

【目的】 IgG4 関連疾患は、血清 IgG4 高値を特徴とし、全身臓器の腫大と線維化を同時性・異時性にきたす新しい疾患概念である。2001 年に我が国において自己免疫性膵炎の血清 IgG4 高値が発見されたことを契機に、各臓器病変が一連の全身性疾患であることが明らかとなってきた。一方、高 IgG/IgG4 値やステロイドへの反応性より、IgG4 関連疾患には自己免疫の関与が疑われてきたが、その原因は不明であり、2014 年に我が国の指定難病に指定された。我々はこれまでに、自己免疫性膵炎の患者血清より IgG を抽出しマウスへ投与するという極めて独創的な手法を用い、IgG4 関連疾患の膵病変である自己免疫性膵炎に自己抗体が存在することを証明した。また、膵臓組織の構成タンパク質のスクリーニングの結果、自己免疫性膵炎患者が持つ自己抗体の標的自己抗原がラミニン 511 であることを同定し報告した。本研究では、我々による自己免疫性膵炎の病原性自己抗原・自己抗体の発見を基に、IgG4 関連疾患のさらなる自己抗原・自己抗体の同定、および同疾患の病態を解明することを目指し以下の検討を行なった。

【方法】 1. 自己免疫性膵炎の新規自己抗原・自己抗体の同定：我々は、自己免疫性膵炎の自己抗体が、膵臓上皮細胞を裏打ちする基底膜の構成タンパク質を標的としている可能性を考えてきた。本研究ではラミニン 511 以外の自己抗原について引き続きスクリーニングを行った。2. IgG4 関連疾患の病態解明：我々が発見した自己抗体による IgG4 関連疾患の診断能を評価すると共に、その臨床像との関連についての検討を行い、病態解明と臨床応用への可能性について検討した。

【結果】 1. 自己免疫性膵炎の新規自己抗原・自己抗体の同定：IgG4 関連疾患の膵病変である自己免疫性膵炎の患者血清を用い、ラミニン 511 のサブファミリータンパク質、あるいは機能的に関連するタンパク質について ELISA 法を用いて検討を行った。その結果、新規自己抗原候補 X、および抗 X 自己抗体を同定した。2. IgG4 関連疾患の病態解明：まず、自己免疫性膵炎における抗ラミニン 511 抗体、および抗 X 自己抗体の診断能について評価を行った。その結果、診断基準を満たす自己免疫性膵炎患者 60 例のうち、抗ラミニン自己抗体陽性例を 32 例、抗 X 自己抗体陽性例を 5 例に認めた。一方、コントロール 112 例にはこれらの自己抗体陽性例は認められなかった。興味深いことに、抗ラミニン自己抗体陽性例には悪性腫瘍の合併を 1 例も認めなかったが、抗 X 自己抗体陽性の 5 例のうち 3 例に悪性腫瘍の合併を認めた。

自己免疫性膵炎における新規自己抗体の有無と悪性腫瘍合併との関連

抗ラミニン511 自己抗体	+	-	-
抗X 自己抗体	-	-	+
症例数	32	23	5
悪性腫瘍の合併	0 (0%)	6 (29%)	3 (60%)