

NewsLetter Vol.13 No.2

IgG4 組織反応と肝胆膵疾患

原田 憲一（金沢大学大学院医学系研究科 形態機能病理）



第 48 回日本消化器免疫学会総会（平成 23 年 7 月 於：金沢 会長：中沼 安二）
〈シンポジウム 3：IgG4 組織反応と肝胆膵疾患〉座長

シンポジウム 3「IgG4 組織反応と肝胆膵疾患」では、最近話題の IgG4 関連疾患および IgG4 組織反応に関する多彩な観点からの研究成果 4 演題が発表され、中沼会長による基調講演「IgG4 関連硬化性疾患と IgG4 組織反応」のあと、最初の 2 演題について司会をさせていただいた。

まず、福島県立医科大学の阿部先生らは、自己免疫性肝炎における肝硬変進展と IgG4 の関連性について検討し、自己免疫性肝炎患者の 7.2% に血清 IgG4 高値（135 mg/dl 以上）の症例があることに注目した。IgG4 高値症例は低値症例に比べて、肝硬変に進展した症例が多いが、ステロイド治療に対する反応性が良好であることを明らかにし、IgG4 と肝硬変進展との関連性を示唆した。近年、極めて稀であるが IgG4 関連の自己免疫性肝炎と考えられる症例が報告され、IgG4 関連疾患のひとつの表現型として IgG4 関連自己免疫性肝炎の疾患概念が提唱されている。しかし、今回検討された対象のなかに、門脈域に IgG4 陽性細胞を認めた症例もあったが、いずれも IgG4 陽性細胞浸潤の程度は軽度であり、IgG4 関連自己免疫性肝炎の疾患概念とは異なるようである。また、肝硬変患者に限

定した検討では、IgG4 低値例ではステロイド治療を必要としない症例や中止可能症例が 46% と高値であり、ステロイド治療に依存しない症例が多いことが報告された。自己免疫性肝炎症例に見られる IgG4 組織反応は、IgG4 関連疾患とは異なる非特異的な免疫現象と推測されるが、肝炎性変化の病勢および病期進展に大きく関与していることが示唆される。また、IgG4 高値の自己免疫性肝炎症例はステロイド治療の反応が良いことから、血清 IgG4 値がステロイド反応性を予測するマーカーになる可能性もあろう。自己免疫性肝炎に出現する IgG4 組織反応と IgG4 関連自己免疫性肝炎との異同について、更なる今後の検討を期待したい。

次に、関西医科大学の内田先生らは、IgG4 関連疾患のひとつである自己免疫性膵炎（LPSP）の IgG4 組織反応の発生機序において、制御性 T 細胞（Treg 細胞）の関与を報告した。LPSP 患者では、末梢血中の conventional Treg 細胞（CD4⁺CD25^{high}）および IL-10 産生 ICOS 陽性 Treg 細胞は健康人や对照疾患に比べ高値であり、逆に胸腺由来 naïve Treg 細胞（CD4⁺CD25⁺CD45RA⁺）は低値であった。また、膵組

織のみならず肝組織においても、LPSP 症例では Treg 細胞および IgG4 陽性細胞が对照疾患に比べて有意に多く浸潤し、IgG4 と Treg 細胞の浸潤の程度とは正の相関を認めた。以上の所見より、LPSP では ICOS を介した IL-10 産生 Treg 細胞の増加が高 IgG4 血症に関与し、その発生には naïve Treg 細胞の減少が関与していることを示唆した。以前より IgG4 関連疾患、特に自己免疫性膵炎や硬化性胆管炎での IgG4 組織反応の発生機序として、Treg 細胞や Th2 型細胞からの IL-10、IL-4 が IgG4 産生細胞への分化誘導や機能維持に関与していることが想定されており、本演題は特に IL-10 産生 ICOS 陽性の inducible Treg 細胞の重要性を明らかにした報告であった。近年、IgG4 関連疾患の認識が広まるに伴い症例の蓄積も進み、全身性疾患としての病態解明がなされつつあるが、同時に癌組織や感染症などの非 IgG4 関連疾患でも局所的に IgG4 組織反応が見られることも明らかとなりつつあり、IgG4 組織反応の意義と発生機序の解明が今後の課題と思われた。

〔原稿受付：2011 年 9 月 7 日〕

IgG4 を介した自己免疫性肝胆膵疾患の新展開

岡崎 和一（関西医科大学 内科学第三講座）



第 48 回日本消化器免疫学会総会（平成 23 年 7 月 於：金沢 会長：中沼 安二）
〈シンポジウム 3：IgG4 組織反応と肝胆膵疾患〉座長

肝胆膵領域の自己免疫性疾患には、従来から自己免疫性肝炎（AIH）、原発性胆汁性肝硬変（PBC）、原発性硬化性胆管炎（PSC）

などが知られているが、近年、自己免疫性膵炎（autoimmune pancreatitis: AIP）や IgG4 関連硬化性胆管炎（IgG4-related sclerosing

cholangitis: IgG4-SC）などの疾患概念が確立され、新規自己免疫性肝胆膵疾患として新展開を見せている。なかでも 1 型 AIP と

IgG4-SCは、病理組織学的にはIgG4陽性形質細胞の著明な浸潤と線維化を特徴とし、それぞれlymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis (LPSP) やlymphoplasmacytic sclerosing cholangitis (LPSC)とも称され、今ではIgG4関連疾患の脾、胆管病変として位置づけられている。IgG4自体には天疱瘡の抗デスモグレイン抗体のように疾患発症の直接原因となる場合もあるが、一方で“Fab arm exchange”による抗原を、あるいはFcを介して他の免疫グロブリンサブクラスと結合するリウマチ因子様作用による抗体処理など、複数の機能をもつ。現状ではIgG4関連疾患の特徴である血中IgG4高値やIgG4陽性形質細胞浸潤は診断に有用であるが、病因や病態におけるIgG4の意義については未知な点が多い。以上を背景に本シンポジウムでは新展開を見せるIgG4関連疾患を中心とした肝胆脾疾患の病態におけるIgG4の意義が取り上げられた。

まず、福島県立医科大学の阿部氏は自己免疫性肝炎における肝硬変への進展とIgG4の関連性について検討した。AIH 69例の肝組織について抗IgG4抗体による免疫染色を行うとともに血中IgG4との比較を行い、血中IgG4高値例では低値例に比して肝硬変への進行が起りやすい可能性を報告した。この点に関し、PSCにおいても阿部氏らと同様の報告がMajo Clinic

からされている。すなわち、肝移植に移行したPSC患者においてIgG4高値例では、肝硬変になり肝移植への移行率が高く、また肝移植までの期間がより短いことが報告されており、肝硬変への進展や予後に関するリスク因子になる可能性がある。一方、自己免疫性肝炎の殆どはIgG1陽性形質細胞の著しい浸潤を認めるが、一部にIgG4陽性形質細胞の著しい症例が存在することより、「IgG4関連自己免疫性肝炎」の概念も提唱されている。今後、果たしてそのような一群がclinical entityとして確立するのか検討すべき課題と思われる。

関西医大の内田氏は、PSCとIgG4-SC、AIPと他の原因による慢性脾炎の病理組織をIgG4と制御性T細胞(Treg)の観点から検討した。その結果、ICOS分子を介したIL-10産生Tregの増加が高IgG4血症の原因である可能性を示すとともにナイーブTregの減少が病因に関与する可能性を示唆した。内田氏らの結果からはIgG4の上昇機序は病態形成に関与しているものの、病勢を抑制する生体反応で増加するTregにより結果としてもたらされた可能性がある。しかしながら、IgG4関連疾患におけるIgG4の上昇はTregによる単なる生体反応の結果だけでは説明できない要素もあり、他の免疫担当細胞やサイトカインとの関連性も含め、今後の更なる検討を期待したい。

慶応大学の佐伯氏は、IgG4産生細胞とIgG4輸送機構について、自己免疫性脾炎患者B細胞をフローサイトメトリーを用いて解析し、B細胞と形質細胞の分化異常の存在する可能性とともにB細胞や単球にもエンドサイトーシス機構によるIgG4の取り込みと抗体輸送システムの存在する可能性を示唆した。斬新で重要な知見であるが、解析法がフローサイトメトリーのみであり、他の実験系による検証が今後の課題と思われる。

金沢大学の原田氏は胆道癌におけるFoxp3発現とIgG4との関連を病理組織学的に検討し、Foxp3を発現する胆道癌の存在とIgG4陽性細胞浸潤との関連性を示唆した。さらに胆管癌培養細胞でもFoxp3、IL-10発現を確認し、病理組織での知見と合わせて、癌細胞自身がTreg類似の免疫抑制機序を有してIgG4組織反応に関与する可能性を示唆した。胆道癌患者の約1割で高IgG4血症を認めるとされており、大変興味深い発表であり、腫瘍免疫面での今後の更なる検討が期待される。

今後、更なる研究の進歩により、IgG4関連疾患も含めた肝胆脾領域疾患の病態におけるIgG4の意義が明らかになることを期待したい。

(原稿受付：2012年2月10日)

上皮の“やわさ”にも注目しないと？

高橋 宏樹 (東京慈恵会医科大学大学院 消化器内科)

第48回日本消化器免疫学会総会(平成23年7月 於：金沢 会長：中沼 安二)
(肝胆脾1) 座長



自己免疫疾患を専門とする研究者は、どうしてもマクロファージ、NK細胞、リンパ球といった免疫担当細胞の異常と病態との関わりにばかり興味が偏りがちです。

しかし世のなかに存在する事象は、すべてからく相手がいないと成り立ちません。自己免疫現象ばかりで、免疫細胞ばかりでなく自己反応性リンパ球等により傷害を受ける上皮細胞にも注目しないと、病態を正確に理解できないのかもしれない。たいへん興味深い4演題の座長をさせていただき、そうした漠然とした印象を持ちました。

長崎医療センターの相葉佳洋先生らは、PBCの発症・進展に関わる遺伝子多型に

関するデータを発表されました。とても興味深かったのは17q12-21の遺伝子多型が発症に関与し、それが人種を越えていること、さらにこの遺伝子多型が関与すると思われる分子が、免疫反応に関わる分子でなく、アポトーシス、小胞体ストレス等の上皮の不安定性に関わる分子である可能性が示されたことです。“上皮のやわさ加減”も発症に関与する因子なのかと、興味深く拝聴しました。

帝京大学の田中篤先生らは、PBCとAIHのオーバーラップ症候群の治療に副腎皮質ステロイドが用いられなかった症例の臨床像を解析され、ステロイド非投与症

例は少数でしたが、それらはIgG値、組織のHAスコアが有意に低いことを報告されました。AIHの活動性とIgG値の関連は深く、ステロイド治療により血清ALT値が正常化してもIgG値が正常化していない症例では組織学的活動性が持続しているとの報告もありますが、そのような印象を多くの臨床医が無意識に有していることを裏付けるご発表と感じました。

金沢大学の佐々木素子先生らは、PBCの胆管上皮細胞におけるミトコンドリア蛋白発現を解析され、PBCでは疾患特異的に胆管上皮細胞のみにミトコンドリア蛋白が発現し、興味深いことにオートファジー

関連蛋白と共発現していることを報告されました。この現象が何を意味しているのか、オートファジーの品質管理的役割と、抗原提示に関わる役割、そのどちらがPBCの病態形成により深く関与しているのかとても興味深く、また従来よりなされている胆管上皮細胞の老化現象とどのように関わるのか、今後のお仕事の発展が楽しみです。そして、ここでも気になったのが、“上皮のやわさ加減”と病態との関連です。

福島県立医科大学の勝島史子先生らは、PBC、AIHの末梢血単核球におけるmiRNA発現を解析され、慢性関節リウマチやSLEでの発現増加や減少が報告されているmiRNA-132、miRNA-99などの発現変化がAIHやPBCでも認められることを報告されました。特に興味深かったのは、SLEなどでの減少が報告されているmiRNA-299の発現がAIHとPBCでは反対で、AIHではSLEと同様に低下していたのに対しPBCでは増加していたことで

す。この現象が何を意味するのか？miRNA研究は肝臓分野でも活発に始まっていますが、HCV感染、肝細胞癌、線維化などに関する研究が多く、自己免疫性肝疾患での研究はほとんどなされていません。先駆的な研究が新たな分野を開くことを期待したいと思います。

このセッションでご発表いただいた先生方のご研究が更に発展されることを願ってやみません。

〔原稿受付；2011年11月21日〕

肝と免疫 ―基礎から臨床へ―

田中 篤（帝京大学医学部 内科）

第48回日本消化器免疫学会総会（平成23年7月 於：金沢 会長：中沼 安二）
〈肝胆膵2〉座長



一般演題「肝胆膵2」のセッションでは、肝疾患の基礎的な問題についての4演題が発表され、活発な討議がなされた。

現在の肝臓病診療において脂肪肝は極めて重要な問題である。本セッションではアルコール性脂肪肝・非アルコール性脂肪性肝炎について、それぞれ1題の発表があった。

大阪医科大学の福西らは、アルコール摂取による肝の脂肪酸代謝・組織学的変化に対して、proto-oncogeneであるFyn tyrosine kinaseがどのように関与しているのかにつき、Fynノックアウトマウスを用いて検討している。8週間のエタノール含有飼料摂取により、Fyn^{+/+}マウスでは肝の脂肪変性が生じたが、Fyn^{-/-}マウスでは脂肪性変化はみられなかった。さらにこのノックアウトマウスでは肝の中性脂肪・遊離脂肪酸濃度は低下し、脂肪酸の酸化亢進に関与するIL-6濃度は上昇しており、血清AST・ALT値もノックアウトマウスでは有意に低下していた。これらの結果はアルコールによる肝の脂肪性変化の発現に対してFynが重要な役割を果たしている可能性を示しており、今後ヒトにおいての更なる解析が待たれる。

金沢大学の千葉・佐々木らは、非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)の線維化進展についての成績を発表した。佐々木らは以前よりPBCなど慢性肝胆道疾患における

胆管細胞の老化に着目し、病態形成における老化胆管細胞の重要性を精力的に報告しているが、今回はNASHにおける老化胆管細胞について、各種細胞老化マーカーを用い免疫組織学的に検討している。この発表によれば、NASHの線維化が進展するにつれて老化細胆管が増加していること、および老化細胆管にはMCP-1/CCL2の発現が亢進し、これによって星細胞が門脈域に遊走してくるというメカニズムが門脈域の線維化進展に関与している可能性があるという。老化細胆管がNASHのみならずウイルス性肝疾患など他の成因による肝疾患でも線維化に関与しているのかなど、今後の研究に大きくつながる発表であり、更なる発展を期待したい。

続いての演題はオステオアクチビンについての演題であった。オステオアクチビン(OA)はその名の通りもともとは骨細胞で発見された糖タンパクであるが、肝癌モデルであるコリン欠乏アミノ酸置換食(CDAA)飼育ラットの肝において発現が亢進する遺伝子として単離された。鹿児島大学の熊谷らは今回四塩化炭素肝障害モデルにおけるOAの役割について検討している。肝障害のピークは四塩化炭素投与後48時間であったが、肝組織におけるOA発現はそれにやや遅れて96時間後にピークとなり、壊死巣周囲のCD68陽性細胞にみられたという。加えてOA発現細胞は

apoptotic bodyを貪食していたということから、彼らはこのモデルではOAはマクロファージに発現し、その貪食に関与していると結論している。OAの機能は多岐にわたるものの、肝障害についての報告は乏しい。肝障害、ことに線維化や発癌におけるOAの役割がさらに明らかになることを願う。

このセッション最後の演題は愛媛大学の阿部らによるmyeloid-derived suppressor cell (MDSC)についての発表であった。担癌状態では骨髄由来のMDSCが存在し、その免疫抑制、すなわち癌細胞の免疫系からのescapeに関与していることが知られているが、MDSCの生理的状態における挙動についての知見はなかった。阿部らはC57BL/6マウスを用いて検討し、まず肝では脾よりも有意にMDSCが多いことを示し、次いでMDSCが樹状細胞によるアロT細胞増殖誘導能を細胞数依存性に抑制することを見出した。この結果から彼らは、MDSCは担癌状態だけではなく、生理的状態でも肝における免疫寛容の誘導に関与していると結論している。この結果がさらに発展し、癌免疫や移植免疫の分野において大きく貢献する可能性を期待させるような、夢のある発表であった。

〔原稿受付；2011年9月26日〕

肝疾患の免疫病態の解明に向けて

阿部 雅則 (愛媛大学大学院 地域医療学)



第48回日本消化器免疫学会総会 (平成23年7月 於: 金沢 会長: 中沼 安二)
(肝胆膵3) 座長

第48回日本消化器免疫学会総会で一般演題最後のセッションの3題 (演題番号19~21) を担当させていただいた。本セッションでは、肝免疫に関する基礎的・臨床的な3演題の発表があり、各演題で活発な質疑が行われた。また、コメンテーターとして福島県立医科大学の大平弘正教授より示唆に富むコメントを頂いた。

香川大学の樋本尚志氏らは、自己免疫性肝炎(AIH)の診断における抗アクチン抗体(anti-F-actin)測定の意義について報告した。AIH患者血清中の抗平滑筋抗体はF-actinを標的抗原にしている症例がほとんどであるが、C型慢性肝炎患者血清中の抗平滑筋抗体はF-actin以外を認識している可能性が示唆された。また、抗アクチン抗体陽性例では再燃する頻度が高かったという結果は興味深い。本邦の診断指針および国際診断基準において、AIHの診断には抗平滑筋抗体測定が有用であるが、現在本邦では保険収載されていない。今後は多数例での解析により本抗体の有用性を明確にしていく必要がある。

北里大学の戸田京子氏らは、脂肪性肝炎マウスモデルであるコリン欠乏(CDDA)食飼育マウスにおけるConcanavalin A (ConA) 誘発肝障害に対するpentoxifylline (PTX) の効果を報告した。演者らは、以前の本学会においてCDDA食飼育マウス(CDAA 摂食群)では通常食飼育マウスに比し、ConA投与後に広範囲の肝炎像を伴い、TNF- α 、IFN- γ などの血清サイトカイン濃度が上昇していることを報告している。今回、TNF- α 抑制作用を有するPTXの影響を解析した。PTXをCDDA食飼育開始と同時に投与したマウス(PTX-CDAA 摂食群)では、CDDA飼育マウスに比して肝障害が抑制された。また、PTX-CDAA 摂食群の脾細胞をConA存在下に培養すると、細胞増殖能およびTNF- α 、IFN- γ 、オステオポンチンの産生能がCDAA 摂食群の脾細胞に比し低下していた。本研究では、2nd hitとしてのTNF- α の重要性を示すとともに、治療介入への可能性を示唆している。ただし、このモデルで示された現象が他の動物モデルや臨床例

においても観察される現象であるのかについては今後の検討が望まれる。

東京医科歯科大学の新田沙由梨氏らは、HCV-NS4B蛋白のIFN発現系への作用について報告した。近年、HCVの持続感染における自然免疫系の関与が注目されている。RIG-I依存性IFN産生経路に関わるシグナル分子の一つであるSTING (MITA/ERIS)の強制発現によりIFN- β が活性化されるが、この発現はNS4Bにより強く抑制された。また、免疫沈降とBiFC assayによりNS4BとSTINGの直接作用が示唆された。STINGは、DNAウイルスやRNAウイルスの感染を認識し、1型IFN依存性に自然免疫系を活性化する分子であり、今後治療の標的の一つになりうると思われる。他の実験系や臨床検体などでの解析が望まれる。

今回の3演題は、各々の肝疾患における免疫病態の解明につながる可能性があり、研究のさらなる発展により臨床現場に還元されることが期待される。

[原稿受付; 2011年9月21日]

第49回 日本消化器免疫学会総会

会期: 2012年7月5日(木)・6日(金)

会場: 城山観光ホテル (〒890-8586 鹿児島県鹿児島市新照院町 41-1 / TEL: 099-224-2211)

会長: 坪内 博仁 (鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 消化器疾患・生活習慣病理学分野 教授)

URL: <http://jsmi49.umin.jp/>

主催事務局

鹿児島大学大学院医歯学総合研究科
消化器疾患・生活習慣病理学分野
担当: 沼田 政嗣
〒890-8544 鹿児島県鹿児島市桜ヶ丘 8-35-1
TEL: 099-275-5326 FAX: 099-264-3504
E-mail: 2012jsmi@m.kufm.kagoshima-u.ac.jp

運営事務局

株式会社インターグループ九州支社
担当: 上野 展子
〒810-0001 福岡市中央区天神 2-8-38
協和ビル 7F
TEL: 092-712-9530 FAX: 092-712-9533
E-mail: jsmi2012@intergroup.co.jp

第50回 日本消化器免疫学会総会

会長: 三浦 総一郎 (防衛医科大学校 内科学第二)