

## ■2020 年度 研究ブランディング事業年次計画進捗報告書

講座・部門名：内科学第三講座

研究代表者：長沼誠

(全体で A4 2 頁以内に記載)

### 2020 年度実施項目

#### 1. 研究目標 (提出計画書に基づき記載)

- ① 2019 年度に作成した指定難病患者認定・重症度判定のための診断基準や重症度分類改訂案、診療指針案について公聴会を開催し広く意見を求める。
- ② 2018 年度以降継続して集積した未確立領域の IgG4 関連疾患の臨床像を明らかにして、新規疾患概念案を作成する。
- ③ IgG4 関連疾患臨床例と動物モデルにおける獲得免疫系の解析を継続するとともに、自然免疫系の解析を行う。

#### 2. 2020 年度研究進捗・成果 (論文、学会発表を含む)

- IgG4 関連疾患の診断基準の改訂 (Mod Rheumatol. 2021 Jan 28:1-10. doi: 10.1080/14397595.2020.)

厚労省 IgG4 関連疾患研究班、炎症性腸疾患研究班、自己免疫性肝胆道疾患研究班と連携して IgG4 関連疾患の診断基準の見直し作業が終わり、改訂版を公開した。

- 1 型 AIP の末梢血サイトカイン網羅解析 (J Gastroenterol. 55:789-799, 2020)

1 型自己免疫性膵炎 (AIP) 32 例、アルコール性慢性膵炎 (ACP) 16 例、健常者 (HC) 22 例から末梢血血漿を採取し、ELISA 法にて様々なサイトカイン濃度を測定したところ、血漿中の IL-29、IL-35 は ACP、HC と比較して 1 型 AIP で有意に高く ( $p < 0.05$ )、IL-35 と IL-29 は正の相関関係を認めた。末梢血リンパ球をフローサイトメトリーによる検討では、nTregs / CD4 陽性細胞比は 1 型 AIP で HC と比較して有意に低く、eTregs / CD4 陽性細胞比は 1 型 AIP で HC と比較して有意に高かった。1 型 AIP と ACP の膵切除組織を用いた免疫組織化学的検討では、1 型 AIP は HC に比較して有意に EBI3 単独陽性細胞数、IL-12p35 単独陽性細胞数が多く、特に EBI3、IL-12p35 二重陽性細胞数が多かった ( $p < 0.05$ )。本研究は血漿中 IL-35 濃度と組織中の IL-35 サブユニットが 1 型 AIP において上昇していることが確かめられた。IL-35 は 1 型 AIP の免疫異常、特に Th2 免疫応答異常を抑制し、さらに eTregs の分化を促すことで病態の制御に関わると考えられた。

- 1 型自己免疫性膵炎における細胞外小胞由来 microRNA-21 の網羅的解析 (Pancreatology. 20:318-324, 2020)

1 型 AIP 患者、慢性膵炎 (CP) 患者と健常者を対象とし、細胞外小胞 (extracellular vesicle; EV) 由来の miRNA についてマイクロアレイ解析を行い、対照群に比べ疾患群で 3

倍以上もしくは1/3以下の発現を認めたmiRNAを有意なmiRNAとした。それらを疾患関連miRNAの候補として、新たに1型AIP患者、CP患者、健常者のEV由来のmiRNAの発現をRT-PCRにより定量化した。マイクロアレイ解析では1型AIP患者群で健常者群より高発現していたmiRNAは8種類(miR-659-3p, -27a-3p, -99a-5p, -21-5p, -205-5p, -100-5p, -29c-3p, -125b-1-3p)、低発現していたmiRNAは2種類(miR-4252, -5004-5p)であった。RT-PCRでは、10種類のmiRNAのうちmiR-21-5pが健常者群と比べ有意に高発現していた。またin situ hybridizationでは1型AIPの膵管上皮細胞、腺房、炎症細胞など膵全体でmiR-21-5pが発現していた。一方で、CPの膵組織においてもmiR-21-5pはびまん性に発現していたが、miR-21-5pを発現する炎症細胞数はCPに比べ1型AIPにおいて有意に多かった。

### 3. 2020年度ブランディング目標（提出計画書に基づき記載）

難病医療の向上、市民への啓蒙活動、地域における医療連携等の確立をめざし策定した計画（領域横断的研究組織の構築、医療連携登録制度の構築、領域横断的な研究テーマの設定、市民啓蒙活動の推進のための市民公開講座）の実績を検証・評価して、市民公開講座を年2回の開催を計画する。

### 4. 2020年度ブランディング活動進捗・成果（メディア、その他）

これまで行ってきた地域における医療連携を継続することで、多くのIgG4関連疾患の紹介があった。さらなる医療連携の推進を図るために、難病を診療する地域の医療機関を対象にした登録制度を構築中である。地域医療連携機関との合同シンポジウムや開催市民公開講座の開催を予定していたが、COVID19の感染拡大により実施できなかった。

### 5. 自己評価（達成度、改善点など）：

難病に対する市民の啓蒙活動推進を目的とした市民公開講座の開催や、官民を挙げた公開シンポジウムの開催は実施できなかったが、難病克服を目指した研究は概ね予定どおり実施できた。