

平成 28 年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名 : (日本語) 難治性疾患実用化研究事業
(英語) Practical Research Project for Rare / Intractable Diseases

研究開発課題名 : (日本語) IgG4 関連疾患の病因病態解明と新規治療法確立に関する研究
(英語) Study for elucidation of etiopathogenesis and establishment of new treatment strategy for IgG4-related disease

研究開発担当者 (日本語) 京都大学大学院医学研究科内科学講座臨床免疫学 教授 三森 経世
所属 役職 氏名 : (英語) Tsuneyo Mimori, Professor, Department of Rheumatology and Clinical Immunology, Graduate School of Medicine, Kyoto University

実施期間 : 平成 28 年 4 月 1 日 ~ 平成 29 年 3 月 31 日

分担研究(1) (日本語) IgG4 関連疾患に関する治療実態についての多施設共同調査
開発課題名 : (英語) Multicenter study for treatment of IgG4-related disease
研究開発担当者 (日本語) 京都大学大学院医学研究科内科学講座臨床免疫学 教授 三森 経世
所属 役職 氏名 : (英語) Tsuneyo Mimori, Professor, Department of Rheumatology and Clinical Immunology, Graduate School of Medicine, Kyoto University

分担研究(2) (日本語) IgG4 関連疾患の難治例・再発例に対する新規治療法の確立
開発課題名 : (英語) Establishment of new treatment strategy for intractable and relapse cases of IgG4-related disease
研究開発担当者 (日本語) 京都大学大学院医学研究科内科学講座臨床免疫学 教授 三森 経世
所属 役職 氏名 : (英語) Tsuneyo Mimori, Professor, Department of Rheumatology and Clinical Immunology, Graduate School of Medicine, Kyoto University

分担研究(3) (日本語) 全ゲノム解析手法を用いた疾患関連遺伝子の探索
開発課題名 : (英語) Elucidation of the genetic factors involved in IgG4-RD from whole genome analysis
研究開発分担者 (日本語) 京都大学大学院医学研究科附属ゲノム医学センター 教授 松田 文彦
所属 役職 氏名 : (英語) Fumihiko MATSUDA, Professor, Center for Genomic Medicine, Kyoto University Graduate School of Medicine

- 分担研究(4) (日本語) IgG4 関連疾患の発現変動遺伝子と新規治療標的分子の探索
開発課題名: (英語) Analysis for differentially expressed genes and novel therapeutic target molecules in IgG4-related disease
研究開発分担者 (日本語) 筑波大学医学医療系内科 教授 住田 孝之
所属 役職 氏名: (英語) Takayuki Sumida, Professor, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, University of Tsukuba
- 分担研究(5) (日本語) Microbiome 解析による自己免疫性膵炎(AIP)新規マーカーの探索
開発課題名: (英語) Identification of novel AIP biomarker by microbiome analysis
研究開発分担者 (日本語) 東北大学大学院医学系研究科消化器病態学分野 教授 下瀬川 徹
所属 役職 氏名: (英語) Tooru Shimosegawa, Professor, Department of Gastroenterology, Tohoku University Graduate School of Medicine
- 分担研究(6) (日本語) IgG4 関連疾患の疾患関連分子の網羅的解析
開発課題名: (英語) Exhaustive analysis of disease-associated genes of IgG4-related disease
研究開発分担者 (日本語) 九州大学大学院歯学研究院 顎顔面腫瘍制御学分野 教授 中村誠司
所属 役職 氏名: (英語) Seiji Nakamura, Professor, Section of Oral and Maxillofacial Oncology, Faculty of Dental Science, Kyushu University
- 分担研究(7) (日本語) IgG4 関連疾患に於けるリンパ球サブセットと病態形成との関連に関する研究
開発課題名: (英語) The relevance of phenotype of peripheral lymphocytes to the pathological processes in patients with IgG4-related diseases
研究開発分担者 (日本語) 産業医科大学医学部第1内科学 教授 田中 良哉
所属 役職 氏名: (英語) Yoshiya Tanaka, Professor, The First Department of Internal Medicine, University of Occupational and Environmental Health
- 分担研究(8) (日本語) IgG4 関連疾患の病理学的解析
開発課題名: (英語) Pathological analysis of IgG4-related disease
研究開発分担者 (日本語) 岡山大学大学院保健学研究科病態情報科学領域 教授 佐藤 康晴
所属 役職 氏名: (英語) Yasharu Sato, Professor, Department of Medical Technology, Graduate School of Health Sciences, Okayama University
- 分担研究(9) (日本語) IgG4 関連眼疾患の病因病態解明に関する研究
開発課題名: (英語) Etiopathogenetic study of IgG4-related ophthalmic disease
研究開発分担者 (日本語) 東京医科大学眼科学分野 教授 後藤 浩
所属 役職 氏名: (英語) Hiroshi Goto, Professor, Department of Ophthalmology, Tokyo Medical University
- 分担研究(10) (日本語) IgG4 関連疾患の予後因子と免疫制御
開発課題名: (英語) Immune-regulation and prognostic factors of IgG4-related disease

研究開発分担者（日本語）関西医科大学医学部内科学第三講座 教授 岡崎 和一

所属 役職 氏名：（英語）Kazuichi Okazaki, Professor, The Third Department of Internal Medicine, Kansai Medical University.

分担研究(11)（日本語）IgG4 関連疾患の発症に関わる自然免疫反応と腸内細菌叢の解明

開発課題名：（英語）Elucidation of innate immunity and intestinal microbiota associated with IgG4-related disease

研究開発分担者（日本語）近畿大学医学部消化器内科 准教授 渡邊 智裕

所属 役職 氏名：（英語）Tomohiro Watanabe, Associate Professor, Department of Gastroenterology and Hepatology, Kindai University Faculty of Medicine

分担研究(12)（日本語）IgG4 関連疾患の病態解明研究（悪性腫瘍との関連）

開発課題名：（英語）Study for elucidation of pathogenesis of IgG4-related disease (in association with malignant tumor)

研究開発分担者（日本語）①京都大学大学院総合生存学館 特定教授・名誉教授 千葉 勉

②京都大学大学院医学研究科消化器内科学 助教 児玉 裕三

所属 役職 氏名：（英語）①Tsutomu Chiba, Professor, Kyoto University Graduate School of Medicine,

②Yuzo Kodama, Assistant Professor, Department of Gastroenterology, Kyoto University Graduate School of Medicine

分担研究(13)（日本語）ヒト IgG4 関連疾患における APRIL の解析およびモデルマウスを用いた抗 APRIL 抗体の有用性の検討

開発課題名：（英語）Implication of APRIL in human IgG4-related disease (IgG4-RD) and investigation of the efficacy of anti-APRIL antibody in a mouse model of IgG4-RD

研究開発分担者（日本語）金沢大学附属病院リウマチ・膠原病内科 講師 川野 充弘

所属 役職 氏名：（英語）Mitsuhiro Kawano, Assistant Professor, Division of Rheumatology, Kanazawa University Hospital

分担研究(14)（日本語）IgG4 関連疾患のモデル動物作成に関する研究

開発課題名：（英語）Establishment of mouse model of IgG4-related disease

研究開発分担者（日本語）京都大学大学院医学研究科内科学講座臨床免疫学 助教 吉藤 元

所属 役職 氏名：（英語）Hajime Yoshifuji, Assistant professor, Department of Rheumatology and Clinical Immunology, Graduate School of Medicine, Kyoto University

分担研究(15)（日本語）自己免疫性膵炎の長期経過

開発課題名：（英語）long-term outcome of autoimmune pancreatitis

研究開発分担者（日本語）信州大学総合健康安全センター 教授 川 茂幸、

所属 役職 氏名：（英語）Shigeyuki Kawa, Professor, Center for Health, Safety and Environmental Management, Shinshu University

分担研究(16) (日本語) ①IgG4 関連疾患における予後予測因子の同定
②IgG4 関連疾患の再燃時における治療法に関する研究
開発課題名: (英語) ①Identification of prognostic factors for IgG4-related disease
②Treatment for refractory cases with IgG4-related disease
研究開発分担者 (日本語) 札幌医科大学リウマチ膠原病内科 准教授 高橋 裕樹
所属 役職 氏名: (英語) Hiroki Takahashi, Associate Professor, Department of Rheumatology and
Clinical Immunology, Sapporo Medical University School of Medicine

分担研究(17) (日本語) 呼吸器病変の病態と治療に関する臨床研究
開発課題名: (英語) Clinical study of pathogenesis and treatment for IgG4-related respiratory
disease
研究開発分担者 (日本語) 富山大学保健管理センター 教授 松井 祥子
所属 役職 氏名: (英語) Shoko Matsui, Professor, Health Administration Center, University of
Toyama,

分担研究(18) (日本語) 自己免疫性膵炎のステロイド治療法の再考
開発課題名: (英語) Reconsideration of steroid treatment for autoimmune pancreatitis
研究開発分担者 (日本語) 東京都立駒込病院 副院長 神澤 輝実
所属 役職 氏名: (英語) Terumi Kamisawa, Deputy Director, Tokyo Metropolitan Komagome
Hospital

II. 成果の概要（総括研究報告）

- ・ 研究開発代表者による報告の場合

IgG4 関連疾患（IgG4-related disease: IgG4-RD）は、血清 IgG4 高値と様々な組織への IgG4 陽性形質細胞浸潤を特徴とする新しい疾患概念である。IgG4-RD の特徴は、病変が涙腺、唾液腺、下垂体、甲状腺、膵臓、胆管、腸管、肺、腎臓、後腹膜、血管系など全身臓器に及ぶこと、さらに各臓器における治療法が異なっていることである。本疾患は、その発見から疾患概念の確立、診断基準策定へと常に日本が世界をリードし、さらに過去の本疾患に関する厚生労働省研究班において「IgG4-RD の病名統一」、「IgG4-RD 診断基準の策定」を実現するなど、大きな成功を収めてきた。

しかし、IgG4-RD の真の原因と治療抵抗例・再燃例に対する治療法は確立されておらず、これらの課題解決は診療の質を高め、患者の QOL を向上させるために必須であり、喫緊の課題である。そこで、本研究班では、IgG4-RD の病因と病態を解明するために遺伝子解析、病理学的解析、免疫学的解析、マウスモデル構築などを通じて同疾患の病因と病態を探索するとともに、ステロイド療法のエビデンス確立、ステロイド治療に抵抗する難治例・再発例の新たな治療法確立を目的とした。

①IgG4-RD の病態解明と新規診断治療ターゲット開発に関する研究統括

以下のような主として分担研究による様々なアプローチから、IgG-RD における病因と病態形成機構を探索し、治療反応性や予後を規定する新たな因子を見だし、さらには新たな治療ターゲットとなりうる可能性を検討した。

1) IgG4-RD の病態関連分子、新規疾患マーカーの探索： 各分担開発研究によって、IgG4-RD の病態形成に関わると考えられる多くの細胞サブセットや関連分子が同定された。IgG4-RD の全ゲノム解析（GWAS）により、HLA に加えて新たな疾患感受性遺伝子として免疫応答に関わる Fcγ受容体 B 遺伝子（*FCGR2B*）を同定した（松田）。末梢血では Tfh 細胞と形質芽細胞が増加し（田中）、エクソーム由来 miRNA の変化が見られ（高橋）、病変部では CCL18（住田）、MACRO（スカベンジャー受容体）と TLR7（中村）、IL-33（渡邊）、APRIL（川野）が高発現し、FcεRI を強発現するマスト細胞（佐藤）、TLR4 発現好塩基球および M2 マクロファージ（岡崎）、IFN-αと BAFF を産生する形質細胞様樹状細胞（渡邊）が報告された。これらの細胞や分子が IgG4-RD のバイオマーカーや新たな治療ターゲットとなりうるかをさらに検討し、新たな診断薬や治療法開発を進めたい。

2) IgG4-RD モデルマウスの開発と病態解析： 新たな疾患モデルマウスが複数の研究開発分担者によって開発された。AIP 患者 IgG 移入によりマウス膵病変が誘導され病原性を有する新規自己抗体が見出された（児玉）。ポリ I:C による実験的膵炎の誘導と腸内細菌の関与（渡邊）、LAT Y136F 変異マウス（川野）、ヒト IgG4 ノックインマウス（吉藤）などのモデルは IgG4-RD の病態研究に有用性が高い。

3) IgG4-RD とマイクロバイオーム： 自己免疫性膵炎と腸内細菌叢（下瀬川、渡邊）および IgG4 関連眼疾患と罹患眼部ウイルスの網羅的解析が報告され（後藤）、新たな病因・病態解明の面から注目される。

4) IgG4-RD 症例データベース構築やコホート研究： 研究分担施設独自の IgG4-RD 症例データベース構築やコホート研究により、自己免疫性膵炎と悪性腫瘍の関連（千葉）、自己免疫性膵炎の長期予後と遺伝的背景（川）、IgG4-RD の予後予測因子（高橋）、IgG4-RD 関連肺疾患の臨床的特徴（松井）、IgG4-RD の適正ステロイド維持量（神澤）が明らかにされた。

②IgG4-RD におけるステロイド療法のエビデンス確立

本疾患はステロイド療法が有効であることが示されているが、再燃を繰り返す例が少なくない。また安易な診断のもとにステロイドを使用して副作用に苦しむ症例が後を絶たない。このため、ステロイド療法のエビデンスの確立、難治例の予測と新規治療法の開発・確立が強く望まれている。

研究分担者および研究協力者施設から IgG4-RD に診断を受けた症例を集積し、その治療歴、治療前後のバイオマーカー、再燃例の再治療歴を検討し、IgG4-RD のステロイド至適投与量、再燃例の特徴を明らかにした。また、IgG4-RD で標準的ステロイドに抵抗する症例およびステロイド単独で再燃を繰り返す症例を解析し、患者背景、臨床・検査所見、治療前後の血清マーカーとともに、遺伝子解析およびプロテオミクス解析の結果を組み合わせて、その関連因子を解析した。以上の成果は千葉班と共有し、ステロイド標準治療指針およびガイドラインの策定に盛り込む。

③IgG4-RD 難治例・再発例に対する新規治療法の確立

リツキシマブ（リツキサン®）はキメラ型抗 CD20 モノクローナル抗体であり、当初 B 細胞リンパ腫の治療薬として開発されたが、その後さまざまな自己免疫疾患にも適応が拡大され、わが国では難治性 ANCA 関連血管炎、免疫不全関連リンパ増殖性疾患、難治性ネフローゼ症候群に公知申請により適応が認可された。海外では関節リウマチにも適応が認められているが、わが国での適応はない。難治性・再燃性 IgG4-RD に対するリツキシマブ（抗 CD20 抗体）による B 細胞除去療法の有効性が国内外で報告されているが、症例報告や少数例のケースシリーズにとどまり、いまだエビデンスとして確立されていない。本研究では標準的ステロイド治療に抵抗する難治例および再燃例を対象として、リツキシマブによる B 細胞除去療法の有効性と安全性を検討する研究プロトコルを作成し、本研究班の分担施設および協力施設で医師主導治験を行うことを目指した。（本研究に関しては 2015 年 8 月課題ヒアリングにおいて他の研究資金を得ることを勧告されており、AMED ステップ 2 または日本医師会の資金獲得を検討しているが、研究計画自体は当研究班で進めた。）

IgG4-related disease (IgG4-RD) is a novel disease entity characterized by elevated serum IgG4 level and infiltration of IgG4-positive plasma cells in various systemic organs. Organ involvements of IgG4-RD include lachrymal and salivary glands, pituitary gland, thyroid, pancreas, bile duct, intestine, lung, kidney, retroperitoneal lesion and large vessels. As the studies of IgG4-RD, Japan has always lead in the discovery and establishment of the disease entity. The past IgG4-RD working group in the Ministry of Health, Labor and Welfare Japan made great successes such as the development of comprehensive diagnostic criteria for IgG4-RD. However, the true cause of IgG4-RD has not been elucidated, and therapeutic strategy for intractable or relapse cases has not been established, although glucocorticoids (GC) are effective for most patients.

In our study group, we aimed to elucidate etiology and pathogenesis of IgG4-RD by conducting genetic, pathological and immunological analyses and development of mouse model, to establish the evidence of steroid therapy and to develop new therapeutic approaches for refractory or relapse patients of IgG4-RD.

①Studies for elucidation of etiopathogenesis and establishment of targets for novel diagnosis and treatment of IgG4-RD

From various approaches as below, we aimed to elucidate etiology and pathogenic mechanisms of IgG4-RD, to find factors for therapeutic responsiveness and prognosis, and to develop novel therapeutic targets.

1) Search for novel pathogenic molecules and disease biomarkers: Genome-wide association study (GWAS) of IgG4-RD identified *FcGR2B*, gene encoding for Fc γ receptor IIB as a novel disease-susceptible gene, (Matsuda). In peripheral blood, Tfh cells and plasmablasts were increased (Tanaka), and exome-derived miRNAs were deviated in IgG4-RD patients (Takahashi). In the

affected organs, CCL18 (Sumida), MARCO (scavenger receptor) and TLR7 (Nakamura), IL-33 (Watanabe) and APLIL (Kawada) were upregulated, and mast cells producing FcεRI (Sato), TLR4-positive basophils and plasmacytoid dendritic cells producing INF-α and BAFF (Watanabe) were reported. We would like to further evaluate if these cells and molecules become the novel biomarkers and therapeutic targets.

2) Establishment and pathophysiological analyses of IgG4-RD model mouse: Several new disease model mice were developed. Transfer of IgG from AIP patients induced pancreatic lesion in mice resembling human autoimmune pancreatitis and this achieved the discovery of novel pathogenic autoantibodies (Kodama). Induction of experimental pancreatitis in mice by poly I:C injection (Watanabe and Okazaki), LAT Y136F mutation mouse (Kawano) and human IgG4 gene knock-in mouse (Yoshifuji) may be useful tools for pathogenic studies of IgG4-RD.

3) IgG4-RD and microbiome: Associations between IgG4-RD and microbiome (intestinal and ocular microbiome) were first reported in this study and may be worthy to note as a novel etiology and pathogenesis of IgG4-RD (Shiosegawa, Watanabe and Goto).

4) Clinical studies based on IgG4-RD patient databases: From IgG4-RD patient data bases in each research member's institute, association between AIP and malignancy (Chiba), long-term prognosis of AIP (Kawa), prognostic factors of IgG4-RS (Takahashi), characteristics of IgG4-related lung disease (Matsui) and appropriate steroid maintenance dose for AIP (Kamisawa) were elucidated.

②Evidence of steroid therapy for IgG4-RD

Although GC is effective for IgG4-RD, the relapse rate is very high (more than 50% in 5 years) and various side effects of GC are the major concern of long-term GC treatment. Therefore, the evidence of proper use of GC and development of new therapeutic strategy have been desired.

We conducted a retrospective multicenter study in which clinical information of IgG4-RD cases were summarized and history of treatment, biomarkers, re-treatment of relapse cases were analyzed to elucidate the most appropriate GC dose and risk factors of relapse. Moreover, refractory cases and relapse cases after standard GC therapy were collected and analyzed for the background, clinical and laboratory findings, serum markers before and after treatment, conjunction with genomic and proteomic analyses.

③New treatment for intractable and relapse cases of IgG4-RD

Rituximab (Rituxan®) is a monoclonal chimeric antibody to CD20, a surface molecule of mature B cell. Although effectiveness of rituximab against IgG4-RD has been reported, it is not fully established yet because they are only case reports and case series. In our group, we developed a study protocol to examine the efficacy and safety of rituximab for intractable and relapse cases of IgG4-RD who resist standard GC therapy. The goal of this work is to start the investigator initiated trial.

活動総括概要 (2014～2016 年度)

(1)IgG4 関連疾患に関する治療実態についての多施設共同調査 (三森経世、吉藤元、全員)

IgG4 関連疾患 (IgG4-RD) はステロイドが有効だが易再燃性であり、副作用で難渋する例も見られる。現在用いられている標準治療 (PSL0.6 mg/kg/day より漸減) が妥当かどうか、また漸減速度や維持量はどうかあるべきかを検討するため、多施設共同による症例調査を行った。

当研究班の臨床系 13 施設で、包括診断基準または自己免疫性膵炎診断基準により確定診断された IgG4-RD 計 166 例の臨床情報を後方視的に解析した。さらに、IgG4-RD の長期経過を評価するため、初期調査から 1 年後および 2 年後の転帰を調査した。

152 例 (92%) にステロイドが投与されていた。初回最大ステロイド量は PSL で 0.51 ± 0.21 mg/kg/日、89% がステロイドへの Responder であり、初期治療による改善後の再燃率は 30% だった。PSL 中等量 (0.40~0.69 mg/kg/日) で治療された例の再燃率が 22% だったのに対し、低用量 (0.39 mg/kg/日以下) または高用量 (0.70 mg/kg/日以上) で治療された例の再燃率は 43~50% と高かった。PSL 初期減量速度 0.4 mg/日以上での再燃率 52% に比べ、0.4 mg/日未満での再燃率は 25% と有意に低かった ($p=0.024$)。最終観察時点でステロイド治療中だった 133 例のうち、①直近 1 年間における再燃例は 10 例 (8%)、②ステロイド維持量による寛解維持例は 84 例 (63%)、③ステロイド off による寛解維持例は 32 例 (24%)、④免疫抑制薬のみによる寛解維持例が 5 例 (3%) だった。②のステロイド維持量による寛解維持例の平均 PSL 投与量は 4.7 mg/day だった。

初回ステロイド量は 0.4~0.69 mg/kg/日でよいと考えられた。再燃を抑制するために、初期減量速度を 0.4 mg/日より遅くすることが重要と考えられた。長期観察において PSL 5 mg/day 以下に減量する際には再燃の兆候に十分留意する必要があると考えられた。

(1) Multicenter study for treatment of IgG4-related disease (Tsuneyo Mimori, Hajime oshifuji and all members)

In the treatments of IgG4-related disease (IgG4-RD), patients usually respond well to glucocorticoids (GC), whereas one of the difficulties is frequent relapses of the disease. We performed a multicenter surveillance of IgG4-RD i) to examine whether the standard protocol of GC (prednisolone (PSL) 0.6 mg/kg/day) is appropriate and ii) to optimize reduction speed and maintenance dose of GC.

In 13 clinical institutes belonging to this project, we retrospectively surveyed clinical information of 166 cases who were definitely diagnosed as IgG4-RD by the Comprehensive Diagnostic Criteria of IgG4-RD or Japan Diagnostic Criteria of Autoimmune Pancreatitis. To evaluate the long courses, we surveyed the patients' outcomes 1 and 2 years after the first surveillance.

As a result, GC were administered in 152 cases (92%). Initial maximum dose of GC was 0.51 ± 0.21 mg/kg/day (PSL-equivalent). The rate of responders was 89%, while the rate of relapses was 30% after the first remission. The rate of relapses in the patients treated with moderate (0.40-0.69 mg/kg/day) dose of PSL was 22%, whereas the rates of relapses in the patients treated with low dose (< 0.39 mg/kg/day) or high dose (> 0.70 mg/kg/day) of PSL were high as 43-50%. The rate of relapses in patients with slow initial reduction speed of GC (< 0.4 mg per day) was 25%, significantly lower than that (52%) in patients with fast initial reduction speed of GC (> 0.4 mg per day) ($p = 0.024$). Of the 133 patients receiving GC at the latest survey, i) 10 patients (8%) experienced relapse within 1 year, 2) 84 (63%) were in remission with maintenance dose of GC (average: PSL 4.7 mg/day), 3) 32 (24%) were in remission without GC and immunosuppressants, and 4) 5 (3%) were in remission with only immunosuppressants.

The initial dose of GC can be 0.4-0.69 mg/kg/day. To avoid relapses, the initial reduction speed of GC should be slower than 0.4 mg per day. In the long course, the meticulous attention should be paid for relapses when the dose of PSL is reduced less than 5 mg/day.

(2)IgG4 関連疾患の難治例・再発例に対する新規治療法の確立 (三森経世、吉藤元、全員))

リツキシマブ (リツキサ[®]) はキメラ型抗 CD20 モノクローナル抗体であり、B 細胞リンパ腫の治療薬として開発されたが、その後さまざまな自己免疫疾患にも適応が拡大された。IgG4-RD に対しても、国内外より難治例・再燃例に対するリツキシマブの有効性が報告されているが、症例報告や少数例のケースシリーズにとどまっている。本研究班でリツキシマブの医師主導知見を計画し以下の試験プロトコルを作成した。(1)研究デザイン：対照群を置かないワンアーム第 II/III 相試験、(2)対象：IgG4-RD 包括診断基準を満たし、ステロイド治療後に再燃した症例 32 例、(3)投与方法：375mg/m² を週 1 回、計 4 回点滴静注、(4)研究期間：24 週間、(5)主要エンドポイント：24 週目の寛解達成率、(5)副次エンドポイント：有害事象、血清 IgG4 濃度、末梢血 B 細胞数 (CD19 陽性細胞)、IgG4-RD Responder Index。6 か月目に寛解を維持している患者で、希望者には以下 6 か月ごとにリツキシマブの点滴を継続し、3 年間長期観察を行う。

本計画については、2015 年 8 月に PMDA の個別面談を受けた。今後、医師主導治験に要する予算を獲得することができれば遂行に着手する。

(2) Establishment of new treatment strategy for intractable and relapse cases of IgG4-related disease (Tsuneyo Mimori, Hajime oshifuji and all members))

Rituximab (Rituxan[®]) is a monoclonal chimeric antibody to CD20, a surface molecule of mature B cell. Although effectiveness of rituximab against IgG4-RD has been reported, it is not fully established yet because they are only case reports and case series. We developed a study protocol to examine the efficacy and safety of rituximab for intractable and relapse cases of IgG4-RD who resist standard GC therapy. If we earn the budget, we will start the investigator initiated trial.

1) Study design: Multicenter, one arm phase II/III study.

2) Subjects: 32 cases of IgG4-RD who fulfill the comprehensive diagnostic criteria for IgG4-RD and relapsed after GC therapy.

3) Treatment method: Rituximab 375mg/m² drip infusion, once in a week, total 4 times.

4) Study period: 24 weeks

5) Primary end point: Remission rate at 24 weeks.

6) Secondary end point: Adverse events, serum IgG4 level, B cell count (CD19-positive lymphocytes) in peripheral blood, IgG4-RD responder index.

For patients who maintain remission at 24 weeks, the long period survey up to 3 years will be continued by adding rituximab infusion in every 6 month.

(3)全ゲノム解析手法を用いた疾患関連遺伝子の探索 (松田文彦)

本分担開発研究班は IgG4 関連疾患の遺伝的背景の解明のため、オールジャパンにおける DNA 検体の検体収集を実施した。また患者血液検体を収集し、網羅的オミックス解析によって病因解明と新規診断・治療法の確立を目指した。

3 年間の収集期間において、全ゲノム解析に向けて 50 の研究機関から 973 検体の DNA サンプルを収集した。収集した患者検体のうち 896 例に網羅的 SNP 解析(2,300,979 SNPs)を実施した。このうち国際診断基準に適合した 857 症例(自己免疫性膵炎 538 例、ミクリッツ病 384 例、腎症 76 例、その他 51 例、うち合併例 180 例)と対照群の 2,082 人における全ゲノム関連解析により、従来報告された *HLA* 領域に加えて、新規疾患関連遺伝子である *FCGR2B* を見出した。次に *HLA* 領域のさらなる詳細解析に向

け、741 例の IgG4 関連疾患患者に対して、NGS を用いた *HLA6* 遺伝子(*HLA-A*, *-B*, *-C*, *-DPB1*, *-DQB1*, *-DRB1*)のターゲットシーケンスとシーケンス結果からの *HLA* アレルタイピングを京都大学ゲノム医学センターで開発した技術を用いておこなった。タイピング結果による IgG4 関連疾患の関連解析から、IgG4 関連疾患に関わる 4 種の感受性 *HLA* アレル、さらに 2 箇所のアミノ酸残基位置およびアミノ酸種類の同定までに成功した。また、新規疾患関連遺伝子において遺伝子領域全長のターゲットシーケンスを 762 例の IgG4 関連疾患と 739 例の健常人対照群に対しておこなった。この結果の関連解析によって、疾患関連遺伝子の多型はその遺伝子の発現と強く関連し、リスク多型は発現上昇と関連していることが明らかになった。また、アミノ酸を変化させる多型と連鎖不平衡の関係にあり、アミノ酸変化と遺伝子発現の上昇の二つが疾患発症と関連しているものと考えられた。さらに、この多型は疾患発症だけでなく、ステロイド投与後の再発率の上昇とも関連していることを示した。以上の内容は論文としてまとめ投稿をおこなった(Terao *et al.*)。

全エクソーム解析については AIP 342 例、ミクリッツ病 214 例および両疾患の合併症 77 例、計 633 例について実施し、標的遺伝子領域の 96.7%で 10 倍以上の被覆率を有する高品質なデータを得た。300 例の対照群のエクソームを用いて遺伝子上の非同義置換を解析した結果、ゲノムワイド($p < 0.5 \times 10^{-8}$)に迫る有意水準で *HLA class II* 領域に関連が観察された($p = 7.3 \times 10^{-7}$)。病態ごとの解析では、AIP がより強く関連したが($p = 2.7 \times 10^{-6}$)、ミクリッツ病も同様に関連を示しており($p = 9.1 \times 10^{-5}$)、両病態共通の疾患関連遺伝子座位であることが明らかになった。次に、低頻度変異の集積による病態発症の可能性を探索するため、変異の蓄積を遺伝子単位で解析した。この解析においても、*HLA* 領域は両病態と有意な関連を示した($p = 1.8 \times 10^{-6}$)。

IgG4 関連疾患のオミックス解析としてはバイオマーカーの探索に向けて、合計 68 症例について時系列(治療介入直前、介入後 30、180、360、720 日)に沿った RNA 検体と血漿を収集し、37 症例(74 検体)については遺伝子発現アレイに、68 症例(152 検体)については GC-MS 法にて血漿中水溶性低分子化合物の網羅的測定を実施した。その結果、介入後 30 日の検体で介入前と比較して有意に血中濃度が減少する代謝物 2 種を同定した。末梢血 RNA の発現アレイを用いた処置前と処置後 30 日の発現差解析では、29 遺伝子に有意かつ 2 倍以上の発現量の増加が見られ、14 遺伝子で有意かつ 1/2 以下に発現量が低下していた。発現量が増加した 29 遺伝子のうち 4 遺伝子が免疫グロブリンに関連する遺伝子であった。本事業後も引き続き、難病オミックス拠点の主な対象疾患として今後 3 年間継続研究が進められる予定である。今後は、これらの結果を用いてバイオマーカーの探索を進め、疾患の病態における当該バイオマーカーの臨床的意義づけをおこなう。

(3) Elucidation of the genetic factors involved in IgG4-RD from whole genome analysis (Fumihiko Matsuda)

Through a big collaborative effort of 50 research institutions in Japan, we have collected 973 DNA samples from patients of IgG4-related disease (IgG4-RD) to elucidate the genetic background underlying its onset and progression. We have also collected time course omics samples (RNA and metabolites) in order to develop novel diagnostic methodologies and treatment.

We performed a genome wide association study (GWAS) using 2,300,979 SNPs genotyped from 857 IgG4-RD patients (532 autoimmune pancreatitis, 382 Mikulicz's diseases, 75 IgG4-related kidney diseases and 51 other diseases, including 179 patients with complications) who fulfilled the international diagnosis criteria and 2,082 healthy controls. As a result, *HLA* and *FCGR2B* regions were strongly associated with the disease. To identify the pathogenic variants or alleles on these regions, we

performed fine mapping by target sequencing of the six *HLA* (*HLA-A*, *-B*, *-C*, *-DPB1*, *-DQB1*, *-DRB1*) and *FCGR2B* genes. The association analysis from the *HLA* sequences of 741 patients revealed that two amino acid residues in the peptide-binding groove domain on four *HLA* alleles conferred susceptibility to IgG4-RD. On the other hand, association analysis from the *FCGR2B* sequences of 762 patients and 739 healthy controls revealed strong association of a non-synonymous variant, which was shown to increase expression level of the gene. The results have been submitted to a top-tier journal (Terao *et al.*).

We also performed whole exome sequencing of 633 cases (342 AIP, 214 Mikulicz disease and 77 AIP with Mikulicz disease) and 300 control samples. Analysis focus on non-synonymous substitutions detected from the exome data revealed association of the HLA class II region ($p=7.3\times 10^{-7}$) to the disease. AIP showed a slightly stronger association ($p=2.7\times 10^{-6}$) compared to Mikulicz disease ($p=9.1\times 10^{-5}$). Nevertheless, our results suggested that the HLA class II region was associated with both types of the disease. We also assessed the possibility that the accumulation of rare variants could lead to a disease phenotype, and found that a burden of rare variants on the HLA class II region was associated with both types of the disease ($p=1.8\times 10^{-6}$).

For omics analysis, we carried out a time-course study focusing on autoimmune pancreatitis. Samples from 68 patients were collected before and after therapeutic intervention; post intervention samples were collected after 30, 180, 360 and 720 days (178 samples in total). We comprehensively measured small polar metabolites in the plasma by GC-MS for 152 samples from 68 IgG4-RD patients and identified two metabolites whose blood concentrations were significantly lower at 30 days after interventions compared to the before intervention.. We also analyzed 74 time course RNA samples collected from 37 patients. The RNA expression level of 29 or 14 genes were significantly increased or decreased at 30 days after intervention compared to the before intervention. Four of the 14 genes of the significantly decreased expression were immunoglobulin related genes. We will continue our study to identify biomarkers for developing novel diagnostic methodologies and treatment of IgG4-RD.

(4)IgG4 関連疾患の発現変動遺伝子と新規治療標的分子の探索 (住田孝之)

IgG4 関連疾患 (IgG4-RD) とジューグレン症候群 (SS) の口唇唾液腺 (LSG) における遺伝子発現を、DNA マイクロアレイを用いて網羅的に比較し、主成分分析で IgG4-RD と SS の遺伝子発現パターンは互いに異なることを明らかにした。さらに、SS と比較して、IgG4-RD の LSG で相対的に発現増加した発現変動遺伝子 (1321 個) の中から、T 細胞、B 細胞の病変局所へのケモタキシス、線維化誘導に関わるケモカインである CCL18 を見出した。IgG4-RD (N=9)、SS (N=10)、健常人 (HC) (N=4) の LSG (前述の DNA マイクロアレイとは別の検体) より抽出した RNA を用いて、CCL18 の発現を定量 PCR で検討し、SS および HC と比較して IgG4-RD の LSG における CCL18 の有意な高発現を明らかにした。さらに、IgG4-RD の LSG における CCL18 と CCL18 の受容体である CCR8 のタンパクレベルでの発現解析と発現細胞の同定を行った。IgG4-RD (N=3)、SS (N=4)、HC (N=5) の間で、LSG における CCL18 のタンパクレベルでの発現を免疫蛍光染色 (IF) で検討し、SS・HC と比較し、IgG4-RD の LSG における CCL18 のタンパクレベルでの高発現を明らかにした。IgG4-RD (N=3) の LSG では、多数のマクロファージ (CD68 陽性)、樹状細胞 (CD11c 陽性)、B 細胞 (CD20 陽性)、形質細胞 (CD138 陽性) が CCL18 を発現し、各細胞サブセットで CCL18 陽性細胞数は同等であった (各陽性細胞数 10.3 ± 0.3 、

21.0±9.1、22.2±5.7、14.8±6.8 cells/0.04 mm²、p=0.118)。IgG4-RD の LSG では、SS・HC の LSG と比較し、CCL18 陽性マクロファージ、樹状細胞、形質細胞が、HC の LSG と比較し CCL18 陽性 B 細胞が有意に増加していた（各 p<0.05）。CCL18 の受容体である CCR8 に関しては、IgG4-RD (N=3) と SS (N=4) の LSG ではタンパクレベルでの発現が認められたが、HC (N=5) の LSG では CCR8 の発現は認められなかった。IgG4-RD (N=1) と SS (N=1) の LSG では、ともに多数の T 細胞 (CD3 陽性)、B 細胞 (CD20 陽性)、一部の形質細胞 (CD138 陽性) が CCR8 を発現していた。

以上の結果から、IgG4-RD の病変局所でマクロファージ、樹状細胞、B 細胞、形質細胞が産生した CCL18 は、その受容体である CCR8 を発現する T 細胞、B 細胞、形質細胞の病変局所へのケモタキシス、線維化誘導を介して、IgG4-RD の病態形成に寄与する可能性が示唆された。CCR8 の発現は、IgG4-RD と SS で同等であり、IgG4-RD における CCL18-CCR8 シグナルの亢進は、CCL18 の発現増加によって規定されていると考えられた。CCL18-CCR8 シグナルは IgG4-RD の新規治療標的分子になり得ると考えられた。

(4) Analysis for differentially expressed genes and novel therapeutic target molecules in IgG4-related disease (Takayuki Sumida)

We compared the gene expression in labial salivary glands (LSGs) of IgG4-related disease (IgG4-RD) with that of Sjögren's syndrome (SS) as a disease control, using DNA microarray analysis. We clarified that the genes expression pattern were quite different between IgG4-RD and SS by principal component analysis (PCA). We identified chemokine (C-C motif) ligand 18 (CCL18), which is reported to induce chemotaxis of various T cells, B cells, and immature DCs, as well as collagen production from fibroblasts, among up-regulated differentially expressed genes (DEGs) in IgG4-RD than in SS, and confirmed significantly higher expression of CCL18 by quantitative PCR. Moreover, we compared the protein expressions and expressing cells of CCL18 and CCR8, which is a receptor for CCL18, in LSGs between IgG4-RD (N=3), SS (N=4), and controls (N=5) by immunofluorescence (IF) staining. Proteins of CCL18 were highly expressed in LSGs of IgG4-RD, whereas not in those of SS and controls. CCL18 was similarly produced by macrophages, dendritic cells (DCs), B cells, and plasmacytes in LSGs of IgG4-RD. CCL18 positive cells among macrophages, DCs, B cells, and plasmacytes were comparable (10.3±0.3, 21.0±9.1, 22.2±5.7, and 14.8±6.8 cells/0.04 mm², respectively, P=0.118) in LSGs of IgG4-RD (N=3). Importantly, the numbers of CCL18 producing macrophages, DCs, B cells, and plasmacytes in LSGs of IgG4-RD were significantly higher than in those of controls (each P<0.05). Moreover, the numbers of CCL18 positive macrophages, DCs, and plasmacytes in LSGs of IgG4-RD were significantly higher than in those of SS (each P<0.05). CCR8 protein expression was detected in LSGs of both IgG4-RD (N=3) and SS (N=4), whereas not in controls (N=5). Double IF staining (CD3 or CD20 or CD138/CCR8) revealed that many T, B cells, and some plasmacytes expressed CCR8 in LSGs of IgG4-RD as well as SS.

These findings suggested that CCL18 produced by macrophages, DCs, B cells, and plasmacytes might contribute to the pathogenesis of IgG4-RD via chemotaxis of T cells, B cells, and plasmacytes expressing its receptor CCR8 to involved organs, along with inducing of fibrosis. Up-regulation of CCL18-CCR8 axis in IgG4-RD seemed to be based on higher expression of CCL18, because the expressions of CCR8 were comparable between IgG4-RD and SS. Thus CCL18-CCR8 axis might be a promising novel therapeutic target molecule for IgG4-RD.

(5) Microbiome 解析による自己免疫性膵炎(AIP)新規マーカーの探索 (下瀬川 徹)

本年度は研究計画に基づき、AIP10例(ステロイド治療前7名・治療後3名)に加え、慢性膵炎(3例)・膵癌(5例)を解析対象として便検体からのDNA抽出・16s rRNA遺伝子を標的としたリアルタイムPCRを実施し、特異的な増幅がみられることを確認して次世代シーケンスによる細菌叢解析を実施した。類似性の高い(相同性97%以上の)配列データを1つのグループのクラスタとしてまとめ、最も出現頻度の高い配列を代表OTU(OTU; Operation Taxonomic Unit; 操作的分類単位)配列とし、その代表配列を用いてデータベースに対する相同性検索を行い、系統分類を推定した。

AIPを含めた各種膵疾患において、症例ごとのvariationはみられるものの腸内細菌叢には一定の差がみられる可能性が示唆された(膵癌ではAIPに比べParabacteroides属が多く検出・慢性膵炎でのFaecalibacterium属、Fusobacterium属の増加)。AIPについてはステロイド治療前後で菌叢変化(AIPステロイド治療後のBacteroides属増加)があり、治療に伴う膵内外分泌機能の改善がその要因として想定される。慢性膵炎患者でみられる細菌叢のプロファイルはAIPと大きく異なる傾向があり、今後症例を追加して更なる解析が必要であると考えられた。

(5) Identification of novel AIP biomarker by microbiome analysis (Tooru Shimosegawa)

We performed collection of stool samples from 10 AIP patients (before steroid therapy; 7 cases, after steroid therapy; 3 cases), 3 chronic pancreatitis patients and 5 pancreatic cancer patients. We confirmed specific amplification of 16s rRNA gene amplification by real-time PCR using DNA samples from patients' stool. Microbiome analysis was carried out using next-generation sequence, by clustering similar (97% or more) sequence data as OTU; Operation Taxonomic Unit. Microbiome profile in each patient was determined by database analysis using this OUT.

Each patient group including AIP showed certain difference in microbiome profile, with some interpatient variation. For example, Parabacteroides was more frequently seen in pancreatic cancer patients compared with AIP. Patients with chronic pancreatitis frequently had Faecalibacterium and Fusobacterium. Steroid therapy for AIP patients increased Bacteroides. These variations need further validation and confirmation by recruiting additional patients.

(6) IgG4 関連疾患の疾患関連分子の網羅的解析 (中村誠司)

① IgG4 関連疾患の顎下腺を用いた DNA マイクロアレイによる網羅的解析

IgG4-RDにおける基礎的研究は、IgG4産生におけるTh細胞やB細胞などの獲得免疫の関与がこれまで注目されていたが、最近ではIgG4-RDの発症と自然免疫応答との関連についても関心が高まっている。そこで本研究では、DNAマイクロアレイによる網羅的遺伝子解析を行い、特に自然免疫に関連する発現変動遺伝子について検討を行った。

IgG4-DS患者6例、慢性顎下腺炎(CS)患者3例、健常者3例の顎下腺組織を用いてDNAマイクロアレイによる発現変動遺伝子の抽出および機能解析を行った。また、抽出した候補分子については、IgG4-RD患者18例、シェーグレン症候群患者11例、CS患者4例、および健常者10例の唾液腺を用いてvalidationを行った。

IgG4-DSとCSの間では1720の発現変動遺伝子が抽出され、主成分分析(principal component analysis)では、3群間での遺伝子発現パターンは明らかに異なっていた。機能解析では、IgG4-DSはT/B細胞活性化、免疫応答およびケモタキシスなどに関する遺伝子群の発現が亢進していた。さらに、

IgG4-DS において有意な発現上昇を認めた遺伝子の上位 11 位に MARCO がリストアップされた。MARCO はマクロファージや樹状細胞膜表面上に発現しており、LPS やナノ粒子を認識して貪食作用を促すために自然免疫に関連するとの報告があることから、われわれは IgG4-RD の新規自然免疫関連分子候補として注目することとした。

そこで validation を行ったところ、MARCO の mRNA 発現が他群と比較して有意に亢進していた。また、免疫組織化学染色では、IgG4-RD の唾液腺にのみリンパ濾胞周囲に強い発現を認めており、さらに二重染色では MARCO と CD163 (M2 マクロファージのマーカー) 陽性細胞の局在がほぼ一致していた。

われわれのこれまでの研究により、M2 マクロファージは IL-33 や CCL18 を産生し、IgG4-DS の病態形成に重要な役割を果たしているを見出している。今回の結果を踏まえると、MARCO を介して活性化した M2 マクロファージが IgG4-DS の発症に関与していることが考えられる。

②IgG4 関連疾患の病態形成における自然免疫の機能解析

本研究では、自然免疫に必須な病原体センサーである Toll 様受容体 (TLR) に注目し、IgG4-RD における TLR ファミリーの発現と機能について検討を行った。

IgG4-RD 6 例、唾石症 3 例、健常者 3 例の顎下腺において DNA マイクロアレイを行い、自然免疫関連分子について網羅的解析を行った。さらに、TLR ファミリーの中で発現亢進を認めたものについては、real-time PCR 法および免疫組織化学染色法にてバリデーションを行った。最後に、TLR トランスジェニック (Tg) マウスを作製して各臓器の組織解析および血清 IgG1 (ヒトの IgG4 に相当) 値について検討を行った。

DNA マイクロアレイおよびバリデーションでは、IgG4-RD は TLR7 のみ有意な発現亢進を認め、M2 マクロファージと局在が近似した。最近の報告では、TLR7 アゴニストでマクロファージを刺激すると、Th2 活性化因子である IL-33 が産生されることが報告されていることから、TLR ファミリーと IL-33 との関連について検討を行ったところ、TLR7 のみ IL-33 と正の相関を認めた。そこで、ヒト (hu) TLR7 Tg マウスを作製して同週齢の野生型マウスと比較検討したところ、huTLR7 Tg マウスのみ IgG4-RD の好発部位である顎下腺と膵臓でリンパ球浸潤と線維化の亢進を認めた。さらに、TLR7 アゴニスト(R848)で刺激した huTLR7 Tg マウスは血清 IgG1 値が刺激前と比べ有意に増加した。

これらの結果から、TLR7 による刺激が病変局所の M2 マクロファージを活性化して IL-33 の産生を促進させることで、IgG4-RD に特徴的な Th2 優位な病態を形成していることが示唆された。また、huTLR7 Tg マウスは世界初の IgG4-RD モデルマウスになり得る可能性が示唆された。

(6)Exhaustive analysis of disease-associated genes of IgG4-related disease (Seiji Nakamura)

①DNA microarray analysis of submandibular glands in IgG4-related disease

IgG4-related disease (IgG4-RD) is a novel systemic disease entity characterized by elevated serum IgG4 and tissue infiltration of IgG4-positive plasma cells accompanied by severe fibrosis. Although recent studies demonstrated that innate immune cells including monocytes and macrophages might promote local fibrosis and IgG4 production, the pathological mechanism remains unclear. In this study, we sought to identify the disease-associated genes, especially innate immune molecules.

Gene expression was analyzed by DNA microarray in submandibular glands (SMGs) from patients with IgG4-RD (n=6), chronic sialoadenitis (CS) (n=3), and controls (n=3). Differentially expressed genes (DEGs) were validated by real-time polymerase chain reaction (PCR) and immunohistochemical staining in IgG4-RD (n=18), CS (n=4), Sjgren syndrome (n=11), and controls (n=10).

Gene expression patterns in the 3 groups were quite different from each other by the pvclust method and principal components analysis. In IgG4-RD, 1028 upregulated genes and 692 downregulated genes were identified as DEGs ($P < 0.05$). Gene Ontology (GO) term analysis indicated that the upregulated DEGs in IgG4-RD encoded proteins involved in T/B cell activation and chemotaxis. PCR validated significantly higher expression of macrophage receptor with collagenous structure (MARCO), a pattern-recognition receptor, in IgG4-RD compared with the other groups ($P < 0.01$). Immunohistochemical analysis confirmed that the expression pattern of MARCO was similar to that of the M2 macrophage marker CD163.

MARCO was identified as a disease-associated molecule in IgG4-RD by DNA microarray. Moreover, M2 macrophages might contribute to the initiation of IgG4-RD via MARCO.

②Possible involvement of innate immunity in the pathogenesis of IgG4-RD

Next, we thus examined the expression of TLRs in SGs from patients with IgG4-DS. Gene expression was analyzed by DNA microarray in submandibular glands (SMGs) from patients with IgG4-DS ($n=6$), chronic sialoadenitis (CS) ($n=3$), and controls ($n=3$). TLR family (TLR1-10) was validated by real-time PCR and immunohistochemical staining in SGs from patient with IgG4-DS ($n=15$), Sjögren's syndrome (SS) ($n=15$), CS ($n=9$), and controls ($n=9$). Finally, we assessed the phenotype (lymphocytic infiltration, fibrosis, and weight of the affected organs) of human TLR7 (huTLR7)-transgenic C57BL/6 mice, compared with that of wild-type mice.

In IgG4-DS, 5 genes of TLR family (TLR4, TLR7-10) were overexpressed by DNA microarray analysis. PCR validated significantly higher expression of TLR7 in IgG4-DS compared with that in the other groups. Immunohistochemical analysis confirmed that the expression pattern of TLR7 was similar to that of the M2 macrophage marker CD163. Recent studies demonstrated that TLR7 agonist stimulates macrophages to produce IL-33, which is identified as a cytokine that activates Th2 immune responses. Therefore, we focused on the relationship between TLR7 and IL-33 in IgG4-DS. The results showed that the mRNA expression of TLR7 was positively correlated with that of IL-33 in only IgG4-DS. In huTLR7-transgenic mice, the number of infiltrating lymphocytes and fibrosis score in the SMGs and pancreas were significantly higher than those in wild-type mice.

Our current data suggest that TLR7-expressing M2 macrophages might promote the local inflammation in IgG4-DS.

(7)IgG4 関連疾患に於けるリンパ球サブセットと病態形成との関連に関する研究 (田中良哉)

IgG4 関連疾患の発症過程では、T 細胞および B 細胞の活性化による過剰な IgG4 産生、及び、T 細胞の組織浸潤に伴う線維化による多臓器障害を特徴とするが、免疫系ネットワークがどのように病態に関連するかは不明である。IgG4RD における免疫異常の解明は、特異的な治療法が存在しない本疾患に対する免疫異常の是正を目的とした新規治療に貢献できる。本研究では、T 細胞、B 細胞サブセットのバランス異常を介して IgG4 産生細胞への分化の偏向を誘導する過程を解明することを目的として以下の研究を行った。IgG4 関連疾患患者 (IgG4-RD; 16 名) および、性別・年齢をマッチした健常人 (HD; 26 名)、原発性シェーグレン症候群患者 (pSS; 4 名) より末梢血を採取し、NIH/FOCIS による Human Immunology Project に基づく、8 カラーフローサイトメトリー解析を実施した (本学倫理委員会承認済み)。IgG4-RD の患者背景は、平均年齢 60 歳、罹病期間 1.6 年、平均血清 IgG4 693 mg/dl、CRP 0.7mg/dl、

全例で血清 IgG4 が上昇し、肺、腎、後腹膜、唾液腺などの臓器病変が存在し、病変部位の生検組織中の IgG4 比率の上昇を確認した。その結果、健常人、IgG4-RD、SjS 患者末梢血での古典的ヘルパーT 細胞 (Th1, Th2, Th17) のサブセット割合は差がなかったが、IgG4-RD 患者末梢血では、CD3+CD4+CCR7-CD45RA+エフェクターT 細胞、CD3+CD4+CXCR5+ICOS+ Tfh 細胞 (ろ胞性ヘルパーT 細胞)、および CD19+CD27+CD20-CD38+抗体産生性形質芽細胞の割合が有意に高かった。免疫フェノタイプ同士の関連を検討したところ、Plasmablast と Tfh がクラスターを形成し、実際に T 細胞サブセットの中で Plasmablast と Tfh は正の相関を認めた。臨床像との関連を検討すると、血清 IgG が Plasmablast や Tfh と相関し、他の T 細胞サブセットとの関連は見られなかった。また Plasmablast は血清 IgG4 と相関傾向を示し、Naive T 細胞が血清 IgG4 と逆相関を認めた。また、腺外症状を伴う症例では Plasmablast や Tfh が増加していた。さらに、実際の病理組織における Tfh (CD4+Bcl6+)の浸潤が明らかとなり、末梢血中の Tfh の増多は組織における Tfh の浸潤の程度を反映していた。また、治療前後での検討では、ステロイド薬などの治療介入により、IgG4 の減少に加えて Th17、Tfh、Plasmablast の減少が認められた。以上より、IgG4-RD 患者末梢血では、B 細胞の分化に関わる Tfh 細胞と抗体産生性形質芽細胞は相互に相関しながら増加し、病変局所では、Tfh 細胞の浸潤が末梢血の割合と相関して検出され、Tfh 細胞-形質芽細胞軸の制御が IgG4-RD の新たな治療戦略へつながることが期待された。

(7) The relevance of phenotype of peripheral lymphocytes to the pathological processes in patients with IgG4-related diseases (Yoshiya Tanaka)

IgG4-related disease (IgG4-RD) is characterized by hyper-IgG4, marked infiltration of IgG4-positive plasma cells into swollen or hypertrophic organs, and fibrosis. Although sensitive to glucocorticoid treatment, the disease has been reported to relapse in nearly half the cases. However, the importance of immunocompetent cells in the immune network and their relationships among themselves are unknown in patients with IgG4-RD. It is important to elucidate the pathology of this disease and to develop novel treatment strategies for its specific pathological features. The objective of the study has been to assess the role of an abnormal immune network in the pathology of IgG4-RD. Sixteen patients diagnosed with IgG4-RD at our institution were selected. Peripheral immunocompetent cells were immunophenotyped by multicolor flow cytometry to assess the association between clinical manifestation and pathological findings. Baseline characteristics of patients with IgG4-RD were; age 60 years old, symptom duration 19 months, serum IgG 2735 mg/dl, IgG4 694 mg/dl, CRP 0.7 mg/dl. Compared to healthy controls, IgG4-RD patients showed comparable proportions of Th1 and Th17 cells, but higher proportions of Treg and follicular helper T (Tfh) cells. Further, the proportions of class-switched memory B cells and plasmablasts were higher in patients. Among all phenotypes, in particular, the plasmablast proportion increased from 4.2% (controls) to 16.5% (patients). The serum IgG levels were found to be correlated with the proportions of plasmablasts and Tfh cells, but not with those of other T cell subsets. In patients with extraglandular symptoms, only plasmablasts, Tfh cells, and memory Treg cells were increased. Histopathologic examination revealed a marked Tfh (CD4+ Bcl6+) cell infiltration; the increase of Tfh cells in the peripheral blood thus reflected the degree of Tfh cell infiltration into the tissue. Although steroid therapy reduced plasmablast and Tfh cell proportions, the memory Treg cell proportion remained unchanged. Taken together, results of this study revealed that Tfh cells induced the differentiation of B cells into IgG- or IgG4-producing plasmablasts in patients IgG4-RD, which reflected the progression of organ damage. Our results also suggested that controlling the Tfh cell-plasmablast axis could be a novel therapeutic strategy for treating IgG4-RD.

(8)IgG4 関連疾患の病理学的解析 (佐藤康晴)

眼領域においてはしばしば多数の IgG4 陽性細胞を伴う MALT リンパ腫が経験される。しかしながら、これが IgG4 関連疾患と関連があるか否かは明らかではなかった。そこで、眼領域の IgG4 関連疾患 (IgG4-RD)、IgG4 陽性細胞を伴う MALT リンパ腫 (IgG4+ MALT) および IgG4 陽性細胞の浸潤のない MALT リンパ腫 (IgG4- MALT) の 3 群で病変部のサイトカイン mRNA の定量解析を行った。その結果、IgG4-RD と IgG4+ MALT は統計学的に同じサイトカインの発現パターンを示していたのに対して、IgG4- MALT とは明らかに異なっていた。したがって IgG4+ MALT は IgG4-RD を背景にリンパ腫が発症している可能性が示唆された。

もう一つの成果として、IgG4 関連疾患と形質細胞型キャッスルマン病との病理学的鑑別に IgA 免疫染色が有用であることを明らかにした。

(8) Pathological analysis of IgG4-related disease (Sato Yasuharu)

We previously suggested a relationship between ocular immunoglobulin (Ig)G4-related disease (IgG4-RD) and marginal zone lymphomas (MZLs). However, the cytokine background associated with these disorders and whether it differs between ocular adnexal MZLs with (IgG4-associated MZL) and without (IgG4-negative MZL) numerous IgG4+ plasma cells are unknown. In this study, we identified the mRNA expression pattern of Th2 and regulatory T-cell (Treg) cytokines in IgG4-RD and in IgG4-associated MZL and IgG4-negative MZL using real-time polymerase chain reaction analysis. Ocular IgG4-RD and IgG4-associated MZL exhibited significantly higher expression ratios of interleukin (IL)-4/ β -actin, IL-10/ β -actin, IL-13/ β -actin, transforming growth factor (TGF) β 1/ β -actin, and FOXP3/ β -actin than did IgG4-negative MZL ($p < 0.05$). This finding further supports our prior observations that a significant subset of ocular MZLs arises in the setting of IgG4-RD. Furthermore, the presence of a different inflammatory background in IgG4-negative MZLs suggests that IgG4-associated MZLs may have a different pathogenesis.

As another research result, we found that anti-IgA immunostaining can be used for distinguishing between IgG4-RD and plasma-cell type Castleman disease.

(9)IgG4 関連眼疾患の病因病態解明に関する研究 (後藤 浩)

IgG4 関連眼疾患と眼附属器に発生した MALT リンパ腫の生検組織を用いて網羅的に病原微生物の検出を試みたところ、過半数例で病原体 DNA が同定された。IgG4 関連眼疾患では 22 例中 5 例から HHV-6、8 例から HHV-7、7 例から EBV、1 例から 16rRNA が検出され、22 例中 6 例で HHV-6 と HHV-7、HHV-6 と EBV、HHV と EBV が同時に検出された。3 つのウイルスが同時に検出されたケースも存在した。一方、MALT リンパ腫では 15 例中 2 例で HHV-6 が検出されたのみであった。末梢血単核球から抽出された DNA からは、IgG4 関連眼疾患、MALT リンパ腫のいずれもウイルスは検出されなかった。これらの病原微生物 DNA の病変局所における存在は、IgG4 関連眼疾患や MALT リンパ腫の発症における慢性的な炎症の関与や癌遺伝子の活性化に関与している可能性がある。

フローサイトメトリーによる生検組織を解析したところ、IgG4 関連眼疾患における CD23 の発現は $37.8 \pm 16.8\%$ 、CD25 の発現は $7.3 \pm 2.5\%$ 、眼窩 MALT リンパ腫における CD23 の発現は $8.2 \pm 8.3\%$ 、CD25 の発現は $34.6 \pm 20.8\%$ であった。CD23/CD25 の値が 1 以下であった IgG4 関連眼疾患は 1 例のみ、CD23/CD25 の値が 1 以上であった MALT リンパ腫は 2 例のみであった。これらの疾患における CD23 と CD25 の発現は免疫組織化学でも確認した。フローサイトメトリーによって CD23 と CD25 の発現率

を検索することは、IgG4 関連眼疾患と MALT リンパ腫の鑑別に有用な可能性がある。

次世代シーケンサーを用いて IgG4 関連眼疾患の摘出検体から 9,589 遺伝子、末梢血から 9,617 遺伝子の変異を検出した。主な遺伝子変異として 10 例中 10 例で TRIO binding protein (TRIOBP)、Inverted formin 2(INF2)、Lysine(K)-specific demethylase 6B (KDM6B)に、8 例で Teashirt zinc finger 1(TSHZ1) に異常がみられた。これらの遺伝子変異を解析していくことは本症の診断におけるバイオマーカーや新規治療法を確立していく上で基礎データとなる可能性がある。

(9) Etiopathogenetic study of IgG4-related ophthalmic disease (Hiroshi Goto)

We performed comprehensive analysis to detect microorganism DNA from patients with lymphoproliferative diseases including IgG4 related ophthalmic disease (IgG4-ROD) and MALT lymphoma in ocular adnexa. Among cases of MALT lymphoma, human herpes virus (HHV)-6, HHV-7, chlamydia, Epstein-Barr virus (EBV) and bacterial 16S ribosomal DNA were detected. In cases of IgG4-ROD, similar pathogens were detected but in a larger number of patients. Chronic inflammatory stimulation or activation of oncogenes from these infectious agents might be involved in the pathogenesis of lymphoproliferative disease of the ocular adnexa.

To evaluate novel immunophenotypic profiles of patients with orbital lymphoproliferative diseases, flow cytometric analysis were conducted. Expression of CD25 and CD19 was higher in patients with orbital MALT lymphoma compared to patients with IgG4-ROD. In contrast, expression of CD3, CD4, and CD23 was higher in patients with orbital IgG4-ROD compared to those with MALT lymphoma. The presence of CD23 and CD25 in the specimens was confirmed by immunohistochemistry. The present study clarified the novel immunophenotypic features of MALT lymphoma and IgG4-ROD. Especially, CD23 and CD25 have shown a disease specific expression pattern.

By using next-generation sequencer (NGS), 9,589 genes from biopsy sample of IgG4-ROD and 9,617 genes from peripheral blood of patients with IgG4-ROD were detected. Alterations in TRIO binding protein (TRIOBP), inverted form in 2 (INF2) and Lysine(K)-specific demethylase 6B (KDM6B) were found in all samples, while irregularity in Teashirt zinc finger 1 (TSHZ1) was observed. Identification novel genetic alterations using NGS in patients with IgG4-ROD may contribute to discover novel biomarkers and to establish appropriate treatment in the future.

(10) IgG4 関連疾患の予後因子と免疫制御 (岡崎和一)

H26 年度は (1) 制御性 T 細胞以外に 2 つの Breg 亜型 (CD19⁺CD24^{high}CD38^{high} Breg, CD19⁺CD24^{high}CD27^{high} Breg) と IL-10 が病勢や再燃抑制に関与することを明らかにするとともに、(2)自然免疫系細胞で M2 マクロファージと TLR のなかで特に TLR-7 発現が発症、再燃に関与することを明らかにした。すなわち切除腫瘍形成性膵炎 19 例の切除膵 (LPSP9 例、アルコール性膵炎 10 例) を用い、TLR 1 から 11 陽性細胞と CD68、CD163、CD123、CD20 陽性細胞について蛍光二重免疫染色を用いて検討した結果、1 型自己免疫性膵炎では、TLR7 陽性細胞は、マクロファージ特に M2 マクロファージが有意に多く認められ、病態生理に深く関わっている可能性が示唆された。

H27-28 年度は 1 型 AIP における自然免疫系を介した好塩基球の関与について検討した。すなわち、1 型 AIP の膵組織において、好塩基球の浸潤の有無と浸潤好塩基球の発現する TLR について免疫組織化学法を用いて検討した。その結果、1 型 AIP の膵組織においては、13 例中 10 例で通常局所では認められない好塩基球の浸潤が認められた。膵組織において好塩基球の浸潤が認められた患者の抹消血にお

る好塩基球を TLR1-9 リガンド刺激すると、組織で発現が認められた TLR4 もしくは TLR2 の刺激によって活性化された。さらに書面にて同意の得られた 1 型 AIP 患者(n=40)の末梢血を用いて TLR に対する好塩基球の反応について検討した。対照群としてアレルギー疾患患者(気管支喘息(n=10)、アトピー性皮膚炎(n=10))、健常人の末梢血(n=27)を使用した。それぞれの末梢血を TLR1-9 それぞれのリガンドで刺激し、フローサイトメトリーを用いて好塩基球の活性化について解析した。その結果、患者末梢血中の好塩基球については、TLR4 刺激において 1 型 AIP 患者群(9.875±1.148)、アトピー性皮膚炎患者群(11.76±1.899)では、健常人群(5.05±0.730)に比べ有意な差(p<0.05)が認められたが、他の TLR 刺激では有意な差は認められなかった。以上より、活性化した好塩基球により膵組織において M2 マクロファージを誘導することが、1 型 AIP の Th2 免疫反応、線維化に深く関与している可能性があると考えられた。

(10) Immune-regulation and prognostic factors of IgG4-related disease (Kazuichi Okada)

Basophils activated via TLR signaling may contribute to the pathophysiology of type 1 autoimmune pancreatitis.

The pathophysiology of type 1 autoimmune pancreatitis (AIP) is still unclear. Recently, it has been reported that basophils regulate M2 macrophages. In 2014, we reported that M2 macrophages expressing TLRs, especially TLR7 might play an important role in type 1 AIP. In 2015 and 2016, we investigated basophils and TLR expression on basophils in the pancreatic tissue from patients with type 1 AIP (n=13). In immunohistochemical study, basophils were detected in the pancreatic tissue from type 1 AIP patients in ten of 13 cases. We recruited peripheral blood from 40 patients with type 1 AIP, 10 patients with bronchial asthma, 10 patients with atopic dermatitis and 27 healthy subjects, and analyzed basophils activated with TLR1 through TLR9 stimulation. We compared TLR expression on basophils between samples from the tissue and blood (n=5). In flow cytometric analysis, the ratio of activated basophils which were stimulated with TLR4 stimulation in type 1 AIP (9.875% ± 1.148) and atopic dermatitis (11.768% ± 1.899) were significantly higher than in healthy subjects (5.051% ± 0.730) (p<0.05). Levels of activated basophils which were stimulated with TLR2 stimulation were clearly increased in seven cases of type 1 AIP. Furthermore, TLR2 and/or TLR4 which was expressed on infiltrated basophils in the pancreas, could activate basophils in the peripheral blood. These findings suggested that the basophils activated via TLR signaling may play an important role in the pathophysiology of type 1 AIP.

(11) IgG4 関連疾患の発症に関わる自然免疫反応と腸内細菌叢の解明 (渡邊智裕)

「IgG4 関連疾患の発症に関わる自然免疫反応」について、マウス自己免疫性膵炎モデルとヒト IgG4 関連疾患のサンプルを用いて、解析を進めた。MRL/MpJ マウスに poly (I:C) を全身投与することにより、自己免疫性膵炎を誘導した。本モデルにおいて、膵臓に形質細胞様樹状細胞(plasmacytoid dendritic cells, pDCs)が数多く浸潤することを見出した。120G8 抗体による pDCs の除去はマウス自己免疫性膵炎の発症を著明に抑制した。自己免疫性膵炎モデルマウスの膵臓より分離した pDCs は IFN- α 及び IL-33 を大量に産生し、I 型 IFN 経路の阻害により、自己免疫性膵炎の発症は著明に抑制された。また、IL-33 経路の阻害により、自己免疫性膵炎の炎症及び線維化が抑制された。以上の結果から、マウス自己免疫性膵炎の発症に pDCs の活性化と pDCs の産生する IFN- α 及び IL-33 が病的な役割を果たすことが明らかになった。次に、pDCs の活性化メカニズムについて、腸内細菌叢の変化を指標に解析を進めた。抗生剤投与による腸内環境の清浄化により、「pDCs の活性化の抑制と自己免疫性膵炎の発症の抑制」が観察された。腸内細菌叢の解析では自己免疫性膵炎惹起性腸内細菌の候補が同定された。上記のマウス自己免疫性膵炎モデルでの解析の結果、膵臓における pDCs の活性化と引き続いて起こる IFN- α 及び IL-33 の産生が自己免疫性膵炎の発症に病的な役割を果たすことが判明した。

ヒト IgG4 関連疾患の末梢血を用いた検討では IgG4 関連疾患患者の末梢血の IFN- α 濃度は慢性膵炎患者あるいは健常人と比べて、著明に高値であった。さらに、IgG4 関連疾患患者の末梢血より分離した pDCs は B 細胞からの IgG4 産生を促進し、その効果は I 型 IFN 経路の活性化に依存していた。また、IFN- α 及び IL-33 を産生する pDCs が IgG4 関連型自己免疫性膵炎患者の膵組織に同定された。以上の事実から、IgG4 関連型自己免疫性膵炎の発症に pDCs の産生する IFN- α 及び IL-33 が病的な役割を果たすことが明らかになった。

(11) Elucidation of innate immunity and intestinal microbiota associated with IgG4-related disease (Tomohiro Watanabe)

We tried to elucidate innate immune responses accounting for the development of IgG4-related autoimmune pancreatitis (AIP) by using samples obtained from patients with IgG4-related AIP and murine experimental AIP. Massive accumulation of plasmacytoid dendritic cells (pDCs) into the pancreas was seen in murine experimental AIP in which MRL/MpJ mice were treated with repeated injections with poly (I:C). pDCs isolated from the MRL/MpJ mice treated with poly (I:C) produced a large amount of IFN- α and IL-33. The depletion of pDCs by 120G8 Ab efficiently prevented the development of AIP. Moreover, the blockade of type I IFN or IL-33 signaling pathways inhibited the development of AIP. Thus, chronic fibroinflammatory responses in murine AIP depend upon the activation of pDCs producing both IFN- α and IL-33. Bowel sterilization also prevented the development of murine AIP, which effects were accompanied by a reduction of pancreatic accumulation of pDCs. Fecal microbiota analysis by 16Sr RNA sequences identified candidate bacteria involved in the development of murine AIP.

Serum levels of IFN- α was significantly higher in patients with IgG4-related AIP than those with chronic pancreatitis or healthy controls. pDCs isolated from patients with IgG4-related AIP enhanced IgG4 production by B cells in a type I IFN-dependent manner. Immunofluorescence analysis revealed pancreatic localization of pDCs producing IFN- α and IL-33 in the pancreas of patients with IgG4-related AIP. Taken together, these human and animal studies strongly suggest that pDCs producing both IFN- α and IL-33 play a pivotal role in the development of IgG4-related AIP.

(12) IgG4 関連疾患の病態解明研究（悪性腫瘍との関連）（児玉裕三、千葉勉）

IgG4 関連疾患と悪性腫瘍の関連について臨床病理学的な検討を行った。IgG4 関連疾患に悪性腫瘍が合併した症例を多施設共同にて集積してきた。自験例を中心としたこれまでに集積した症例の解析では、IgG4 関連疾患患者における悪性腫瘍合併のリスクは、一般人口よりも高い傾向にあった。また、その癌腫も胃癌、肺癌、大腸癌などと多岐にわたっていた。さらに、これらの悪性腫瘍は IgG4 関連疾患の診断から一年以内に発見されている傾向があった。これらの臨床的な特徴は、IgG4 関連疾患の一部が paraneoplastic syndrome として発症している可能性を示唆するものと考えられた。

一方、IgG4 関連疾患の自己抗原および自己抗体の同定を目指した検討を進めてきた。IgG4 関連疾患（自己免疫性膵炎）患者の血清より IgG を抽出し新生児マウスへ投与したところ、マウスの膵臓にのみ病変が誘導されることが観察され、患者 IgG が同疾患の病因となる自己抗体を含んでいる可能性が示唆された。このような膵病変の誘導は、IgG のサブクラス (IgG1,IgG2,IgG3,IgG4) の中で IgG1 および IgG4 にのみ観察された。さらに、患者 IgG が結合するマウス膵タンパク質を免疫沈降法や Western blot 法によりスクリーニングし、Mass Spectrometry を用いて同定することにより、IgG4 関連疾患の自己抗

原の探索を行った。その結果、IgG4 関連疾患患者の IgG に特異的に結合する自己抗原候補「抗原 X」を同定した。

次に、抗原 X が IgG4 関連疾患の病因をなす自己抗原であるかどうかを検証するために、IgG4 関連疾患の患者血清における抗 X 自己抗体の有無についての多数の症例を用いて検討した。まず、ヒト血清中の抗 X 自己抗体を検出するために、ヒト recombinant 蛋白 X を用いた ELISA 法を確立した。これを用い、IgG4 関連疾患（自己免疫性膵炎）症例 51 例、および各種の膵疾患・自己免疫性疾患・健常人を含むコントロール例 102 例について検討を行った。その結果、抗 X 自己抗体はコントロール血清 102 例中 1 例のみにおいて陽性であったのに対し、IgG4 関連患者血清では 51 例中 26 例（51%）において陽性を示した。さらに、抗原 X をマウスへ免疫することにより、IgG4 関連疾患（自己免疫性膵炎）病態が再現されるかどうかについての検討を行った。ヒト recombinant 蛋白 X をマウスへ免疫したところ、全身臓器の中で膵臓にのみ病変が誘導された。膵病変は、膵腺房の萎縮、線維化、リンパ球・形質細胞浸潤など、自己免疫性膵炎の病理像に合致するものであった。

最後に、抗 X 自己抗体の陽性症例と陰性症例の臨床像を比較し、IgG4 関連疾患における抗 X 自己抗体の臨床的意義について、特に悪性腫瘍との関連を中心に検討を行なった。抗 X 自己抗体陽性自己免疫性膵炎症例 26 例と陰性の 25 例について比較検討を行なったところ、陽性例では膵がびまん性に障害される例が多く、また悪性腫瘍やアレルギー疾患の合併が少ない傾向を認めた。

これらの結果により、我々が同定した自己抗原候補 X は、IgG4 関連疾患の病因を成す真の自己抗原である可能性が示唆された。この新規自己抗原の発見により、IgG4 関連疾患の病態解明が大きく進むものと思われる。今後、抗 X 自己抗体の測定計を確立され、IgG4 関連疾患の診断や病型分類における有用性について評価されることが期待される。また、IgG4 関連疾患に合併する悪性腫瘍は、抗 X 自己抗体陰性例に多い可能性が示唆された。今後、悪性腫瘍合併例を含む抗 X 自己抗体陰性の IgG4 関連疾患症例における自己抗原・自己抗体の解明が待たれる。

(12) Study for elucidation of pathogenesis of IgG4-related disease (in association with malignant tumor) (Yuzo Kodama and Tsutomu Chiba)

We have performed clinicopathological analysis on the relationship between IgG4-related disease and malignant tumor. We have accumulated cases of malignant tumor associated with IgG4-related diseases in multicenter collaboration. In the analysis of these cases, the risk of malignant tumor tended to be higher in patients with IgG4-related disease than in general population. Cancers associated with IgG4-related diseases ranged from gastric cancer, lung cancer, colon cancer and so on. These malignant tumors tended to be found within one year after diagnosis of IgG4 related diseases. From these findings, we have reported the possibility that a part of IgG4-related diseases could develop as paraneoplastic syndrome.

On the other hand, we have been studying to identify auto-antigens and auto-antibodies of IgG4-related diseases. We observed that administration of patient IgG induced pancreatic lesions in mice, suggesting that the patient IgG may contain auto-antibodies of the disease. Then, we performed a screening of mouse pancreatic protein targeted by patient IgG of IgG4-related disease (autoimmune pancreatitis) by immunoprecipitation and Western blotting, and found a candidate auto-antigen "antigen X" by mass spectrometry.

Next, to examine whether antigen X is a true auto-antigen that causes the pathogenesis of IgG4-related diseases, we analyzed the presence of anti-X auto-antibody in the sera of large number of

patients with IgG4-related disease. First, in order to detect anti-X auto-antibodies in human serum, an ELISA method using human recombinant protein X was established. Using this system, we analyzed anti-X auto-antibodies by ELISA in 51 cases of IgG4-related disease (autoimmune pancreatitis) and 102 controls including pancreatic diseases, autoimmune diseases, and healthy individuals. As a result, anti-X auto-antibody was positive in 26 out of 51 cases (51%) with IgG4-related disease, whereas only in 1 out of 102 controls. Next, we examined whether pathology of IgG4-related disease (autoimmune pancreatitis) could be reproduced by immunizing mice with antigen X. As a result, immunization of human recombinant protein X induced pancreatic lesions in mice. Pathology of the lesions was consistent with that of human autoimmune pancreatitis such as atrophy of the pancreatic acinar, fibrosis, lymphoplasmic cell infiltration.

Finally, We compared the clinical presentations between 26 positive and 25 negative anti-X auto-antibody cases. As a result, there tended to be more cases with diffuse pancreatic lesions, and fewer complications of malignant tumors and allergic diseases in anti-X auto-antibody positive cases.

Collectively, these results suggested that the candidate auto-antigen X that we identified could be a true auto-antigen that causes the pathogenesis of IgG4-related diseases. The discovery of this novel auto-antigen will contribute to elucidate the pathogenesis of IgG4-related diseases. It is expected that a measurement method for anti-X auto-antibodies will be established and will be evaluated for usefulness in the diagnosis and classification of IgG4-related disease. It was also suggested that malignant tumor associated with IgG4-related disease may be more frequent in anti-X auto-antibody negative cases. In the future, elucidation of auto-antigen and auto-antibody is expected in IgG4-related disease associated with malignant tumor.

(13) ヒト IgG4 関連疾患における APRIL の解析およびモデルマウスを用いた抗 APRIL 抗体の有用性の検討 (川野充弘)

① ヒト IgG4 関連疾患における APRIL の解析

1) ヒト臓器病変局所における APRIL 発現の評価

我々は、ヒトの IgG4 関連腎臓病患者の腎生検組織 (Kidney Week 2012, 投稿準備中)、また IgG4 関連涙腺唾液腺炎患者の涙腺唾液腺組織において、免疫染色により APRIL 産生細胞および可溶性 APRIL の発現増加を確認した。

2) ヒト組織における IgG4 発現と APRIL 発現との関連についての解析

病変部における強拡大視野あたりの APRIL 発現細胞数、IgG4 発現細胞数の相関関係について検討したところ、正の相関関係の傾向を認めたが有意ではなかった。

3) APRIL 産生細胞の同定

腎組織、唾液腺組織において、CD163 陽性 M2 マクロファージが主な APRIL 産生細胞であり、T 細胞、B 細胞、形質細胞は APRIL を産生していないことが免疫染色にて確認された。

4) ステロイド治療前後の組織を用いた APRIL 発現の変化の評価

ステロイド治療前後の腎組織の評価から、ステロイド治療後に病変局所の APRIL 産生細胞数の有意な減少、可溶性 APRIL 発現の減少がみられた。

5) APRIL と相同性を有する BAFF の影響の解析

IgG4 関連疾患唾液腺・腎サンプルを用いて抗ヒト BAFF 抗体による免疫染色を行い、BAFF 発現の増加を確認した。各細胞表面マーカーと BAFF の二重染色においては、マクロファージ、M2 マクロファ

ージ、T細胞、B細胞に二重陽性細胞を認めた。ステロイド治療前後で病変局所のBAFF発現は減少傾向を認めたが、APRILと異なり治療後組織においても相当の発現の残存を認めた。

②モデルマウスを用いた抗APRIL抗体の有用性の検討

1) LAT Y136F変異マウスにおけるAPRILの発現の評価

我々は、4-10週齢のLAT Y136F変異マウスの腎臓、唾液腺、脾臓からmRNAを抽出し、real-time PCR法を用いてAPRILの発現を確認した。その結果、いずれの臓器においてもAPRILの発現を認めた。また、免疫染色により、LAT Y136F変異マウスの腎臓におけるAPRILの発現を確認した。

2) APRIL阻止抗体の投与前後の病変組織の検討

我々は、LAT Y136F変異マウスに対して、4-5週齢よりAPRIL阻止抗体またはコントロールIgGをそれぞれ、100µgずつ週2回、2週にわたり静脈内投与した。その結果、腎臓においてAPRIL阻止抗体投与マウスでは、有意に炎症スコアが低下し、APRIL阻止抗体の効果が確認された。唾液腺、脾臓においては、APRIL阻止抗体投与マウスとコントロールIgG投与マウスとで炎症スコアに有意差はみられなかった。

3) APRIL産生細胞の同定：APRIL産生細胞を同定し、APRIL産生を制御する因子を探索する。

ヒトのIgG4関連疾患において、CD163陽性マクロファージが主なAPRIL産生細胞であった。そこで我々は、LAT Y136F変異マウスにおいてもマクロファージが主な産生細胞の一つと仮説を立てた。まず、LAT Y136F変異マウスの病変におけるマクロファージの浸潤について抗F4/80抗体を用いて免疫染色を行った。その結果、F4/80陽性細胞が認められた。二重免疫染色や連続切片を用いてのAPRIL産生細胞の同定は今後の課題である。

(13) Implication of APRIL in human IgG4-related disease (IgG4-RD) and investigation of the efficacy of anti-APRIL antibody in a mouse model of IgG4-RD (Mitsuhiro Kawano)

①Implication of APRIL in human IgG4-RD

1) Evaluation of APRIL expression in the affected lesions of human IgG4-RD

Immunohistochemical examination revealed abundant infiltration of APRIL-producing cells and high expression of soluble APRIL in both renal and submandibular lesions of IgG4-RD.

2) Analysis of the relationship between IgG4 and APRIL expression in human IgG4-RD tissue

We found a positive correlation between the number of APRIL-producing cells and IgG4-producing cells in affected lesions.

3) Identification of APRIL-producing cells

Dual fluorescent immunostaining revealed that CD163-positive M2 macrophages were the major cell type producing APRIL in both renal and submandibular lesions of patients with IgG4-RD.

4) Analysis of histological and immunohistochemical changes before and after corticosteroid therapy in the lesions of IgG4-RD

Corticosteroid therapy resulted in a significant decrease in the number of infiltrating APRIL-producing cells and soluble APRIL expression in the renal lesions.

5) Evaluation of influence of BAFF, which has homology with APRIL

We performed immunohistochemical examination to evaluate BAFF expression in renal and submandibular lesions of IgG4-RD. High expression of BAFF was observed. Dual fluorescent immunostaining revealed that macrophages, M2 macrophages, T cells, and B cells were positive for BAFF. BAFF expression remained even after corticosteroid therapy although it tended to decrease.

②Investigation of the efficacy of anti-APRIL antibody in a mouse model of IgG4-RD

1) Evaluation of APRIL expression in Lat Y136F knock-in mice

Real-time PCR revealed APRIL mRNA expression in the kidney, salivary glands, and spleen of Lat Y136F knock-in mice at 4-10 weeks of age. Immunohistochemical examination confirmed APRIL expression in the renal lesions of Lat Y136F knock-in mice.

2) Analysis of histological changes before and after administration of APRIL-blocking antibody to Lat Y136F knock-in mice

We administered APRIL-blocking antibody to Lat Y136F knock-in mice to evaluate the implication of APRIL in lesion formation. APRIL blocking antibody or control IgG was administered to Lat Y136F knock-in mice at 4-10 weeks of age. A significant decrease in inflammation scores was observed in the renal lesions of Lat Y136F knock-in mice treated with APRIL blocking antibody in comparison with those treated with control IgG. The inflammatory scores between both groups were not significantly different in salivary and pancreatic lesions.

3) Identification of APRIL-producing cell

We immunohistochemically confirmed F4/80-positive macrophage infiltration in the lesions of Lat Y136F knock-in mice. Dual fluorescent immunostaining has not yet been performed and is a future directive.

(14) IgG4 関連疾患のモデル動物作成に関する研究 (吉藤元)

IgG4 関連疾患 (IgG4-related disease) について、今のところ十分な疾患動物モデルがない最大の理由は、ヒトは IgG1~IgG4 を有するのに対し、マウスは IgG1~IgG3 を有するが IgG4 を持たないことである。そこで、研究分担者は、ヒト IgG4 を保有する遺伝子改変マウスをデザインし、マウス作成を試みた。ヒト IgG4 が生理的に機能するためには、マウスの任意のサブクラス定常領域 (マウス IgG1) をヒト IgG4 定常領域とすりかえるが、抗体可変領域 (VDJ 領域) の生理的遺伝子再構成機構を温存する必要があると考えられた。

まず、ヒト IgG4 の定常領域をクローニングした。pBluescript II SK ベクターに挿入し、C57BL/6 系統の ES 細胞にエレクトロポレーションした。得られた ES クローンを白系の Balb/c 胚盤胞にインジェクションし、仮親用の ICR マウス胎内に挿入した。毛色が黒色の仔キメラマウスを選別し、野生型 C57BL/6 と交配させ F1 ヘテロマウスを作成した。Neo 除去ヘテロマウス同士を交配し、得られた計 113 の仔マウスの Wild, Hetero, Homo 型を PCR 法により検討した。メンデル比 (WT:Het:Homo) = 31:56:26、性比 (M:F) = 56:57 であった。本マウスの Homo マウスが胎生致死的ではないと考えられた。

Wild, Hetero, Homo マウスの脾を採取し、mRNA を抽出してゲノム DNA を溶解除去した上で逆転写し、定量的 PCR 法により hIgG4 mRNA 発現量を測定した。Homo マウス脾において hIgG4 mRNA の発現を認め、Wild マウス脾で mIgG1 mRNA の発現を認め、Hetero マウス脾で hIgG4 および mIgG1 mRNA の発現を認めた。mIgG1 定常領域への hIgG4 定常領域遺伝子の遺伝子ターゲティングが成功していると考えられた。

IgH 遺伝子は、スプライシングにより膜型 Ig または分泌型 Ig を発現する。これを確認するために、ヒト IgG4 定常領域細胞外部分とマウス IgG1 定常領域細胞内部分の spliced sequence を増幅する PCR プライマー (G4X1F-G1X1R, G4X2F-G1X2R) を作成し、PCR を施行した。IgG4 ノックインマウスの脾細胞における膜型 IgG4 mRNA の発現を確認することができた。

導入 IgG4 が発現し、さらに、生理的に機能していると示唆された。今後、生理的免疫応答が働くかどうか等、さらなる表現型の確認を要すると考えられた。

(14) Establishment of mouse model of IgG4-related disease (Hajimew Yoshifuji)

The reason why there have been no established animal models of IgG4-related disease is because mice do not express IgG4. We designed and invented IgG4-knock-in mice by exchanging the constant region of mouse IgG1 (mIgG1) by human IgG4 (hIgG4). In order to let the transferred human IgG4 work physiologically, we needed to save variable region (VDJ region) of IgH gene for gene rearrangements and to exchange only constant regions between mIgG1 and hIgG4.

First, we cloned gene of human IgG4 constant region. We inserted the gene in pBluescript II SK vector and electroporated the vector into ES cell of C57BL/6. We injected the ES clones into the blastocyst of white Balb/c mice and inserted it into the uteri of ICR mice. We picked black puppy chimera mice and obtained F1 mice by crossing them with wild-type C57BL/6. After Neo gene was deleted, we crossed the heterogenous mice one another and 113 obtained pups were genotyped by PCR. Mendelian ratio (wild: het: homo) was 31: 56: 26. Sex ratio (male: female) was 56: 67. Homozygous embryos were not considered fatal.

We extracted mRNA from spleens of wild, hetero and homo IgG4-knock-in mice and synthesized cDNA. We performed quantitative RT-PCR to measure the amount of hIgG4 mRNA. hIgG4 mRNA expression was detected in the spleen of homo mice, while mIgG1 mRNA expression was detected in the spleen of wild mice. Both hIgG4 and mIgG1 mRNA expression was detected in the spleen of hetero mice. Gene targeting was considered to be conducted successfully.

IgH gene can express membranous Ig and secretory Ig by a splicing mechanism. To examine whether the splicing worked correctly, we performed PCR by designing two sets of primers (G4X1F-G1X1R, G4X2F-G1X2R) that can amplify the spliced sequences consisted of extracellular part of human IgG4 and intracellular part of mouse IgG1. We confirmed that mRNA of membranous IgG4 was expressed in the splenic cells of the knock-in mice.

It implied that the transferred IgG4 gene is expressed and working physiologically. We need further examinations, e.g. to confirm if immunological reaction works correctly in this model.

(15)自己免疫性膵炎の長期経過 (川 茂幸)

①自己免疫性膵炎の生命予後の検討

自己免疫性膵炎と悪性腫瘍発症について検討した結果、自己免疫性膵炎 109 例中、種々の悪性腫瘍を 30 例に認め、標準化罹患率(SIR)は 2.08 (95%信頼区間: 1.34-2.69)であり、自己免疫性膵炎は悪性腫瘍合併と有意に関連していた。しかし、標準化死亡比 SMR は 0.61(95%信頼区間: 0.33~0.90)であり一般人口よりも有意に死亡が少なかった。その理由としては厳重なフォローにより疾患が早期発見されることが良好な生命予後に寄与している、もしくは AIP は高齢者が多く悪性腫瘍以外の因子が死亡に関連している可能性がある。しかし、AIP は厳重なフォローにより生命予後が改善する可能性があり悪性腫瘍発生を念頭に置いたフォローが必要である。

自己免疫性膵炎は従来治療に良好に反応し機能障害を来す慢性膵炎への移行はないと考えられてきた。しかし、長期経過で慢性膵炎の画像的特徴である膵石灰化をきたす症例を認め、機能障害を呈する慢性膵炎に移行する可能性が考えられた。これを検証するため 92 例の自己免疫性膵炎患者で膵機能の長期経過

を、47例の慢性膵炎確診例、30例の健常コントロールと比較検討した。自己免疫性膵炎例では長期経過で17例(18%)に慢性膵炎診断基準確診例に合致する高度な膵石灰化を認めた。膵外分泌機能を評価する便中エラスターゼ(fecal elastase concentration: FEC)は自己免疫性膵炎、慢性膵炎確診群では健常コントロールに比較して有意に低値であった。空腹時インスリン濃度(fasting immune-reactive insulin: fasting IRI)が5.0 μ U/mL以下の膵内分泌不全例は慢性膵炎確診群では59%に認められ、自己免疫性膵炎非石灰化群では26%、自己免疫性膵炎高度石灰化群では31%であった。以上より、自己免疫性膵炎例では長期経過で膵内外分泌機能不全を呈するようになり、高度な膵石灰化出現後に顕著になると考えられた。他のIgG4関連疾患においても長期経過で機能障害をきたす可能性が考えられ、今後の検討課題と考えられる。

②自己免疫膵炎に関連する遺伝的背景の検討

自己免疫性膵炎では全身に他臓器合併症を認めるが、涙腺・唾液腺炎はミクリッツ病としても知られ、自己免疫性膵炎にこれらが合併する例は疾患活動性が高いと考えられている。涙腺・唾液腺炎合併の遺伝的背景、関連する候補遺伝子について genome-wide association study (GWAS)を用いて検討した。5つのSNPsが涙腺・唾液腺炎合併群に有意に多く認められ、*KLF7*, *FRMD4B*, *LOC101928923*, *MPPED2*が候補遺伝子として涙腺・唾液腺炎合併に関連すると考えられた。(PLoS One. 2015 May 18;10(5):e0127078)。自己免疫性膵炎の疾患感受性遺伝子として知られている *HLA* 遺伝子領域以外に感受性を示す遺伝子を検索するために、自己免疫性疾患と相関を示す細胞質のホスファターゼ *PTPN22* (protein tyrosin phosphatase non-receptor type 22)、自己免疫性肝炎で疾患感受性候補遺伝子と報告された *SH2B3*について相関解析を行ったが、自己免疫性膵炎に疾患感受性あるいは抵抗性に影響をおよぼす相関は認められなかった。

(15) Long-term outcome of autoimmune pancreatitis (Shigeyuki Kawa)

①Long-term outcome of autoimmune pancreatitis

We evaluated the association between AIP and the occurrence of malignancy, and found 30 malignancy among 109 AIP patients. The overall standardized incidence ratio (SIR) of malignancies was 2.08 (95% CI 1.34-2.69), indicating significant association between AIP and the occurrence of malignancy compared with general population, however, the SMR was 0.61 (95% CI 0.33-0.90) indication significantly low mortality rate compared with general population. AIP has significant association with the occurrence of malignancy, but has no poor prognosis probably because that regular checking of disease status resulted in early detection of the occurrence of malignancy. Alternatively, other factors relating aging may exert significant effect on its prognosis. In conclusion, strict follow up with special attention to the occurrence of the malignancy is mandatory during its long-term periods.

Because several studies for AIP have revealed pancreatic calcification resembling that in chronic pancreatitis (CP), we sought to clarify whether AIP could transform into chronic features similar to advanced CP with severe pancreatic dysfunction. Pancreatic functions of 92 AIP patients, 47 definite CP patients, and 30 healthy controls were assessed by fecal elastase-1 concentration (FEC), fasting immunoreactive insulin (IRI). The 92 AIP patients included 17 (18%) with severe calcification (SC) and 75 without. The FEC levels in AIP and CP patients were significantly lower than that in controls. Fasting IRI less than 5.0 μ U/mL was 26% in AIP without SC, 31% in AIP with SC, and 59% in CP, respectively. Autoimmune pancreatitis can transform into a state of pancreatic insufficiency after

calcification that is less severe than that in definite CP. Other IgG4-related disease may have functional insufficiency in long-term follow-up periods, which needs further studies.

②Immuno-genetic background of autoimmune pancreatitis

AIP is a unique form of chronic pancreatitis characterized by high serum IgG4 concentration and a variety of complicating extra-pancreatic lesions. Lachrymal/salivary gland lesions are considered to be a major member of the IgG4-RD family along with Mikulicz's disease, and their incidence appears in a highly active AIP disease state. We investigated whether genetic factors affected the development of lachrymal/salivary gland lesions in type 1 AIP using a GWAS followed by fine mapping of additional SNPs and found four novel candidate susceptibility genes (KLF7, FRMD4B, LOC101928923, and MPPED2; PLoS One 2015, e0127078). The development of AIP is likely influenced by multiple interactions between genetic and environmental factors. Genetic factors for susceptibility to the disease were premier immune loci, such as the HLA DRB1*0405-DQB1*0401 haplotype. We investigated genetic associations of SNPs in candidate genes, *PTPN22* and *SH2B3*, located in non-HLA regions. These two genes have been linked to various autoimmune diseases. The present study demonstrated that any of SNPs were not associated with AIP susceptibility, and suggested no involvement of two genes in disease development of AIP.

(16)IgG4 関連疾患における予後予測因子の同定および再燃時における治療法に関する研究 (高橋裕樹)

①IgG4 関連疾患における予後予測因子の同定

IgG4 関連疾患は、長期間に渡る免疫異常を基盤に多彩な臓器障害を伴い、しばしば線維化により不可逆的な機能障害を生じる一方、自然軽快を認めるなど、多様な経過を呈することから、適切な治療介入の要否・時期の決定に有用なマーカーの開発が求められる。そこで、札幌医科大学・IgG4 関連疾患症例データベースを用い、初回診断時データなどから、涙腺・唾液腺炎のみを有する「ミクリッツ型」と腺外病変を有する「全身型」に分け、各病型での再燃予測因子の同定を試みた。「ミクリッツ型」では男性と若年発症、「全身型」では低 IgG 血症 (1800 mg/dl 以下) で有意差が認められ、予後予測因子の候補として抽出された。また、全身型では自己免疫性膵炎の合併、および初回寛解導入時のグルココルチコイド投与量が少ないことが再燃と関連する傾向がみられた。

また、病理組織学的検討が可能であった IgG4 関連疾患症例を対象に、薬剤中止 (ドラッグフリー) 寛解と関連する因子の抽出を試みたところ、涙腺・唾液腺病変における IL-32 の低発現例でグルココルチコイドを中心とした薬物療法での中止できる可能性が高いことが示された。血清中の microRNA の解析では予後予測因子は抽出できなかった。

②IgG4 関連疾患の再燃時における治療法に関する研究

札幌医科大学・IgG4 関連疾患症例データベースの登録症例では寛解導入率は 73.8%、寛解維持に要するグルココルチコイドはプレドニゾン換算で平均 4.8 mg/日、再燃率は 11.5%/年であった。再燃例に対して、既存の膠原病診療に準じて各種免疫抑制薬を使用しているが、後ろ向き解析でグルココルチコイド減量効果は限定的であった。生物学的製剤は、リンパ増殖性疾患や関節炎の合併などを契機に使用された当科経験症例において検討したところ、抗 CD20 抗体であるリツキシマブと、T 細胞選択的共刺激調整薬アバタセプトにおいて、グルココルチコイド減量・寛解維持効果が認められ、グルココルチコイド抵抗例・難治例での有効性が期待された。

(16) Identification of prognostic factors and treatment for refractory cases with IgG4-related disease (Hiroki Takahashi)

① Identification of prognostic factors for IgG4-related disease

IgG4 related disease (IgG4-RD) involves various organs accompanying with long-standing abnormality of immune system and irreversible fibrosis. On the other hand, spontaneous regression has been occasionally reported. Accordingly, useful markers for predicting the necessity and timing for therapeutic intervention have been warranted. We established the Sapporo Medical University and Related Institutes Database for Investigation and Best Treatments of IgG4-related Disease. Using these database, prognostic factors for remitting of IgG4-RD were investigated. In case with localized form (dacryoadenitis and sialoadenitis), so-called Mikulicz's type, male sex and younger aged onset were isolated as prognostic factors. In case with systemic form, lower levels of serum IgG (less than 1800 mg/dl) was identified as a possible factor. In addition, involvement of pancreas as extraglandular lesions and lower doses of glucocorticoids at the beginning of treatment showed the tendency to recur.

Other factors for predicting drug-free remission were also analyzed using the cases in which histopathological examination could be performed at our hospital. Lower levels of IL-32 expression in lacrimal and salivary glands were identified to be associated with possible withdrawal of glucocorticoids. However the expression pattern of microRNAs in patient's serum revealed no association with prognosis.

② Treatment for refractory cases with IgG4-related disease

According to the Sapporo Medical University and Related Institutes Database for Investigation and Best Treatments of IgG4-related Disease, the standard treatment protocol using glucocorticoids as first line achieved a remission induction rate of 73.8% with mean maintenance dose of prednisolone at 4.8 mg/day and an annual relapse rate of 11.5%. Although several immunosuppressant agents were employed for relapsing cases with IgG4-RD, the steroid-sparing effect was retrospectively considered limited. Biological agents were applied to a few IgG4-RD patients accompanied with arthritis and lymphoproliferative disorders accidentally. Rituximab, anti-CD20 monoclonal antibody and abatacept, selective modulator of T cell co-stimulation revealed the steroid-sparing and maintenance effects. Those biological agents will be expected as a second-line agent for refractory cases with IgG4-RD.

(17) 呼吸器病変の病態と治療に関する臨床研究 (松井祥子)

① 呼吸器病変の治療調査

まず呼吸器病変の診断基準の作成を行い、収集する呼吸器症例の標準化を行った。それに基づき、IgG4関連呼吸器疾患の確定・準確定診断症例を収集し、合併するアレルギー疾患の有無・初発症状・治療の反応性・および予後・再発の有無の調査を行い解析した。その結果、気管支喘息としての精査症例は少数であったが、可逆性試験や呼気中 NO 濃度の結果からは、気管支喘息とほぼ同様の病態であることが推測された。内服ステロイド治療は 79%に施行されており、その反応性は 93%と良好であった。気管支喘息に対する治療として、吸入ステロイドは 44%、抗アレルギー薬は 32%に使用されていたが、多くは IgG4 関連疾患に対するステロイドの全身投与も並行して行われていたため、吸入ステロイド薬や抗アレルギー薬の効果に関する結論は得られなかった。また予後を追えた症例の 27%に悪性疾患の合併が認められ、既報告と同様に、悪性疾患との関連が示唆された。しかし調査した限りにおいて、悪性疾患の発症とアレ

ルギー症状の出現や増悪との関連は認められなかった。

また病勢のマーカーを検索する目的で、罹患臓器数や治療前後でのデータ変化量の多かった項目（血清 IgG4、IgE、CH50、sIL-2R、CRP など）を検討した結果、病勢マーカーとして血清 sIL-2R が有用であることが示唆された。

②呼吸器病変部位の病態解析

呼吸器病変の治療調査から、臨床的には呼吸器病変が気管支喘息と同様の病態であることが示唆されたため、気管支肺胞洗浄液による気道病変のサイトカインアッセイを、Th1 関連疾患であるサルコイドーシスと比較して行った。その結果、IL-5、IL-13 が高値であり、呼吸器の病変部位においても気管支喘息と同様の Th2 優位の病態であることが示唆された。ケモカインアッセイでは、Th2 関連のケモカイン受容体関連の上昇を認めたが、一部は（CCL22 など）低値であったことから、既報のアレルギー疾患とは若干異なる結果も得られている。現在、ケモカインアッセイの結果を解析中であり、線維化の指標などの検索を含めて、気管支喘息などのアレルギー疾患の病態との異同をさらに探索する予定である。

(17) Clinical study of pathogenesis and treatment for IgG4-related respiratory disease (Shoko Matsui)

We prepared the diagnostic criteria for respiratory diseases and standardized cases to collect. Based on that, we collected definite/ probable cases of IgG4-related respiratory disease, and investigated presence/absence of complications of allergic disease · initial symptoms · responsiveness of treatment · prognosis · presence of recurrence. Although the number examined for bronchial asthma was small, the results of reversibility test and breath NO concentration showed that it was almost the same as bronchial asthma. Oral steroid therapy was administered to 79%, and its reactivity was 93%. Inhaled corticosteroids were used in 44% and anti-allergic drugs in 32%, but in many cases oral steroids were also used, so it was not possible to judge the effects of both. The malignant complication was found in 27%, suggesting the association between IgG4-related respiratory disease and malignant disease as reported previously. From this survey, there was no association between onset of malignant disease and appearance/exacerbation of allergic symptoms. We also investigated the concordance between clinical course and changes of serum markers, and found that serum sIL-2R is a potential biomarker of IgG4-RD which may reflect number of organ involvements and glucocorticoid requirement.

Cytokine assay of respiratory tract lesions by bronchoalveolar lavage fluid was compared with sarcoidosis, a Th1-related disease. As a result, it was suggested that IgG4-related respiratory disease is a Th2 dominant disease state similar to bronchial asthma. Currently, the results of chemokine assay are being analyzed and we will further search for differences with pathology of allergic diseases such as bronchial asthma, including searching for indicators of fibrosis.

(18)自己免疫性膵炎のステロイド治療法の再考（神澤輝実）

H26 年から 27 年度にかけては、東京都立駒込病院において 6 ヶ月以上臨床経過を観察しえた自己免疫性膵炎 67 例の長期経過を検討した。経過観察を行った 12 例中 7 例は不変、2 例は自然軽快したが、5 例は病変が増悪しステロイド治療が行われた。増悪した 5 例の血中 IgG4 値は 228-1240 mg/dl と高く、膵腫大の増悪が 2 例、胆管狭窄の出現・増悪が 5 例で認められた。ステロイド治療例では、全例で臨床・画像・血液検査所見の改善を認めた。再燃は 10 例（20%）でみられ、ステロイド維持療法中が 6 例（プレドニゾロン 5mg/日 1 例、1.25-2.5 mg/日 5 例）、ステロイド中断後が 4 例（中断後平均 10 ヶ月後（4-18））であった。再燃例はステロイドの再増量で改善を認めたが、1 例でステロイド減量中に再々燃を認

めた。再燃群と非再燃群を比較すると、診断時の血中 IgG4 値が再燃群で有意に高値であった(919 mg/dl vs. 529 mg/dl、 $P<0.05$)。再燃時は、膵腫大を 6 例で、胆管病変を全例で認め、血中 IgG4 値は全例で再上昇した。自己免疫性膵炎は、ステロイド治療が奏功し長期予後も比較的良好であったが、血中 IgG4 高値例は高い活動性が示唆され、再燃に注意が必要である。

H28 年度は、ステロイドの維持療法の自己免疫性膵炎の再燃予防の効果を検討するために、22 施設による 510 例の自己免疫性膵炎を対象とした多施設共同研究を行った。全体の自己免疫性膵炎の再燃率は 10%/1 年間、25%/3 年間、35%/5 年間であった。再燃率はその後も漸増し 7 年で plateau に達した。再燃率は、プレドニゾン 2.5mg/日よりも 5mg/日の維持療法の方が、有意に低値であった(25% vs 45%; Logrank $P=0.028$)。ステロイド長期投与に伴う副作用発生のステロイド投与量の cutoff 値は 6405 mg であった(5 mg/日で 3 年投与に相当)。多変量解析による再燃の予測因子は、膵のび慢性腫大所見(OR=1.745, $p=0.008$)、5 mg/日以上での維持療法施行(OR=0.483, $p=0.001$)であった。維持療法は再燃率を低下させる有効な治療であり、その再燃率はステロイド治療を開始し 7 年目まで上昇が続く。しかし、維持療法の投与期間は骨折など重篤な副作用を考慮すると、再燃率を 30%以下に設定し総投与量が 6425 mg を超えないように行うのが肝要であり、5 mg/日の維持療法を 3 年程度行うことを推奨する。

(18) Reconsideration of steroid treatment for autoimmune pancreatitis (Terumi Kamisawa)

Between 2014 and 2015, we examined long-term clinical course of 67 patients with autoimmune pancreatitis (AIP) who had been treated more than 6 months in Tokyo Metropolitan Komagome Hospital. AIP showed no change in 7 of 12 patients who were conservatively followed up and improved spontaneously in 2 patients. Remaining 5 patients were later treated with steroids due to exacerbation of AIP. Serum IgG4 levels were high (228-1240 mg/dl) in 5 patients who showed exacerbation. All patients responded well to steroids clinically, radiologically and serologically. AIP relapsed in 10 (20%) patients. Relapse occurred in 6 patients during maintenance therapy and in 4 patients after stop of steroids. Serum IgG4 levels at diagnosis were higher in relapsed patients than non-relapsed patients (919 mg/dl vs. 529 mg/dl, $p<0.05$). At relapse, pancreatic enlargement was observed in 6 patients and sclerosing cholangitis occurred in all patients. Serum IgG4 levels were re-elevated in all relapsed patients. In conclusion, as markedly elevated serum IgG4 levels suggest high disease activity of AIP, we must pay attention to relapse in those patients.

In 2016, we performed multicenter study for type 1 AIP ($n=510$) to validate the effect for maintenance steroid treatment (MST), the suitable dose of the steroid, preferable duration of the MST and predictors for relapse in AIP patients. The relapse rates (RRs) were 10.0% within 1 year, 25.8% within 3 years and 35.1% within 5 years. The RR in the steroid therapy group reached a plateau at 42.7% at 7 years. In terms of the optimal dosage, the overall RR in the MST 5 mg/day group was 26.1%, which was significantly lower than that in the group which had discontinued steroid therapy (45.2%, $p=0.023$) or was receiving MST at 2.5 mg/day (43.4%, $p=0.001$). The RRs in the group receiving MST at ≥ 5 mg/day versus the patient group receiving MST < 5 mg/day were 10.6 vs. 10.3% within 1 year, 23.5 vs. 32.9% within 3 years and 32.2 vs. 41.3% within 5 years, respectively (log-rank, $p=0.028$). The best cutoff value of the total steroid dose for serious steroid toxicity was 6405 mg, with a moderate accuracy of 0.717 determined using the area under the curve. Presence of diffuse pancreatic swelling (odds ratio 1.745; $p=0.008$) and MST at > 5 mg/day were identified as predictive factors of relapse (odds ratio 0.483; $p=0.001$). In conclusion, the RR could continue to increase for 7 years even under MST.

Based on our analysis of the side effects of steroid therapy, MST at 5 mg/day for 2 (total 4625 mg) to 3 (total 6425 mg) years might be a rational and safe therapeutic strategy in terms of keeping the RR to <30% while avoiding potential steroid toxicity.

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧 (国内誌 10 件、国際誌 65 件)

1. Umehara H, Okazaki K, Kawano M, Mimori T, Chiba T: How to diagnose IgG4-related disease. *Ann Rheum Dis*. 2017 Mar 10. [Epub ahead of print]
2. Umehara H, Okazaki K, Nakamura T, Satoh-Nakamura T, Nakajima A, Kawano M, Mimori T, Chiba T: Current approach to the diagnosis of IgG4-related disease- Combination of Comprehensive Diagnostic and Organ-Specific Criteria. *Mod Rheumatol*. 2017 Feb 6:1-30. [Epub ahead of print]
3. Honda Y, Nakamizo S, Dainichi T, Sasai R, Mimori T, Hirata M, Kataoka TR, Murata Y, Otsuka A, Kabashima K: Adult-onset asthma and periocular xanthogranuloma associated with IgG4-related disease with infiltration of regulatory T cells. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017; 31(2):e124-e125.
4. Tanaka Y, Takeuchi T, Miyasaka N, Sumida T, Mimori T, Koike T, Endo K, Mashino N, Yamamoto K: Efficacy and safety of rituximab in Japanese patients with systemic lupus erythematosus including lupus nephritis who are refractory to conventional therapy. *Mod Rheumatol*. 2016; 26(1):80-6.
5. Terao, C., Yoshifuji, H., Yamano, Y., Kojima, H., Yurugi, K., Miura, Y., Maekawa, T., Handa, H., Ohmura, K., Saji, H., Mimori, T. and Matsuda, F. Genotyping of relapsing polychondritis identified novel susceptibility HLA alleles and distinct genetic characteristics from other rheumatic diseases. *Rheumatology (Oxford)*. 2016; 55, 1686-1692.
6. Higasa, K., Miyake, N., Yoshimura, J., Okamura, K., Niihori, T., Saito, H., Doi, K., Shimizu, M., Nakabayashi, K., Aoki, Y., Tsurusaki, Y., Morishita, S., Kawaguchi, T., Migita, O., Nakayama, K., Nakashima, M., Mitsui, J., Narahara, M., Hayashi, K., Funayama, R., Yamaguchi, D., Ishiura, H., Ko, W. Y., Hata, K., Nagashima, T., Yamada, R., Matsubara, Y., Umezawa, A., Tsuji, S., Matsumoto, N. and Matsuda, F. Human genetic variation database, a reference database of genetic variations in the Japanese population. *J. Hum. Genet.* 2016; 61, 547-553.
7. Morimoto, C., Manabe, S., Kawaguchi, T., Kawai, C., Fujimoto, S., Hamano, Y., Yamada, R., Matsuda, F. and Tamaki, K. Pairwise Kinship Analysis by the Index of Chromosome Sharing Using High-Density Single Nucleotide Polymorphisms. *PLoS One*. 2016; 11, e0160287.
8. Kawaguchi, S., Higasa, K., Shimizu, M., Yamada, R. and Matsuda, F. HLA-HD: An accurate HLA typing algorithm for next-generation sequencing data. *Hum. Mutat*. 2017 Apr 16. [Epub ahead of print]
9. Furukawa S, Moriyama N, Miyake K, Nakashima H, Tanaka A, Maehara T, Iizuka-Koga M, Tsuboi H, Hayashida JN, Ishiguro N, Yamauchi M, Sumida T, Nakamura S. Interleukin-33 produced by M2 macrophages and other immune cells contributes to Th2 immune reaction of IgG4-related disease. *Sci Rep*. 2017, 7, 42413.
10. Masaki Y, Matsui S, Saeki T, Tsuboi H, Hirata S, Izumi Y, Miyashita T, Fujikawa K, Dobashi H, Susaki K, Morimoto H, Takagi K, Kawano M, Origuchi T, Wada Y, Takahashi N, Horikoshi M, Ogishima H, Suzuki Y, Kawanami T, Kawanami HI, Sakai T, Fujita Y, Fukushima T, Saito M, Suzuki R, Morikawa Y, Yoshino T, Nakamura S, Kojima M, Kurose N, Sato Y, Tanaka Y, Sugai S, Sumida T. A multicenter phase II prospective

- clinical trial of glucocorticoid for patients with untreated IgG4-related disease. *Mod Rheumatol*. 2016, Epub ahead of print.
11. Ohta M, Moriyama M, Maehara T, Gion Y, Furukawa S, Tanaka A, Hayashida JN, Yamauchi M, Ishiguro N, Mikami Y, Tsuboi H, Iizuka-Koga M, Kawano S, Sato Y, Kiyoshima T, Sumida T, Nakamura S. DNA Microarray Analysis of Submandibular Glands in IgG4-Related Disease Indicates a Role for MARCO and Other Innate Immune-Related Proteins. *Medicine (Baltimore)*. 2016, 95, e2853.
 12. Masamune A, Nishimori I, Kikuta K, Tsuji I, Mizuno N, Iiyama T, Kanno A, Tachibana Y, Ito T, Kamisawa T, Uchida K, Hamano H, Yasuda H, Sakagami J, Mitoro A, Taguchi M, Kihara Y, Sugimoto H, Hirooka Y, Yamamoto S, Inui K, Inatomi O, Andoh A, Nakahara K, Miyakawa H, Hamada S, Kawa S, Okazaki K, Shimosegawa T. Randomised controlled trial of long-term maintenancecorticosteroid therapy in patients with autoimmune pancreatitis. *Gut* 66(3):487-494, 2016.
 13. Kanno A, Masamune A, Fujishima F, Iwashita T, Kodama Y, Katanuma A, Ohara H, Kitano M, Inoue H, Itoi T, Mizuno N, Miyakawa H, Mikata R, Irisawa A, Sato S, Notohara K, Shimosegawa T. Diagnosis of autoimmune pancreatitis by EUS-guided FNA using a 22-gauge needle: a prospective multicenter study. *Gastrointest Endosc*. 84(5):797-804, 2016.
 14. Okazaki K, Chari ST, Frulloni L, Lerch MM, Kamisawa T, Kawa S, Kim MH, Lévy P, Masamune A, Webster G, Shimosegawa T: International consensus for the treatment of autoimmune pancreatitis. *Pancreatology* 17(1):1-6, 2017.
 15. 正宗 淳, 西森 功, 菊田 和宏, 下瀬川 徹・【IgG4 関連疾患:全身から肝胆膵の病態に迫る】 治療戦略 自己免疫性膵炎の再燃予防にステロイド維持療法は有効か? 世界初の無作為ランダム化比較試験. *肝・胆・膵* 73(4):591-598, 2016.
 16. Tsuboi H, Hagiwara S, Asashima H, Takahashi H, Hirota T, Noma H, Umehara H, Kawakami A, Nakamura H, Sano H, Tsubota K, Ogawa Y, Takamura E, Saito I, Inoue H, Nakamura S, Moriyama M, Takeuchi T, Tanaka Y, Hirata S, Mimori T, Matsumoto I, Sumida T. Comparison of performance of the 2016 ACR-EULAR classification criteria for primary Sjögren's syndrome with other sets of criteria in Japanese patients. *Ann Rheum Dis* 2017 in press.
 17. Yamauchi M, Moriyama M, Hayashida JN, Maehara T, Ishiguro N, Kubota K, Furukawa S, Ohta M, Sakamoto M, Tanaka A, Nakamura S. Myeloid dendritic cells stimulated by thymic stromal lymphopoietin promote Th2 immune responses and the pathogenesis of oral lichen planus. *PLoS One* 2017 in press.
 18. Moriyama M and Nakamura S. Th1/Th2 immune balance and other T helper subsets in IgG4-Related Disease. *Curr Top Microbiol Immunol* Oct 16, 2016
 19. Maehara T, Mattoo H, Ohta M, Mahajan VS, Moriyama M, Yamauchi M, Drijvers J, Nakamura S, Stone JH, Pillai SS. Lesional CD4+ IFN- γ + cytotoxic T lymphocytes in IgG4-related dacryoadenitis and sialoadenitis. *Ann Rheum Dis* 76(2):377-385, 2017 → **Highlighted in Nat Rev Rheumatol 12(9):500, 2016.**
 20. Imabayashi Y, Moriyama M, Takeshita T, Ieda S, Hayashida JN, Tanaka A, Maehara T, Furukawa S, Ohta M, Kubota K, Yamauchi M, Ishiguro N, Yamashita Y, Nakamura S. Molecular analysis of fungal populations in patients with oral candidiasis using next-generation sequencing. *Sci Rep* 6:28110, 2016.

21. Moriyama M, Ohta M, Furukawa S, Mikami Y, Tanaka A, Maehara T, Yamauchi M, Ishiguro N, Hayashida JN, Kawano S, Ohyama Y, Kiyoshima T, Nakamura S. The diagnostic utility of labial salivary gland biopsy in IgG4-related disease. *Mod Rheumatol* 3:1-5, 2016.
22. Ishikawa Y, Miyagawa I, Nakano K, Satoh Y, Todoroki Y, Kubo S, Nawata A, Nakayamada S, Saito K, Tanaka Y. The occurrence of hypertrophic pachymeningitis with infiltration of IgG4-positive plasma cells and with different etiology: Report of three cases. *Mod Rheumatol* 2017 (in press)
23. Manabe A, Igawa T, Takeuchi M, Gion Y, Yoshino T, Sato Y. Immunohistochemical analysis of IgA expression differentiates IgG4-related disease from plasma cell-type Castleman disease. *Med Mol Morphol*. 2017; 50(1): 34-41.
24. Nishida K, Sogabe Y, Makihara A, Senoo A, Morimoto H, Takeuchi M, Gion Y, Yoshino T, Sato Y. Ocular adnexal marginal zone lymphoma arising in a patient with IgG4-related ophthalmic disease. *Mod Rheumatol*. 2016 Aug 11 online, DOI: 10.1080/14397595.2016.1216733
25. Igawa T, Hayashi T, Ishiguro K, Maruyama Y, Takeuchi M, Takata K, Yoshino T, Sato Y. IgG4-producing lymphoma arising in a patient with IgG4-related disease. *Med Mol Morphol*. 2016; 49(4): 243-249.
26. Goto H, Ueda S: Immunoglobulin G4-Related ophthalmic disease involving the sclera misdiagnosed as intraocular tumor: Report of one case. *Ocul Oncol Pathol* 2:285–288, 2016.
27. Usui Y, Rao NA, Takase H, Tsubota K, Umazume K, Diaz-Aguilar D, Kezuka T, Mochizuki M, Goto H, Sugita S: Comprehensive polymerase chain reaction assay for detection of pathogenic DNA in lymphoproliferative disorders of the ocular adnexa. *Sci Rep*. 2016; 6: 36621.
28. 後藤 浩, 高比良雅之, 安積 淳; 日本 IgG4 関連眼疾患研究グループ: IgG4 関連眼疾患の診断基準. *日眼* 120:365-368, 2016.
29. Uchida K, Miyoshi H, Ikeura T, Shimatani M, Takaoka M, Okazaki K. Clinical and pathophysiological issues associated with type 1 autoimmune pancreatitis. *Clin J Gastroenterol*. 2016 Feb;9(1):7-12.
30. Kamisawa T, Okazaki K. Role of endoscopic retrograde cholangiography in autoimmune pancreatitis. *Pancreatology*. 2016 Sep-Oct;16(5):798-9..
31. Uchida K, Tanaka T, Gershwin ME, Okazaki K. The Geoepidemiology and Clinical Aspects of IgG4-Related Disease. *Semin Liver Dis*. 2016 Aug;36(3):187-99.
32. Ikeura T, Horitani S, Masuda M, Kasai T, Yanagawa M, Miyoshi H, Uchida K, Takaoka M, Miyasaka C, Uemura Y, Okazaki K. IgG4-related Disease Involving Multiple Organs with Elevated Serum Interleukin-6 Levels. *Intern Med*. 2016;55(18):2623-8.
33. Ikeura T, Miyoshi H, Shimatani M, Uchida K, Takaoka M, Okazaki K. Long-term outcomes of autoimmune pancreatitis. *World J Gastroenterol*. 2016 Sep 14;22(34):7760-6.
34. Uchida K, Okazaki K. Roles of Regulatory T and B Cells in IgG4-Related Disease. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2016 Nov 6. [Epub ahead of print]
35. Okazaki K, Chari ST, Frulloni L, Lerch MM, Kamisawa T, Kawa S, Kim MH, Lévy P, Masamune A, Webster G, Shimosegawa T. International consensus for the treatment of autoimmune pancreatitis. *Pancreatology*. 2016 Dec 12. [Epub ahead of print]
36. Tanaka A, Tazuma S, Okazaki K, Nakazawa T, Inui K, Chiba T, Takikawa H. Clinical Features, Response to Treatment, and Outcomes of IgG4-related Sclerosing Cholangitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017 Jan 19. [Epub ahead of print]

37. Kamisawa T, Okazaki K. Diagnosis and Treatment of IgG4-Related Disease. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2017 Feb 15. [Epub ahead of print]
38. Kato K, Ikeura T, Yanagawa M, Tomiyama T, Fukui T, Uchida K, Takaoka M, Nishio A, Uemura Y, Sato S, Yamada H, Okazaki K. Morphological and immunohistochemical comparison of intrapancreatic nerves between chronic pancreatitis and type 1 autoimmune pancreatitis. *Pancreatology*. 2017 Feb 20. [Epub ahead of print]
39. Watanabe T, Kudo M, Strober W. Mucosal Immunology. Immunopathogenesis of pancreatitis. 2017, 10, 283-98.
40. Watanabe T, Yamashita K, Kudo M. IgG4-related disease and innate immunity. *Current Topics of Microbiology and Immunology*. 2017, 401, 115-28.
41. 渡邊智裕, 千葉勉. IgG4 関連疾患に関わる自然免疫反応. *アレルギーの臨床*. 2016, 36, 145-7.
42. Watanabe T, Sadakane Y, Yamaga N, Sakurai T, Ezoe H, Kudo M, Chiba T, Strober W. Nucleotide-binding oligomerization domain 1 acts in concert with the cholecystokinin receptor agonist, cerulein, to induce IL-33-dependent chronic pancreatitis. *Mucosal Immunology* 2016, 9, 1234-49.
43. Shiokawa M, Kodama Y, Kuriyama K, Yoshimura K, Tomono T, Morita T, Kakiuchi N, Matsumori T, Mima A, Nishikawa Y, Ueda T, Tsuda M, Yamauchi Y, Minami R, Sakuma Y, Ota Y, Maruno T, Kurita A, Sawai Y, Tsuji Y, Uza N, Matsumura K, Watanabe T, Notohara K, Tsuruyama T, Seno H, Chiba T. Pathogenicity of IgG in patients with IgG4-related disease. *Gut*. 2016, 65(8), 1322-1332.
44. 千葉勉, 児玉裕三 : 特定疾患としての IgG4 関連疾患. *医学のあゆみ* 258 巻 3 号, 2016.
45. 塩川雅広, 児玉裕三, 千葉勉: IgG4 抗体に病原性はあるのか? *肝胆膵* 73 巻 4 号, 2016.
46. Zoshima T, Yamada K, Hara S, Mizushima I, Yamagishi M, Harada K, Sato Y, Kawano M. Multicentric Castleman Disease With Tubulointerstitial Nephritis Mimicking IgG4-related Disease: Two Case Reports. *Am J Surg Pathol*. 2016, 40(4), 495-501.
47. Saeki T, Kawano M, Mizushima I, Yamamoto M, Wada Y, Ubara Y, Nakashima H, Ito T, Yamazaki H, Narita I, Saito T. Recovery of renal function after glucocorticoid therapy for IgG4-related kidney disease with renal dysfunction. *Clin Exp Nephrol*. 2016, 20(1), 87-93.
48. Hara S, Kawano M, Mizushima I, Harada K, Takata T, Saeki T, Ubara Y, Sato Y, Nagata M. Distribution and components of interstitial inflammation and fibrosis in IgG4-related kidney disease: analysis of autopsy specimens. *Hum Pathol*. 2016, 55, 164-73.
49. Kawano M, Yamada K. IgG4-Related Kidney Disease and IgG4-Related Retroperitoneal Fibrosis. *Semin Liver Dis*. 2016, 36(3), 283-90.
50. Mizushima I, Yamamoto M, Inoue D, Nishi S, Taniguchi Y, Ubara Y, Matsui S, Yasuno T, Nakashima H, Takahashi H, Yamada K, Nomura H, Yamagishi M, Saito T, Kawano M. Factors related to renal cortical atrophy development after glucocorticoid therapy in IgG4-related kidney disease: a retrospective multicenter study. *Arthritis Res Ther*. 2016, 18(1), 273.
51. Hourai R, Miyamura M, Tasaki R, Iwata A, Takeda Y, Morita H, Hanaoka N, Tanigawa J, Shibata K, Takeshita A, Kawano M, Sato Y, Hirose Y, Ishizaka N. A case of IgG4-related lymphadenopathy, pericarditis, coronary artery periarteritis and luminal stenosis. *Heart Vessels*. 2016, 31(10), 1709-13.
52. Kakuchi Y, Yamada K, Ito K, Hara S, Fujii H, Yamagishi M, Kawano M. Analysis of IgG4-positive clones in affected organs of IgG4-related disease. *Mod Rheumatol*. 2016. [Epub ahead of print]

53. Horita S, Fujii H, Mizushima I, Fujisawa Y, Hara S, Yamada K, Inoue D, Nakajima K, Harada K, Kawano M. A case of IgG4-related tubulointerstitial nephritis and membranous glomerulonephritis during the clinical course of gastric cancer: Imaging features of IgG4-related kidney disease. *Mod Rheumatol*. 2016. [Epub ahead of print]
54. Inoue D, Yoneda N, Yoshida K, Nuka H, Kinoshita J, Fushida S, Toshima F, Minami T, Takahira M, Hamaoka S, Ikeda H, Gabata T, Kawano M. Imaging and pathological features of gastric lesion of immunoglobulin G4-related disease: A case report and review of the recent literature. *Mod Rheumatol*. 2016. [Epub ahead of print]
55. Yagi-Nakanishi S, Kondo S, Kaneda M, Ozaki F, Ueno T, Aga M, Yamada K, Kawano M, Yoshizaki T. Olfactory Dysfunction in IgG4-Related Disease. *Chem Senses*. 2016. [Epub ahead of print]
56. Kanai K, Maruyama M, Kameko F, Kawasaki K, Asano J, Oguchi T, Watanabe T, Ito T, Muraki T, Hamano H, Matsumoto A, Arakura N, Kawa S: Autoimmune Pancreatitis Can Transform Into Chronic Features Similar to Advanced Chronic Pancreatitis With Functional Insufficiency Following Severe Calcification. *Pancreas* 2016; 45:1189-95.
57. Kawa S: The Immunobiology of Immunoglobulin G4 and Complement Activation Pathways in IgG4-Related Disease. *Curr Top Microbiol Immunol* 2017; 401:61-73.
58. Ota M, Umemura T, Kawa S: Immunogenetics of IgG4-Related AIP. *Curr Top Microbiol Immunol* 2017; 401:35-44.
59. Kawa S: Current Concepts and Diagnosis of IgG4-Related Pancreatitis (Type 1 AIP). *Semin Liver Dis* 2016; 36:257-73.
60. 丸山真弘, 金井圭太, 浅野純平, 小口貴也, 渡邊貴之, 伊藤哲也, 尾崎弥生, 村木崇, 浜野英明, 新倉則和, 川茂幸: 肝胆膵病変 UPDATE IgG4 関連自己免疫性膵炎の長期予後. *肝・胆・膵* 2016;73;525-32.
61. 川茂幸: IgG4 関連疾患の発見と臨床スペクトラムの拡がり. *NEUROINFECTION* 2016;21;4-9.
62. 川茂幸: 自己免疫性膵炎(AIP). *診断と治療* 2016;104;453-9.
63. 川茂幸: IgG4 関連疾患の長期予後における新知見. *医学のあゆみ* 2016;258;223-7.
64. Yamamoto M, Shimizu Y, Yajima H, Takahashi H, et al. Validation of the comprehensive diagnostic criteria for IgG4-related disease in a SMART registry. *Mod Rheumatol*. 26: 310-312, 2016.
65. Shimizu Y, Yamamoto M, Yajima H, Takahashi H, et al. Role of interleukin-32 in the mechanism of chronic inflammation in IgG4-related disease and as a predictive biomarker for drug-free remission. *Mod Rheumatol*. 26: 391-397, 2016.
66. Yamamoto M, Takahashi H, Takano K, et al. Efficacy of abatacept for IgG4-related disease over eight months. *Ann Rheum Dis*. 75: 1576-1578, 2016.
67. Yamamoto M, Takahashi H. IgG4-related disease in organs other than the hepato-biliary-pancreatic system. *Semin Liver Dis*. 36: 274-282, 2016.
68. Takano K, Nomura K, Abe A, Kamekura R, Yamamoto M, Ichimiya S, Takahashi H, Himi T. Clinicopathological analysis of salivary gland tissue from patients with IgG4-related disease. *Acta Otolaryngol*. 2016, 136 (7), 717-721.
69. Terasaki Y, Ikushima S, Matsui S, Hebisawa A, Ichimura Y, Izumi S, Ujita M, Arita M, Tomii K, Komase Y, Owan I, Kawamura T, Matsuzawa Y, Murakami M, Ishimoto H, Kimura H, Bando M, Nishimoto N, Kawabata Y, Fukuda Y, Ogura T. Comparison of clinical and pathological features of lung lesions of systemic IgG4-related disease and idiopathic multicentric Castleman's disease. *Histopathology* 2017 Feb 16. [Epub ahead of print]

70. Matsui S, Yamamoto H, Minamoto S, et al. Proposed diagnostic criteria for IgG4-related respiratory disease. *Respir Invest.* 2016;54:130-132.
71. Kamisawa T, Wood LD, Itoi T, Takaori K. Pancreatic cancer, *Lancet* 2016, 388, 73-85
72. Kamisawa T, Kuruma S, Chiba K. The treatment of IgG4-related diseases in the hepatobiliary-pancreatic system. *Semin Liver Dis* 2016, 36, 291-296
73. Kamisawa T, Okazaki K. Role of endoscopic retrograde cholangiography in autoimmune pancreatitis. *Pancreatology* 2016, 16, 798-799
74. Kubota K, Kamisawa T, Okazaki K, Kawa S, Hirano K, Hirooka Y, Uchida K, Shiomi H, Ohara H, Shimizu K, Arakura N, Kanno A, Sakagami J, Itoi T, Ito T, Ueki T, Nishino T, Inui K, Mizuno N, Yoshida H, Sugiyama M, Iwasaki E, Irisawa A, Shimosegawa T, Takeyama Y, Chiba T. Low-dose maintenance steroid treatment could reduce the relapse rate in patients with type 1 autoimmune pancreatitis: a long-term Japanese multicenter analysis of 510 patients. *J Gastroenterol* [Epub ahead of print]
75. 神澤輝実、来間佐和子、千葉和朗: IgG4 関連疾患の治療の最前線. *診断と治療* 2016;104:413-417.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. A case with both biopsy-proven IgG4-related disease and ANCA-associated vasculitis (ポスター). Nakayama Y, Yoshifuji H, Mori M, Kuramoto N, Murakami K, Nakashima R, Imura Y, Ohmura K, Handa T, Yokoi H, Mimori T. The 3rd International Symposium on IgG4-RD and Fibrosis, Maui, Feb. 15, 2017. 国外
2. IgG4 関連肺疾患と ANCA 関連腎炎を合併した 1 例 (口頭). 中山洋一, 吉藤元, 森将人, 蔵本伸生, 村上孝作, 笹井蘭, 井村嘉孝, 大村浩一郎, 半田知宏, 横井秀基, 三森経世. 日本シェーグレン症候群学会 (東京), 2016 年 9 月 9 日, 国内
3. 多施設共同調査による IgG4 関連疾患におけるステロイド投与方法と再燃率の関連の解析 (口頭). 白柏魅怜, 吉藤元, 三森経世, IgG4 関連疾患の病因病態解明と新規治療法確立に関する研究班. 日本リウマチ学会 (横浜), 2016 年 4 月 22 日, 国内
4. FCGR2B and multiple HLA loci are associated with susceptibility to IgG4-related diseases (口頭発表). Terao, C., Ota, M., Shiokawa, M., Kuriyama, K., Kodama, Y., Uchida, K., Yamaguchi, I., Kawaguchi, T., Kawaguchi, S., Higasa, K., Mimori, T., Okazaki, K., Chiba, T., Kawa, S., Matsuda F. and The Japanese IgG4-related disease working consortium. European League Against Rheumatism (EULAR2016), London, 2016 年 6 月 10 日, 国外.
5. Genome-wide association study revealed multiple associated loci with IgG4-related disease. (口頭発表) Terao, C., Ota, M., Shiokawa, M., Kuriyama, K., Kodama, Y., Uchida, K., Yamaguchi, I., Kawaguchi, T., Kawaguchi, S., Higasa, K., Mimori, T., Okazaki, K., Chiba, T., Kawa, S., Matsuda F. and The Japanese IgG4-related disease working consortium, The 3rd International Symposium on IgG4-RD & Fibrosis, Maui, 2017 年 2 月 15 日, 国外.
6. IgG4 関連疾患の病変局所における CCL18-CCR8 シグナルの発現亢進 (口頭発表). 坪井洋人, 飯塚麻菜, 浅島弘充, 高橋広行, 廣田智哉, 近藤裕也, 松本功, 住田孝之. 第 60 回日本リウマチ学会総会・学術集会. パシフィコ横浜. 2016.4.22 (国内)
7. IgG4 関連疾患におけるステロイド治療後の再燃例の検討 (口頭発表). 柳下瑞希, 坪井洋人, 本田文香, 高橋秀典, 蔵田泉, 大山綾子, 安部沙織, 江辺広志, 高橋広行, 横澤将宏, 廣田智哉, 浅島弘充, 萩原晋也, 梅田直人, 近藤裕也, 松本功, 住田孝之. 第 60 回日本リウマチ学会総会・学術集会. パシフィコ横浜. 2016. 4. 22 (国内)

8. DNA microarray analysis of labial salivary glands in patients with Sjögren's syndrome: comparison with IgG4-related disease (口頭発表) . Takahashi H, Tsuboi H, Iizuka M, Asashima H, Hirota T, Kondo Y, Moriyama M, Furukawa S, Matsumoto I, Nakamura S, Yoshihara Y, Sumida T. 第 60 回日本リウマチ学会総会・学術集会. パシフィコ横浜. 2016.4.23 (国内)
9. IgG4 関連疾患 vs シェーグレン症候群: 遺伝子発現比較からみた病因・病態の違い (口頭発表). 坪井洋人、高橋広行、飯塚麻菜、浅島弘充、廣田智哉、近藤裕也、中井雄治、阿部啓子、田中昭彦、森山雅文、中村誠司、吉原俊雄、松本功、住田孝之. 第 25 回日本シェーグレン症候群学会学術集会. 京王プラザホテル. 2016.9.8 (国内)
10. IgG4 関連疾患の病因-分子生物学的アプローチ- (口頭発表). 坪井洋人、飯塚麻菜、高橋広行、浅島弘充、廣田智哉、近藤裕也、中井雄治、阿部啓子、田中昭彦、森山雅文、中村誠司、吉原俊雄、松本功、住田孝之. 第 31 回日本臨床リウマチ学会. 京王プラザホテル. 2016.10.30 (国内)
11. DNA microarray analysis of labial salivary glands in patients with Sjögren's syndrome: comparison with IgG4-related disease (口頭発表) . Takahashi H, Tsuboi H, Asashima H, Hirota T, Kondo Y, Matsumoto I, Sumida T. The 45th Annual Meeting of the Japanese Society for Immunology. 沖縄コンベンションセンター. 2016.12.6 (国内)
12. IAP International Consensus: Consensus for treatment of autoimmune pancreatitis. Randomized controlled trial of maintenance corticosteroid therapy in patients with autoimmune pancreatitis (口頭発表) . Atsushi Masamune, Isao Nishimori, Kazuhiro Kikuta, Kazuichi Okazaki, Tooru Shimosegawa, Research Committee of Intractable Pancreas Diseases in Japan. The joint meeting of 47th JPS/ 20th IAP/ 6th AOPA, 仙台, 2016 年 8 月 4 日～7 日 (国内)
13. Possible involvement of innate immunity in the Pathogenesis of IgG4-RD (口頭発表) . Nakamura S, Moriyama M, Ishiguro N, Tanaka A, Maehara T, Furukawa S, Ohta M, Yamauchi M, Sakamoto M, Hayashida JN. International Symposium on IgG4-RD & Fibrosis. Hawaii USA. 2017.2.16. (国外)
14. Possible involvement of toll-like receptors in IgG4-related dacryoadenitis and sialoadenitis (口頭発表) . Moriyama M, Ishiguro N, Tanaka A, Maehara T, Furukawa S, Ohta M, Yamauchi M, Sakamoto M, Hayashida JN, Nakamura S. 3rd Symposium: Program for Advancing the Circulation of Talented Researchers. Fukuoka. 2017.2.12. (国内)
15. IgG4 関連疾患の世界トップレベル IgG4 関連疾患の病因 –免疫学的アプローチ– (口頭発表) . 森山雅文、田中昭彦、前原隆、古川祥子、太田美穂、石黒乃理子、中村誠司. 第 31 回日本臨床リウマチ学会. 東京. 2016.10.30. (国内)
16. IgG4 関連疾患の病態形成に関わる自然免疫の活性化機構 (口頭、シンポジウム) .中村誠司. 第 25 回日本シェーグレン症候群学会, 東京, 2016.9.8. (国内)
17. DNA microarray analysis of submandibular glands in IgG4-related disease (口頭発表) . Ohta M, Moriyama M, Maehara T, Tanaka A, Furukawa S, Kubota K, Yamauchi M, Ishiguro N, Mikami Y, Nakamura S. The Annual Meeting of American Academy of Oral Medicine (AAOM). Atlanta USA. 2016.4.7. (国外)
18. Diagnostic utility of labial salivary gland biopsy in IgG4-related disease (口頭発表) . Moriyama M, Tanaka A, Ohta M, Furukawa S, Maehara T, Yamauchi M, Ishiguro N, Hayashida JN, Nakamura S. The Annual Meeting of American Academy of Oral Medicine (AAOM). Atlanta USA. 2016.4.6. (国外)
19. ADA 上昇を伴う両側胸水を呈し, 外科的胸膜生検で診断し得た IgG4 関連呼吸器疾患 (IgG4-RRD) の 1 例. 永安敦、中野和久、久保智史、中山田真吾、岩田慈、平田信太郎、宮川一平、花見健太郎、

齋藤和義、田中良哉. 第 316 回日本内科学会九州地方会. 平成 29 年 1 月. 福岡

20. Characterization of peripheral blood lymphocyte phenotype in patients with IgG4-related disease. 2016 ACR Annual Meeting 第 82 回米国リウマチ学会年次総会. Kubo S, Nakayamada S, Yoshikawa M, Miyazaki Y, Zhao J, Miyagawa I, Iwata S, Nakano K, Saito K, Tanaka Y. 平成 28 年 11 月. ワシントン D.C.
21. IgG4 関連疾患との鑑別を要した血管免疫芽球性 T リンパ腫の一例. 佐藤友梨恵、中野和久、平田信太郎、宮川一平、久保智史、中山田真吾、齋藤和義、野口紘嗣、栗田大輔、田中良哉. 第 314 回日本内科学会九州地方会. 平成 28 年 8 月. 宮崎
22. IgG4 関連疾患呼吸器疾患との鑑別を要した肺クリプトコッカス症の一例. 佐藤友梨恵、中野和久、平田信太郎、宮川一平、久保智史、澤向範文、中山田真吾、齋藤和義、田中良哉. 第 52 回九州リウマチ学会. 平成 28 年 9 月. 熊本
23. Characteristic phenotype of peripheral blood lymphocytes in patients with IgG4-related disease. Kubo S, Nakayamada S, Yoshikawa M, Miyazaki Y, Zhao J, Miyagawa I, Iwata S, Nakano K, Saito K, Tanaka Y. 第 60 回日本リウマチ学会. 平成 28 年 4 月横浜
24. IgG4 関連疾患における末梢血リンパ球フェノタイプの解析. 久保 智史、中山田 真吾、中野 和久、平田 信太郎、宮崎 祐介、好川真以子、齋藤和義、田中良哉. 第 43 回日本臨床免疫学会, 神戸, 2015.10.22-24
25. 遷延する頭痛を契機に診断された大動脈周囲炎・涙腺炎合併 IgG4 関連肥厚性硬膜炎の一例. 佐藤友梨恵、中野和久、宮川一平、中山田真吾、澤向範文、平田信太郎、久保智史、齋藤和義、田中良哉. 第 50 回九州リウマチ学会, 鹿児島, 2015.9.5-6
26. ステロイド減量中止後 IgG4 関連疾患(IgG4RD)再燃にアザチオプリン(AZ)単剤が奏功した一例. 吉成 紘子、中野和久、平田信太郎、中山田真吾、澤向範文、久保智史、宮川一平、齋藤和義、田中良哉. 第 50 回九州リウマチ学会, 鹿児島, 2015.9.5-6
27. Characteristic phenotype of peripheral blood lymphocytes in patients with IgG4-related disease, comparing to primary Sjögren syndrome and healthy donors. S Hirata, S Nakayamada, S Kubo, N Yunoue, M Yoshikawa, K Nakano, K Yamaoka, K Saito, Y Tanaka. 2014 American College of Rheumatology Annual Meeting, Boston, USA, 平成 26 年 11 月 14-19 日
28. IgG4 関連疾患患者における 末梢血免疫細胞サブセットの解析: 原発性シェーグレン症候群患者および健常人との比較検討. 平田信太郎、中山田真吾、久保智史、湯之上直樹、好川真以子、齋藤和義、田中良哉. 第 23 回日本シェーグレン症候群学会, 長崎, 平成 26 年 9 月 12-13 日
29. Basedow 病型 IgG4 甲状腺炎の臨床的特徴に関する検討. 鳥本桂一、岡田洋右、新生忠司、黒住旭、成澤学、山本直、森博子、田中良哉. 第 14 回日本内分泌九州地方会, 佐賀, 平成 26 年 8 月 23 日
30. IgG4 関連疾患に発症した diffuse large B-cell lymphoma(DLBCL)の一例. 柴田嶺、佐藤康晴、丸中秀格、折田頼尚、高田尚良、吉野正. 第 105 回日本病理学会総会, 平成 28 年 5 月 12 日~14 日, 国内.
31. IgG4 関連リンパ腫節症におけるマスト細胞の IgE 発現とその意義. 西田賢司、竹内真衣、片岡竜貴、井川卓朗、吉野正、佐藤康晴. 第 105 回日本病理学会総会, 平成 28 年 5 月 12 日~14 日, 国内.
32. IgG4-producing lymphoma arising in a patient with IgG4-related disease. 井川卓朗、佐藤康晴、高田尚良、吉野正. 第 105 回日本病理学会総会, 平成 28 年 5 月 12 日~14 日, 国内.
33. リンパ節における IgG4 関連疾患. 西田賢司、佐藤康晴、吉野正. 第 104 回日本病理学会総会シンポジウム, 平成 27 年 4 月 30 日~5 月 2 日, 国内.
34. IgG4 関連疾患の病理. 佐藤康晴、吉野正. 第 104 回日本病理学会総会コンパニオンミーティング, 平成 27 年 4 月 30 日~5 月 2 日, 国内.

35. IgG4 関連疾患の病態形成における樹状細胞による抗原提示の関与. 竹内真衣、佐藤康晴、祇園由佳、吉野正. 第 104 回日本病理学会総会, 平成 27 年 4 月 30 日～5 月 2 日, 国内.
36. 多数の IgG4 陽性細胞を伴ったびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫の 1 例. 荻野恭平、佐藤康晴、吉野正. 第 104 回日本病理学会総会, 平成 27 年 4 月 30 日～5 月 2 日, 国内.
37. IgG4 関連疾患と鑑別が困難だった上眼瞼腫瘍の 1 例. 表梨華、佐藤康晴、高田尚良、吉野正. 第 104 回日本病理学会総会, 平成 27 年 4 月 30 日～5 月 2 日, 国内.
38. IgG4 関連疾患 vs. リンパ増殖性疾患. 佐藤康晴、吉野正. 第 103 回日本病理学会総会, 平成 27 年 4 月 24 日～4 月 26 日, 国内.
39. IgG4 関連疾患は発癌リスクになり得るか? 大野京太郎、佐藤康晴、吉野正. 第 103 回日本病理学会総会, 平成 27 年 4 月 24 日～4 月 26 日, 国内.
40. IgG4 関連疾患: 病態形成メカニズム解明へのアプローチ. 竹内真衣、佐藤康晴、吉野正. 第 103 回日本病理学会総会, 平成 27 年 4 月 24 日～4 月 26 日, 国内.
41. IgG4 関連疾患における Epstein-Barr virus(EBV)の再活性化についての検討. 竹内真衣、佐藤康晴、安井寛、小沢広明、大野京太郎、高田尚良、浅野直子、中村栄男、吉野正. 第 103 回日本病理学会総会, 平成 27 年 4 月 24 日～4 月 26 日, 国内.
42. IgG4 関連疾患リンパ節症におけるサイトカイン陽性細胞の分布. 明井孝弘、佐藤康晴、大野京太郎、竹内真衣、吉野正. 第 103 回日本病理学会総会, 平成 27 年 4 月 24 日～4 月 26 日, 国内.
43. 知っていて欲しい IgG4 関連眼疾 (口頭発表). 後藤浩. 第 9 回東京眼科アカデミー, 東京, 2016 年 2 月 28 日, 国内.
44. IgG4 関連眼疾患を考える (口頭発表). 後藤浩. the 9th iseminar x forum, 東京, 2016 年 8 月 28 日, 国内.
45. Multiplex および Broad-range PCR 法を用いた眼窩リンパ増殖性疾患における病原体遺伝子の網羅的解析 (口頭). 白井嘉彦、毛塚剛司、後藤浩、高瀬博. 第 95 回免疫アレルギー研究会, 2016 年 6 月 14 日. 国内.
46. 次世代シーケンサーを用いた IgG4 関連眼疾患の遺伝子解析: パイロットスタディー (口頭). 白井嘉彦、山川直之、坪田欣也、馬詰和比古、根本 怜、後藤浩. 第 31 回日本眼窩疾患シンポジウム, 2016 年 9 月 10 日. 国内.
47. Factors predictive of relapse and long-term outcomes in type I AIP (口頭発表). Okazaki K. The 3rd International Symposium on IgG4-RD & Fibrosis, Maui, 2017/02/15, 国外.
48. Recent Advances in Etiopathogenic Researches in Autoimmune Pancreatitis in Japan (口頭). Kazuichi Okazaki. Joint meeting of International Association of Pancreatology and Asian Oseanic Pancreatic Association, Sendai, 2016.8.6. 国内.
49. Plasmacytoid dendritic cells producing both IFN-alpha and IL-33 mediate chronic fibro-inflammatory responses in IgG4-related disease (ポスター発表). Watanabe T, Kudo M. 3rd International Symposium on IgG4-RD & Fibrosis, 2017/02/15, 国外.
50. 形質細胞様樹状細胞が産生する IL-33 が IgG4 関連疾患の病態に果たす役割 (口頭発表). 渡邊智裕、工藤正俊. 24th JDDW, 2016/11/05、国内.
51. 自己免疫性膵炎の発症に関わる腸内細菌叢の解析 (口頭発表). 渡邊智裕、工藤正俊. 第 53 回日本消化器免疫学会総会、2016/7/14、国内.
52. Neutrophil extracellular traps による Plasmacytoid dendritic cell の活性化と IgG4 関連疾患 (口頭発表). 新井康之、渡邊智裕、山下浩平、高折晃史、千葉勉. 第 51 回日本消化器免疫学会総会、2014/7/10、国内.

53. Pathogenic Role of IgG in Patients With IgG4-Related Disease on Neonatal Mice (ポスター) . Shiokawa Masahiro, Ota Yuji, Tanabe Wataru, Maruno Takahisa, Kurita Akira, Sawai Yugo, Uza Norimitsu, Kodama Yuzo, Chiba Tsutomu. American Gastroenterological Association, DDW 2016, 2016/5/21, 国外
54. IgG4 関連疾患における IgG のマウスに対する病原性 (口頭) . 塩川雅広、児玉裕三、千葉勉ほか. 第 102 回消化器病学会総会、東京、2016.4.21. 国内.
55. Analysis of 84 patients with IgG4-related disease and malignancy. Yamada K, Mizushima I, Nomura H, Kawano M. American College of Rheumatology 2016 Annual Meeting (Washington, DC, USA). 2016/11/11-16. 国外.
56. Clinical and Laboratory Features of IgG4-Related Retroperitoneal Fibrosis/Periarteritis in Japan: Retrospective Multicenter Study of 99 Cases. Mizushima I, Kasashima S, Yamamoto M, Saeki T, Yamada K, Inoue D, Kasashima F, Matsumoto Y, Amiya E, Notohara K, Sato Y, Zen Y, Kawa S, Kawano M, Ishizaka N. American College of Rheumatology 2016 Annual Meeting (Washington, DC, USA). 2016/11/11-16. 国外.
57. An International, Multi-Specialty Validation Study of the IgG4-Related Disease Responder Index. Wallace Z, Khosroshahi A, Carruthers M, Corrado C, Choi HK, Culver E, Cortazar F, Ebbo M, Fernandes A, Frulloni L, Karadag O, Kawa S, Kawano M, Kim MH, Lanzillotta M, Matsui S, Perugino C, Okazaki K, Hart P, Ryu JH, Saeki T, Schleinitz N, Tanasa P, Umehara H, Webster G, Zhang W, Stone JH. American College of Rheumatology 2016 Annual Meeting (Washington, DC, USA). 2016/11/11-16. 国外.
58. A Case of IgG4-Related Kidney Disease with Predominantly Unilateral Renal Atrophy. Wada A, Yamada K, Mizushima I, Hara S, Ito K, Fujii H, Mizutomi K, Kawano M. ASN Kidney Week 2016 (Chicago, USA). 2016/11/17-20. 国外.
59. IgG4 関連疾患 333 例の臨床像の検討. 山田和徳, 山本元久, 佐伯敬子, 水島伊知郎, 松井祥子, 高橋裕樹, 山岸正和, 川野充弘, 川茂幸. 第 113 回日本内科学会総会・講演会 (東京). 2016/4/15-17. 国内.
60. IgG4 関連疾患 85 例における悪性腫瘍合併例の臨床的解析. 山田和徳, 水島伊知郎, 川野充弘. 第 60 回日本リウマチ学会総会・学術集会 (横浜). 2016/4/21-23. 国内.
61. IgG4 関連腎臓病におけるステロイド治療後の腎萎縮出現に関与する因子の検討. 水島伊知郎, 山本元久, 山田和徳, 谷口義典, 乳原善文, 松井祥子, 中島衡, 西慎一, 川野充弘. 第 60 回日本リウマチ学会総会・学術集会 (横浜). 2016/4/21-23. 国内.
62. 石川県の一般人口における血清 IgG4 値と疾患の関連についての検討. 藤井博, 額裕海, 和田明梨, 高橋芳徳, 堀田成人, 藤澤雄平, 柘植俊介, 蔵島乾, 原怜史, 鈴木康倫, 伊藤清亮, 會津元彦, 濱野良子, 水島伊知郎, 山田和徳, 中崎聡, 川上純, 玉井慎美, 中島裕史, 池田啓, 川野充弘. 第 60 回日本リウマチ学会総会・学術集会 (横浜). 2016/4/21-23. 国内.
63. IgG4 関連疾患患者末梢血単核球における自然免疫関連遺伝子の発現異常 (口頭) . 梅原久範、中島章夫、中村拓路、川野充弘. 第 60 回日本リウマチ学会総会・学術集会 (横浜), 2016.4.22. 国内.
64. 多発関節炎を合併した IgG4 関連後腹膜線維症の 1 例～関節リウマチか? IgG4 関連関節炎か?～ (ポスター) . 西川浩文、谷口義典、川野充弘、天野絵梨、刑部有紀、前田夏希、松本竜季、大出佳寿、島村芳子、緒方巧二、中山修一、井上紘輔、堀野太郎、寺田典生. 第 60 回日本リウマチ学会総会・学術集会 (横浜), 2016.4.22. 国内.
65. IgG4 関連疾患におけるコリンエステラーゼ、病変数、血清線維化マーカーと予後の関連 (口頭) . 大出佳寿、谷口義典、松本竜季、島村芳子、緒方巧二、井上紘輔、堀野太郎、川野充弘、西山進、吉永泰彦、寺田典生. 第 60 回日本リウマチ学会総会・学術集会 (横浜), 2016.4.22. 国内

- .IgG4 関連腎臓病においてステロイド治療前の腎機能障害が治療後腎萎縮出現に与える影響. 水島伊知郎, 山本元久, 山田和徳, 谷口義典, 乳原善文, 中島衡, 西慎一, 川野充弘. 第 59 回日本腎臓学会学術総会 (横浜). 2016/6/17-19. 国内.
66. IgG4 関連腎臓病における低補体血症についての臨床的検討. 藤澤雄平, 水島伊知郎, 柘植俊介, 原怜史, 鈴木華恵, 伊藤清亮, 藤井博, 山田和徳, 川野充弘. 第 25 回日本シェーグレン症候群学会学術集会 (東京). 2016/9/8-9. 国内.
67. IgG4 関連動脈周囲炎/後腹膜線維症の臨床像に関する多施設共同研究: 99 例の解析. 水島伊知郎, 笠島里美, 山本元久, 佐伯敬子, 山田和徳, 井上大, 笠島史成, 松本康, 網谷英介, 能登原憲司, 佐藤康晴, 全陽, 川茂幸, 川野充弘, 石坂信和. 第 25 回日本シェーグレン症候群学会学術集会 (東京). 2016/9/8-9. 国内.
68. IgG4 関連心血管病変の臨床像と診断基準, 内科的治療. 水島伊知郎, 川野充弘. 第 57 回日本脈管学会総会 (奈良). 2016/10/13-15. 国内.
69. 片腎優位に萎縮を来した IgG4 関連腎臓病の 1 例. 和田明梨, 山田和徳, 高橋芳徳, 額裕海, 原怜史, 鈴木康倫, 伊藤清亮, 藤井博, 川野充弘. 第 46 回日本腎臓学会西部学術大会 (宮崎). 2016/10/14-15. 国内.
70. 全身疾患としての IgG4 関連疾患 一病態を中心に. 川野充弘. 第 80 回日本皮膚科学会 東部支部学術集会 (浜松). 2016/10/30. 国内.
71. IAP International Consensus 1. Consensus for treatment of autoimmune pancreatitis. Prediction of long-term outcome for autoimmune pancreatitis (口頭発表). Kawa S. IAP 2016 (Sendai), Augst 4th. 2016, Japan,
72. Long-term outcome of autoimmune pancreatitis with low serum IgG4 (ポスター). Asano J, Ito T, Nakamura A, Oguchi T, Kanai K, Watanabe T, Muraki T, Hamano H, Arakura N, Kawa S. IAP 2016 (Sendai), 2016 August 4th. Japan
73. 「自己免疫性膵炎の長期予後」、ワークショップ 16: 消化器領域における IgG4 関連疾患の病態 (口頭発表). 浅野純平、伊藤哲也、川茂幸、第 58 回日本消化器病学会大会、(神戸)、2016.11.4、国内
74. Clinical practice in IgG4-related dacryoadenitis and sialadenitis: results from the SMART registry (口頭発表). Yamamoto M, Takahashi H. 3rd International Symposium on IgG4-related disease & fibrosis, Maui, 2017/2/18, 国外.
75. Baseline clinical and laboratory features of IgG4-related disease: retrospective Japanese multicenter study of 334 cases (ポスター). Yamada K, Yamamoto M, Saeki T, Mizushima I, Matsui S, Nomura H, Takahashi H, Kawano M, Kawa S. 3rd International Symposium on IgG4-related disease & fibrosis, Maui, 2017/2/16, 国外.
76. Long-term experience with abatacept for IgG4-related disease. Yamamoto M, Suzuki C, Takahashi H (口頭発表). 第 10 回 IgG4 研究会, 2017/3/18, 国内.
77. IgG4-related dacryoadenitis and sialoadenitis: clinical features, treatment and prognosis (口頭). Takahashi H. 第 25 回日本シェーグレン症候群学会 (東京), 2016.9.8. 国内.
78. Serum soluble IL-2 receptor as a biomarker in IgG4 related disease (ポスター). Handa T, Matsui S, Yoshifuji H et al. 2017 International Symposium on IgG4-RD and Fibrosis, Maui, 2017/2/15-18. 国外
79. IgG4 related respiratory disease and its mimickers (ポスター). Matsui S. Minamoto S, Yamamoto H, et al. 2017 International Symposium on IgG4-RD and Fibrosis. Maui, 2017/2/15-18. 国外
80. Difference between IgG4-related respiratory disease and eosinophil related lung disease (口頭). Matsui S, Minamoto S, Yamamoto H, et al. 第 10 回 IgG4 研究会. 2017/3/18. 国内

81. Clinical features of IgG4-related Respiratory Disease (ポスター). Matsui S, Yamamoto H, Handa T, et al. ATS 2016 International Conference. 2016/5/13-18. 国外
82. IgG4 関連疾患とサルコイドーシスの BAL 液中サイトカイン濃度の比較検討 (ポスター), 山本洋, 安尾将法, 市山崇史, 松井祥子他. 第 113 回日本内科学会講演会. 2016/4/15-17. 国内
83. Standard treatment for AIP in Japan. Who need and Who don't need maintenance treatment? (口頭, Symposium), Kamisawa Terumi, IAP&JPS&AOPA 2016, 2016/8/5, 国内
84. Current concept, diagnosis, and management of autoimmune pancreatitis. (口頭, Special Lecture)、Kamisawa Terumi, APDW 2018, 2016/11/3, 国内

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み
該当なし

(4) 特許出願
該当なし