小池 諒、浦木進丞、竹島 健、栗栖清悟、早川隆洋、山岡博之、太田敬之、松谷紀彦、石橋達也、稲葉秀文、有安宏之、川嶋弘道、若崎久生、古田浩人、西 理宏、中尾大成、赤水尚史：チアマゾール使用後に著名な血清CK値上昇を認めたバセドウ病の一例。第56回日本甲状腺学会学術集会。和歌山県民文化会館。2013年11月14 - 16日
- 17) 古川安志、船橋友美、山岡博之、竹島 健、稲葉秀文、有安宏之、川嶋弘道、若崎久生、古田浩人、西 理宏、佐々木秀行、赤水尚史：甲状腺血管腫の一例。第56回日本甲状腺学会学術集会。和歌山県民文化会館。2013年11月14 - 16日
- 18) 溝口 晋、白井久美、竹島 健、古川安志、稲葉秀文、西 理宏、赤水尚史、雑賀司珠也：モバイルペン型マイボグラフィーを用いた正常者および甲状腺眼症患者間でのマイボーム腺の比較検討。第56回日本甲状腺学会学術集会。和歌山県民文化会館。2013年11月14 - 16日
- 19) 船橋友美、稲葉秀文、早川隆洋、宮本和佳、竹島 健、玉川えり、山岡博之、古川安志、稲垣優子、浦木進丞、宮田佳穂里、太田敬之、石橋達也、有安宏之、川嶋弘道、若崎久生、古田浩人、西 理宏、赤水尚史：甲状腺眼症との鑑別を要した IgG4 関連眼疾患の病因論的考察。第56回日本甲状腺学会学術集会。和歌山県民文化会館。2013年11月14 - 16日
- 20) 有安宏之、石橋達也、松本侑子、竹島 健、稲葉秀文、山岡博之、玉川えり、吉岡和佳、古川安志、船橋友美、浦木進丞、宮田佳穂里、太田敬之、川嶋弘道、若崎久生、古田浩人、西 理宏、赤水尚史：分子標的治療薬使用中に甲状腺機能異常と低血糖症を認めた腎細胞癌の一例。第56回日本甲状腺学会学術集会。

- 和歌山県民文化会館. 2013年11月14 - 16日
- 21) 石橋達也、松本侑子、船橋友美、浦木進丞、吉岡和佳、山岡博之、竹島 健、宮田佳穂里、古川安志、太田敬之、稲葉秀文、有安宏之、川嶋弘道、若崎久生、中尾大成、古田浩人、西 理宏、赤水尚史：褐色細胞腫術後に診断に至った副腎不全を伴うバセドウ病の1例. 第56回日本甲状腺学会学術集会. 和歌山県民文化会館. 2013年11月14 - 16日
- 22) 浦木進丞、早川佳奈、有安宏之、川嶋弘道、若崎久生、古田浩人、西 理宏、赤水尚史、谷 眞至、山上裕機：ACTH・プロラクチン同時産生下垂体腺腫を認めたMEN1型の一例. 第1回日本神経内分泌腫瘍研究会学術集会. 京都テルサ. 2013年9月28日
- 23) 浦木進丞、竹島 健、太田敬之、古川安志、石橋達也、稲葉秀文、高木伴幸、若崎久生、古田浩人、西 理宏、中尾大成、佐々木秀行、赤水尚史：Hypocalcemic myopathyを伴った特発性副甲状腺機能低下症の1例. 第86回日本内分泌学会学術総会. 仙台国際センター. 2013年4月25～27日
- 24) 太田敬之、玉川えり、松本侑子、竹島 健、稲葉秀文、石橋達也、山岡博之、古川安志、高木伴幸、古田浩人、佐々木秀行、赤水尚史、江川公浩、忍頂寺毅史、貝藤裕史、飯島一誠、中西浩一、吉川徳茂：副腎クリーゼを契機に確認された塩類喪失性尿細管異常症（SLT）の一例. 第86回日本内分泌学会学術総会. 仙台国際センター. 2013年4月25～27日
- 25) 岩橋尚幸、石橋達也、稲葉秀文、竹島 健、古川安志、三長敬昌、松本侑子、浦木進丞、

- 早川佳奈、太田敬之、高木伴幸、川嶋弘道、若崎久生、古田浩人、中尾大成、西 理宏、佐々木秀行、赤水尚史：重症型成人成長ホルモン分泌不全症の経過中に肝障害と糖尿病の悪化を来し治療に難渋した一例. 第86回日本内分泌学会学術総会. 仙台国際センター. 2013年4月25～27日
- 26) 竹島 健、船橋友美、三長敬昌、浦木進丞、古川安志、石橋達也、太田敬之、稲葉秀文、高木伴幸、若崎久生、古田浩人、西 理宏、佐々木秀行、赤水尚史：チアマゾール治療中にぶどう膜炎を来したHTLV-1陽性バセドウ病の1例. 第86回日本内分泌学会学術総会. 仙台国際センター. 2013年4月25～27日
- 27) 稲葉秀文、竹島 健、土井麻子、山岡博之、古川安志、三長敬昌、松本侑子、浦木進丞、早川佳奈、宮本和佳、太田敬之、石橋達也、高木伴幸、川嶋弘道、若崎久生、古田浩人、中尾大成、西 理宏、佐々木秀行、赤水尚史：自己免疫性甲状腺疾患における血中IgG4・サイトカインの解析. 第86回日本内分泌学会学術総会. 仙台国際センター. 2013年4月25～27日

G. 知的財産権の出願・登録状況  
(予定を含む。)

1. 特許取得  
なし。
2. 実用新案登録  
なし。
3. その他  
特記すべき事項なし。

### IgG4 関連腎臓病に関する臨床病理学的解析

研究分担者 川野充弘 金沢大学附属病院 リウマチ・膠原病内科 講師

研究要旨：IgG4 関連疾患 (IgG4-RD) の疾患概念、臨床像、病理診断等の確立を目指し日本や欧米からの報告が世界に向けて発信されている中、我々は IgG4 関連腎臓病 (IgG4-RKD) に焦点をあて、IgG4 研究会メンバーや日本腎臓学会ワーキンググループメンバーとの共同研究を行った。病理学的な検討では、多施設より集積した剖検症例 5 例の腎組織を解析し、新たに腎動静脈・葉間動静脈周囲病変が本症に特徴的である可能性が示唆された。臨床経過に関する後方視的検討も行い、多施設で 43 症例を集積しステロイド治療後の臨床経過を解析したところ、ステロイド治療による早期の腎機能改善効果とその後の維持療法による腎機能保持効果が確認されたが、治療前に既に腎機能障害が進行していた例では治療後も腎機能障害や画像的癒痕が高率に残存することが確認され、早期の診断と治療介入が予後改善に寄与する可能性が示唆された。また IgG4-RKD の病態に関しては、A proliferation-inducing ligand (APRIL) の関与について、当科の 7 症例の腎検体を用いて組織学的に検討し、腎間質における APRIL 産生マクロファージ浸潤、分泌型 APRIL の発現亢進、またステロイド治療後にそれらがともに有意に消退すること等を見出し、病態への関与が示唆された。

#### 共同研究者

水島伊知郎, 山田和徳

#### 所属

金沢大学附属病院 リウマチ・膠原病内科

一タ、画像所見や、光顕、免疫染色、電顕等を含めた組織学的所見を後方視的に解析した。病理所見に関する検討では、金沢大学、長岡赤十字病院、長岡中央病院、岡山大学、虎の門病院より 5 症例の剖検腎を集め、病理学的解析を行った。臨床経過に関する検討では、金沢大学、新潟大学、札幌医科大学、福岡大学から 43 症例の臨床データ、画像所見を集積し、ステロイド治療後の臨床経過を後方視的に解析した。A proliferation-inducing ligand (APRIL) の関与についての検討では、当科の 7 症例の腎組織において、膜型 APRIL に対する抗体 (Stalk-1)、分泌型 APRIL に対する抗体 (Aprily-8) 等を用いて免疫組織学的解析を行った。

#### A. 研究目的

IgG4 関連腎臓病 (IgG4-RKD) の臨床像、病理学的特徴などの臨床病理学的事項に関して、多施設の症例データを用いて網羅的に解析する。

#### B. 研究方法

当科の症例を含め日本腎臓学会 IgG4 関連腎臓病ワーキンググループに登録された IgG4-RKD 症例、また山口病理研究所で病理診断を受けた IgG4-RKD 症例の臨床デ

### C. 研究結果

複数施設より集積した5症例の剖検腎にて行った病理学的検討では、腎動静脈・葉間動静脈周囲のリンパ形質細胞浸潤・線維化病変が認められた。また、長期ステロイド治療を受けていた1例[3個/強拡大視野(hpf)]を除いて、間質や血管周囲の細胞浸潤部位には日本腎臓学会のIgG4-RKD診断基準、日本のIgG4-RD包括診断基準、国際病理診断 Consensus Statementの基準をいずれも満たすIgG4陽性形質細胞浸潤(それぞれ38個/hpf、116個/hpf、80個/hpf、78個/hpf)がみられた。

IgG4-RKDの臨床経過について、多施設で集積した43症例についての後方視的解析<sup>1)</sup>では、治療前に既に腎機能障害のあった症例においてステロイド治療後1ヶ月で有意な腎機能の回復を認めたが、腎機能の回復は完全ではなく、その後の維持療法により回復した腎機能はある程度の機能障害を残しつつ保持された。また画像所見においては、腎機能障害進行例で治療後も画像的癒痕が残存しやすかった。

病変局所におけるAPRILの関与についての検討では、対照群であるSjögren症候群による間質性腎炎組織と比較し、IgG4-RKDの腎組織において腎間質へのAPRIL産生細胞浸潤が有意に多くみられ、また分泌型APRILの発現も顕著であった。二重染色による検討から、主要なAPRIL産生細胞はマクロファージであった。ステロイド治療後の組織では、APRIL産生細胞浸潤や分泌型APRIL発現の有意な消退が認められた。

### D. 考察

これまでのIgG4-RKDの病理所見に関する解析はほとんどが針生検標本をもとに行われており、境界明瞭な病変分布など特異な所見は確認されていたが、その原因は不明であった。今回、剖検腎における腎全体の病理学的な観察により、腎動静脈・葉間動静脈周囲のリンパ形質細胞浸潤・線維化病変の存在が明らかとなった。このようなサイズの血管は通常の腎針生検標本では評価不能であり、剖検腎での評価によって初めて明らかとなった所見である。また、このような太いレベルでの血管周囲病変の存在からは、CTにて腎梗塞にも類似した所見を呈する本症の病変が罹患血管の血行支配性に形成されている可能性も考えられ、他臓器での評価も含めて更なる検討が必要である。

IgG4関連疾患の治療はステロイド投与が原則だが、IgG4-RKDにおいては腎機能障害が進んだ後のステロイド治療では機能的、画像的に後遺症を残してしまうことが示され、適切な診断を早期に行い、なるべく早期の治療介入を図ることが重要と考えられる。また、ステロイド以外の治療法に関する検討も今後必要になってくると思われ、今回病態への関与が示唆されたAPRILなども含め、新規の治療標的を探索していくことが重要であると考えられる。

### E. 結論

IgG4-RKDにおいて、かなり太いレベルでの血管周囲病変が新たな特徴的所見として見出された。臨床的には、腎の機能的、画像的後遺症を回避するために、なるべく早期のステロイド治療介入やステロイド以外の他の治療法の検討を行って

いく必要がある。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Saeki T, Kawano M, Mizushima I, Yamamoto M, Wada Y, Nakashima H, Homma N, Tsubata Y, Takahashi H, Ito T, Yamazaki H, Saito T, Narita I. The clinical course of patients with IgG4-related kidney disease. *Kidney Int.* 2013 Oct;84(4):826-33.

2. 学会発表

- 1) Ichiro Mizushima, Mitsuhiro Kawano, Takako Saeki, Yoshifumi Ubara, Nobuya Ohara, Yasuharu Sato, Kazunori Yamada, Hitoshi Nakashima, Shinichi Nishi, Yutaka Yamaguchi, Satoshi Hisano, Nobuaki Yamanaka, Michio Nagata and Takao Saito. Histopathological analysis of IgG4-related kidney disease: hints from an autopsy series of 5 cases. ASN. Atlanta. Nov 5-10, 2013.
- 2) 水島伊知郎、山田和徳、松永貴弘、鈴木康倫、川村里佳、濱野良子、藤井博、松村正巳、川野充弘。IgG4 関連腎臓病におけるマクロファージ、APRIL の関与。第 56 回日本腎臓学会学術総会。東京。2013 年 5 月 10-12 日。
- 3) 佐伯敬子、川野充弘、水島伊知郎、和田庸子、中島衡、伊藤朋之、山崎肇、斉藤喬雄、成田一衛。ステロイド治療を行った IgG4 関連腎臓病の長期経過。第 56 回日本腎臓学会学術総会。東京。2013 年 5 月 10-12 日。
- 4) 佐伯敬子、川野充弘、水島伊知郎、山

本元久、和田庸子、中島衡、伊藤朋之、山崎肇、高橋裕樹、斉藤喬雄、成田一衛。IgG4 関連腎臓病 43 例の臨床経過。第 57 回日本リウマチ学会総会・学術集会。京都。2013 年 4 月 18-20 日。

G. 知的財産権の出願・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

## 腫大を伴う典型的な IgG4 関連疾患病変における、日本の包括診断基準、国際病理診断

### Consensus statement 基準の妥当性に関する検討

研究分担者 川野充弘 金沢大学附属病院 リウマチ・膠原病内科 講師

研究要旨：IgG4 関連疾患(IgG4-RD)の病理診断に関して、日本の包括診断基準(CDC)、国際病理診断 Consensus statement の基準(CSC)という 2 つの基準が提唱されており、両者は罹患組織の IgG4 陽性形質細胞浸潤に関して異なる基準値を提示している。当施設において、明らかな腫大や肥厚、結節様病変を呈する臓器病変を 2 臓器以上認めかつそれらの臓器の生検を施行できた IgG4-RD 患者 14 例の病理標本を用いて両基準値の妥当性を検証したところ、CDC は CSC と比較し全般的に感度が良好であると考えられ、その差は顎下線や皮膚病変など特定の臓器に関して顕著であった。今後、多数の症例を蓄積し、特異度も含めて基準値の妥当性を検証する必要がある。

#### 共同研究者

水島伊知郎, 山田和徳

#### 所属

金沢大学附属病院 リウマチ・膠原病内科

#### C. 研究結果

14 症例 31 検体(顎下線 10 検体、涙腺・眼部 9 検体、腎 4 検体、皮膚 4 検体、膵 2 検体、気管支壁・前立腺がそれぞれ 1 検体)を評価した。1 強視野あたりの IgG4 陽性細胞数(5 視野の平均)は、顎下線でそれぞれ 46/HPF、94/HPF、37/HPF、78/HPF、130/HPF、161/HPF、129/HPF、165/HPF、172/HPF、97/HPF であり、10 検体で CDC を、5 検体で CSC を満たした。涙腺・眼部病変ではそれぞれ 196/HPF、166/HPF、141/HPF、212/HPF、90/HPF、139/HPF、335/HPF、131/HPF、151/HPF であり、9 検体で CDC、8 検体で CSC を満たした。腎病変ではそれぞれ 67/HPF、104/HPF、96/HPF、64/HPF であり、4 検体全てで CDC、CSC とともに満たした。皮膚病変では 172/HPF、189/HPF、57/HPF、26/HPF であり、4 検体で CDC を満たしたが、CSC を満たした検体はなかった。膵(127/HPF、30/HPF)・気管支(64/HPF)では CDC、CSC

#### A. 研究目的

臨床的、画像診断的に明らかな腫大や肥厚、結節病変と診断された典型的病変の組織診断において、日本の包括診断基準(CDC)や国際病理診断 Consensus statement の基準(CSC)の妥当性を検証する。

#### B. 研究方法

当科で診断し、臨床的に明らかな腫大・肥厚・結節病変を認める 2 臓器について組織学的検討を施行しえた IgG4-RD 患者 14 例を対象に、各症例の組織標本を IgG4、CD138 にて免疫染色を行い、強拡大 5 視野において陽性細胞数を測定した。

ともに満たし、前立腺(82/HPF)はCDCを満たすがCSCには基準が記されておらず評価不能であった。IgG4/CD138陽性細胞比に関しては、評価可能な30検体中29検体でCDC、CSC共通のCut off値である40%を超えていた。1症例で採取された複数臓器において、一部の臓器はCSCを満たすが別の臓器では満たさないという症例は5例であった。

#### D. 考察

IgG4陽性形質細胞浸潤は、IgG4関連疾患以外でも認められることがあり、感度のよい診断基準に対し他疾患のデータを多数集め特異度の検証が必要と考えられる。また、特異度の高い診断基準であっても、臓器によって比較的典型例が診断からもれることは問題であり、病理データを今後さらに多数集積した上で将来的にCut off値を見直す必要性が示唆された。

#### E. 結論

臨床的にIgG4関連疾患の典型的病変と考えられても、臓器によってはCSCを満たさない場合がありえることが示唆された。CDC、CSCの感度、特異度等についてさらに症例数を蓄積し妥当性を検討する必要があると考えられる。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

作成中

##### 2. 学会発表

1) 水島伊知郎、山田和徳、松永貴弘、鈴木康倫、川村里佳、濱野良子、藤井博、

松村正巳、川野充弘。典型的なIgG4関連疾患病変における、IgG4陽性形質細胞数、IgG4/CD138陽性細胞比のCut off値に関する検討。第57回日本リウマチ学会総会・学術集会。京都。2013年4月18-20日。

#### G. 知的財産権の出願・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

## IgG4 関連動脈周囲炎に関する臨床病理学的解析

研究分担者 川野充弘 金沢大学附属病院 リウマチ・膠原病内科 講師

研究要旨：炎症性腹部大動脈瘤 (IAAA) は動脈壁肥厚や炎症細胞浸潤が特徴的である腹部大動脈瘤の一亜型であり、近年、IAAA の約半数が IgG4 関連 IAAA であることが明らかとなった。その後、瘤化のみられない動脈周囲病変も含めて IgG4 関連動脈周囲炎という疾患概念が病理学的・画像学的に確立した。今回、本疾患の病態解析のために IAAA の動脈切除標本を用いて、マクロファージや APRIL 産生細胞、分泌型 APRIL の免疫染色を行ったところ、IgG4 関連 IAAA において多数のマクロファージ・APRIL 産生細胞浸潤、分泌型 APRIL 発現が認められ、病変局所でのマクロファージ、APRIL の病態への関与が示唆された。また、二重染色にて主要な APRIL 産生細胞はマクロファージであることが明らかとなった。さらに、病変組織における APRIL 産生細胞数と IgG4 発現に有意な相関がみられ、APRIL が浸潤形質細胞の生存を促進し、IgG4 産生亢進に関与している可能性が示唆された。また臨床的には、IgG4 関連動脈周囲炎では臨床経過中の瘤形成・破裂の危険性が推測されており、多施設より IgG4 関連動脈周囲炎症例を 40 例集積し、診断時の臨床的特徴や、ステロイド治療後経過を含めた臨床経過を後方視的に解析した。ステロイド治療反応性は他臓器と同様に良好であったが、ステロイド治療開始前に既に罹患血管の内腔径拡大がみられていた症例 4 例中 2 例に血管内腔径のさらなる拡大を認める一方で、ステロイド治療開始前に血管内腔径拡大のみられていない症例 26 例においては全例で治療後血管内腔径の拡大はみられなかった。これらの結果から、治療前に既に血管内腔径の拡大を認めている症例では治療後慎重な画像フォローが必要なこと、また血管内腔径拡大のみられる前に早期に治療介入を行う必要性が示唆された。

### 共同研究者

水島伊知郎, 笠島里美, 山田和徳

### 所属

金沢大学附属病院 リウマチ・膠原病内科

反応性や罹患血管の瘤化・破裂のリスクについて明らかにする。

### B. 研究方法

病理学的解析においては、IAAA と診断され、同部位の切除標本が得られた 12 症例を対象とした。各症例の臨床的背景、血液学的データ、組織所見を解析し、またマクロファージに対する抗体 (抗 CD68・CD163 抗体)、膜型 APRIL に対する抗体 (Stalk-1)、分泌型 APRIL に対する抗体 (Aprily-8) を用いて血管病変の免疫

### A. 研究目的

IgG4 関連動脈周囲炎の病変局所におけるマクロファージ、APRIL の関与の有無、また血清 IgG4 値や組織の IgG4 陽性細胞浸潤との関連について病理学的に検討する。また臨床的には、臨床経過中の治療



染色を行った。

臨床経過の後方視的検討においては、金沢大学、札幌医科大学、長岡赤十字病院、虎の門病院、富山大学、金沢医科大学より40例のIgG4関連動脈周囲炎症例を集積し、診断時の臨床的特徴や、ステロイド治療後経過を含めた臨床経過を後方視的に解析した。

### C. 研究結果

病理学的解析においては、症例は男性10例、女性2例で平均年齢は69.3歳(59-81歳)であった。5例は血清IgG4値、病変組織のIgG4陽性形質細胞浸潤よりIgG4関連IAAAと診断可能であり、7例はIgG4非関連IAAAとされた。IgG4関連群とIgG4非関連群との比較では、前者で血清IgE値が有意に高値であった。病変組織において、CD68陽性マクロファージ、CD163陽性マクロファージ浸潤やStalk-1陽性APRIL産生細胞、分泌型APRILの存在が確認されたが、このうち浸潤APRIL産生細胞数はIgG4非関連群と比較しIgG4関連群において有意に高値であった。病変組織におけるAPRIL産生細胞数とIgG4陽性形質細胞数との間に有意な正の相関がみられた。種々の細胞表面マーカーとStalk-1とによる二重染色により、主要なAPRIL産生細胞はマクロファージ、特にM2マクロファージであった。

臨床経過の後方視的検討においては、症例は男性37例、女性3例で平均年齢66.4歳(44-75歳)であった。患者は、自覚症状に乏しく(発熱10.0%、胸腹部痛12.5%)、血液検査での炎症反応上昇(CRP>1.0mg/dL)を呈していたのは6例(15.0%)のみであった。主要な罹患動脈

は腹部大動脈と腸骨動脈であった。画像所見の推移を含めて臨床経過がフォローできた33症例中、30例がステロイド単独治療を受け、動脈周囲病変は1-2ヶ月の経過で明らかな改善を認めた。ステロイド治療開始前に既に罹患血管の内腔径拡大のみられていた症例4例中2例(50.0%)に血管内腔径のさらなる拡大を認める一方で、治療開始前に血管内腔径拡大のみられていない症例26例においては全例で治療後血管内腔径の拡大はみられず(0.0%)、ステロイド治療後の血管内腔径拡大の発現率は前者で有意に高値であった( $P=0.014$ )。

### D. 考察

APRILはB cellの活性化・増殖・形質細胞への分化・生存、また胚中心形成を促進するサイトカインであり、マクロファージなどから産生され、IgG4関連疾患患者での血清濃度上昇が報告されている。今回、病変局所でのマクロファージによるAPRIL産生増加が確認されたが、APRILが病変に浸潤した形質細胞の生存を促進し、病変局所におけるIgG4産生亢進に関与している可能性が示唆される。IgG4発現という現象が病因的なものなのか、結果なのかは未だ不明であり、APRIL阻害治療が臨床病像にどのような影響を与えるかについて、モデルマウスでの検討を予定している。

臨床的には、患者は自覚症状や血液検査での客観的な炎症所見に乏しく、潜在性に病変が出現・進展する可能性が示唆された。ステロイドによる治療経過においては、他臓器と同様の良好なステロイド反応性が確認されたが、ステロイド治

療開始前に既に罹患血管の内腔径拡大を認める症例は、認めない症例と比較しステロイド治療後のさらなる血管内腔径拡大の発現率が有意に高かった。これらの結果から、IgG4 関連動脈周囲炎に対するステロイド治療においては、治療後の慎重な画像フォローの必要性、また血管内腔拡大のみられる前に早期に治療介入を行う必要性が示唆されたが、今後他の治療法も含めて大規模な前向き試験による有効性・安全性の検証が必要である。

## E. 結論

IgG4 関連動脈周囲炎の病態に、病変局所における APRIL 産生性マクロファージの関与が示唆され、APRIL の発現増加に伴い組織中の IgG4 発現が増強していることが推察された。

臨床的には、既に罹患部血管の内腔径拡大がみられている症例は治療後の動脈瘤形成のリスクが高く、慎重な画像フォローの必要性和、血管内腔径拡大出現前からの早期の治療介入の必要性とが示唆された。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

臨床経過の後方視的解析についての論文を投稿中

### 2. 学会発表

1) Ichiro Mizushima, Dai Inoue, Motohisa Yamamoto, Kazunori Yamada, Takako Saeki, Yoshifumi Ubara, Shoko Matsui, Yasufumi Masaki, Takashi Wada, Satomi Kasashima, Kenichi Harada, Hiroki Takahashi, Kenji Notohara,

Yasuni Nakanuma, Hisanori Umehara, Masakazu Yamagishi, Mitsuhiro Kawano. Clinical course after corticosteroid therapy in IgG4-related aortitis/periaortitis and periarteritis: a retrospective multicenter study. International Symposium on IgG4-Related Disease and Associated Conditions. Hawaii. Feb 16-19, 2014.

2) Ichiro Mizushima, Dai Inoue, Kazunori Yamada, Takako Saeki, Yoshifumi Ubara, Yasunori Suzuki, Hiroshi Fujii, Masami Matsumura, Masakazu Yamagishi, Kenji Notohara, Mitsuhiro Kawano. Clinical characteristics and the course after corticosteroid therapy in IgG4-related aortitis/periaortitis and periarteritis. EULAR 2013. Madrid. Jun 12-15, 2013.

3) 水島伊知郎、笠島里美、川上貴裕、山田和徳、藤井博、林研至、川尻剛照、松村正巳、川野充弘、山岸正和. IgG4 関連炎症性腹部大動脈瘤におけるマクロファージ、APRIL の関与に関する検討. 第 61 回日本心臓病学会学術集会. 熊本. 2013 年 9 月 20-22 日.

## G. 知的財産権の出願・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 難治性疾患等克服研究事業  
IgG4 関連疾患に関する調査研究  
分担研究報告書

**新規 IgG4 関連疾患動物モデルの確立と IgG4 関連疾患における APRIL の役割**

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

研究要旨：IgG4 関連疾患の病態については未だによく知られていない。我々は IgG4 関連腎臓病において、A proliferation-inducing ligand (APRIL) の発現の亢進を認めることを見出した。しかし、IgG4 関連疾患における APRIL の意義については不明である。そこで、本疾患の病態の解明のために、適切な疾患モデル動物が必要と考えられる。我々は、Th2 優位の免疫反応を有する Lat Y136F knock-in マウスが新規 IgG4 関連疾患モデルマウスとなり得るか検討した。Lat Y136F knock-in マウスは腎臓、膵臓、唾液腺においてヒト IgG4 関連疾患と類似した病変を形成することが明らかになった。また Lat Y136F knock-in マウスステロイドに良好な反応性を有した。以上より Lat Y136F knock-in マウスは新規 IgG4 関連疾患モデル動物と考えられた。Lat Y136F knock-in マウスに APRIL 阻止抗体を投与することで、APRIL が IgG4 関連疾患の病態形成に関与しているか検討した。その結果、腎臓においては、APRIL 阻止抗体投与群ではコントロール IgG 投与群と比較して有意に炎症が抑制された。以上の結果より APRIL は少なくとも IgG4 関連腎臓病においては、病変形成に関与する因子であることが明らかとなった。

A. 研究目的

IgG4 関連疾患においては病変組織における IgG4 陽性形質細胞浸潤を認めるが、その機序についてはよく知られていない。

A proliferation-inducing ligand (APRIL) は形質細胞の生存に関与する因子である。我々は、IgG4 関連腎臓病患者の腎臓組織において APRIL 産生細胞および可溶性 APRIL の発現亢進を確認した。しかしながら、IgG4 関連疾患における APRIL の役割については不明であり、動物モデルによる検討が必要と考えられる。

Lat Y136F knock-in マウスは Th2 優位の免疫反応を示し、マウス IgG1 (ヒトの IgG4 に対応)、IgE の上昇を認める。

以上より、我々は Lat Y136F knock-in

マウスが IgG4 関連疾患の新規モデルマウスとなり得るかどうかについて評価し、IgG4 関連疾患における APRIL の意義を検討することを本研究の目的とする。

B. 研究方法

(1) Lat Y136F knock-in マウスの組織学的検討

Lat Y136F knock-in マウス 47 匹と野生種のマウス 58 匹について、6、8、10、12、16、20 週齢で血液および組織 (腎臓、膵臓、唾液腺) を採取した。HE、アザン、IgG および IgG1 染色を行った。さらに、炎症および線維化の程度について、それぞれ炎症スコア (0-4)、線維化スコア (0-3) を用いて評価した。

## (2) ステロイド反応性の評価

Lat Y136F knock-in マウスに 4 週齢または 7 週齢から週 3 回水溶性プレドニゾロン 20mg/kg を腹腔内投与し、腎臓、膵臓、唾液腺の組織学的評価を行った。

## (3) APRIL 阻止抗体の投与

4-5 週齢の Lat Y136F knock-in マウスに 100  $\mu$ g の APRIL 阻止抗体 (n=6) またはコントロール IgG (n=7) を週 2 回静脈内投与した。6-7 週齢で腎臓および膵臓の組織学的評価を行った。それぞれ 7 週齢、9 週齢に組織を評価した。腎臓においては、3 強視野におけるリンパ球、形質細胞浸潤数をカウントし、1 強視野当たりの平均細胞数を算出した。膵臓においては、50 細胞以上の細胞浸潤を認める部位を 1 フォーカスと定義し、膵臓全視野におけるフォーカス数を算出した。

### (倫理面への配慮)

遺伝子改変マウスをはじめとする実験動物を用いた研究であるので、以下の通り、動物実験・組換え DNA 実験に関する法規に基づいて学内に制定されている指針に基づき、それぞれに関する学内委員会よりの許可を受けている。

- ・ 遺伝子組換え実験計画承認番号；金大 6 第 1013 号、研究課題名；Th2 活性化マウスを用いた IgG4 関連疾患の病態の解明
- ・ 動物実験承認番号；AP-10174、研究課題名；Th2 活性化マウスを用いた IgG4 関連疾患の病態の解明

本研究にあたっては、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」(平成 13 年 3 月 29 日文科省、厚生労働省、経済産業省告示) および平成 13 年 3 月 29 日文科振 266 号文科省研究振興局長

通知に定める細則に従い、金沢大学倫理審査委員会の規定および審査、決定、助言に従った研究計画に基づき研究を適切に実施した。

## C. 研究結果

Lat Y136F knock-in マウスは少なくとも 6 週齢より腎臓、膵臓、唾液腺に炎症および線維化を認めた。線維化は成長とともに進行する傾向を認めた。病変部位において、IgG および IgG1 (ヒトの IgG4 に対応) 陽性細胞浸潤を認めた。

ステロイド投与実験において、Lat Y136F knock-in マウスは、腎臓、膵臓、唾液腺病変のいずれもコントロール群と比較して病変が軽度であった。

Lat Y136F knock-in マウスは、Th2 優位の免疫反応性を有し、さらに上記に示した組織学的特徴、ステロイド反応性を認めることより、新規のヒト IgG4 関連疾患動物モデルと考えられた。

次に Lat Y136F knock-in マウスに APRIL 阻止抗体を投与し、APRIL が病変形成に関与しているかを検討した。

腎臓において、APRIL 阻止抗体投与群では、平均 318 個に対しコントロール IgG 投与群では 862 個であり、優位に APRIL 投与群では炎症細胞が少なかった。また、特筆すべき点としては、APRIL 阻止抗体投与群において 50% (3/6) のマウスで腎臓に炎症を認めなかった。以上の結果より腎臓において APRIL を阻害することにより病変の進行が抑制されることが示された。膵臓においては、APRIL 阻止抗体およびコントロール IgG 投与群におけるフォーカススコアはそれぞれ、3.0、4.1 であった。APRIL 組織抗体投与群において炎症スコ