

令和 5 年度厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業  
分担研究報告書

## 患者レジストリ活用委員会報告

研究分担者	山本 元久	東京大学 医科学研究所 准教授
研究分担者	水島伊知郎	金沢大学 附属病院 助教
研究分担者	川野 充弘	金沢医科大学 医学部 特任教授
研究分担者	石川 秀樹	京都府立大学 大学院医学研究科 特任教授
研究分担者	妹尾 浩	京都大学 大学院医学研究科 教授
研究分担者	河内 泉	新潟大学 大学院医歯学総合研究科 准教授
研究分担者	森山 雅文	九州大学 歯学部 教授
研究協力者	山口 泉	京都大学 大学院医学研究科 特定講師

## 研究要旨

厚労省「オールジャパン体制による IgG4 関連疾患の診断基準並びに診断指針の確立を目指す研究」班（川野班長）の下、2019 年よりレジストリが開始されている。本委員会では、このレジストリを活用して、登録時のわが国の IgG4 関連疾患の臨床像、発癌との関連、また診断基準検証・統合委員会と連携して、包括診断基準の改訂に協力する。また同時に各分科会から提案されるレジストリ活用研究の内容を審議し、研究遂行を支援する。

## A. 研究目的

厚労省の IgG4 関連疾患難病班において、2019 年よりレジストリが RADDAR-J を用いて開始されている。これにより、IgG4 疾患診断基準の妥当性、治療の妥当性、再燃因子、予後・合併症（発癌を含む）、IgG4 関連疾患に類縁する疾患の自然史を前向きに調査する。また研究班各分科会から提案されたレジストリ活用研究を審議し、円滑に研究が遂行できるよう支援する。

## B. 研究方法

## 1) レジストリに登録された症例の臨床像の解析（患者レジストリ活用委員会）

レジストリに登録された症例を対象に、登録時の平均年齢、性差、アレルギー疾患の合併、家族歴、悪性腫瘍の合併、罹患臓器の頻度、画像／血液／組織学的所見について解析を行なった。

## 2) 分科会提案型レジストリ活用研究の審査

2023 年 7 月（令和 5 年度第 1 回班会議）以降に、各分科会から提案のあったレジストリ活用研究について、ウェブ会議を開催し、その研究の妥当性、倫理面について、随時、審査を実施した。

## （倫理面への配慮）

レジストリ研究に関しては、京都大学医の倫理委員会にて、一括審査が実施されている（一括審査に参加されない施設では、個別に各施設での倫理審査が行わ

れている）。また分科会提案型レジストリ活用研究においても、委員会メンバーにおいて十分審議され、必要があれば、参加施設の倫理審査を受けて頂くよう、勧告する。

## C. 研究結果

## 1) レジストリに登録された症例の臨床像の解析（患者レジストリ活用委員会）

2024 年 2 月 16 日現在、854 例がレジストリに登録されている。IgG4 関連疾患（疑診以上）と診断されたのは 808 例であった。登録時の平均年齢は 67.9 歳で、男性が 68.8% を占めた。アレルギー性疾患の合併は 34.6% であった。IgG4 関連疾患の家族歴を有した症例が 0.8% 確認された。登録時まで悪性腫瘍の合併を認めた症例は 4.2% であった。罹患臓器として、最も多いのが脾で 49.8%、顎下腺が 46.2%、涙腺が 30.6% と続いた。自覚症状として、顎下腺炎では口腔乾燥が 29.4% に、自己免疫性脾炎では腹痛が 9.4%、黄疸が 7.1% に認められた。画像所見では、自己免疫性脾炎で被膜様低吸収域が 34.3%、IgG4 関連腎臓病で多発性造影不良域が 37.9% に確認された。血清学的に高 IgG4 血症は 87.5%、低補体血症は 12.8% に認められた。病理学的には、後腹膜病変で IgG4 陽性形質細胞浸潤の陽性頻度は 50.0% に留まった。また花筵様線維化は脾で 30.9%、腎で 50.0% に検出された。

## 2) 分科会提案型レジストリ活用研究の審査

分科会提案型レジストリ活用研究に関しては、4件の審査依頼があり、3件承認した（1件取り下げ）。涙腺唾液腺分科会の「涙腺・唾液腺炎の臨床像と重症度・患者報告アウトカム研究」、診断基準検証・統合委員会の「患者レジストリを用いたIgG4関連疾患のACR/EULAR分類基準、IgG4関連疾患包括診断基準2020および改訂案の感度の検証」、患者レジストリ活用委員会の「わが国におけるIgG4関連疾患の臨床像と治療効果評価の検討」である。各分科会から、レジストリ登録項目の追加希望調査を実施し、研究プロトコルの改訂作業を行なっている。

## D. 考察

IgG4関連疾患の罹患臓器は、多岐に渡るため、それぞれの専門家で診療されていた経緯がある。このため、現在まで正確な臨床像が不明であった。しかし今回のオールジャパン体制によるレジストリを用いた研究により、初めて明らかにされた。特に、本研究においてIgG4関連疾患の家族歴を有した症例が0.8%認められたことは興味深い。病因に遺伝的素因も関与している可能性が推察される。また悪性腫瘍の合併は4.2%と既報より低かった。これは登録時点までのデータであることから、今後前向き調査により、どの程度増加するのか、検討の継続が必要である。そして、特徴的な画像や組織学的所見の臓器別の頻度が明らかになった。これらの情報は、これからの日常診療に大いに役立つものと考えられる。

## E. 結論

わが国のIgG4関連疾患の臨床像が明確になった。診断に有効な情報が得られたものと考えられる。また今後、分科会提案型レジストリ活用研究の成果が明らかになるにつれ、臓器病変ごとの特徴が明確になると考えられる。これらは、将来、本疾患の層別化医療の確立に繋がることを期待される。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Yamamoto M, Tanaka T, Aochi S, Uehara M. HLA-DRB1 Is Associated with Therapeutic Responsiveness in IgG4-related Disease. *Intern Med.* 63(2): 207-211, 2024.
- 2) Yamamoto M, Aochi S, Uehara M. Analysis of the saliva microbiome in patients with IgG4-related disease. *Mod Rheumatol.* 34(2): 399-403, 2024.
- 3) Yamamoto M, Tanaka T, Aochi S, Uehara M, Kamekura R, Takano KI. Extraction of Characteristic Serum MicroRNAs and Prediction of Target Genes in IgG4-related Dacryoadenitis and Sialadenitis. *Mod Rheumatol.* 34(3): 632-638, 2024.
- 4) Aochi S, Uehara M, Yamamoto M. IgG4-related Disease Emerging after COVID-19 mRNA Vaccination. *Intern Med.* 62(10): 1547-1551, 2023.
- 5) Nakamura T, Nishikawa Y, Shiokawa M, Takeda H, Yokode M, Matsumoto S, Muramoto Y, Ota S, Yoshida H, Okada H, Kuwada T, Marui S, Hayashi Y, Kimura S, Yano E, Yoshimoto S, Saeki A, Yasukochi A, Hatakeyama Y, Moriyama M, Nakamura S, Jimi E, Kawakubo-Yasukochi T. Id4 modulates salivary gland homeostasis and its expression is downregulated in IgG4-related disease via miR-486-5p. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res.* 1870(2): 119404, 2023.
- 6) Matsumori T, Maruno T, Uza N, Kodama Y, Hatano E, Seno H. ELF3 suppresses gallbladder cancer development through downregulation of the EREG/EGFR/mTOR complex 1 signalling pathway. *J Pathol.* 261(1): 28-42, 2023.
- 7) Yoshida H, Shiokawa M, Kuwada T, Muramoto Y, Ota S, Nishikawa Y, Maeda H, Kakiuchi N, Okamoto K, Yamazaki H, Yokode M, Nakamura T, Matsumoto S, Hirano T, Okada H, Marui S, Sogabe Y, Matsumori T, Mima A, Uza N, Eso Y, Takai A, Takahashi K, Ueda Y, Kodama Y, Chiba T, Seno H. Anti-integrin  $\alpha v \beta 6$  autoantibodies in patients with primary sclerosing cholangitis. *J Gastroenterol.* 58(8): 778-789, 2023.
- 8) Masuda T, Fukuda A, Yamakawa G, Omatsu M, Namikawa M, Sono M, Fukunaga Y, Nagao M, Araki O, Yoshikawa T, Ogawa S, Masuo K, Goto N, Hiramatsu Y, Muta Y, Tsuda M, Maruno T, Nakanishi Y, Masui T, Hatano E, Matsuzaki T, Noda M, Seno H. Pancreatic RECK inactivation promotes cancer formation, epithelial-mesenchymal transition, and metastasis. *J Clin Invest.* 133(18): E161847, 2023.
- 9) Araki O, Tsuda M, Omatsu M, Namikawa M, Sono M, Fukunaga Y, Masuda T, Yoshikawa T, Nagao M, Ogawa S, Masuo K, Goto N, Muta Y, Hiramatsu Y, Maruno T, Nakanishi Y, Koyasu S, Masui T, Hatano E, Saur D, Fukuda A, Seno

- H. Brg1 controls stemness and metastasis of pancreatic cancer through regulating hypoxia pathway. *Oncogene*. 42(26): 2139-2152, 2023.
- 10) Matsumori T, Uza N, Okada H, Shiokawa M, Maruno T, Kuwada T, Yoshida H, Yasuda M, Yamazaki H, Taura K, Hatano E, Kodama Y, Seno H. Innovative method for the diagnosis of bile duct lesions using a novel tapered-tip sheath system to facilitate biliary biopsies. *Gastrointest Endosc*. 98: 43-50.e1, 2023.
  - 11) Allard-Chamard H, Kaneko N, Bertocchi A, Sun N, Boucau J, Kuo HH, Farmer JR, Perugino C, Mahajan VS, Murphy SJH, Premo K, Diefenbach T, Ghebremichael M, Yuen G, Kotta A, Akman Z, Lichterfeld M, Walker BD, Yu XG, Moriyama M, Maehara T, Nakamura S, Stone JH, Padera RF, Pillai S. Extrafollicular IgD-CD27-CXCR5-CD11c- DN3 B cells infiltrate inflamed tissues in autoimmune fibrosis and in severe COVID-19. *Cell Rep*. 46(6): 112630, 2023.
  - 12) 石川秀樹, 山本元久. IgG4 関連疾患患者レジストリとその活用. *日本臨床*. 82: 432-437, 2024.
  - 13) 宮原佑佳, 陳鵠, 森山雅文. 特集: IgG4 関連疾患 II 基礎研究 3. IgG4 関連疾患における自然免疫応答. *日本臨床*. 82: 326-332. 2024.
  - 14) 坂本瑞樹, 金子直樹, 森山雅文, 前原隆, 中村誠司. B細胞とT細胞から紐解く IgG4 関連疾患の病態形成メカニズム. *臨床と病理*. 42: 127-133, 2024.
  - 4) 青地翠己, 田中伴尚, 上原昌晃, 山本元久. mRNA COVID-19 ワクチン接種後に発症した全身性エリテマトーデスの3例. 第67回日本リウマチ学会総会・学術集会.
  - 5) 亀倉隆太, 山本圭佑, 神田真聡, 山本元久, 高橋裕樹, 高野賢一. デュピルマブ投与による IgG4 関連疾患の臨床的有用性と免疫学的変化の検証. 第31回日本シェーグレン症候群学会.
  - 6) 山本元久. IgG4 関連疾患の病態～最新のトピックスを交えて～. 第31回日本シェーグレン症候群学会.
  - 7) 亀倉隆太, 山本圭佑, 神田真聡, 山本元久, 高橋裕樹, 高野賢一. デュピルマブ投与による IgG4 関連疾患の臨床的有用性と免疫学的変化の検証. 第31回日本シェーグレン症候群学会.
  - 8) 平野智紀, 垣内伸之, 竹内康英, 増井俊彦, 白石友一, 宮野悟, 宇座徳光, 児玉裕三, 増田充弘, 田中雄志, 妹尾造, 小川誠司. 同時性・異時性多発腺癌のクローン起源について. 第82回日本癌学会学術総会.
  - 9) 塚本祥子, 待永明仁, 垣内伸之, 小川誠司, 妹尾造, 東山繁樹, 松田道行, 平塚徹. ヒト患者由来膵がんオルガノイドのシングルセルライブイメージングによる ERK 活性の不均一性ダイナミクスの解明. 第82回日本癌学会学術総会.
  - 10) Alkoussa Houssam K., 垣内伸之, 小川誠司, 妹尾造, 松田道行, 平塚徹. In vivo ERK MAPK signaling dynamics in the orthotopic xenograft model of human patient-derived pancreatic cancer cells. 第82回日本癌学会学術総会.
  - 11) Yaku H, Takahashi K, Okada H, Kobiyama K, Iwaisako K, Asagiri M, Shiokawa M, Kodama Y, Uza N, Ishii K, Seno H. In situ vaccine combining TLR9 nanoligand K3-SPG and nearinfrared photoimmunotherapy evokes potent antitumor immunity. 第82回日本癌学会学術総会.

## 2. 学会発表

- 1) Uehara M, Tanaka T, Aochi S, Yamamoto M. Transcriptome analysis of factors that prolong IgG4-related sialadenitis. The 2nd International Symposium of Clinical Immunology.
- 2) Hirano T, Kakiuchi N, Takeuchi Y, Nishimura T, Masui T, Nagai K, Anazawa T, Minamigushi S, Haga H, Uza N, Seno H, Kodama Y, Masuda A, Tanaka T, Ogawa S, Tanaka H, Miyano S. Origin of synchronous or metachronous multiple pancreatic cancers. AACR ANNUAL MEETING 2023.
- 3) Uehara M, Aochi S, Yamamoto M. Research of factors that prolong IgG4-related diseases using transcriptome analysis. 第67回日本リウマチ学会総会・学術集会.
- 4) 森山雅文, 坂本瑞樹, 金子直樹, 前原隆, 中村誠司, 川野真太郎. IgG4 関連疾患の免疫学的特徴とは? - IgG4 関連疾患と mimicker との比較 -. 第68回日本口腔外科学会総会・学術大会.
- 5) 森山雅文, 坂本瑞樹, 亀倉隆太, 坪井洋人, 折口

智樹, 土橋浩章, 佐藤康晴, 高橋裕樹, 井上大, 高木幸則, 清水真弓, 川野真太郎, 中村誠司. シンポジウム 3 「IgG4 関連疾患 診断と治療の最前線」 IgG4 関連涙腺・唾液腺炎の診断およびモニタリングにおける顎下腺超音波検査の可能性を考える. 第 31 回 日本シェーグレン症候群学会・学術集会.

- 16) 金子直樹, Hugues Allard-Chamard, 前原隆, 森山雅文, Shiv Pillai, 川野真太郎. 病変局所に浸潤するダブルネガティブ 3 (DN3) B 細胞は IgG4 関連疾患の病態形成に関与する. 第 68 回公益社団法人 日本口腔外科学会総会・学術大会.

## 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