

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  
平成 28 年度 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) の意義について

研究分担者 井戸 章雄  
鹿児島大学大学院 消化器疾患・生活習慣病学 教授

研究要旨：IgG4 関連疾患(IgG4-RD)の病態に、形質細胞やマクロファージ等の炎症細胞し、膵や唾液腺組織で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 型肝炎患者の肝繊維化に関与することから今回、IgG4-RD (自己免疫性膵炎)における血清 AIM の意義について検討した。当科において経験した IgG4-RD (自己免疫性膵炎) 38 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 濃度を測定したところ、健常コントロール群や IPMN 群と比較して IgG4-RD(自己免疫性膵炎)群において血清 AIM 値は高値であった。また、IgG4-RD のステロイド治療の前後で血清 AIM 値の改善がみられた。IgG4-RD における AIM の病的意義については、今後更なる検討が必要と考えられた。

共同研究者

田ノ上史郎 鹿児島大学大学病院  
消化器内科 助教  
橋元慎一 鹿児島大学大学病院  
消化器内科 助教  
佐々木文郷 鹿児島大学大学病院  
消化器内科 助教  
那須雄一郎 鹿児島大学大学病院  
消化器内科 助教  
有馬志穂 鹿児島大学大学病院 消  
化器内科 特任助教  
上村修司 鹿児島大学大学病院  
光学医療診療部 講師

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

が病態進展に関与する事が報告されている。われわれはマクロファージから分泌される AIM が C 型肝炎において、肝線維化進展に関与する事を報告した。

IgG4 関連疾患(IgG4-RD)の病態にはマクロファージが関与する可能性が報告されており、IgG4-RD において組織の線維化進展は重要な要素である。本研究では IgG4-RD と AIM との関連を明らかにする事を目的とし、昨年度より症例数を追加し、検討を行った。

B．研究方法

当科において経験した IgG4-RD(自己免疫性膵炎) 38 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 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 17 例については血清 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 38 例 ( 平均年齢  $64.8 \pm 10.3$  歳、男性 25 例 ) 慢性膵炎 6 例 ( 平均年齢  $57.3 \pm 6.9$  歳、男性 6 例 ) IPMN 6 例 ( 平均年齢  $68.3 \pm 7.4$  歳、男性 4 例 ) 膵癌 30 例 ( 平均年齢  $69.5 \pm 7.7$  歳、男性 13 例 ) 健常コントロール 22 例 ( 平均年齢  $66.2 \pm 9.3$  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  $3876.9 \pm 3772.3$  ng/mL、慢性膵炎  $1670.4 \pm 767.6$  ng/mL、IPMN  $1822.4 \pm 543.2$  ng/mL、膵癌  $1740.1 \pm 1471.2$  ng/mL、健常コントロール  $1313.1 \pm 631.0$  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 17 例において、血清 AIM 濃度は治療後に低下した。

( 治療前 AIM  $5076.1 \pm 11272.2$  ng/mL、治療後 AIM  $1865.1 \pm 882.0$  ng/mL )

#### D . 考察

今年度は、昨年度の症例に、新症例 18 症例 (IgG4-RD 18 例) を追加して新たに解析を行った。IgG4-RD において、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ある。また AIM は肝疾患において、組織の線維化進展に関与している可能性が示唆されていることから、IgG4-RD における組織の線維化にも関与することが予想される。IgG4-RD において血清 AIM が高値であったことや、治療に伴い血清 AIM 濃度の改善が得られたことから、IgG4-RD における炎症・繊維化進展に AIM が関与する可能性が考えられた。

#### E . 結論

IgG4-RD ( 自己免疫性膵炎 ) において他膵疾患と比較し、血清 AIM 値が高値であった。その病態に対する意義については、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

Tanoue S, Hashimoto S, Ido A, The 3rd International Symposium on IgG4-Related Diseases & Fibrosis (Maui, USA) Feb.15-18, 2017.

#### 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