

平成 30 年 6 月 6 日現在

機関番号：33602

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K09045

研究課題名(和文)自己免疫性膵炎、IgG4関連疾患と悪性腫瘍合併に関する臨床的・免疫遺伝学的検討

研究課題名(英文)Clinical and immunogenetic study for the association between autoimmune pancreatitis or IgG4-related disease and malignancy formation

研究代表者

川 茂幸 (Kawa, Shigeyuki)

松本歯科大学・歯学部・特任教授

研究者番号：10177628

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：自己免疫性膵炎(AIP)、IgG4関連疾患(IgG4-RD)と悪性腫瘍発症について検討した結果、標準化罹患比はそれぞれ2.08(95%信頼区間：1.32-2.85)、2.01(95%信頼区間：1.34-2.69)であり、AIP、IgG4-RDは悪性腫瘍発症と有意に関連していた。またIgG4-RD患者は12年以内において一般人口と比べ有意に悪性腫瘍を発症した。AIP、IgG4-RDの遺伝的背景を検討した結果、AIPでは日本人で広範に認められる機能的なrs3184504以外に疾患と相関するSNPの存在が示唆され、IgG4-RDでは血管炎発症にIL1R1遺伝子多型が関与していることが示唆された。

研究成果の概要(英文)：Because it is uncertain whether autoimmune pancreatitis (AIP) and immunoglobulin G4-related disease (IgG4-RD) are associated with malignancy, we evaluated the incidence of cancer development in a large cohort of patients with AIP and IgG4-RD. The overall standardized incidence ratio of malignancies for AIP and IgG4-RD were 2.08 (95% CI 1.32-2.85) and 2.01 (95% CI 1.34-2.69), respectively, which indicated a close association between both conditions and malignancy formation. The cumulative rate of malignancy development was significantly higher in patients with IgG4-RD within 12 years after diagnosis than in the Japanese general population. We investigated immunogenetic backgrounds for AIP and IgG4-RD, and found that AIP has a close association with SNP other than rs3184504 which is functional SNP most prevalent in Japanese population, and the occurrence of IgG4-related periaortitis is closely associated with IL1R1 polymorphism.

研究分野：消化器病学

キーワード：IgG4 自己免疫性膵炎 IgG4関連疾患 悪性腫瘍 標準化罹患比

1. 研究開始当初の背景

自己免疫性膵炎 *autoimmune pancreatitis* (AIP) は膵腫大と膵管狭細像を呈し、膵癌と臨床的に鑑別が重要である。病変局所に著明なリンパ球形質細胞浸潤を認め、免疫グロブリンの上昇や各種自己抗体が陽性化し、ステロイドに良好に反応することより、発症に免疫学的機序が想定されている。我々は本症で血中 IgG4 値が上昇すること (New Engl J Med, 344: 732-738:2001)、病変局所で IgG4 陽性形質細胞が著明に浸潤していることを明らかにした (Lancet, 359:1403-4:2002)。一方、本症では涙腺・唾液腺炎、甲状腺病変、肺病変、硬化性胆管炎、尿細管間質性腎炎、後腹膜線維症などの膵外病変を全身性に認める。 (J Gastroenterol, 41:1197-205:2006, Eur J Radiol, 76:228-38,2009)。これら膵外病変は膵病変と同様 IgG4 陽性形質細胞浸潤を認め、ステロイド治療に良好に反応するため、膵病変と共通の病態が存在すると考えられ、これらの病変を包括した IgG4 関連疾患 *IgG4-related diseases* (IgG4-RD) という新しい疾患概念が提唱された。従って IgG4-RD は AIP の膵外病変の検討から確立した疾患概念である。

AIP ならびに IgG4-RD の長期経過で膵癌や様々な悪性腫瘍の合併が高率に認められることが報告された (Mod Rheumatol, 22:418-8:2012) (Am J Gastroenterol, 108:610-7:2013)。一方、IgG4-RD では悪性腫瘍の合併は有意に多くないとの報告もあり (Intern Med, 53: 171-6: 2014)、AIP、IgG4-RD と悪性腫瘍発生の関連については未だ明確な結論は出ていない。

2. 研究の目的

本研究では AIP、IgG4-RD で悪性腫瘍の発生が有意に高いかを検証した。具体的な目的は以下のごとくである。

- 1) AIP、IgG4 関連疾患における悪性腫瘍発症に関する臨床的研究
- 2) IgG4-RD と腫瘍随伴症候群との検討
- 3) AIP の悪性腫瘍の合併を含めた生命予後の検討

- 4) IgG4-RD と動脈周囲炎合併の検討
- 5) AIP、IgG4-RD 発症に関連する免疫遺伝学的検討
- 6) IgG4 関連動脈周囲炎発症に関連する免疫遺伝学的検討

3. 研究の方法

- 1) AIP、IgG4 関連疾患における悪性腫瘍発症に関する臨床的研究

1992年から2012年の期間に AIP と診断された 109 例 (男性 84 名、女性 25 名、年齢中央値 66 歳)、IgG4-RD と診断された 158 名 (男性 119 名、女性 39 名、年齢中央値 72 歳) を対象とし、診断時から 2013 年 12 月までの期間の悪性腫瘍合併を検索し、悪性腫瘍における標準化罹患比 (standardized incidence ratio: SIR) を算出した。さらに、IgG4-RD 患者が経過で悪性腫瘍が有意に発症するかどうかを検討するために、日本の一般人口の年代別悪性腫瘍罹患率を対象とし、カプランマイヤー曲線にて比較検討した。

- 2) IgG4-RD と腫瘍随伴症候群との検討
悪性腫瘍の存在が IgG4-RD 発症の要因となっているのではないかと、腫瘍随伴症候群の可能性を、診断後 1 年以内の悪性腫瘍の標準化罹患比と悪性腫瘍の治療効果より検討した。

- 3) AIP の悪性腫瘍の合併を含めた生命予後の検討

診断後 3 年以上の経過を追えた 96 名の AIP 患者 (男性: 85 名、年齢中央値: 65 歳) を対象に、悪性腫瘍発生と死亡それぞれの予後に関連する、AIP 診断時の危険因子を検討した。

- 4) IgG4-RD と動脈周囲炎合併の検討

IgG4-RD 223 例を対象に CT 検査にて動脈周囲炎の有無ならびに分布、各種活動性マーカー、他臓器病変との関連を検討した。ステロイド治療と動脈瘤 (内腔拡張) との関連を検討した。

- 5) AIP、IgG4-RD 発症に関連する免疫遺伝学的検討

染色体 12q24 に位置する *SH2B3* 遺伝子は、ア

ダプタータンパク SH2B ファミリーの一員である SH2B3 タンパクを制御し、サイトカインのシグナル伝達や T 細胞活性化の負の調整に関わっている。SH2B3 遺伝子多型は自己免疫性疾患と関連することが報告され、SH2B3 分子の PH ドメイン内に位値するアミノ酸置換が多い 208 番目から 234 番目までと、特に 262 番目のアミノ酸置換（トリプトファン 262 アルギニン：W262R）が疾患感受性に関与していることが示された（図 1）。

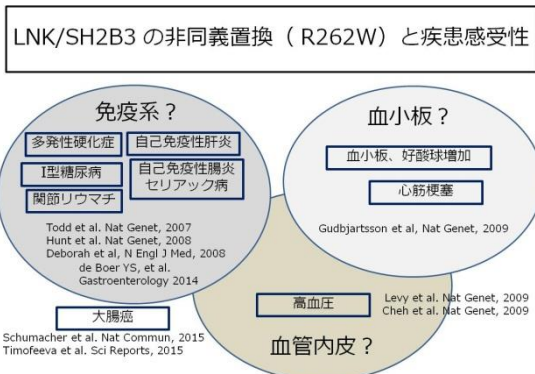


図 1) LNK/SH2B3 の非同義置換（R262W）と疾患感受性

本解析では、エクソン 3 にある非同義置換（W262R）を示す一塩基置換(SNP,rs3184504)と PH ドメイン部から 3' 部位におよぶ領域内に 3 種類の SNP s（rs2238154, rs11065904, rs739496）を用いて相関解析を行った。

6) IgG4 関連動脈周囲炎発症に関連する免疫遺伝学的検討

画像所見で血管周囲病変を生じた群(41 名)と病変を伴わない群（83 名）における関連解析を行った

4. 研究成果

1) AIP、IgG4 関連疾患における悪性腫瘍発症に関する臨床的研究

AIP における悪性腫瘍発生の標準化罹患率は 2.08 (95%信頼区間：1.32-2.85)で AIP は悪性腫瘍合併と有意に関連していた。IgG4-RD では 34 名に 36 例の悪性腫瘍が認められ、肺癌・大腸癌・前立腺癌が 5 例、胃癌・膵癌が 4 例で、標準化罹患比は 2.01 (95%信頼区間：1.34-2.69)で悪性腫瘍合併と有意に関連していた。悪性

腫瘍発症群は非発症群と比べ血清活動性マーカーが有意に高値であり、悪性腫瘍の発生は疾患活動性と関連していた。

一般人口の年代別悪性腫瘍罹患率を用い、 Kaplan-Meier 曲線で比較検討した結果、IgG4-RD と診断してから 12 年以内においては IgG4-RD 患者は一般人口と比べ有意に悪性腫瘍を発症した。（図 2）

本研究では SIR ならびに年代別悪性腫瘍罹患率を用いた Kaplan-Meier 曲線による解析により、AIP、IgG4-RD は悪性腫瘍発症に有意に関連することを示した。

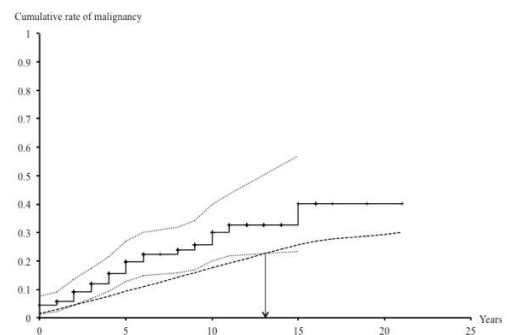


図 2) IgG4 関連疾患診断後の悪性腫瘍発生率 2) IgG4-RD と腫瘍随伴症候群との検討

IgG4-RD 診断 1 年以内における標準化罹患比は 3.53(95%信頼区間：1.23-5.83)、診断 1 年以後における標準化罹患比は 1.48(95%信頼区間：0.99-1.98)より、悪性腫瘍は IgG4-RD 診断 1 年以内に診断されることが多かった。また、IgG4 関連疾患診断と非同時性に 27 例に悪性疾患を認め、診断後 5 年以内に多く発症した。11 例は外科手術、化学療法、放射線療法などの治療で良好な効果を認め、そのうち 8 例で再燃を認めず根治した。これら結果より悪性腫瘍の存在が IgG4-RD 発症に関連していると考えられ、IgG4-RD は腫瘍随伴症候群である可能性が考えられた。腫瘍随伴症候群は悪性腫瘍により発生した炎症性メディエーターが原因で全身性の炎症を生じる疾患群である。血清 IgG4 値が悪性腫瘍発症群で有意に高値であったことから、IgG4 は炎症

性メディエーターの活性化に関与している可能性が考えられた。

3) AIP の悪性腫瘍合併を含めた生命予後の検討

AIP の悪性腫瘍の SMR は 0.61 (95%信頼区間: 0.33~0.90)で、一般人口よりも有意に死亡が少なかった。AIP は悪性腫瘍を有意に多く発生したが生命予後は悪くはなく、その理由としては厳重なフォローにより疾患が早期に発見され良好な生命予後に寄与している、もしくは AIP は高齢者が多く悪性腫瘍以外の因子が死亡に関連している、と考えられた。

4) IgG4-RD と動脈周囲炎合併の検討

IgG4 関連疾患 179 例中、動脈周囲病変を 65 例(36.3%)に認めた。動脈周囲炎の分布は 5 つの型に分類可能で type 2 の頻度が最も多く(図 3)、また腎動脈分枝部以下の大動脈領域に 80%以上認めた。

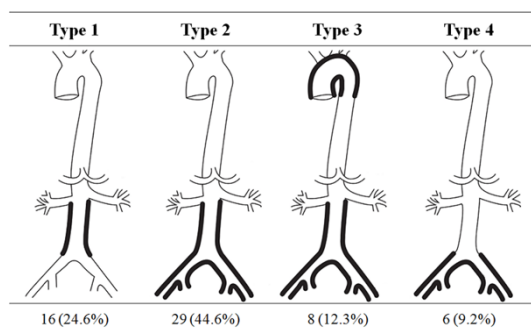


図 3) IgG4 関連動脈周囲炎の分布と頻度
動脈周囲炎陽性群で活動性マーカーが有意に高値で、他臓器病変は腎病変合併が多く、IgG4 関連動脈周囲炎は活動性の高い IgG4-RD に発症すると考えられた。

陽性群 43 例(66.2%)でステロイド治療が施行され全例に画像所見の改善を認めた。治療後、血管内腔拡張の増悪を 9 例(20.9%)に認め、増悪因子として治療前の内腔拡張が同定された(p=0.0092、オッズ比 135)。したがって動脈周囲炎合併例にステロイド治療を施行するに際して、内腔拡張症例には注意を払う必要がある。(Arthritis Res Ther, 2017/10/06, open access)

5) AIP, IgG4-RD 発症に関連する免疫遺伝学的検討

欧米人では RA 等自己免疫性疾患やサイトカインの高産生と免疫抑制に影響する

NOD2(nucleotide-binding oligomerization domain-containing protein 2) 経路の活性化と関連する機能的 rs3184504 (C/T)は、日本の他施設からの報告と同様多型が確認されず総て C アリルであった。他の 3 種類の SNP s

(rs2238154, rs11065904, rs739496) についてはいずれも有意な相関は認められなかった

(rs2238154: p=0.4 OR=1.17, rs11065904: p=0.19 OR=0.63, rs739496: p=0.55 OR= 1.12)。

しかし、3 種類 SNPs から導いた推定ハプロタイプ(ATG)は、患者群において抵抗性を示した (p=0.03, OR=0.70)。

AIPとSH2B3/ハプロタイプとの相関							
	rs2238154	rs11065904	rs739496	コントロール (2n = 650)	AIP (2n = 320)	P	OR (95% CI)
1	A	A	G	57%	61%	-	1
2	A	T	G	26%	20%	0.03	0.70 (0.50-0.97)
3	C	T	A	17%	18%	0.75	1.06 (0.73-1.54)

サイトカインシグナルの抑制性制御分子である SH2B3 分子の AIP 病態形成との関連性について SNPs を用いて検討したが、最も報告されている rs3184504 では検討不可能であった。また他の SNP s でも単独では相関を示さなかったが、ハプロタイプで抑制性の相関が見られたことから、日本人では機能的な rs3184504 以外に疾患と相関する SNP の存在を示唆し今後更なる検討が必要と思われた。

6) IgG4 関連動脈周囲炎発症に関連する免疫遺伝学的検討

血管炎発症に有意な相関を示す候補遺伝子 (CAMK2A, VPS13B, IL1R1) 内の SNPs を検出した。特に、炎症発症に関わる IL1R1 遺伝子に注目し、fine mapping を行なった結果、rs951192, rs3917318, rs7582198 の minor allele において additive model で、OR 値が>4、p<0.0009 を示し血管炎発症群に相関を示した。これらの結果から IgG-RD で血管炎発症を誘

発する遺伝的要因として *IL1R1* 遺伝子多型が関与していることが示唆された。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 24 件)

1. Wallace ZS, Khosroshahi A, Carruthers MD, (総員数 29 名、Kawa S 掲載 16 番目). An International, Multi-Specialty Validation Study of the IgG4-Related Disease Responder Index. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2018 Feb 18.
2. Kubota K, Kamisawa T, Hirano K, (総員数 27 名、Ito T 掲載 14 番目、Kawa S 掲載 24 番目). Clinical course of type 1 autoimmune pancreatitis patients without steroid treatment: a Japanese multicenter study of 97 patients. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2018;25:223-230.
3. Hamano H, Tanaka E, Ishizaka N, Kawa S. IgG4-related Disease - A Systemic Disease that Deserves Attention Regardless of One's Subspecialty. *Intern Med*. 2017 Dec 27.
4. Ozawa M, Fujinaga Y, Asano J, Nakamura A, Watanabe T, Ito T, Muraki T, Hamano H, Kawa S. Clinical features of IgG4-related periaortitis/periarteritis based on the analysis of 179 patients with IgG4-related disease: a case-control study. *Arthritis Res Ther*. 2017 Oct 4;19(1):223.
5. Kawa S, Skold M, Ramsden DB, Parker A, Harding SJ. Serum IgG4 Concentration in IgG4-Related Disease. *Clin Lab*. 2017;63:1323-1337.
6. Kubota K, Kamisawa T, Okazaki K, (総員数 14 名、Ito T 掲載 14 番目、Kawa S 掲載 4 番目). Low-dose maintenance steroid treatment could reduce the relapse rate in patients with type 1 autoimmune pancreatitis: a long-term Japanese multicenter analysis of 510 patients. *J Gastroenterol*. 2017;52:955-964.
7. Okazaki K, Chari ST, Frulloni L, Lerch MM, Kamisawa T, Kawa S, Kim MH, Lévy P, Masamune A, Webster G, Shimosegawa T. International consensus for the treatment of autoimmune pancreatitis. *Pancreatology*. 2017;17:1-6.
8. Ota M, Umemura T, Kawa S. Immunogenetics of IgG4-Related AIP. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2017;401:35-44.
9. Kawa S. The Immunobiology of Immunoglobulin G4 and Complement Activation Pathways in IgG4-Related Disease. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2017;401:61-73.
10. Masamune A, Nishimori I, Kikuta K, (総員数 29 名、Kawa S 掲載 27 番目); Research Committee of Intractable Pancreas Diseases in Japan. Randomised controlled trial of long-term maintenance corticosteroid therapy in patients with autoimmune pancreatitis. *Gut*. 2017;66:487-494.
11. Kawa S. Current Concepts and Diagnosis of IgG4-Related Pancreatitis (Type 1 AIP). *Semin Liver Dis*. 2016;36:257-73.
12. Kanai K, Maruyama M, Kameko F, (総員数 13 名、Kawa S 掲載 13 番目). Autoimmune Pancreatitis Can Transform Into Chronic Features Similar to Advanced Chronic Pancreatitis With Functional Insufficiency Following Severe Calcification. *Pancreas*. 2016;45(8):1189-95.
13. Oguchi T, Ota M, Ito T, Hamano H, Arakura N, Katsuyama Y, Meguro A, Kawa S. Correction: Investigation of Susceptibility Genes Triggering Lachrymal/Salivary Gland Lesion Complications in Japanese Patients with Type 1 Autoimmune Pancreatitis. *PLoS One*. 2016 Jan 5;11(1):e0146738.
14. Asano J, Watanabe T, Oguchi T, Kanai K, Maruyama M, Ito T, Muraki T, Hamano H,

- Arakura N, Matsumoto A, Kawa S. Association Between Immunoglobulin G4-related Disease and Malignancy within 12 Years after Diagnosis: An Analysis after Longterm Followup. J Rheumatol. 2015;42:2135-42.
15. Oguchi T, Ota M, Ito T, Hamano H, Arakura N, Katsuyama Y, Meguro A, Kawa S. Investigation of susceptibility genes triggering lachrymal/salivary gland lesion complications in Japanese patients with type 1 autoimmune pancreatitis. PLoS One. 2015 May 18;10:e0127078.
16. Maruyama M, Watanabe T, Kanai K, Oguchi T, Asano J, Ito T, Muraki T, Hamano H, Arakura N, Uehara T, Kawa S. Extracorporeal shock wave lithotripsy treatment of pancreatic stones complicated with advanced stage autoimmune pancreatitis. BMC Gastroenterol. 2015 Mar 10;15:28.
17. Khosroshahi A, Wallace ZS, Crowe JL, (総員数 42 名、Kawa S 掲載 13 番目). International consensus guidance statement on the management and treatment of IgG4-related disease. Arthritis Rheumatol. 2015;67: 1688-99.
- [学会発表] (計 8 件)
1. Shigeyuki Kawa. Recollection of IgG4 study at Shinshu University. The International Pancreas Research Forum 2017 (国際学会) Matsumoto, 2017
2. 中村晃、北野真希子、浅野順平、川茂幸 他 自己免疫性膵炎に対する経口ステロイド維持療法 3 年後の再燃予測因子について、第 48 回日本膵臓学会大会、京都、2017 年
3. 浅野純平、伊藤哲也、川茂幸、自己免疫性膵炎の長期予後、第 58 回日本消化器病学会大会、神戸、2016.11.4
4. Asano J, Ito T, Nakamura A, Oguchi T, Kawa S et al. Long-term outcome of autoimmune pancreatitis with low serum IgG4. IAP 2016, 2016 August 4th. Sendai, Japan

5. Kawa S. Prediction of long-term outcome for autoimmune pancreatitis. Sendai, Japan, Augst 4th. 2016,
6. 伊藤哲也、丸山真弘、浅野順平、川茂幸、他. 自己免疫性膵炎における膵石灰化の要因、第 46 回日本膵臓学会大会 2015 2015.9.19～2015.6.19 名古屋
7. 小口貴也、伊藤哲也、川茂幸. 膵外胆管病変を有する IgG4 関連硬化性胆肝炎の検討. 第 101 回日本消化器病学会総会 2015.4.25～2015.4.25 仙台
8. Kawa S, Maruyama M, Arakura N. Prognosis and long-term outcome of autoimmune pancreatitis. JDDW2015 (国際学会) 2015.10.8～2015.10.8 Tokyo
- [図書] (計 4 件)
1. Shigeyuki Kawa, The Pancreas. 3rd ed, Willey Blackwell, 2017, 1173p
2. Kawa S, IgG4-related kidney disease, Springer Japan, 2016, 311p
3. 川茂幸、川野充弘 IgG4 関連疾患、実践的臨床から病因へ 前田書店 2015 206p
4. 岡崎和一、川茂幸 最新 IgG4 関連疾患 診断と治療社 2015 178p

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

○取得状況 (計 0 件)

[その他]

ホームページ等 なし

6. 研究組織
- (1)研究代表者
川 茂幸 (Kawa Shigeyuki)
松本歯科大学・歯学部・特任教授
研究者番号：10177628
- (2)研究分担者
太田 正穂 (Ota Masao)
信州大学・医学部・特任教授
研究者番号：50115333
伊藤 哲也 (Ito Tetsuya)
信州大学・医学部・助教
研究者番号：50748605
亀子 文子 (Kameko Fumiko)
純真学園大学・検査学科・教授
研究者番号：60126670