

令和 4 年 5 月 26 日現在

機関番号：14501

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19H03698

研究課題名(和文) 指定難病「IgG4関連疾患」の自己抗原同定による病態解明と新しい診療体系の確立

研究課題名(英文) Elucidation of pathophysiology and establishment of new diagnostic system for IgG4-related disease by autoantigen identification

研究代表者

児玉 裕三 (Kodama, Yuzo)

神戸大学・医学研究科・教授

研究者番号：80378687

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,500,000円

研究成果の概要(和文)：申請者らは原因不明であったIgG4関連疾患の一つである自己免疫性膵炎の自己抗原ラミニン511を同定した。本研究では、IgG4関連疾患の他の臓器における自己抗原を探索し、同疾患の病態解明と診断法の確立を目指した。その結果、新規自己抗原候補としてラミニン511と結合するインテグリンファミリー分子を同定し、マウスモデルによる検証を行なった。また、これらの自己抗原に対する自己抗体測定キットのプロトタイプを作成した。これらの自己抗体は、細胞接着を阻害することにより病態へ寄与する病因自己抗体と考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

IgG4関連疾患は未だ原因不明であり我が国の難病に指定されている。申請者らは以前、IgG4関連疾患の膵病変である自己免疫性膵炎の自己抗原としてラミニン511を発見した。本研究では、新たな自己抗原としてラミニン511と結合するインテグリンファミリー分子が示唆された。これらに対する自己抗体の測定は本疾患の診断に有用と考えられ、測定キットのプロトタイプを作成した。また、これらの自己抗体は病態形成に寄与している可能性があり、これらを標的とする治療開発を進めている。

研究成果の概要(英文)：We recently identified laminin 511 as an autoantigen of autoimmune pancreatitis, one of the IgG4-related diseases. In this study, we aimed to search for autoantigens in other involved organs and elucidate the pathophysiology of IgG4-related disease. As a result, we identified an integrin family molecule that binds to laminin 511 as a novel autoantigen candidate, and assessed its pathogenicity using a mouse model. We also developed a prototypes of autoantibody measurement kits for these autoantigens. These autoantibodies were thought to be pathogenic autoantibodies that contribute to development of IgG4-related disease by inhibiting cell adhesion.

研究分野：消化器内科学

キーワード：IgG4関連疾患 自己免疫性膵炎 自己抗原 自己抗体

## 1. 研究開始当初の背景

### (1) IgG4 関連疾患について

IgG4 関連疾患は、血清 IgG4 高値に加え、IgG4 陽性の形質細胞浸潤による全身臓器の腫大と線維化を同時性・異時性にきたす、我が国で確立された新しい疾患概念である。IgG4 関連疾患における多臓器病変は、以前はそれぞれの領域で観察されていたが、2001 年に我が国で自己免疫性膵炎における血清 IgG4 高値が発見され、これらが一連の全身性疾患であることが明らかとなった。その後、2011 年に IgG4 関連疾患包括診断基準、2015 年に診断・治療に関する国際コンセンサスが策定され、その疾患概念が全世界に広く受け入れられると共に罹患患者数も世界的に増加している。

### (2) IgG4 関連疾患の自己抗原・自己抗体について

IgG4 関連疾患は、高 IgG/IgG4 値やステロイドへの反応性より自己免疫の関与が疑われてきたが、その病因は未だ不明であった。また特異的な診断法・治療法がなく、2014 年に我が国の指定難病に指定された。2018 年、申請者らは IgG4 関連疾患の膵病変である自己免疫性膵炎において、その病因自己抗原がラミニン 511 であることを世界に先駆けて発見した (*Sci Transl Med.* 2018;10:453) しかし、IgG4 関連疾患における各臓器病変の自己抗原の同定が課題となっていた。

## 2. 研究の目的

本研究は、申請者らによる IgG4 関連疾患の膵病変、自己免疫性膵炎の自己抗原・自己抗体の発見を基盤とし、1)各臓器病変の新規自己抗原の同定による全身性疾患としての IgG4 関連疾患の病態解明、2)自己抗体測定による IgG4 関連疾患の新規診断法の確立、3)自己抗原の同定による病因に基づいた新規治療法の開発を目的とするものである。

## 3. 研究の方法

本研究では、申請者による自己免疫性膵炎の自己抗原同定の経験をベースとし、患者血清、組織、あるいは *in vitro* の実験系や、マウスモデルを用いた *in vivo* の実験系により、以下の検討を目指した。

### (1) IgG4 関連疾患の各臓器病変における新規自己抗原の同定

IgG4 関連疾患各臓器病変において、これらのラミニンアイソフォームが自己抗原となっている可能性について検討する。

### (2) マウスモデルを用いた IgG4 関連疾患の病態解明

上記で得られた自己抗原候補蛋白質を用い、各臓器病変のマウスモデルを作成することにより、全身性疾患としての IgG4 関連疾患の病態解明を目指す。

### (3) 抗ラミニン 511 自己抗体測定法の確立

申請者らが同定した自己抗原・自己抗体を基に、汎用性のある新規診断法を開発することにより、病態に基づいた新たな診断基準の Gold standard の確立を目指す。

### (4) 自己抗原の同定による病因に基づいた新規治療法の開発

病因となる自己抗原、および自己抗体の発見を基盤とし、自己抗体の産生を標的とした治療法、あるいは自己抗体自体を標的にした治療法など、より特異的で副作用の少ない新規治療法の開発について検討する。

#### 4. 研究成果

##### (1) IgG4 関連疾患の各臓器病変における新規自己抗原の同定

これまでに神戸大学消化器内科および関係の施設より、166 例の IgG4 関連疾患を集積している。このうち検討し得た 60 例の自己免疫性膵炎において、抗ラミニン 511 自己抗体を 32 例に認めた。一方、抗ラミニン 511 自己抗体陰性の症例の中で、5 例においてラミニン 511 と結合するインテグリンファミリー分子に対する自己抗体を同定した。このことは、同疾患がラミニン/インテグリンを介した細胞接着を標的とした自己抗体により発症することを示唆するものかもしれない(右表)

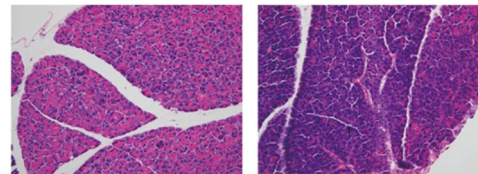
抗ラミニン511 自己抗体	+	-	-
抗インテグリン 自己抗体	-	-	+
症例数 (%)	32 (53.3)	23 (38.3)	5 (8.3)

また一部自己免疫性膵炎は、潰瘍性大腸炎を合併することが知られている。このことに着目し潰瘍性大腸炎患者の血清を用い、インテグリンファミリー分子に対する自己抗体のスクリーニングを行った。その結果、92%においてインテグリン V 6 に対する自己抗体を有することを発見した。

##### (2) マウスモデルを用いた IgG4 関連疾患の病態解明

我々は自己免疫性膵炎の自己抗原ラミニン 511 の同定過程において、同タンパク質をマウスへ免疫しマウスにおける抗ラミニン 511 抗体の産生、および膵炎の発症を確認することにより、病因自己抗原であることを証明した。本研究でも同様に、上記で同定されたインテグリンファミリー分子のリコンビナントタンパク質をアジュバントと共にマウスへ免疫を行った。その結果、インテグリンファミリー分子を免疫したマウスでは軽度ながら膵炎が誘導された。このことは、同インテグリンファミリー分子が病因自己抗原である可能性を示すものであり、上記に示した同疾患がラミニン/インテグリンを介した細胞接着を標的とした自己抗体により発症する可能性を裏付けるものと考えられた。

インテグリンファミリー分子の  
マウスへの免疫



卵白アルブミン  
免疫マウス

インテグリン  
免疫マウス

##### (3) 抗ラミニン 511 自己抗体測定法の確立

本研究において集積した IgG4 関連疾患の血清を用い、自己免疫性膵炎を伴わない IgG4 関連疾患症例における抗ラミニン 511 自己抗体の有無について検討を行った。その結果、これまでの IgG4 関連涙腺・唾液腺炎症例の血清を用いた検討では、同自己抗体を認めていない。一方、自己免疫性膵炎を伴う症例では、上記のように約 50%の感度を示し、当初の検討と同様の結果が得られた。これらの結果を基に、汎用性のあるラミニン 511 自己抗体測定キットの開発を進めているが、これまでの検討において一部の健常人においてもラミニン 511 自己抗体が陽性になる例が散見されており、測定系において非特異的な反応と考えている。現在、この問題点に対応し特異性の高い診断キットの開発を目指している。

##### (4) 自己抗原の同定による病因に基づいた新規治療法の開発

自己免疫性膵炎を含む IgG4 関連疾患の治療は、現在もステロイド治療が中心であり、長期投与による副作用が大きな問題となっている。抗ヒト CD20 モノクローナルやその他の免疫調整剤なども提案されているが、いずれも非特異的な治療のみであった。本研究では上記に示したように、自己免疫性膵炎では膵上皮細胞と間質との接着において機能するラミニン/インテグリンファミリー分子を標的とする自己抗体が病因と考えられた。現在、同自己抗体を標的とした、より特異的で副作用の少ない新規治療法の開発について検討中である。

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 0件）

1. 著者名 Masaki Y, Nakase H, Tsuji Y, Nojima M, Shimizu K, Mizuno N, Ikeura T, Uchida K, Ido A, Kodama Y, Seno H, Okazaki K, Nakamura S, Masamune A.	4. 巻 56
2. 論文標題 The clinical efficacy of azathioprine as maintenance treatment for autoimmune pancreatitis: a systematic review and meta-analysis.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Gastroenterol.	6. 最初と最後の頁 869-880
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s00535-021-01817-9.	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 Yokode M, Shiokawa M, Kodama Y.	4. 巻 11
2. 論文標題 Review of Diagnostic Biomarkers in Autoimmune Pancreatitis: Where Are We Now?	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Diagnostics	6. 最初と最後の頁 770
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/diagnostics11050770	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3件（うち招待講演 0件／うち国際学会 0件）

1. 発表者名 権田 真知、増田充弘、児玉裕三
2. 発表標題 当院における自己免疫性膵炎の長期予後と悪性腫瘍の発症および再燃リスク因子の検討
3. 学会等名 第52回日本膵臓学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 春山忠佑、小林隆、田中雄志、原田宜幸、三木美香、猪股典子、植村久尋、孝橋信哉、長尾佳映、阿部晶平、権田真知、増田重人、芦名茂人、辻前正弘、山川 康平、山田 恭孝、酒井新、増田 充弘、児玉 裕三
2. 発表標題 膵頭部限局型自己免疫性膵炎の経過中に膵頭部に肺癌転移を来した一例
3. 学会等名 第115回日本消化器病学会近畿支部例会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Takashi Kobayashi, Masanori Gonda, Yuzo Kodama
2. 発表標題 A case of pancreatic cancer concomitant with IgG4-related disease in the pancreas and the stomach
3. 学会等名 The 4th International symposium on IgG4-related diseases
4. 発表年 2021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
研究分担者	塩川 雅広  (Shiokawa Masahiro)  (50737880)	京都大学・医学研究科・特定病院助教   (14301)	
研究分担者	増田 充弘  (Masuda Atsuhiro)  (60512530)	神戸大学・医学研究科・助教   (14501)	
研究分担者	妹尾 浩  (Seno Hiroshi)  (90335266)	京都大学・医学研究科・教授   (14301)	

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
---------	---------