

令和 5 年 4 月 14 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20K08770

研究課題名(和文) IgG4関連疾患の病態解明と個別化医療を目指した新規治療法の開発

研究課題名(英文) Development of new treatments for IgG4-related disease aimed at precision medicine

研究代表者

山本 元久 (Yamamoto, Motohisa)

東京大学・医科学研究所・准教授

研究者番号：80404599

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は、個別化医療を目指したIgG4関連疾患の病態解明を目的に遂行した。顎下腺炎組織のRNA-Seq解析では、B細胞受容体や特定のサイトカインシグナルが病態の中心となることが判明した。エクソソーム解析では、血清miR-125a-3p、miR-125b-1-3p濃度が有意に上昇し、6つの遺伝子を標的としていることが明らかになった。今後の新規治療法の開発に新たな示唆を与えるものであると考えられる。またレジストリデータとAIを活用して、精度の極めて良好な非侵襲的な診断法の開発に成功した。今後、標的遺伝子、マイクロRNAを含めたデータベースを構築し、AIにより個別化医療の推進につながると示唆される。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は、個別化医療を目指したIgG4関連疾患の病態解明を目的に遂行した。顎下腺炎組織のRNA-Seq解析では、B細胞受容体や特定のサイトカインシグナルが病態の中心となることが判明した。エクソソーム解析では、血清miR-125a-3p、miR-125b-1-3p濃度が有意に上昇し、6つの遺伝子を標的としていることが明らかになった。今後の新規治療法の開発に新たな示唆を与えるものであると考えられる。またレジストリデータとAIを活用して、精度の極めて良好な非侵襲的な診断法の開発に成功した。今後、標的遺伝子、マイクロRNAを含めたデータベースを構築し、AIにより個別化医療の推進につながると示唆される。

研究成果の概要(英文)：This study was carried out to elucidate the pathogenesis of IgG4-related disease for the purpose of personalized medicine. RNA-Seq analysis of sialoadenitis revealed that B-cell receptors and specific cytokine signaling are at the core of the pathogenesis. Exosome analysis revealed that serum miR-125a-3p and miR-125b-1-3p concentrations were significantly elevated and six genes were targeted. This finding may provide new insights for the future development of novel therapies. In addition, by utilizing registry data and artificial intelligence, a non-invasive diagnostic method with extremely good accuracy was successfully developed. It is suggested that in the future, a database including targeted genes and microRNAs will be constructed and artificial intelligence will lead to the promotion of personalized medicine.

研究分野：膠原病・リウマチ内科学、臨床免疫学

キーワード：IgG4関連疾患 機械学習 RNA-Seq マイクロバイーム HLA 治療反応性

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

(1) IgG4 関連疾患は、今世紀に入り、わが国で疾患概念が形成された新しい疾患概念である。高 IgG4 血症と腫大した罹患臓器への著明な IgG4 陽性形質細胞浸潤と線維化を特徴とする、全身性、慢性炎症性疾患である。多彩な免疫異常を伴うことも特徴の一つである。しかし罹患臓器が頭頸部に留まる限局型から、さまざまな臓器に炎症が波及する全身型まで、臨床病型は多彩である。

(2) 治療はステロイドが有効であるが、その減量とともに再燃しやすく、多くの症例では長期に亘る維持療法が必要であることが明らかになっている。このため、現在のステロイドを主体とした画一的な治療法で良いのか、疑問が残る。

2. 研究の目的

IgG4 関連疾患症例の臨床及びさまざまなデータを対象に、人工知能を活用して、診断、治療反応性 / 予後予測に基づく個別化医療の基盤を築くことを目的とする。

3. 研究の方法

(1) 機械学習を活用した IgG4 関連疾患の診断アルゴリズムの確立

IgG4 関連疾患 602 名と鑑別が必要な非 IgG4 関連疾患 204 名を対象とした。対象者の 10% を検証用サンプルとして無作為に除外した。残りの症例のうち、80% をトレーニングサンプルとして、残りの 20% をテストサンプルとして使用した。最後に、検証サンプルに対してバリデーションを実施した。解析は、決定木とランダムフォレスト法にて実施した。さらに、血清 IgG4 濃度が既知である条件とない条件での比較も行った。精度は、受信者動作特性曲線下面積 (AUROC) にて評価した。

(2) HLA 解析

当院を受診した IgG4-RD 患者 18 名を研究対象とした。末梢血を採取し、HLA 遺伝子型を決定し、グルココルチコイド治療への反応 (最終観察時の維持量、寛解導入療法後に血清 IgG4 値が最も低くなった時のグルココルチコイド量、再発の発生) を後方視的に検討した。

(3) RNA-Seq 解析

IgG4 関連唾液腺炎 7 例、非 IgG4RD 症例 (対照群) 3 例の顎下腺組織から RNA を抽出し、シーケンサー-DNBSEQ-G400 (MGI 社) を使用し、シーケンシングを実施した。その出力されたデータを各サンプル・遺伝子ごとに TPM (全転写産物 100 万個あたり転写産物のカウント数) を求めた。

(4) エクソソーム解析

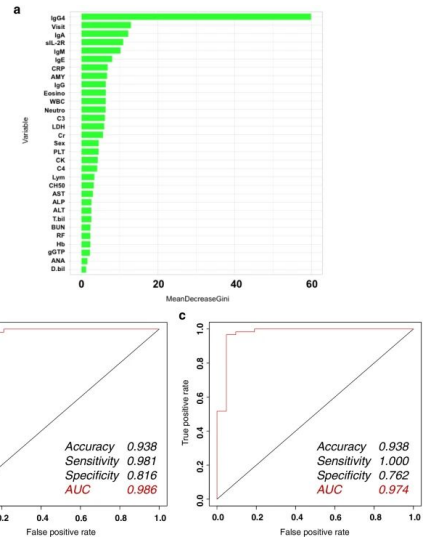
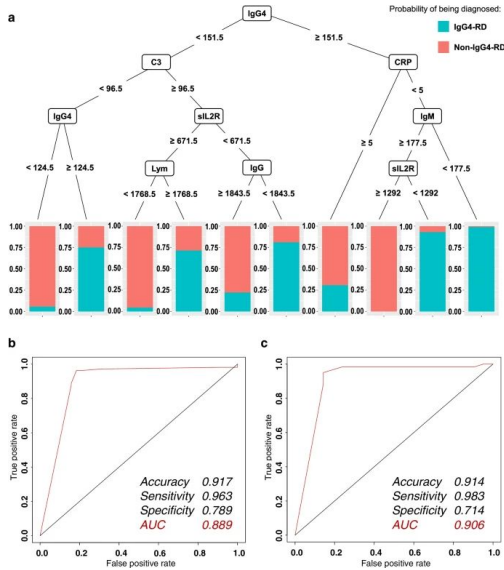
IgG4 関連唾液腺・唾液腺炎 9 例、原発性シェーグレン症候群 3 例、健常コントロール 3 名の血清中の microRNA を Human miRNA Oligo chip を用いて解析し、IgG4-DS で有意な発現を呈した microRNA を抽出、それらの標的遺伝子を miR データベース miRTarBase から絞り、標的遺伝子の発現を IgG4-DS の実際の顎下腺組織で評価した。

4. 研究成果

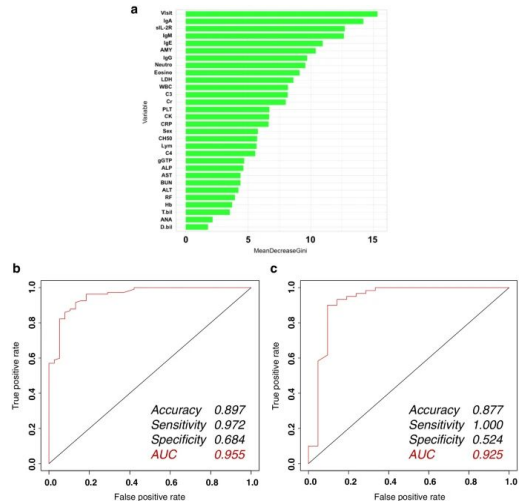
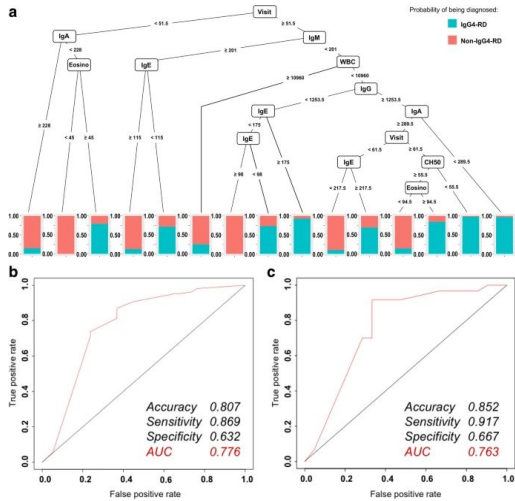
(1) 機械学習を活用した IgG4 関連疾患の診断アルゴリズムの確立

IgG4 関連疾患の診断において、血清 IgG4 濃度を解析に含めた場合の決定木とランダムフォレスト法の AUROC 値は、それぞれ 0.906 と 0.974 であった。血清 IgG4 値を除外した場合、ランダムフォレスト法による解析の AUROC 曲線値は 0.925 であった。血清 IgG4 データの有無にかかわらず、基本的な患者特性および血液検査所見のみで、IgG4 関連疾患と非 IgG4 関連疾患の鑑別は十分であった。

血清 IgG4 値が既知の場合



血清 IgG4 値が未知の場合



(2) HLA 解析

DQB1*12:01 は、プレドニゾン維持量 7mg/日未満と関連していた。血清 IgG4 濃度が最低値でのプレドニゾン用量が 10mg 以上の患者は、B*40:01 および DRB1-GB-7-Valine (G ドメインの 7 番目のアミノ酸残基がバリンに置換: *04:01、*04:03、*04:05、*04:06、*04:10) 保有者で有意に高頻度に見られた。再発は DRB1-G7-Val 保有者に多い傾向を認めた。

(3) RNA-Seq 解析

対照群と比較し、上方制御されていたのは 3,321 遺伝子、下方制御されていたのは 1,485 遺伝子認められた。発現変動遺伝子のパスウェイ解析を実施した結果、B 細胞受容体 (BCR) やサイトカインに関連するシグナルが抽出された。

(4) エクソソーム解析

miR-125a-3p、miR-125b-1-3p の発現亢進は IgG4 関連涙腺・唾液腺炎の特徴であった。標的遺伝子候補として、6 つの遺伝子 (GPC4、FOXC1、PTPN3、HCAR1、MFSD11、TACSTD2) が顎下腺組織で発現が低下していた。

レジストリデータと AI を活用して、精度の極めて良好な非侵襲的な診断法の開発に成功した。今後、標的遺伝子、マイクロ RNA を含めたデータベースを構築し、AI により個別化医療の推進につながると示唆される。現在のメディカル・アンメットニーズでもある組織診断を使用しない非侵襲的な診断法に切り替え、再解析を実施した結果、精度の極めて良好なアルゴリズムの開発に成功した。HLA 遺伝子型の検討においても、DRB1-GB-7-Val 保有者で治療反応性が不良であったことから、個別化医療につながる結果と考えられる。

また同時に、個別化医療を目指した IgG4 関連疾患の病態解明を目的に遂行した。顎下腺炎組織の RNA-Seq 解析では、B 細胞受容体や特定のサイトカインシグナルが病態の中心となることが判明した。エクソソーム解析では、血清 miR-125a-3p、miR-125b-1-3p 濃度が有意に上昇し、6 つの遺伝子を標的としていることが明らかになった。今後の新規治療法の開発に新たな示唆を与えるものであると考えられる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 4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 Yamamoto M, Nojima M, Kamekura R, et al.	4. 巻 24
2. 論文標題 The differential diagnosis of IgG4-related disease based on machine learning	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Arthritis Res Ther	6. 最初と最後の頁 71
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s13075-022-02752-7	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 Sumitomo K, Uchida K, Ikeura T, Hirano K, Yamamoto M, et al.	4. 巻 -
2. 論文標題 Nationwide Epidemiological survey of IgG4-related disease with malignancy in Japan	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 J Gastroenterol Hepatol	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/jgh.15809.	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 Yamamoto M, Yoshikawa N, Tanaka H.	4. 巻 81
2. 論文標題 Efficacy of dupilumab reveals therapeutic target for IgG4-related disease- simultaneous control of inflammation and fibrosis.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Ann Rheum Dis	6. 最初と最後の頁 e50
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1136/annrheumdis-2020-217076.	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 山本元久	4. 巻 277
2. 論文標題 IgG4関連疾患 病態解明と新規治療法の開発に向けて	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 医学のあゆみ	6. 最初と最後の頁 760-765
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	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 山本元久, 上原昌晃	4. 巻 66
2. 論文標題 IgG4関連疾患における神経病変	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 リウマチ科	6. 最初と最後の頁 621-629
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 Yamamoto Motohisa	4. 巻 Feb 14
2. 論文標題 B cell targeted therapy for immunoglobulin G4-related disease	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Immunological Medicine	6. 最初と最後の頁 1~7
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/25785826.2021.1886630	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 Yabe Hayato, Kamekura Ryuta, Yamamoto Motohisa, Murayama Kosuke, Kamiya Shiori, Ikegami Ippei, Shigehara Katsunori, Takaki Hiromi, Chiba Hirofumi, Takahashi Hiroki, Takano Kenichi, Takahashi Hiroki, Ichimiya Shingo	4. 巻 31
2. 論文標題 Cytotoxic Tph-like cells are involved in persistent tissue damage in IgG4-related disease	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Modern Rheumatology	6. 最初と最後の頁 249 ~ 260
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/14397595.2020.1719576	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5件(うち招待講演 3件/うち国際学会 2件)

1. 発表者名 山本元久, 上原昌弘, 山崎広貴, 吉川賢忠, 水島伊知郎, 庄田宏文, 吉藤元, 川野充弘, 高橋裕樹, 藤尾圭志, 田中廣壽.
2. 発表標題 機械学習に基づくIgG4関連疾患の診断支援の試み
3. 学会等名 第65回日本リウマチ学会総会・学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Yamamoto M
2. 発表標題 Topics on advanced clinical practice for IgG4-related dacryoadenitis and sialadenitis and autoimmune pancreatitis.
3. 学会等名 23rd Asia-Pacific League of Associations for Rheumatology Congress (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Yamamoto M
2. 発表標題 Clinical practice for Mikulicz ' s disease and topics in recent years.
3. 学会等名 The 4th International Symposium on IgG4-related disease (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 山本元久
2. 発表標題 機械学習に基づくIgG4関連疾患の診断支援の試み
3. 学会等名 2021年度 AI技術が切り拓く新たなリウマチ学に向けた教育シンポジウム (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 山本元久, 松原絵里佳, 上原昌弘, 山崎広貴, 吉川賢忠, 青地翠己, 鈴木知佐子, 水島伊知郎, 川野充弘, 高橋裕樹, 田中廣壽.
2. 発表標題 機械学習に基づくIgG4関連疾患の他臓器病変予測診断支援の試み.
3. 学会等名 第64回日本リウマチ学会総会・学術集会
4. 発表年 2020年

〔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
---------	---------