

主論文の要旨

**Anti-pituitary antibodies against corticotrophs  
in IgG4-related hypophysitis**

〔 IgG4 関連下垂体炎におけるコルチコトロフに対する抗下垂体抗体 〕

名古屋大学大学院医学系研究科 総合医学専攻  
病態内科学講座 糖尿病・内分泌内科学分野

(指導：有馬 寛 教授)

岩田 尚子

## 【緒言】

IgG4 関連疾患(IgG4-RD)は高 IgG4 血症と全身の様々な臓器に IgG4 陽性形質細胞の浸潤を認める炎症性疾患で、下垂体も障害臓器の一つであり IgG4 関連下垂体炎(IgG4-RH)と呼ばれる。IgG4-RH は下垂体機能低下症および MRI で下垂体腫大を呈するが、下垂体部腫瘍や自己免疫性のリンパ球性下垂体炎でも同様の所見が認められるため、臨床的に鑑別が困難である。確定診断には下垂体生検を要するが、侵襲性が高く実地臨床では施行できないことも多い。

IgG4-RD の病態の一つとして自己免疫機序の関与が想定されており、特に IgG4-RD の隣病変である自己免疫性膵炎においては様々な自己抗体が報告されている。しかし、これらの自己抗体は IgG4-RD に特異的ではなく、IgG サブクラスも未だ解明されていない。

下垂体に対する自己免疫反応の指標として、自己抗体である抗下垂体抗体(APA)が報告されてきた。近年、我々の共同研究グループから高感度な APA の新評価法が報告され、リンパ球性下垂体前葉炎(LAH)患者において複数の下垂体細胞に対する自己抗体の存在が示された。一方、IgG4-RH における APA の有無およびその特徴は明らかではなく、病態も不明である。

そこで、本研究では IgG4-RH 患者血清中の APA を新評価法で解析し、IgG4-RH 患者における APA の特徴を明らかにする。また APA の IgG サブクラスを解析し、IgG4 の IgG4-RH の病態への関与を検討する。

## 【対象及び方法】

IgG4-RH 患者 17 例(Table 1)と、対照として、病理診断された下垂体部腫瘍患者 5 例(ジャーミノーマ 3 例、頭蓋咽頭腫 2 例)、病理診断されたリンパ球性漏斗下垂体後葉炎(LINH)患者 3 例、および健常者 9 例の血清を用いて、下垂体切片を用いた間接蛍光抗体法(IIF)により APA の有無を解析した。IgG4-RH は下垂体の病理組織所見、下垂体の MRI 所見、下垂体ホルモン分泌能、組織学的に証明された下垂体以外の臓器病変、血清 IgG4 値( $\geq 135\text{mg/dL}$ )によって診断した。

IIF 用の下垂体切片には、死後 20 時間以内に剖検により得られたヒト下垂体から作製した切片とラット下垂体切片を使用した。

次に、APA 陽性例について、下垂体前葉ホルモン(ACTH, GH, TSH, PRL, LH)との蛍光二重染色を施行し、APA が認識する下垂体細胞を解析した。

また APA の標的抗原の一つの候補蛋白として proopiomelanocortin (POMC) について、ウエスタンブロット(WB)法で IgG4-RH 患者 17 例の血中抗 POMC 抗体の有無を解析した。バンドが出た血清については、POMC 蛋白との pre-incubation による吸収実験を施行した。

さらに、APA の IgG サブクラスを解析するために、APA 陽性例について二次抗体としてそれぞれ抗ヒト IgG1、2、3、4 抗体を用いて単染色を施行した。

## 【結果】

ヒト下垂体切片では APA は IgG4-RH 患者において 17 例中 5 例で陽性であった (Fig. 1A)。一方、下垂体部腫瘍患者、LINH 患者、健常者では全例陰性であった (Fig. 1B-D)。またラット下垂体切片では IgG4-RH 患者、下垂体部腫瘍患者、LINH 患者、健常者において全例陰性であった。

IgG4-RH 患者 5 例で認められた APA 陽性細胞は、全例 ACTH 産生細胞 (コルチコトロフ) と一致していたが、GH、TSH、PRL、LH 産生細胞とは一致しなかった (Fig. 2)。

また、IgG4-RH 患者で認められた APA の IgG サブクラスは IgG1 が全例で陽性であったが、IgG4 は全例で陰性であった (Fig. 3, Table 2)。

WB による検討にて、抗 POMC 抗体は IgG4-RH 患者 17 例中 2 例で陽性 (内 1 例は APA 陽性) であった (Fig. 4)。

## 【考察】

自己免疫性下垂体炎とは、下垂体における自己免疫性の炎症性疾患で、病理組織学的所見として下垂体にリンパ球を中心とした炎症細胞浸潤が認められる。IgG4-RH は、病理組織学的分類の IgG4 形質細胞性に分類される。

自己免疫性下垂体炎の研究において、下垂体に対する自己免疫反応の評価の方法として、現在まで主に IIF による血中の APA が測定されてきた。しかし使用する下垂体組織の species により感度・特異度が異なり評価法が統一されていなかったため、結果の解釈が困難であった。近年、我々の共同研究グループが APA の測定法について検討をしたところ、下垂体切片としてサル、イヌ、マウスよりヒトの下垂体切片を用いるのが最適であることが報告された。現在日本では実地臨床でラット下垂体切片を使用した APA の測定が行われているため、本研究ではヒトとラット下垂体切片を用いて APA を解析した。その結果、ヒト下垂体切片のみで IgG4-RH 患者血清中に APA が認められたことから、ラットよりもヒト下垂体切片を用いて評価することが最適であると考えられた。また APA の存在により、IgG4-RH の病態への自己免疫機序の関与が示唆された。

また下垂体前葉ホルモンとの二重染色の結果、IgG4-RH の APA は ACTH を産生するコルチコトロフに対する自己抗体のみであった。一方、既報の LAH における APA の検討では、APA は複数の下垂体ホルモン産生細胞に対する自己抗体であった。従って、APA の標的となる下垂体細胞を検討することは、IgG4-RH と LAH の鑑別に有用なマーカーになる可能性が示唆された。さらに、コルチコトロフに発現する蛋白が IgG4-RH の自己抗原である可能性が示唆された。

我々の共同研究グループから、1 例の IgG4-RH 患者の APA の検討で、ACTH の前駆体である POMC が自己抗原である可能性が報告されている。そこで今回我々は、17 例の IgG4-RH 患者において抗 POMC 抗体の有無を検討した。その結果、抗 POMC 抗体が 2 例で認められたことから、POMC は APA の標的自己抗原の一つであることが示唆された。

本研究において、IgG4-RH 患者の一部においてコルチコトロフに対する APA や抗 POMC 抗体が認められたが、現時点でこれらの患者の ACTH 分泌が必ずしも低下しているわけではない。これは、APA は自己免疫機序による下垂体の炎症の原因ではなく、結果として生じている可能性が考えられた。しかし今後 ACTH を含めたホルモン分泌が経時的に低下していくことも考えられるため、下垂体ホルモン分泌について慎重に経過をみる必要がある。

IgG4-RD において血清 IgG4 値が上昇する意義については未だ解明されていない。IgG4 は IgG 分画の中で量が最も少なく、補体活性能や細胞障害能がない。今までに報告されている抗 IgG4 抗体も抗炎症作用に働くと推測されていることから、IgG4 は炎症刺激の応答により出現するものではないかと推察された。今回の IgG4-RH の APA サブクラスの検討でも、APA の IgG サブクラスは IgG4 以外であったことから、IgG4-RH の病態に IgG4 は直接的に関与しないことが示唆された。

#### 【結語】

IgG4-RH の病態に下垂体に対する自己免疫機序が関与し、コルチコトロフに対する APA が IgG4-RH の診断マーカーになり得る可能性が示唆された。