

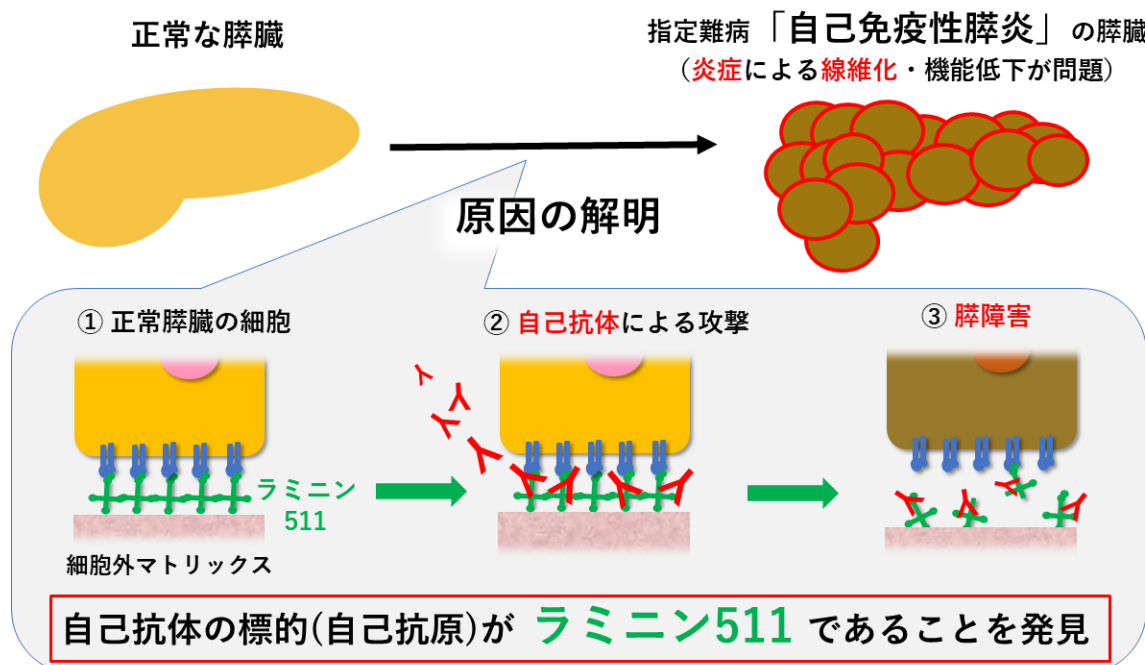
国の指定難病「自己免疫性膵炎」の病因を解明

—新たな診断や副作用の少ない新規治療の開発へ—

概要

京都大学大学院医学研究科消化器内科 千葉勉 教授（研究当時、現：関西電力病院院長）、児玉裕三 同講師（研究当時、現：神戸大学教授）、塩川雅広 同医員（研究当時、現：神戸大学特別研究員）らの研究グループは、指定難病である自己免疫性膵炎の原因を解明しました。自己免疫性膵炎は日本で確立された新しい疾患ですが、膵臓の炎症と線維化により糖尿病を引き起こしたり、膵がんと誤られて手術されたりすることが問題となっています。この病気は、自分の免疫（自己抗体）が誤って自身の膵臓を攻撃してしまうことが原因と考えられてきましたが、膵臓の中のどの物質を攻撃しているかは、多くの研究者が長年探していたにもかかわらず不明でした。同グループは、この原因物質（自己抗原）を探索し、**自己免疫性膵炎患者がもつ自己抗体が、自身の膵臓に存在するラミニン 511 というタンパク質を誤って攻撃していることを発見**しました。今後、ラミニン 511 に対する自己抗体を測定することが、自己免疫性膵炎の確定診断に有用となり、この発見がより副作用の少ない新たな治療開発の礎になっていくと考えられます。

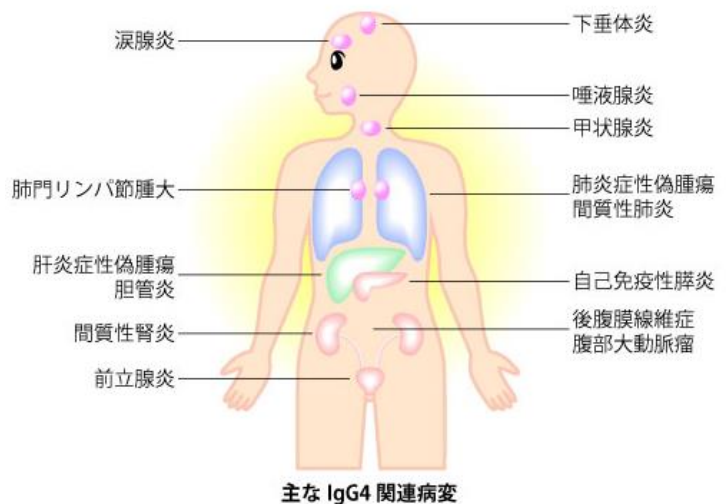
本成果は、2018 年 8 月 9 日にアメリカ合衆国の国際学術誌「Science Translational Medicine」にオンライン掲載されました。



1. 背景

自己免疫性膵炎は、日本から提唱され、その概念が確立された疾患で、血清 IgG4 の高値と膵臓組織への IgG4 陽性細胞浸潤、線維化などを特徴としています。この病気はその後、同様のメカニズムで様々な臓器を同時性・異時性に侵すことがわかってきました。これらは、以前は別々の疾患として知られてきましたが、現在ではすべて一連の病態と考えられるようになり、2007 年には日本を中心に「IgG4 関連疾患」として新たな疾患概念が確立されました(右図)。さらにその後、2014 年には原因不明の難治性疾患として国の指定難病に指定されています。日本からの報告以降、全世界でこのような患者さんが認識され、疾患概念が広がりました。自己免疫性膵炎は、膵臓と画像がよく似ているので間違えられて手術されてしまったり、機能障害を起こし糖尿病を引き起こしたりすることが問題となっています。

この疾患は自分の免疫が自身の臓器を攻撃する自己免疫疾患と考えられていました。通常ヒトの抗体は細菌やウイルスなどの外敵や異物を攻撃しますが、自己免疫性疾患では自分の抗体（自己抗体）が誤って自身の臓器の中の物質（自己抗原）を攻撃してしまいます。しかし、自己免疫性膵炎において、自己抗体がどの物質を攻撃しているかは、世界中の研究者が探してきたにもかかわらず不明でした。



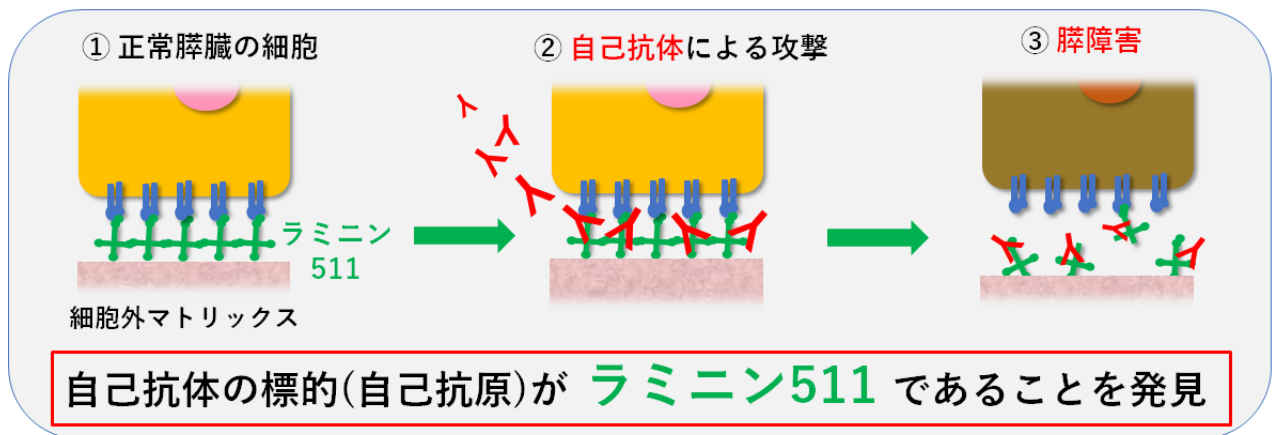
2. 研究手法・成果

私たちは、この病気の自己抗体が何を標的として攻撃しているかを探るために、自己免疫性膵炎の患者さんの血液から抗体を抽出し、マウスに投与しました。その結果、患者さんの自己抗体がマウスの膵臓を攻撃することがわかりました(下図)。

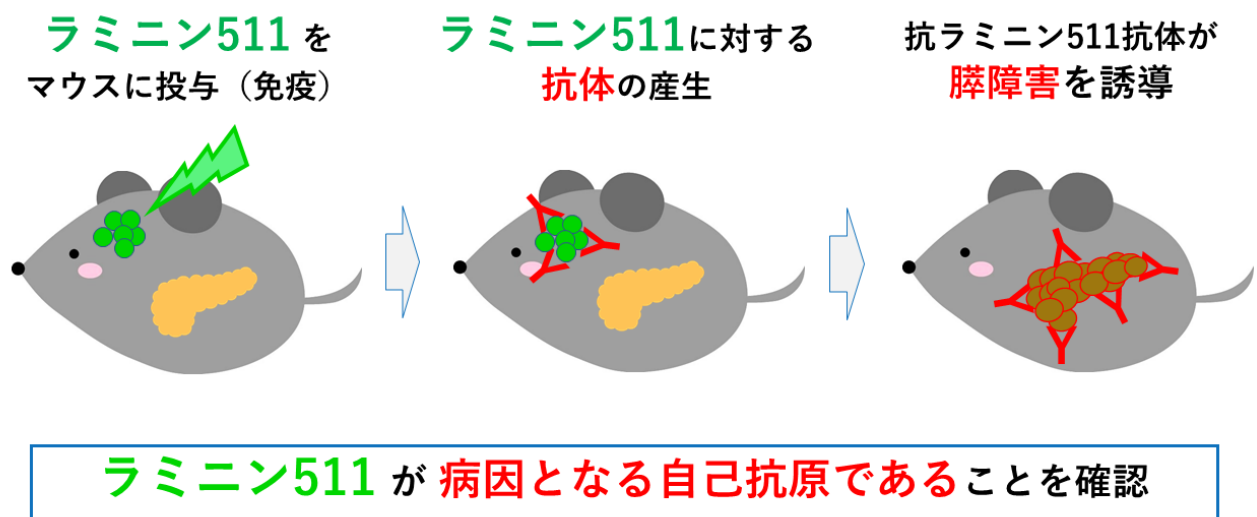


自己免疫性膵炎患者の **自己抗体が病気を引き起こす** ことを証明

また、この抗体は膵臓の細胞の支持組織である細胞外マトリックスに結合することから、この病気では、自己抗体が膵臓の細胞外マトリックスを攻撃し病気を引き起こしているものと考えられました。そこで私たちは、この患者さんの自己抗体が、膵臓の細胞外マトリックスの中のどの物質に結合するかをスクリーニングしました。そして長い年月の検討の結果、この標的物質がラミニン 511 という細胞外マトリックスのタンパク質であることを発見しました(下図)。



このラミニン 511 が本当に病気の原因かどうかを確かめるために、マウスにラミニン 511 を投与（免疫）しました。すると、マウスには抗ラミニン 511 抗体が産生され、この抗ラミニン 511 抗体が膵臓のラミニン 511 を攻撃し病気を起こすこともわかりました(下図)。これにより、ラミニン 511 が自己免疫性膵炎の病因であることが確認されました。

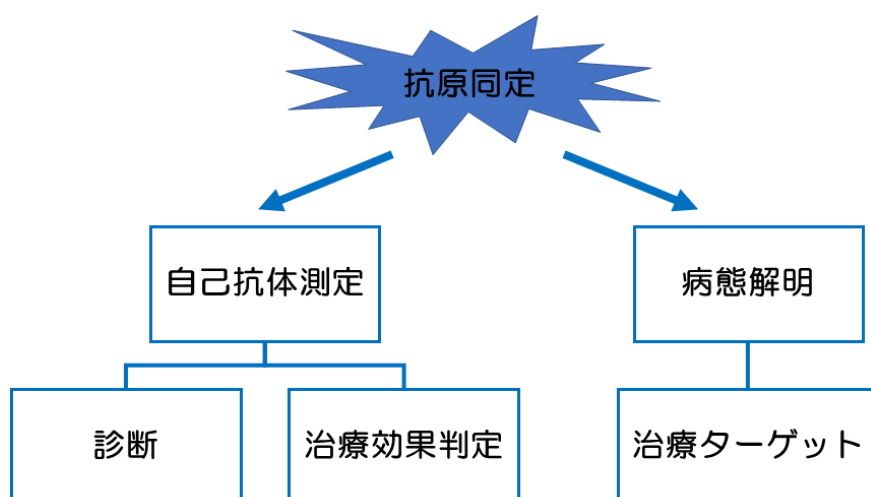


自己免疫性膵炎の患者さんの約半数は、ラミニン 511 に対する自己抗体を持っていることも明らかとなりました。以上の結果から、ラミニン 511 が自己免疫性膵炎の原因(自己抗原)であることが明らかになりました。

3. 波及効果、今後の予定

本研究により、ラミニン 511 が自己免疫性膵炎の原因であることが分かりました。今後、ラミニン 511 抗体を測定することによって、自己免疫性膵炎の確定診断が可能になり、また病勢の把握が可能になる可能性があります。さらに、今回の病因の解明によってより副作用の少ない新たな治療開発が期待されます。(下図)

自己抗原同定により期待される効果



4. 研究プロジェクトについて

本研究は、下記の支援を受けて行われました。

- 平成 29 年度医学研究奨励助成事業 公益財団法人難病医学研究財団 平成 29 年度医学研究奨励助成金
- 公益財団法人日本膵臓病研究財団 平成 29 年度膵臓病研究奨励賞
- 公益財団法人 武田科学振興財団 「2016 年度 医学系研究奨励」
- 科学研究費助成事業
- 国立研究開発法人日本医療研究開発機構

<論文タイトルと著者>

タイトル：Laminin 511 is a Target Antigen in Autoimmune Pancreatitis (自己免疫性膵炎の病因抗原はラミニン 511)

著者：Masahiro Shiokawa, Yuzo Kodama, Kiyotoshi Sekiguchi, Takeshi Kuwada, Teruko Tomono, Katsutoshi Kuriyama, Hajime Yamazaki, Toshihiro Morita, Saiko Marui, Yuko Sogabe, Nobuyuki Kakiuchi, Tomoaki Matsumori, Atsushi Mima, Yoshihiro Nishikawa, Tatsuki Ueda, Motoyuki Tsuda, Yuki Yamauchi, Yojiro Sakuma, Takahisa Maruno, Norimitsu Uza, Tatsuaki Tsuruyama, Tsuneyo Mimori, Hiroshi Seno, Tsutomu Chiba

掲載誌：Science Translational Medicine DOI：未定