

自己免疫性膵炎の診療における新規自己抗体測定の有用性

研究分担者 京都大学大学院医学研究科 消化器内科学 教授 妹尾 浩
研究分担者 神戸大学大学院医学研究科 消化器内科学 教授 児玉裕三

研究要旨：IgG4 高値の他疾患、もしくは、IgG4 正常値の自己免疫性膵炎患者が存在する。我々の発見した自己免疫性膵炎の新規自己抗体を測定する ELISA キットを開発し、臨床応用できれば、診断に有用であると考ええる。

A. 研究目的

血清IgG4は必ずしもIgG4関連疾患に特異的ではないことから、新たな疾患バイオマーカーの確立が求められている。本研究では、我々が自己免疫性膵炎の自己抗体として同定した自己抗体の臨床応用可能なELISA測定系を開発する。

B. 研究方法

我々はこれまでに、血清中の抗ラミニン511自己抗体を測定する方法を確立してきた。本研究では、同法を用いた自己免疫性膵炎の診断における有用性について検証する。また、新たな抗原同定とその有用性を検証する。

C. 研究結果

自己免疫性膵炎51例、コントロール例102例の血清を用い、新たに確立したELISA法による抗ラミニン511自己抗体測定の診断能について検討を行った。その結果、感度51%、特異度98%との結果が得られた。一方、同じ条件下にて別のコントロール群60例を用いた検討では、特異度が約90%であった。

更にラミニン511に生理的に結合するインテグリン $\alpha 6 \beta 1$ が自己免疫性膵炎の自己抗原であることを同定した。これにより自己免疫

性膵炎の約6割でラミニン511、もしくはイン

テグリン $\alpha 6 \beta 1$ 自己抗体が陽性になった。

D. 考察

これまでに確立したELISA法による測定では、2つのコホートによる検証にて異なった特異度の結果が得られ、未だ改善の余地があると考えられた。偽陽性例の検証により、健康人の血清中にも我々が用いたラミニン511に反応する抗体が存在する可能性が考えられた。臨床的に有用なELISA法の確立には、さらなる自己抗原のエピトープの絞り込みを行い、特異度の高い測定法を確立する必要があると思われた。またインテグリン $\alpha 6 \beta 1$ 自己抗体の有用性も数を増やしての検討が必要である。

E. 結論

臨床応用を視野にいれた抗ラミニン511自己抗体測定ELISAキットの確立のためには、エピトープの絞り込みによる特異度の改善が必要と考えられる。引き続き臨床応用を目指し診断キットの開発を進めていくことが必要と考える。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Case of IgG4-associated sclerosing cholangitis with normal serum IgG4 concentration, diagnosed by anti-laminin 511-E8 antibody: a novel autoantibody in patients with autoimmune pancreatitis. Kato Y, Azuma K, Someda H, Shiokawa M, Chiba T. Gut. 2020 Mar;69(3):607-609.

2. Shiokawa M, Kodama Y, Sekiguchi K, Kuwada T, Tomono T, Kuriyama K, Yamazaki H, Morita T, Marui S, Sogabe Y, Kakiuchi N, Matsumori T, Mima A, Nishikawa Y, Ueda T, Tsuda M, Yamauchi Y, Sakuma Y, Maruno T, Uza N, Tsuruyama T, Mimori T, Seno H, Chiba T. Laminin 511 is a target antigen in autoimmune pancreatitis. Sci Transl Med. 2018, 10 (453). doi: 10.1126/scitranslmed.aag0997.

2. 学会発表

- ① 塩川雅広、栗田威、妹尾浩「自己免疫性膵炎の自己抗原同定とその発展」、第47回日本臨床免疫学会総会、札幌、2019年10月
- ② 塩川雅広「自己免疫性膵炎におけるIgGの病原性とその抗原同定」、第28回日本シェーグレン症候群学会学術集会、徳島、2019年9月
- ③ 塩川雅広、栗田威、太田彩貴子、中村武晴、吉田裕幸、岡田浩和、平野智紀、丸井彩子、曾我部裕子、松森友昭、森田敏広、津田喬之、西川義浩、丸野貴久、宇座徳光、妹尾浩、シンポジウム「自己免疫性膵炎の自己抗原同定に関する研究」第56回日本消化器免疫学会総会、京都、2019年8月
- ④ 塩川雅広、栗田威、太田彩貴子、中村武晴、吉田裕幸、岡田浩和、平野智紀、丸井彩子、曾我部裕子、垣内伸之、松

森友昭、森田敏広、津田喬之、美馬淳志、西川義浩、上田樹、丸野貴久、宇座徳光、児玉裕三、千葉勉、妹尾浩、招待講演（ランチョン）「自己免疫性膵炎の抗原同定」、第50回日本膵臓学会大会、東京、2019年7月

- ⑤ Masahiro Shiokawa, Yuzo Kodama, Tsutomu Chiba, Application of new autoantibodies in patients with autoimmune pancreatitis, 第62回日本糖尿病学会、仙台、2019年5月
- ⑥ Shiokawa Masahiro, Kodama Yuzo, Seno Hiroshi, Chiba Tsutomu. 「Identifying a new antigen of autoimmune pancreatitis」 The 3rd Joint Session between TDDW-JDDW-KDDW (September 2019)
- ⑦ Masahiro Shiokawa, Takeshi Kuwada, Sakiko Ota, Takeharu Nakamura, Hiroyuki Yoshida, Kanako Okamoto, Nobuyuki Kakiuchi, Saiko Marui, Yuko Sogabe, Toshihiro Morita, Tomoaki Matsumori, Atsushi Mima, Yoshihiro Nishikawa, Tatsuki Ueda, Norimitsu Uza, Tsutomu Chiba, Hiroshi Seno. 「Distinct autoantibodies of IgG4-related sclerosing cholangitis (IgG4-SC) and primary sclerosing cholangitis (PSC)」 EASL2019 (March 2019)
- ⑧ 塩川雅広、児玉裕三、妹尾浩、千葉勉「傍腫瘍症候群としての自己免疫性膵炎発症メカニズムの検討」JDDW2018、神戸、2018年11月
- ⑨ 塩川雅広、児玉裕三、妹尾浩、千葉勉、招待講演「自己免疫性膵炎の自己抗原同定に関する研究」第27回日本シェーグレン症候群学会学術集会、小倉、2018 9月
- ⑩ 塩川雅広、児玉裕三、妹尾浩、千葉勉

「自己免疫性膵炎の自己抗原同定に関する研究 第104回日本消化器病学会総会、東京、2018年4月

- ⑪ 塩川雅広、児玉裕三、妹尾浩、千葉勉
「自己免疫性膵炎の抗原同定」、第48回日本膵臓学会大会、京都、2017年7月
- ⑫ Shiokawa M, Kodama Y, Seno H, Chiba Tsutomu. Pathogenic Role of IgG in Patients With IgG4-Related Disease. “IPRF 2017”, Matsumoto, Japan, Oct. 2017.
- ⑬ Shiokawa M, Kodama Y, Seno H, Chiba Tsutomu. Pathogenic Role of IgG in Patients With IgG4-Related Disease. “IPRF 2017”, Matsumoto, Japan, Oct. 2017.
- ⑭ Shiokawa M, Kodama Y, Seno H, Chiba Tsutomu. Risk of cancer in patients with autoimmune pancreatitis. “IPRF 2017”, Matsumoto, Japan, Oct. 2017.
- ⑮ Shiokawa M, Kodama Y, Seno H, Chiba Tsutomu. Is serum IgG in patients with AIP pathogenic? Third International Symposium on IgG4-RD and Fibrosis, Maui, Feb. 2017.

H. 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。