

IgG4関連疾患における自己抗体を同定し、 新たな診療体系を確立する

京都大学大学院医学研究科消化器内科学講座 助教 塩川 雅広



1) 自己免疫性膵炎autoimmune pancreatitis (AIP) 患者の約5割に抗ラミニン511抗体が検出されたこと、2) 抗体陽性例と陰性例で臨床像がことなること、3) 治療により抗体の力価が減少すること、4) ラミニン511をマウスに免疫することによりAIPの病理診断基準を満たす膵病変が誘導されたことから、私たちはラミニン511が自己免疫性膵炎の真の自己抗原であると考えている。この発見は、病態解明に寄与するのみならず、その抗体の測定法の開発により、本疾患の診断・病型分類・治療方針の決定・治療効果判定、新たな治療方法の開発などに大きく貢献するものと期待された。しかし、問題点、解決すべき点として①自己免疫性膵炎の診療における、抗ラミニン511自己抗体測定の臨床的な有用性については、多施設共同の前向き試験によるさらなる検証が必要である。また、②抗ラミニン511抗体陰性のAIP症例における自己抗原の同定も必要である。更に、③自己免疫性膵炎以外のIgG4関連疾患の自己抗原についても不明である。そこで、私たちは本助成を受け、下記のような研究を行った。

- ① AIPの診療における抗ラミニン511自己抗体測定の有用性に関する前向き試験
- ② 抗ラミニン511抗体陰性のAIP患者における自己抗原の同定
- ③ AIP以外（唾液腺や腎臓病変など）のIgG4関連疾患の自己抗原の同定

① AIPの診療における抗ラミニン511自己抗体測定の有用性に関する前向き試験

我々は前向きに、京大、北野病院、大津赤十字病院、和歌山医大からAIP患者41例、コントロール92例を新たに集積し、我々の開発したELISA法により、抗Xラミニン511抗体のAIPにおける感度、特異度を解析した。感度49%、特異度98%であった。また、ミクリッツ病のみを有する患者20例ではラミニン511抗体は全例陰性であり、自己免疫性膵炎 v.s. ミクリッツ病の感度49%、特異度は100%であった。非常に特異度の高い検査であり、有用であると考えられた。

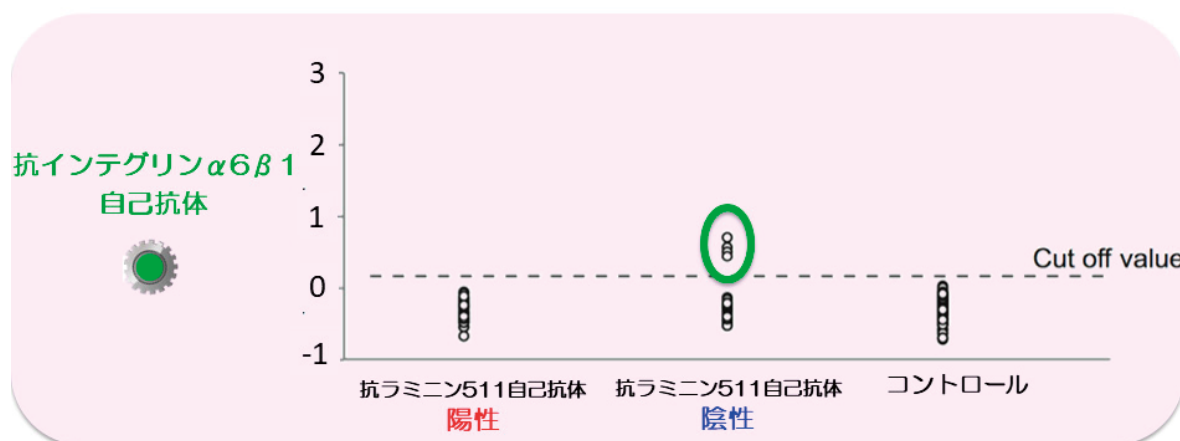
② 抗ラミニン511抗体陰性のAIP患者における自己抗原の同定

ラミニン511は、インテグリン $\alpha 6 \beta 1$ と結合することが知られている。抗ラミニン511自己抗体陰性AIP20例のうち4例で抗インテグリン $\alpha 6 \beta 1$ 抗体が陽性となり、抗ラミニン511自己抗体、抗インテグリン $\alpha 6 \beta 1$ 抗体合わせて、その診断感度は61% (20/41) であった。一方、抗インテグリン $\alpha 6 \beta 1$ 抗体コントロール92例では全例が陰性となり、その診断特異度は100%と非常に高いものであった（次ページ図）。

また、興味深いことに、抗インテグリン $\alpha 6 \beta 1$ 抗体陽性例は膵体尾部の境界域に病変を持ち、

悪性腫瘍を50%で合併していた。更に悪性腫瘍を調べるとインテグリン $\alpha 6\beta 1$ が発現しており、インテグリン $\alpha 6\beta 1$ が自己免疫性膵炎を起こすparaneoplastic syndromeの機序が疑われた。これらは自己抗原により臨床像が異なる可能性を示唆している。また、自己抗体測定により、悪性腫瘍の合併を推測できる可能性があり、臨床上極めて有用な情報を与えるものである。

新規自己抗原の同定



これまでのラミニン511の研究結果と②の結果はScience translational medicineに2018年acceptされた。

③ AIP以外（唾液腺や腎臓病変など）のIgG4関連疾患の自己抗原の同定

IgG4関連腎疾患の自己抗原候補として、ラミニン521自己抗体を発見したことは大きな成果である。今後、IgG4関連腎疾患の患者数を増やし解析が必要である。

IgG4関連疾患のなかで、AIPと同じぐらい発症頻度の高い、唾液腺病変であるミクリッツ病の自己抗原の同定には至っていない。

今回、本研究の過程で偶然、潰瘍性大腸炎の自己抗原を発見した。感度・特異度90%以上の自己抗体で、既に企業の方で実用化に向け診断キットの開発を行っていただいている。AIPの方も、残りの抗原を同定し、実用化につなげたい。

今後の研究

AIPに関して、少しずつ抗原が同定できてきたが、いまだ残りの4割の患者の抗原が不明である。また、AIP以外のIgG4関連疾患の抗原も、一部しか同定できていない。引き続き、残りの抗原を同定していく。本研究によりIgG4関連疾患の病態解明に加え、我が国からの新たな診療体系が発信できると考えている。

さらに本研究を継続することにより、効果的かつ副作用の少ない新たな治療法開発につなげたい。