

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業
IgG4 関連疾患の診断基準並びに治療指針の確立を目指した研究
分担研究報告書

自己免疫性膵炎患者における末梢血 B 細胞の臨床的意義

研究分担者 金井隆典 慶應義塾大学医学部消化器内科 教授

研究要旨：自己免疫性膵炎における IgG4 産生 B 細胞、形質細胞の関与についての詳細な研究が報告されてきている。我々は AIP 患者末梢血中の B 細胞分画を検討したところ CD19 陽性 CD27(high) CD38(high) IgD 陰性形質細胞の有意な増加がみられ、すべての膵疾患において CD27 陽性 IgD 陽性メモリー B 細胞の減少が認められた。また、IgG4 抗体はエンドサイトーシスにより細胞内へ取り込まれ代謝され、B 細胞の免疫生理学的意義の可能性が示唆された。

A . 研究目的

自己免疫性膵炎(以下 AIP)、とくに 1 型 AIP では血清 IgG4 上昇を特徴とし、診断項目の一つともなっている。ステロイドが奏功することから自己免疫機序の関与が推察されているが自己抗原、自己抗体の直接的な証明はされておらず現在も研究がすすめられている。今回我々は AIP 患者末梢血中の B 細胞分画を用いて検討し、その臨床的意義につき検討した。

B . 研究方法

当院における AIP 患者 16 名、慢性膵炎 3 名、膵癌 3 名、健常人 6 名の末梢血を文書による同意のもと採取し比重遠心法によりリンパ球を分離後 Flow Cytometry で解析した。

(倫理面への配慮)

当院倫理委員会の承認の元実施されている(2009-251)。

C . 研究結果

AIP 患者では CD19 陽性 CD27(high) CD38(high) IgD 陰性形質細胞の有意な増加がみられ、すべての膵疾患において CD27 陽性 IgD 陽性メモリー B 細胞の減少が認められた。そこで各膵疾患における CD19 陽性細胞中形質細胞割合をプロットし AUC 曲線を描くと、cut off を 0.90% として自己免疫性膵炎では感度 81.25%、特異度 88.89%であった。次に B 細胞の IgG

染色を行うと、細胞表面 IgG はほとんど染色されないが、AIP 患者では血清 IgG4 濃度依存的に末梢血 B 細胞内 IgG4 が染色され、末梢血中にも IgG4 陽性形質細胞が認められた。In vivo の検討では IgG4 を含めた IgG タンパクは Endocytosis により細胞内に取り込まれるが、その後細胞外に排泄されることなく経時的に代謝され消失した。また、AIP 患者ではステロイド治療により、末梢血形質細胞は有意に減少するが、臨床的寛解期にあっても健常人と比して有意な形質細胞増加がみられた。

D . 考察

AIP は局所の形質細胞浸潤を特徴とするため、病態生理への関与をみるために末梢 B 細胞より検討を行った。本研究において、AIP 患者では B 細胞および形質細胞比率の変化を認め、炎症局所の組織のみならず、末梢血中にも IgG4 陽性形質細胞の著明な増加を認めた。また、産生された IgG4 抗体はエンドサイトーシスにより細胞内へ取り込まれ、B 細胞の免疫生理学的意義の可能性が示唆された。形質細胞により過剰に産生された IgG4 は Endocytosis を介した代謝により免疫応答を調整している可能性が示唆された。

E . 結論

AIP 患者では他の膵疾患と比べ有意に末梢血形質細胞増加がみられ、診断的に有

用であり特にステロイド治療後の効果判定指標となりうる可能性が示唆された。現在慶應大学および関連病院におけるIgG4関連疾患患者の臨床的背景について詳細な検討を行っている。来年度は診断基準策定に向けて臨床研究による貢献を予定している。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Matsuoka K, Kanai T. Gut microbiota and inflammatory bowel disease. *Seminars in Immunopathol.* 37(1); 47-55, 2014 年 Nov.
2. Saigusa K, Hisamatsu T, Handa T, Sujino T, Mikami Y, Hayashi A, Mizuno S, Takeshita K, Sato T, Matsuoka K, Kanai T. Classical Th1 cells obtain colitogenicity by co-existence of ROR γ t-expressing T cells in experimental colitis. *Inflamm Bowel Dis.* 20(10); 1820-7, 2014 年 Oct.
3. Miyoshi J, Hisamatsu T, Matsuoka K, Naganuma M, Maruyama Y, Yoneno K, Mori K, Kiyohara H, Nanki K, Okamoto S, Yajima T, Iwao Y, Ogata H, Hibi T, Kanai T. Early intervention with adalimumab may contribute to favorable clinical efficacy in patients with Crohn's disease. *Digestion.* 90(2); 130-6, 2014 Oct.
4. Kanai T, Matsuoka K, Naganuma M, Hayashi A, Hisamatsu T. Diet, microbiota, and inflammatory bowel disease: lessons from Japanese foods. *Korean J Intern Med.* 29(4); 409-15, 2014 Jul.

2. 学会発表

1. 金井隆典, 長沼 誠, 久松理一, 渡辺憲治, 松岡克善, 竹内 健, 鈴木康夫. 潰瘍性大腸炎患者における血清バイオマーカー、便中カルプロテクチン、便潜血反応と中長期予後との関連の検討. 平成 26 年度第 2 回総会. 味の素本社, 東京. 2015 年 1 月 22, 23 日.
2. 金井隆典, 林 篤史, 佐藤俊朗, 長沼

誠, 久松理一, 三枝慶一郎, 竹下 梢, 森 清人, 清原裕貴, 新井万里, 大山 学, 天谷雅行. 腸内細菌による代謝産物を介した皮膚疾患発症機構の解析. 平成 26 年度第 2 回総会. 味の素本社, 東京. 2015 年 1 月 23 日.

3. 南木康作, 三好 潤, 大野恵子, 新井万里, 清原裕貴, 杉本真也, 森 清人, 三枝慶一郎, 武下達矢, 竹下 梢, 中里圭宏, 長沼 誠, 矢島知治, 久松理一, 金井隆典. 早期クローン病に対するアダリムマブ治療効果 - アダリムマブ有効性の高い患者背景 -. 第 6 回日本炎症性腸疾患研究会学術集会. 味の素本社, 東京. 2015 年 1 月 23 日.
4. Mori M, Hisamatsu T, Suzuki H, Tokutake M, Shimamura K, Mizuno S, Nakamoto N, Ebinuma H, Matsuoka K, Kanai T. Inflammatory macrophages response to stimulation by Curdlan (beta-1,3-glucan) and may contributes to the pathogenesis of inflammatory bowel disease. 第 43 回日本免疫学会学術集会. 国立京都国際会場, 京都. 2014 年 12 月 10-12 日.
5. 緒方晴彦, 細江直樹, 長沼 誠, 松岡克善, 久松理一, 金井隆典, 小林 拓, 日比紀文, 鈴木康夫. 潰瘍性大腸炎に対する大腸カプセル内視鏡の有用性とアトラス作成の試み. 平成 26 年度第 1 回総会. 味の素本社, 東京. 2015 年 7 月 24 日-25 日.
6. 緒方晴彦, 細江直樹, 長沼 誠, 松岡克善, 久松理一, 金井隆典, 鈴木康夫. 潰瘍性大腸炎臨床的寛解例における大腸内視鏡検査の意義 ~ 多施設共同研究にむけて ~. 平成 26 年度第 1 回総会. 味の素本社, 東京. 2015 年 7 月 24 日-25 日.

G. 知的財産権の出願・登録状況

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