

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 3 年 6 月 8 日現在

機関番号：94313

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K07958

研究課題名(和文)自己免疫性膵炎の新規自己抗体の病態形成における役割と臨床的意義の解明

研究課題名(英文) Autoantibodies in patients with autoimmune pancreatitis: its pathophysiological roles and clinical significance

研究代表者

千葉 勉 (Chiba, Tsutomu)

株式会社関西メディカルネット(関西電力医学研究所)・関西電力医学研究所・学術顧問

研究者番号：30188487

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)の抗ラミニン511抗体の臨床的意義を検討した。抗体陽性では陰性に比し病変が膵全体に及び、がんやアレルギーの合併が少なかった。本抗体陰性例中に $\alpha 6 \beta 1$ インテグリン抗体陽性例が存在し、がん、アレルギー合併はこの群に多かった。またAIPの半数に硬化性胆管炎を合併していたが、半数で抗ラミニン511抗体陽性であった。II型AIPで本抗体陽性例があり、I型と考えられた。逆に両抗体陰性例で潰瘍性大腸炎合併例はII型AIPと考えられた。抗ラミニン511抗体陽性例のIgGをマウスに投与したところ膵病変のみならず胆管病変も観察されたが、涙腺、唾液腺、腎臓などには異常は認めなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

抗ラミニン511抗体を測定することによって、AIPの診断のみならず、原発性硬化性胆管炎とIgG4関連胆管炎を鑑別が可能となる。またI型、II型AIPの鑑別も容易になり、治療法の選択に役立つと思われた。一方、患者の抗体投与により病変が形成されることは、AIPの発症に自己抗体が関与することを示しており、このことは、今後の治療法開発に役立つと期待される。

研究成果の概要(英文)：We examined significance of anti-laminin 511 antibody in patients with autoimmune pancreatitis (AIP). In AIP patients with anti-laminin antibody, pancreas damage was more broad as compared to those without the antibody, and association of cancer and allergy was less prominent than in those without the antibody. A number of AIP patients without anti-laminin antibody had anti-integrin  $\alpha 6 \beta 1$  antibody, and these were frequently associated with cancer or allergy. Nearly half of AIP patients had IgG4-related cholangitis, a half of which were positive for anti-laminin antibody. Some patients with type II AIP had anti-laminin antibody, and these patients were considered type I AIP. In contrast, some AIP patients with positive for neither antibody had UC. These patients were considered type II AIP. Administration of IgG from AIP patients induced not only pancreatic but also biliary lesion in neonatal mice, but no pathology was found in lacrimal gland, salivary gland and in the kidney.

研究分野：消化器内科学

キーワード：自己免疫性膵炎 抗ラミニン511抗体 自己抗体

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

自己免疫性膵炎 (I 型 AIP; 以下 AIP) は、わが国から提唱された疾患で、血中 IgG4 の高値と IgG4 陽性細胞の膵組織への浸潤を特徴としている。本疾患は近年ミクリッツ病なども包括する全身疾患と考えられるようになり、国際的にも「IgG4 関連疾患」と命名され、また 2014 年には厚労省の指定難病にも指定された。本疾患は自己免疫性疾患と考えられてきたが、申請者らは最近、マウスに患者血清を投与することによって、AIP 患者の血清中に病原性を持つ自己抗体が存在することを見出し、さらにその対応自己抗原が膵腺房と間質を結合させているラミニン 511 であることを世界で初めて明らかにした。本自己抗体の特異性は極めて高かったが、その陽性率は約 50%であった。興味深いことに予備研究において、本自己抗体の陽性例、陰性例では臨床像が異なっており、病因・病態が異なる可能性が示唆された。

### 2. 研究の目的

AIP の新規自己抗体 (抗ラミニン 511 抗体) の病態形成における役割と、その臨床的意義を明らかにすることを目的とする。

### 3. 研究の方法

#### (1) 抗ラミニン 511 抗体の有無による AIP 患者の臨床像の比較・解析

多数の症例で、本抗体陽性、陰性に分けて臨床像を詳細に検討する[1. 臨床像: 癌の合併、アレルギー疾患の有無、家族歴、年齢、性、臓器病変の有無 (胆管炎、膵腺唾液腺炎、腎障害など) 等、2. 血液検査: 各種 Ig、捕体、炎症反応、3. CT 画像: 部位、病変の質 (結節性、瀰漫性) 大きさ、繊維化の程度など]。本検討を通じて、AIP に異なるサブタイプが存在する可能性が追求できる。また同時にサブタイプ (抗体陽性例 vs 陰性例) における病因・病態の差異も検討できる。

#### (2) AIP 患者免疫グロブリン (Ig) による組織障害性の確認

これまでの申請者らの研究で、AIP 患者 IgG 投与によってマウスに膵病変 (腺房と間質の解離、リンパ球浸潤、繊維化) が形成されることが明らかとなっている。そこで本研究では、各 Ig (IgM, IgG1-4, IgA, IgE) に分けて新生児マウスに投与し、それぞれの病原性を確認した。その際、膵臓のみならず IgG4 関連疾患に見られる各種臓器 (胆管、膵腺唾液腺、腎臓など) の変化についても検討する。

### 4. 研究成果

#### (1) 抗ラミニン 511 抗体の有無による AIP 患者の臨床像の比較・解析

抗体陽性例では陰性例に比し病変が膵全体に及ぶ傾向にあった。また抗体陽性例は、がんやアレルギーの合併が有意に少なかった。一方、本抗体陰性例中に抗  $\alpha 6 \beta 1$  インテグリン抗体陽性例が存在したが、がん、アレルギー合併はこの群に特に多かった。また AIP 患者の約半数に硬化性胆管炎を合併していたが、そのうちの半数で抗ラミニン 511 抗体が陽性であった。一方、II 型 AIP 症例の中に本抗ラミニン 511 抗体陽性例が存在していたが、検討の結果これらは I 型 AIP と考えられた。逆抗ラミニン 511 抗体、抗  $\alpha 6 \beta 1$  インテグリン抗体ともに陰性の症例に潰瘍性大腸炎合併例が存在したが、これらは II 型 AIP と考えられた。

#### (2) AIP 患者免疫グロブリン (Ig) による組織障害性の確認

抗ラミニン 511 抗体陽性例の IgG をマウスに投与したところ膵病変のみならず胆管病変も観

察された。しかしながら涙腺、唾液腺、腎臓などには異常は認めなかった。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Shiokawa M, Chiba T, et al.	4. 巻 10
2. 論文標題 Laminin 511 is a target antigen in autoimmune pancreatitis	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Sci Transl Med	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） 10.1126/scitranslmed.aag0997	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 Kato Y, Chiba T, et al.	4. 巻 68
2. 論文標題 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	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Gut	6. 最初と最後の頁 1-3
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1136/gutjnl-2018-317934	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 -

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔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
---------	---------