

令和 3 年 6 月 11 日現在

機関番号：16401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K07921

研究課題名(和文) 自然免疫反応からみた1型自己免疫性膵炎の病態解明

研究課題名(英文) Pathophysiological analysis of type 1 autoimmune pancreatitis.

研究代表者

内田 一茂 (KAZUSHIGE, UCHIDA)

高知大学・教育研究部医療学系臨床医学部門・教授

研究者番号：40411516

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：自己免疫性膵炎(AIP)は、本邦より発信された疾患概念である。現在ではIgG4の関与する1型と好中球病変が主体の2型に分類されており、日本ではその多くは1型である。近年自然免疫反応が、様々な疾患に関与していることが報告されており、我々も1型AIPにおいては好塩基球、TLR7陽性M2マクロファージ、好中球の関与を報告してきた。今回我々は自然リンパ球の役割について検討した。1型AIPと慢性膵炎は異なった疾患として扱われているが、2型・3型自然リンパ球がいずれの病態でも増加していた。このことは原因に関係なくこれらの自然リンパ球が膵臓の慢性炎症の持続に深く関わっているものと考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

1型AIPは様々な膵外病変を呈することが知られていたが、現在ではそれらはIgG4関連疾患とされ1型自己免疫性膵炎はIgG4関連疾患の膵病変として捉えられている。1型AIP、IgG4関連疾患のいずれも日本から発信された疾患概念であり、いままでも日本から多くの研究成果が発表されてきた。このような歴史的背景から、引き続き日本からその病態生理を解明する研究成果が発信され続けることは重要であると考えられる。

研究成果の概要(英文)：Type 1 autoimmune pancreatitis is a chronic fibro-inflammatory disorder. We previously reported the involvement of M2 macrophages and basophils in autoimmune pancreatitis. It is reported that Group 2 innate lymphoid cells (ILC2s) and basophils play an important role in asthma. Thus, this study investigated the roles of innate lymphoid cells in autoimmune pancreatitis and chronic pancreatitis. We analyzed peripheral ILCs using flow cytometry. The proportions of ILC2s and ILC3s were significantly higher in the autoimmune pancreatitis and chronic pancreatitis groups than in the healthy controls group. The proportion of ILC1s did not differ among three groups. We clarified that elevated ILC2 and ILC3 counts may be involved in the development of chronic pancreatic inflammation in this study.

研究分野：膵臓病学

キーワード：自己免疫性膵炎 IgG4関連疾患 自然免疫 自然リンパ球

1. 研究開始当初の背景

自己免疫性膵炎 (AIP) は本邦より発信された新しい疾患概念であり、その後の研究により日本でもよく見られる IgG4 の関与する 1 型と日本ではほとんど見られない IgG4 の関与しない好中球病変が主体の 2 型に分類されている。私達はこの 1 型 AIP において膵臓を始めとする外分泌腺臓器に存在するラクトフェリン (LF)、炭酸脱水酵素 (carbonic anhydrase (CA))-II や PSTI に対する自己抗体が高率に存在することを報告した。さらにこれら蛋白が抗原となりうるかについて新生仔期に胸腺摘出した制御性 T 細胞 (Treg) 欠損マウスを用いて IgG4 関連疾患のモデル動物を作成した。病態生理については、本症患者での Treg は、胸腺由来の CD45RA⁺ の naïve-Treg の減少が発症に関わり、抹消で誘導される Treg が反応性に増加していることを見出した。この増加している Treg のうち ICOS⁺Treg が IL-10 を介して IgG4 産生に関与し ICOS⁻Treg は TGF- β を介して線維化に関与している可能性も報告した。また Treg と同様に制御機能を持つ制御性 B 細胞 (Breg) については、CD19⁺CD24^{high}CD27⁺Breg が減少することが発症に関与し CD19⁺CD24^{high}CD38^{high}Breg は反応性に増加していることを見出した。

一方自然免疫反応の関与については、1 型 AIP 膵組織に TLR7 陽性 M2 M ϕ が多数浸潤しており、線維化、Th2 反応に関与している可能性について報告した。この M ϕ は、通常組織には存在しない好塩基球が炎症局所において IL-4、IL-13 を産生することで炎症性単球から M2 M ϕ へ分化されることが知られていることから、1 型 AIP の膵組織における好塩基球について検討したところ 13 例中 10 例で好塩基球の浸潤が認められることを見出した。これらの浸潤した好塩基球は TLR2 もしくは TLR4 が陽性であり、膵切除を受けた患者末梢血中の好塩基球も膵組織と同じ TLR 刺激で活性化されることがわかった。さらに 1 型 AIP もしくはアトピー性皮膚炎患者末梢血中の好塩基球は TLR4 刺激で優位に活性化することを見出した。

喘息、アトピー性皮膚炎において慢性アレルギー炎症という概念が注目されている。活性化した好塩基球が炎症性単球を M2 M ϕ へと炎症局所で分化させ、さらにこの好塩基球は 2 型自然リンパ球 ILC2 により誘導されると考えられている。我々は 1 型 AIP おいても ILC2 から好塩基球を介して M2 M ϕ へと続く慢性アレルギー炎症が病態生理に重要な役割を果たしているものと推測した。

2. 研究の目的

1 型自己免疫性膵炎において、自然リンパ球の役割は全く解明されていない。そこで我々は自然リンパ球の解析を通じて 1 型 AIP の病態解明を行うことを目的とした。

3. 研究の方法

1 型自己免疫性膵炎 (n=28)、慢性膵炎 (n=10)、健常人 (n=30) の末梢血中の自然リンパ球 (ILC1 (lineage⁻ CD127⁺ CD161⁺ CD117⁻ (c-Kit⁻) CD336⁻ (NKp44⁻)), ILC2 (lineage⁻ CD127⁺ CD161⁺ c-Kit^{-/+} CRTH2⁺), ILC3 (lineage⁻ CD127⁺ CD161⁺ c-Kit^{-/+} NKp44⁺)) をフローサイトメトリーで測定した。

4. 研究成果

1 型 AIP (29.20% \pm 5.68%)、慢性膵炎 (29.54% \pm 7.066%)、健常人 (31.44% \pm 7.90%) の末梢血中のリンパ球数に差は認めなかったが、自然リンパ球の総数は、健常人 (0.137% \pm 0.087%) に比し 1 型 AIP (0.287% \pm 0.187%, $P < 0.01$) と慢性膵炎 0.487 \pm 0.111%, $P < 0.05$) で優位に高値であった。しかし 1 型 AIP と慢性膵炎には有意差は認めなかった。

2型自然リンパ球は、健常人(0.054% ± 0.039%)に比較して、1型AIP(0.140% ± 0.083%)と慢性膵炎(0.119% ± 0.055%)において有意に高値であった。一方、1型AIPと慢性膵炎での有意差は認めなかった。さらに3型自然リンパ球も健常人(0.055% ± 0.043%)に比較して、1型AIP(0.055% ± 0.043%)と慢性膵炎(0.051% ± 0.040%)において有意に高値であった。1型自然リンパ球は1型AIP(0.116% ± 0.125%)、慢性膵炎(0.078 ± 0.055%)、健常人(0.055 ± 0.066%)での有意差は認めなかった。

慢性アレルギー炎症の観点からは1型AIPにおいて2型自然リンパ球のみが増加していることが予想されたが、本研究結果からは、2型・3型自然リンパ球が1型AIP、慢性膵炎のいずれでも増加していた。慢性膵炎は、膵臓の内部に炎症細胞浸潤、線維化などの慢性変化が生じ、進行すると膵外分泌、内分泌機能の低下を伴う非可逆的病態である。一方、1型AIPは、何らかの免疫学的機序が関与して、ステロイド治療により病態や病理所見が改善し、可逆性であることから、現時点では慢性膵炎とは異なった疾患概念と定義されている。しかし最近の研究では1型AIPの10~20%は、非可逆的な経過をたどり通常の慢性膵炎に進行することが報告されている。膵臓は元来リンパ装置が存在しない臓器であることより、膵臓における炎症には自然免疫反応の関与が想定される。1型AIPと慢性膵炎は異なる病態とされているが、健常人に比し2型自然リンパ球および3型自然リンパ球がいずれも有意に高値であったことは、これらの自然リンパ球が原因に関係なく膵臓の慢性炎症の持続そして線維化に関与していると考えられた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計12件（うち査読付論文 11件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 7件）

1. 著者名 Manami Ikemune, Kazushige Uchida, Masato Yanagawa, Satoshi Tsukuda, Takashi Tomiyama, Toshihiro Tanaka, Yugo Ando, Tsukasa Ikeura, Takashi Yamaguchi, Toshiro Fukui, Akiyoshi Nishio, Kazuichi Okazaki	4. 巻 22
2. 論文標題 Possible Involvement of Innate Lymphoid Cells in the Development of Chronic Inflammatory Pancreatic Diseases	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Pancreas	6. 最初と最後の頁 1-10
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.36648/1590-8577.22.1.1-10	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Tsukuda S, Ikeura T, Ito T, Nakamaru K, Masuda M, Horii Y, Ikemune M, Yanagawa M, Tanaka T, Tomiyama T, Yamaguchi T, Ando Y, Uchida K, Fukui T, Nishio A, Terasawa R, Tanigawa N, Okazaki K	4. 巻 15
2. 論文標題 Clinical implications of elevated serum interleukin-6 in IgG4-related disease.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 PLoS One	6. 最初と最後の頁 e0227479
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0227479	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Miyoshi Hideaki, Kano Masataka, Kobayashi Sanshiro, Ito Takashi, Masuda Masataka, Mitsuyama Toshiyuki, Nakayama Shinji, Ikeura Tsukasa, Shimatani Masaaki, Uchida Kazushige, Takaoka Makoto, Okazaki Kazuichi	4. 巻 58
2. 論文標題 Diffuse Pancreatic Cancer Mimicking Autoimmune Pancreatitis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Internal Medicine	6. 最初と最後の頁 2523 ~ 2527
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2169/internalmedicine.2689-19	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Aoi Kazunori, Nishio Akiyoshi, Okazaki Takashi, Takeo Masahiro, Masuda Masataka, Fukui Toshiro, Uchida Kazushige, Okazaki Kazuichi	4. 巻 19
2. 論文標題 Inhibition of the dephosphorylation of eukaryotic initiation factor 2 ameliorates murine experimental pancreatitis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Pancreatology	6. 最初と最後の頁 548 ~ 556
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.pan.2019.04.005	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Ryota Hironori, Ishida Mitsuaki, Satoi Sohei, Yanagimoto Hiroaki, Yamamoto Tomohisa, Kosaka Hisashi, Hirooka Satoshi, Yamaki So, Kotsuka Masaya, Matsui Yoichi, Ikeura Tsukasa, Uchida Kazushige, Takaoka Makoto, Okazaki Kazuichi, Tsuta Koji	4. 巻 74
2. 論文標題 Clinicopathological and immunological features of follicular pancreatitis ? a distinct disease entity characterised by Th17 activation	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Histopathology	6. 最初と最後の頁 709 ~ 717
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/his.13802	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kubota Kensuke, Kamisawa Terumi, Hirano Kenji, Hirooka Yoshiki, Uchida Kazushige, et al.	4. 巻 25
2. 論文標題 Clinical course of type 1 autoimmune pancreatitis patients without steroid treatment: a Japanese multicenter study of 97 patients	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences	6. 最初と最後の頁 223 ~ 230
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jhbp.541	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Uchida Kazushige, Okazaki Kazuichi	4. 巻 53
2. 論文標題 Clinical and pathophysiological aspects of type 1 autoimmune pancreatitis	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Gastroenterology	6. 最初と最後の頁 475 ~ 483
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00535-018-1440-8	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Uchida Kazushige, Ynagawa Masato, Okazaki Kazuichi	4. 巻 53
2. 論文標題 Response to the Letter by Poddighe et al. regarding our manuscript "Basophils activated via TLR signaling may contribute to pathophysiology of type 1 autoimmune pancreatitis"	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Gastroenterology	6. 最初と最後の頁 793 ~ 794
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00535-018-1460-4	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Notohara Kenji, Kamisawa Terumi, Uchida Kazushige, et al.	4. 巻 53
2. 論文標題 Gastrointestinal manifestation of immunoglobulin G4-related disease: clarification through a multicenter survey	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Gastroenterology	6. 最初と最後の頁 845 ~ 853
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00535-017-1420-4	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Shirakashi Mirei, Yoshifuji Hajime, Kodama Yuzo, Chiba Tsutomu, Yamamoto Motohisa, Takahashi Hiroki, Uchida Kazushige, et al.	4. 巻 8
2. 論文標題 Factors in glucocorticoid regimens associated with treatment response and relapses of IgG4-related disease: a multicentre study	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 10262
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-018-28405-x	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Okazaki Kazuichi, Uchida Kazushige	4. 巻 113
2. 論文標題 Current Concept of Autoimmune Pancreatitis and IgG4-related Disease	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 American Journal of Gastroenterology	6. 最初と最後の頁 1412 ~ 1416
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41395-018-0184-7	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ito Tetsuya, Kawa Shigeyuki, Matsumoto Akihiro, Kubota Kensuke, Kamisawa Terumi, Okazaki Kazuichi, Hirano Kenji, Hirooka Yoshiki, Uchida Kazushige, et al.	4. 巻 48
2. 論文標題 Risk Factors for Pancreatic Stone Formation in Type 1 Autoimmune Pancreatitis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Pancreas	6. 最初と最後の頁 49 ~ 54
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/MPA.0000000000001210	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計10件（うち招待講演 2件 / うち国際学会 2件）

1. 発表者名 伊藤崇志, 内田 一茂, 岡崎和一
2. 発表標題 当院における 1 型自己免疫膵炎に対する診断・治療・長期予後の検討
3. 学会等名 第50回日本膵臓学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 内田 一茂
2. 発表標題 IgG4関連肝胆膵疾患の診断と治療
3. 学会等名 第60回日本消化器病学会近畿支部教育講演会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 内田 一茂
2. 発表標題 IgG4関連消化器疾患の現状と課題
3. 学会等名 第73回東北支部生涯教育講演会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Uchida K, Yanagawa M, Ikeura T, Tanaka T, Tomiyama T, Yamaguchi T, Ando Y, Fukui T, Nishio A, Satoi S, Okazaki K
2. 発表標題 The role of basophils in the pathogenesis of type 1 autoimmune pancreatitis
3. 学会等名 oint Meeting of the Asian-Oceanic Pancreatic Association, the Korean Pancreatobiliary Association, and Korean Pancreas Surgery Club 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yanagawa M, Uchida K, Okazaki K
2. 発表標題 Involment of Basophils in Patients with Type 1 Autoimmune Pancreatitis
3. 学会等名 49th Annual Meeting of American Pancreatic Association (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 内田一茂, 柳川雅人, 岡崎和一
2. 発表標題 1型自己免疫性膵炎における自然免疫の関与
3. 学会等名 第104回日本消化器病学会総会シンポジウム
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 柳川雅人, 内田一茂, 岡崎和一
2. 発表標題 1型免疫性膵炎 (AIP) の病態生理における自然免疫の反応の役割
3. 学会等名 第49回日本膵臓学会大会シンポジウム
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 1型自己免疫性膵炎を含むIgG4関連疾患における血清Interleukin-6値とその臨床像の検討
2. 発表標題 内田 一茂、津久田 諭、池浦 司、柳川 雅人、堀 雄一、中丸 洸、伊藤 嵩志、田中 敏宏、富山 尚、安藤 祐悟、山口 隆志、福井 寿朗、西尾 彰功、岡崎 和一
3. 学会等名 第55回日本消化器免疫学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 内田一茂、柳川雅人、池宗真美、津久田諭、田中敏広、富山 尚 山口隆志、安藤祐吾、池浦 司、福井寿朗、西尾彰功、岡崎和一
2. 発表標題 1 型自己免疫性膵炎における好塩基球・M2マクロファージの関与
3. 学会等名 第46回日本臨床免疫学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 池浦 司、高岡 亮、内田 一茂、島谷 昌明、三好 秀明、光山 俊行、加藤 孝太、堀 雄一、岡崎 和一
2. 発表標題 1 型自己免疫性膵炎と慢性膵炎の臨床的・組織学的相違点
3. 学会等名 第35回日本胆膵生理機能研究会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 日本膵臓学会 教育委員会	4. 発行年 2020年
2. 出版社 診断と治療社	5. 総ページ数 288
3. 書名 膵臓病診療ガイドブック	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関