

平成 28 年 6 月 21 日現在

機関番号：13901

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2014～2015

課題番号：26893106

研究課題名(和文) IgG4関連下垂体炎の自己抗原・自己抗体の解明に関する研究

研究課題名(英文) Research for autoantigens and autoantibodies in IgG4-related hypophysitis

研究代表者

岩間 信太郎 (Iwama, Shintaro)

名古屋大学・総合保健体育科学センター・講師

研究者番号：00733536

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,300,000円

研究成果の概要(和文)：本研究において、下垂体に対する自己免疫反応を評価する指標の抗下垂体抗体評価法を検討した。その結果、抗下垂体抗体の評価法はラット下垂体よりもヒト下垂体の方が有用であることが示された。また、IgG4関連下垂体炎患者血清中に下垂体特異的な自己抗体が存在することが明らかとなった。その標的を解明することは新たな診断マーカーの確立につながると期待された。

研究成果の概要(英文)：This study clarified that human pituitary glands were better than rat as substrate to find anti-pituitary antibodies. We also clarified the presence of specific autoantibodies against pituitary glands in IgG4-related hypophysitis (IgG4-RH). These findings lead to establish a novel biomarker for IgG4-RH.

研究分野：内分泌学

キーワード：下垂体炎

### 1. 研究開始当初の背景

IgG4 関連疾患は、本邦のグループが自己免疫性膵炎と IgG4 陽性形質細胞の膵臓への浸潤および血清 IgG4 高値との関連を報告して広く認知されるようになった(Hamano et. al., N Engl J Med.2001)。その後、膵以外の唾液腺・甲状腺・後腹膜組織・腎などにおける炎症性疾患でも、IgG4 陽性形質細胞の浸潤を伴う病態が報告され、全身性炎症性疾患として定義された。その後、IgG4 関連疾患の一つとして下垂体炎が 2004 年に臨床的診断で報告された。

IgG4 関連疾患の原因は不明だが、障害臓器に多数の T 細胞・B 細胞の浸潤があること、主要組織適合遺伝子複合体(HLA)の特定の血清型や自己免疫と関連する遺伝子(CTLA-4)の一塩基多型と発症との相関があることから、発症において自己免疫機序の関与が考えられる。実際に、IgG4 関連膵炎では自己抗原とそれに対する自己抗体がいくつか報告されている(Frulloni et. al., N Engl J Med. 2009)。

一方、IgG4 関連下垂体炎における有力な自己抗原・自己抗体は報告がなく、ほとんど検討されていない。

### 2. 研究の目的

IgG4 関連下垂体炎に特異的な下垂体に対する自己抗体を同定する

### 3. 研究の方法

我々のグループが検討し開発した下垂体に対する自己抗体の評価法(1)である蛍光抗体法を用い、IgG4 関連下垂体炎の疾患特異的な自己抗体を解析する。

初めに本法の臨床で使用されているラット下垂体を用いた抗下垂体抗体の評価法の有用性についてヒト下垂体を用いる方法と比較検討した。

次に、IgG4 関連下垂体炎患者血清 17 例を用いて血中抗下垂体抗体を解析した。対照群として、臨床的に IgG4 関連下垂体炎と鑑別を要する疾患の血清を使用した。具体的には、リンパ球性漏斗下垂体後葉炎 3 例、頭蓋咽頭腫 2 例、胚細胞腫 3 例、健常人 9 例を使用した。

抗下垂体抗体が認められた場合は、抗下垂体抗体が認識する下垂体細胞について、二重染色で解析した。

さらに、抗下垂体抗体の IgG サブクラスについて、各 IgG サブクラスに特異的な二次抗体を用いることで解析を行った。

### 4. 研究成果

本研究において、下垂体に対する自己免疫反応を評価する指標の抗下垂体抗体評価法

を検討した。

ラット下垂体を用いた抗下垂体抗体の評価法が本邦の検査会社で施行されているが、ヒト下垂体を用いた方法との有用性の違いは明らかではなかったため、はじめに比較検討した。その結果、抗下垂体抗体の評価法はラット下垂体よりもヒト下垂体の方が有用であることが示唆された(表 1)。このことから、現在本法で実施されているラットを用いた抗下垂体抗体の結果の解釈には注意を要する可能性が示唆された

表 1

	ヒト下垂体を用いた抗下垂体抗体評価法	ラット下垂体を用いた抗下垂体抗体評価法
検討した下垂体炎患者血清のサンプル数	4	4
陽性数	2	0

次に、IgG4 関連下垂体炎患者血清を用いて抗下垂体抗体の存在の有無を評価した。

その結果、17 例中 5 例の IgG4 関連下垂体炎患者血清中に下垂体特異的な自己抗体が存在することが明らかとなった(図 1、2)。一方、コントロールとして検討した対照群 17 例では全例下垂体に対する自己抗体は認められなかった(図 3)。

図 1

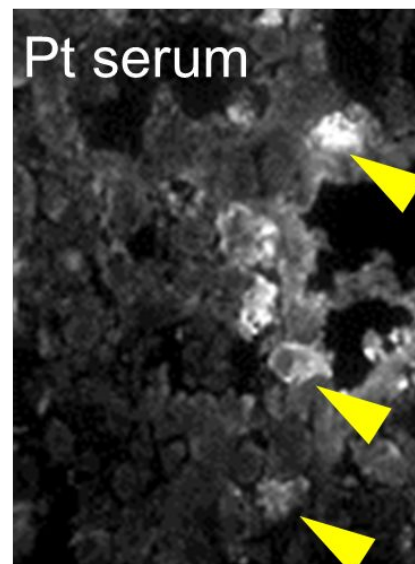


図 2

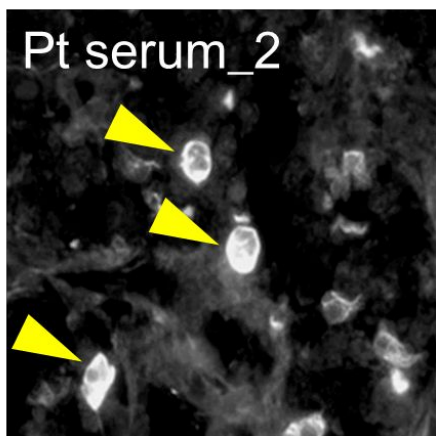
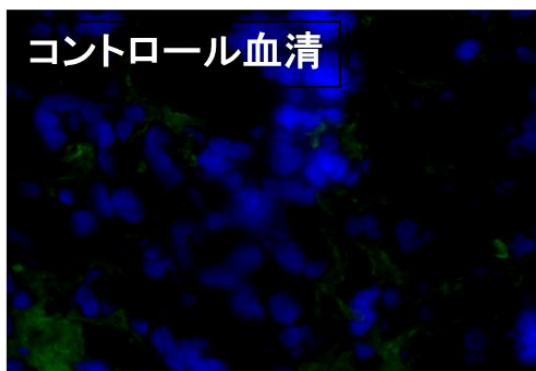


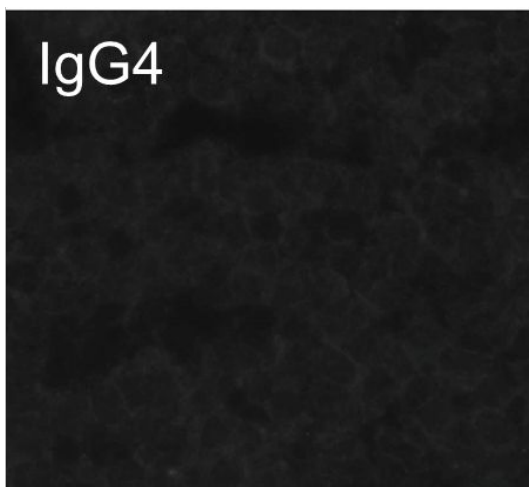
図 3



次に、蛍光二重染色により抗下垂体抗体が認識する標的細胞を検討した。その結果、抗下垂体抗体は、特定の下垂体前葉ホルモン産生細胞を認識していることが明らかとなった。

さらに、抗下垂体抗体の IgG サブクラスについて解析した結果、同定された抗下垂体抗体は全て IgG4 サブクラスではない自己抗体であることが明らかとなった（図 4）。

図 4



このことから、IgG4 関連疾患において上昇している IgG4 は、自己抗体として病態には関与しないことが示唆された。

IgG4 関連下垂体炎患者血清中に認められた抗下垂体抗体を診断の補助に用いることは、非侵襲的であり、臨床において今後有用となる可能性が示唆された。抗下垂体抗体が認識する標的細胞中の共通の自己抗原を明らかにすることは、新たな診断マーカーの確立および病態の解明につながると期待された。

#### 文献

1. Ricciuti A, De Remigis A, Landek-Salgado MA, De Vincentiis L, Guaraldi F, Lupi I, Iwama S, Wand GS, Salvatori R, Caturegli P. Detection of pituitary antibodies by immunofluorescence: approach and results in patients with pituitary diseases. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99:1758-1766

#### 5 . 主な発表論文等

（研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線）

〔雑誌論文〕(計 5 件)

1. Iwama S, Sugimura Y, Kiyota A, Kato T, Enomoto A, Suzuki H, Iwata N, Takeuchi S, Nakashima K, Takagi H, Izumida H, Ochiai H, Fujisawa H, Suga H, Arima H, Shimoyama Y, Takahashi M, Nishioka H, Ishikawa SE, Shimatsu A, Caturegli P, Oiso Y. Rabphilin-3A as a Targeted Autoantigen in Lymphocytic Infundibulo-neurohypophysitis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015 Jul;100(7):E946-54. 査読あり
2. 岩間信太郎、梶村益久  
リンパ球性漏斗下垂体後葉炎の自己抗原ラ  
ブフィリン 3A の同定  
日本内分泌学会雑誌 JES News(0029-0661)91  
巻 Page157(2015.10) 査読なし
3. 岩間信太郎  
自己免疫性下垂体炎の自己抗原の同定と新  
規診断マーカー開発への挑戦  
総合保健体育科学 2015 年 38 巻 1 号

p27(2015.5.29) 査読なし

4.  
岩間信太郎  
下垂体炎の新規自己抗体の同定と臨床応用への挑戦  
最新医学 2015年70巻5号 p. 967-970  
最新医学社 査読なし

5.  
岩間信太郎、梶村益久、押田芳治、大磯ユタカ  
抗下垂体抗体の評価法とその臨床的意義  
内分泌・糖尿病・代謝内科 39巻1号 p69-75,  
2014.07  
科学評論社 査読なし

〔学会発表〕(計4件)

1.  
岩間信太郎、Alessandra De Remigis、  
Patrizio Caturegli、梶村益久、大磯ユタカ  
イピリムマブによる二次性下垂体炎患者における抗下垂体抗体の解析(02-9-14)  
第88回 日本内分泌学会学術総会  
2015.4.28 東京

2.  
岩田尚子、岩間信太郎、梶村益久、中島孝太郎、竹内誠治、泉田久和、藤沢治樹、高木博史、有馬寛、大磯ユタカ  
ヒトまたはラット下垂体切片を用いた抗下垂体抗体測定法の有用性に関する検討  
第88回 日本内分泌学会学術総会 (P3-7-6)  
2015.4.29 東京

3.  
西岡 宏、井下尚子、梶村益久、岩間信太郎、鈴木尚宜、竹下章、福原紀章、岡田満夫、竹内靖博、大磯ユタカ、山田正三  
尿崩症で発症した下垂体炎：臨床病理像、血中IgG4とRabphilin-3Aの相関  
第19回日本内分泌病理学会 学術総会  
佐賀

4.  
Shintaro Iwama、Naoko Iwata、Yoshihisa Sugimura、Kohtaro Nakashima、Seiji Takeuchi、Hiroshi Takagi、Hiroshi Arima、Teruhiko Koike、Yoshiharu Oshida、Patrizio Caturegli、and Yutaka Oiso、  
Comparison of Human and Rat Pituitary Gland Substrates for the Detection of Serum Pituitary Antibodies in Patients with Biopsy-Proven Lymphocytic Hypophysitis  
ENDO 2015 (97th Annual Meeting of the Endocrine Society),  
Poster Board SAT-472

〔図書〕(計1件)

1.  
岩間信太郎、梶村益久  
産後に頭痛、倦怠感を訴える36歳女性  
New 専門医を目指すケース・メソッド・アプローチ 内分泌疾患 第3版  
ISBN 978-4-7849-5507-7 2016年03月 日本医事新報社

〔産業財産権〕  
出願状況(計0件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
出願年月日：  
国内外の別：

取得状況(計0件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
出願年月日：  
取得年月日：  
国内外の別：

〔その他〕  
ホームページ等

名古屋大学教員データベースシステム  
[http://profs.provost.nagoya-u.ac.jp/view/html/100007854\\_ja.html](http://profs.provost.nagoya-u.ac.jp/view/html/100007854_ja.html)

## 6. 研究組織

(1)研究代表者  
岩間信太郎 (IWAMA, Shintaro)  
名古屋大学総合保健体育科学センター  
講師  
研究者番号：00733536

(2)研究分担者  
なし( )

研究者番号：

(3)連携研究者  
なし( )

研究者番号：