

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 関連疾患の診断・治療における新規バイオマーカーの探索

研究分担者 児玉裕三 京都大学大学院医学研究科消化器内科学 助教

研究要旨：IgG4 関連疾患は、臓器の腫大や肥厚・血清 IgG4 高値・病理組織像により診断される。しかし、その病態を反映し、診断・治療に寄与するバイオマーカーは、未だ確立されていない。本研究では、IgG4 関連疾患の患者血清あるいは IgG を用いた実験により、その自己抗原・自己抗体の同定を目指す。IgG4 関連疾患に特異的な自己抗体測定法の開発は、同疾患の診断・治療効果判定へ貢献することが期待される。

A．研究目的

IgG4 関連疾患は、罹患臓器の腫大や肥厚・血清 IgG4 高値・IgG4 陽性細胞形質細胞浸潤を特徴とする全身性の自己免疫疾患である。しかし、これまでにその病因となる自己抗原や自己抗体は同定されていない。同疾患に特徴的な血清 IgG4 も、その病的意義には不明な点が多く、必ずしも IgG4 関連疾患に特異的ではないことが問題となっている。本研究では、IgG4 関連疾患の自己抗原・自己抗体の同定を目指し、同疾患の診断や治療効果判定に寄与するバイオマーカーを探索することを目的とする。

B．研究方法

我々はこれまでに、IgG4 関連疾患患者の血清から分離した IgG あるいはそのサブクラス(IgG1, IgG2, IgG3, IgG4)の解析により、患者 IgG1 および IgG4 が自己抗体としての活性を持つことを明らかにしてきた。すなわち、患者 IgG1 および IgG4 を新生児マウスに投与することにより、IgG1 および IgG4 がマウス脾および唾液腺に障害を誘導することを観察してきた。本研究では、患者 IgG が反応するマウス脾タンパク質を免疫沈降法や Western blot 法でスクリーニングし、Mass Spectrometry を用いて同定することにより、IgG4 関連疾患患者の自己抗原を探索する。

(倫理面への配慮)

本研究は、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針に基づき、京都大学医の倫

理委員会の承認を得たうえでを行っている。

C．研究結果

マウス脾タンパク質のスクリーニングにより、IgG4 関連疾患患者の IgG 特異的に結合する自己抗原候補が検出された。現在、これらの自己抗原候補について、その自己抗体の有無を患者血清およびコントロール血清において ELISA 法により解析することにより、検証を行っている。今回検出された自己抗原候補のなかで、抗原 X に対する抗 X 抗体は、コントロール血清 10 例中全てにおいて cutoff 以下であるのに対し、IgG4 関連患者血清 10 例中 7 例において陽性を示した。これらの結果より、抗原 X および抗 X 抗体は自己抗原・自己抗体の有力候補と考えている。

D．考察

IgG4 関連疾患における自己抗原のスクリーニングにより、有力な候補タンパクが検出された。これまでも、IgG4 関連疾患患者において、いくつかの自己抗体についての報告がなされてきたが、今回の研究では、病原性を持つ抗体のターゲットとして自己抗原のスクリーニングを行っている点が特徴的と言えよう。今後、これらの候補抗原のなかで真の自己抗原を同定する必要がある。IgG4 関連疾患の自己抗原を同定し、その自己抗体の検出システムを開発することは、同疾患の病態解明に加え、診断や治療方針の決定、さらには治療効果の判定など、

臨床の場に大きく寄与する可能性が期待される。

E . 結論

IgG4 関連疾患の自己抗原の有力候補が検出されてきた。今後、同疾患の真の自己抗原の同定を明らかにし、自己抗体の検出システムを開発したい。

F . 研究発表

1. 論文発表

1. Shiokawa M, Kodama Y, Kuriyama K, Yoshimura, Tomono T, Morita T, Kakiuchi N, Matsumori T, Mima A, Nishikawa Y, Ueda T, Tsuda M, Yamauchi Y, Minami R, Sakuma Y, Ota Y, Maruno T, Kurita A, Sawai Y, Tsuji Y, Uza N, Matsumura K, Watanabe T, Notohara K, Tsuruyama T, Seno H, Chib T: Pathogenicity of immunoglobulin G in patients with IgG4-related disease. Gut (in press)
2. Kimura Y, Kikuyama M, Kodama Y: Acute Pancreatitis as a Possible Indicator of Pancreatic Cancer: The Importance of Mass Detection. Intern Med, 54: 2109-2114, 2015
3. Arai Y, Yamashita K, Kuriyama K, Shiokawa M, Kodama Y, Sakurai T, Mizugishi K, Uchida K, Kadowaki N, Takaori-Kondo A, Kudo M, Okazaki K, Strober W, Chiba T, Watanabe T: Plasmacytoid Dendritic Cell Activation and IFN- α Production Are Prominent Features of Murine Autoimmune Pancreatitis and Human IgG4-Related Autoimmune Pancreatitis. J Immunol. 195: 3033-3044, 2015

2. 学会発表

1. 栗山勝利、塩川雅広、児玉裕三、千葉勉. 本邦における IgG4 関連疾患の臨床的特徴. 第 112 回日本内科学会. 京都. 2015 年 4 月 11 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
なし