

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
総合研究報告書（分担研究）

IgG4 関連疾患診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 講師

研究要旨：IgG4 関連疾患は、血清 IgG4 高値と IgG4 陽性形質細胞浸潤を特徴とする自己免疫性疾患である。しかし、その病態を反映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、同疾患の自己抗原の同定し、その自己抗体の測定系の確立を目指す。IgG4 関連疾患に特異的な自己抗体の測定法の開発は、同疾患の病態解明に加え、診断・病型分類・治療効果判定などに寄与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疾患である。その特徴的な臨床像や、ステロイド治療への良好な反応性により、自己免疫性疾患と考えられているが、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、同疾患の診断や病型分類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（自己免疫性膵炎）患者の IgG1 および IgG4 を新生児マウスに投与すると、マウス膵に障害が誘導されること観察してきた。本研究では、患者 IgG に特異的に結合するマウス膵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 関連疾患の自己抗原を探索する。候補抗原については、同疾患の患者血清における自己抗体の検討や（ELISA 法）、候補抗原をマウスへ免疫し病態の再現を検討することにより、同抗原が病因を成す自己抗原であるか否かについて検証する。（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行っている。

C．研究結果

マウス膵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 に特異的に結合する自己抗原候補 X が検出された。次に、ヒト血清中の抗 X 自己抗体を検出するために、ヒト recombinant 蛋白 X を用いた ELISA 法を確立した。これを用い、IgG4 関連疾患（自己免疫性膵炎）症例 51 例、および各種の膵疾患・自己免疫性疾患・健常人を含むコントロール例 102 例について検討を行ったところ、抗 X 自己抗体はコントロール血清 102 例中 1 例のみにおいて陽性であったのに対し、IgG4 関連患者血清では 51 例中 26 例（51%）において陽性を示した。また、ヒト recombinant 蛋白 X をマウスへ免疫したところ、全身臓器の中で膵臓にのみ自己免疫性膵炎の病理像に合致する病変が誘導された。抗 X 自己抗体陽性自己免疫性膵炎症例 26 例と陰性の 25 例について比較検討を行なったところ、陽性例では膵がびまん性に障害される例が多く、また悪性腫瘍やアレルギー疾患の合併が少ない傾向を認めた。

D．考察

IgG4 関連疾患（自己免疫性膵炎）の病因となる自己抗原の有力な候補蛋白質を同定した。自己免疫性膵炎症例では同抗原

に対する自己抗体を高率に有すること、同抗原をマウスへ免疫することにより自己免疫性膵炎と同様の膵病変が誘導されること、さらには自己免疫性膵炎患者のなかで、同自己抗体陽性例と陰性例では臨床像がことなることなどの観察より、同自己抗原は IgG4 関連疾患患者自己抗原の病因を成す真の自己抗原である可能性が高いと考えている。同自己抗原に対する自己抗体の測定は、IgG4 関連疾患の診断や病型分類、治療効果判定などにおいて、有用なバイオマーカーとなるものと期待される。

E . 結論

IgG4 関連疾患（自己免疫性膵炎）の自己抗原の有力候補を同定した。同抗原に対する自己抗体の検出法の確立は、同疾患の診療に寄与する可能性がある。

F . 健康危険情報

なし

G . 研究発表

1. 論文発表

1. Kanno A, Masamune A, Fujishima F, Iwashita T, Kodama Y, Katanuma A, Ohara H, Kitano M, Inoue H, Itoi T, Mizuno N, Miyakawa H, Mikata R, Irisawa A, Sato S, Notohara K, Shimosegawa T. Diagnosis of autoimmune pancreatitis by endoscopic ultrasonography -guided fine-needle aspiration using a 22-gauge needle: a prospective multicenter study. *Gastrointest Endosc.* 84(5);797-804;2016.
2. 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.* 65(8);1322-1332;2016.

3. Kimura Y, Kikuyama M, Kodama Y. Acute Pancreatitis as a Possible Indicator of Pancreatic Cancer: The Importance of Mass Detection. *Intern Med.* 54(17);2109-2114;2016.
4. 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- Production Are Prominent Features of Murine Autoimmune Pancreatitis and Human IgG4-Related Autoimmune Pancreatitis. *J Immunol.* 195(7); 3033-3044;2015.
5. Khosroshahi A, Wallace ZS, Crowe JL, Akamizu T, Azumi A, Carruthers MN, Chari ST, Della-Torre E, Frulloni L, Goto H, Hart PA, Kamisawa T, Kawa S, Kawano M, Kim MH, Kodama Y, Kubota K, Lerch MM, Löhr M, Masaki Y, Matsui S, Mimori T, Nakamura S, Nakazawa T, Ohara H, Okazaki K, Ryu JH, Saeki T, Schleinitz N, Shimatsu A, Shimosegawa T, Takahashi H, Takahira M, Tanaka A, Topazian M, Umehara H, Webster GJ, Witzig TE, Yamamoto M, Zhang W, Chiba T, Stone JH. International Consensus Guidance Statement on the Management and Treatment of IgG4-Related Disease. *Arthritis Rheumatol.* 67(7); 1688-1699;2015.

2. 学会発表

1. Shiokawa Masahiro, Kodama Yuzo, Seno Hiroshi, Chiba Tsutomu. Is Serum IgG in Patients with AIP Pathogenic? International Symposium on IgG4-RD & Fibrosis. Maui, USA. 2017年2月18日.
2. Shiokawa Masahiro, Ota Yuji, Tanabe Wataru, Maruno Takahisa, Kurita Akira, Sawai Yugo, Uza Norimitsu, Kodama Yuzo, Chiba Tsutomu.

Pathogenic Role of IgG in Patients With IgG4-Related Disease on Neonatal Mice. American Gastroenterological Association, DDW 2016. San Diego, USA. 2016年5月21日.

3. 塩川雅広、児玉裕三、妹尾浩、千葉勉. IgG4 関連疾患における IgG の病原性と標的抗原の解明. 第 102 回日本消化器病学会総会. 東京. 2016年4月21日.
4. 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.
5. 塩川雅広、上田樹、西川義浩、山内雄揮、栗山勝利、佐久間洋二郎、大田悠司、丸野貴久、澤井勇悟、辻喜久、宇座徳光、児玉裕三、千葉勉. 自己免疫性膵炎患者の IgG の病原性. シンポジウム. 第 51 回日本消化器免疫学会総会. 京都. 2014年7月10日.
6. 塩川雅広、上田樹、西川義浩、山内雄揮、栗山勝利、佐久間洋二郎、大田悠司、丸野貴久、澤井勇悟、辻喜久、宇座徳光、児玉裕三、千葉勉. 自己免疫性膵炎と特発性血小板減少性紫斑病の関係. ポスター. 第 51 回日本消化器免疫学会総会. 京都. 2014年7月10日.

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得

特願 2016-142701 出願中. 出願日 2016年7月19日

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし