

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

IgG4 関連疾患(IgG4-RD)における血清 Apoptosis inhibitor of Macrophage (AIM) 濃度の意義について

研究分担者 井戸 章雄

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：IgG4 関連疾患(IgG4-RD)では罹患組織における形質細胞やマクロファージ等の炎症細胞浸潤と繊維化が特徴的である。マクロファージから分泌される Apoptosis inhibitor of Macrophage(AIM)はC型慢性肝炎における肝線維化進展に関与することから、IgG4-RD(自己免疫性膵炎)における血清 AIM 濃度の意義を明らかにするために、当科において経験した IgG4-RD(自己免疫性膵炎) 20 例とその他の膵疾患(健常コントロール含む) 64 例について血清 AIM 濃度を測定した。IgG4-RD(自己免疫性膵炎)群では、健常コントロール群および慢性膵炎群に比較して血清 AIM 濃度が上昇し、IgG4-RD 例ではステロイド治療によって血清 AIM 濃度が低下した。IgG4-RD ではマクロファージがB細胞の IgG4 へのクラススイッチや線維形成に関与していることが報告されており、マクロファージから分泌される AIM の血清濃度は IgG4-RD の病態および治療反応性を評価する有用なバイオマーカーになる可能性が考えられた。

共同研究者

上村修司 鹿児島大学医学部・歯学部附属病院光学医療診療部・講師
橋元慎一 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・助教
小田耕平 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
藤田俊浩 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

線維化などの病態進展に関与することが報告されている。我々は、C型肝炎患者において肝線維化の進展に伴って血清 AIM 値が上昇することを報告したが、本来、肝線維化は傷害肝の再生・修復過程のひとつであり、その線維形成および吸収には組織修復に関わる抗炎症性のマクロファージ、いわゆる M2 マクロファージが重要な役割を果たしている。

IgG4 関連疾患(IgG4-RD)は高 IgG4 血症と著明な IgG4 陽性形質細胞浸潤と線維化を特徴とし、その過剰な IgG4 へのクラススイッチ機構および線維形成に自然免疫機構が関与する可能性が報告されている。本研究の目的は IgG4-RD 患者における血清 AIM 濃度を測定し、IgG4-RD の診断や治療反応性との関連を明らかにすることである。

B．研究方法

当科において経験した IgG4-RD(自己免疫性膵炎) 20 例と膵疾患 42 例(慢性膵炎 6 例、膵管内乳頭粘液性腫瘍 IPMN 6 例、膵癌 30 例)ならびに健常コントロール 22 例の血清 AIM 濃度を測定した。また、IgG4-RD

A．研究目的

アポトーシス抑制因子 AIM (Apoptosis inhibitor of Macrophage ; AIM) は、マクロファージから分泌される蛋白で、非アルコール性脂肪肝炎や動脈硬化などの炎症や

においてステロイド治療前後の血清が評価可能であった 8 例については治療前後の血清 AIM 濃度の変化についても検討した。

(倫理面への配慮)

本研究は鹿児島大学倫理審査委員会における承認を得て行われた。患者情報は匿名化し、同意文書を用い患者本人の同意を得たうえで血清を使用した。

C. 研究結果

- (1) IgG4-RD 20 例(平均年齢 68.7 ± 8.9 歳、男性 17 例)、慢性膵炎 6 例(平均年齢 57.3 ± 6.9 歳、男性 6 例)、IPMN 6 例(平均年齢 68.3 ± 7.4 歳、男性 4 例)、膵癌 30 例(平均年齢 69.5 ± 7.7 歳、男性 13 例)、健常コントロール 22 例(平均年齢 66.2 ± 9.3 歳、男性 13 例)を対象とした。
- (2) 血清 AIM 濃度は ELISA Kit を用いて測定した。血清 AIM 濃度は、IgG4-RD 1861.0 ± 885.2 ng/mL、慢性膵炎 1670.4 ± 767.6 ng/mL、IPMN 1822.4 ± 543.2 ng/mL、膵癌 1740.1 ± 1471.2 ng/mL、健常コントロール 1313.1 ± 631.0 ng/mL であった。IgG4-RD では他膵疾患および健常コントロールと比較して血清 AIM 値が高値であった。
- (3) ステロイド治療前後において血清 AIM 濃度が評価可能であった 8 例において、血清 AIM 濃度は治療後に低下した。(治療前 AIM 2035.0 ± 964.6 ng/mL、治療後 AIM 994.5 ± 372.6 ng/mL)

D. 考察

本研究では、IgG4-RD、慢性膵炎、膵管内乳頭粘液性腫瘍、慢性膵炎および健常者の血清 AIM 濃度を測定した。IgG4-RD 患者 (N=20) の血清 AIM 濃度は他の膵疾患および健常者に比して高値を呈しており、血清 AIM 濃度は他の膵疾患、特に膵癌との鑑別に有用となる可能性が考えられた。

AIM は肝疾患において、組織の線維化進展に関与している。最近、IgG4-RD の病理組織学的検討から、IgG4-RD では制御性 T 細胞に加えて M2 マクロファージが浸潤していることが報告されている。M2 マクロファージは IL-4、IL-10、TGF- β を産生し、抗炎症、B 細胞の IgG4 へのクラススイッチ

および線維化に重要な役割を果たしていることから、マクロファージから分泌される AIM は IgG4-RD の病態を反映する有用なバイオマーカーとなる可能性が示唆された。

一方、ステロイドが投与された IgG4-RD 症例では投与後に血清 AIM 濃度が低下しており、血清 AIM 濃度は治療反応性のマーカーとなる可能性が考えられる。しかし、IgG4-RD ではステロイド依存性あるいは抵抗性の症例も存在することから、今後、これらの症例を蓄積して治療前後の血清 AIM 濃度の変化を検討し、その意義を確立する必要性が考えられる。

E. 結論

IgG4-RD(自己免疫性膵炎)における血清 AIM 濃度は、他の膵疾患と比較して高値を示し、さらにステロイド治療によって低下したことから、血清 AIM 濃度は IgG4-RD の有用なバイオマーカーとなる可能性が考えられた。今後さらに症例を蓄積し、更なる検討が必要と考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

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