

200936/96A

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業

IgG4関連全身疾患の病態解明と疾患概念確立のための臨床研究

平成21年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 岡崎 和一

平成22 (2010) 年3月

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業

IgG4 関連全身疾患の病態解明と疾患概念確立のための臨床研究

平成 21 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 岡崎 和一

平成 22(2010)年 3 月

序

近年「IgG4 関連疾患 (IgG4-related disease)」が注目されている。本疾患は、自己免疫異常や血中 IgG4 高値に加え、膵、肝胆、唾液腺・涙腺、後腹膜腔など、全身臓器に線維化と IgG4 形質細胞浸潤、閉塞性静脈炎など類似病変を認める特異な疾患群と考えられている。歴史的には、1892 年の Mikulicz J.らによる Mikulicz 病 (*Z. Chir. Festschr*)、1967 年の Comings DE らの Familial multifocal fibrosclerosis (*Ann Intern Med*)、1972 年の Küttner らの Küttner tumor (*Acta Otolaryngol*)、1995 年の Yoshida らの Autoimmune pancreatitis (*Dig Dis Sci*)など、それぞれ独自に提唱されてきた疾患が、いずれも高 IgG4 血症や、病理学的に著しい IgG4 陽性形質細胞浸潤を認める点で極めて類似することより、同じ範疇の疾患である可能性が高いと認識されるようになった。自己免疫性膵炎の研究から 2003 年 Kamisawa らにより、「IgG4-associated autoimmune disease」(*J Gastroenterol*)の概念が提唱された。その後 Mikulicz 病の研究から、2006 年 Yamamoto らにより「IgG4-related plasmacytic disease」(*Mod Rheumatol*)、2008 年 Masaki らによりリンパ増殖症として「IgG4-multiorgan lymphoproliferative syndrome (MOLPS)」(*Ann Rheum Dis*)との概念も提唱された。本疾患の研究の進歩は、2001 年の Hamano らによる自己免疫性膵炎での高 IgG4 血症 (*N Eng J Med*)の報告以降、主としてわが国からの研究によりもたらされたものであるといっても過言ではない。しかしながら、臨床像は臓器毎に異なり、自己免疫性膵炎、硬化性胆管炎、後腹膜線維症などでは、著しい線維化による臓器障害が臨床的に問題となる一方で、リンパ節や涙腺腫大病変では、線維化は殆ど認めず、問題とならない。また、単独臓器病変で認められたり、同時性あるいは異時性多臓器病変として認められることもあり、果たして同じ病因による単一疾患なのか、臓器毎に病因は異なるものの同一免疫反応による類似病変なのか、病因病態も依然不明である。さらに疾患の診断法や治療法も確立されていない。

本研究班では、「IgG4 関連疾患」を全身性の線維硬化性疾患としてとらえ、その病態解明を介して疾患概念を確立するとともに、新しい診断法や治療・予防法の提言を行うことを目的として組織された。研究期間中、全国アンケート実態調査による推定患者数や診断基準試案作成など、一応の成果を得たが、今後さらに実態解明をすすめ、本邦発の新しい疾患概念を国際的にも確立することが重要である。

最後に本研究を実施するにあたり、厚生労働省難治性膵疾患調査研究班（代表研究者：下瀬川 徹教授）と IgG4-MOLPS 研究班（代表研究者：梅原久範教授）と密接な連携をとりながら効率的に研究の推進ができたことに対し、両研究代表者に深謝申し上げます。

平成 22 年 3 月

代表研究者 岡崎 和一

目 次

I. 研究班構成	1
II. 総括研究報告	3
IgG4 関連全身疾患の病態解明と疾患概念確立のための臨床研究 (岡崎和一)	3
III. 共同プロジェクト	
IgG4 関連全身性疾患に関する一次調査 (岡崎和一)	7
IgG4 関連全身性疾患に関する疾患感受性遺伝子検索と前向き研究 (岡崎 和一)	10
IgG4 関連全身性疾患の診断法に関する研究 (岡崎 和一)	13
IV. 分担研究報告	
P-I) 肝胆膵病変からみた IgG4 関連疾患の解析 (プロジェクトリーダー: 神澤輝実)	
P-I-①IgG4 関連疾患における病変臓器の形態	
IgG4 関連疾患における CD163 陽性紡錘形マクロファージの増生 (能登原憲司)	17
P-I-②機能に関する研究	
血中 IgG4 値と自己免疫性膵炎の膵外病変および諸臓器の機能との関係 (神澤輝実)	21
P-I-③自己免疫性膵炎からみた他臓器病変に関する研究	
IgG4 陰性自己免疫性膵炎の臨床的背景の検討 (下瀬川 徹)	23
P-II) 唾液腺・涙腺病変からみた IgG4 関連疾患の解析 (プロジェクトリーダー: 梅原久範)	
P-II-①IgG4 関連多臓器リンパ増殖性症候群 (IgG4MOLPS) との相違に関する研究	
新規疾患, IgG4 関連多臓器リンパ増殖性疾患 (IgG4+MOLPS) の確立のための研究	
(梅原 久範)	28
P-II-②Mikulicz 病・IgG4 関連疾患の病態形成に関わるサイトカインの研究	
Mikulicz 病・IgG4 関連疾患の病態形成に関わるサイトカインの解析 (中村誠司)	30
P-III) その他の臓器病変からみた IgG4 関連疾患の解析 (プロジェクトリーダー: 日比紀文)	
P-III-①IgG4 高値の潰瘍性大腸炎症例の解析研究	
潰瘍性大腸炎における血清 IgG4 および局所 IgG4 陽性細胞の検討	
— 自己免疫性大腸炎の疾患概念の確立を目指して — (日比 紀文)	32
P-III-②自己免疫性視床下部下垂体炎と IgG4 関連下垂体に関する研究	
IgG4 関連漏斗下垂体病変の臨床像 (島津 章)	34
P-IV) 病因病態解明のための遺伝子、免疫学的解析	
P-IV-① 接着制御分子破綻による自己免疫発症の機構 (プロジェクトリーダー: 木梨達雄)	
接着制御分子破綻による自己免疫発症の機構 (木梨 達雄)	37
P-IV-② IgG4 関連疾患の標的抗原と免疫制御に関する研究	
(プロジェクトリーダー: 岡崎和一)	
IgG4 関連疾患における標的抗原と免疫制御に関する研究 (岡崎和一)	40
P-IV-③IgG4 と自然免疫系・獲得免疫系の関係に関する研究	
(プロジェクトリーダー: 千葉 勉)	
IgG4 関連疾患における自然免疫系と獲得免疫系に関する研究 (千葉 勉)	44
P-IV-④IgG4 関連疾患の疾患感受性遺伝子の解析 (プロジェクトリーダー: 川 茂幸)	

マイクロサテライト 400 種を用いた自己免疫性膝炎関連遺伝子の相関解析について (川 茂幸)	46
P-IV-⑤ゲノム解析の手法を用いた疾患関連遺伝子の探索(プロジェクトリーダー:松田文彦) IgG4 関連全身疾患の病態解明と疾患概念確立のための臨床研究(松田文彦)	49
P-IV-⑥プロテオミクス解析による新規診断マーカーの開発 (プロジェクトリーダー:坪内博仁) プロテオミクス解析による新規診断マーカーの開発(坪内博仁)	50
V. 研究成果の刊行に関する一覧表	53
VI. 学会発表に関する一覧表	61
VII. 研究成果による特許権等の知的財産権の出願・登録状況	71
VIII. 社会活動報告	73
IX. 研究事業報告	75
X. 研究成果の刊行物・別刷	117

I. 研究班構成

IgG4 関連全身疾患の病態解明と疾患概念確立のための臨床研究 研究班

区分	氏名	所属	役職
研究代表者	岡崎 和一	関西医科大学内科学第三講座（消化器肝臓内科）	教授
研究分担者	川 茂幸	信州大学健康安全センター	教授
	神澤 輝実	都立駒込病院 消化器内科	部長
	坪内 博仁	鹿児島大学大学院医歯学総合研究科	教授
	日比 紀文	慶應義塾大学医学部消化器内科	教授
	千葉 勉	京都大学大学院医学研究科消化器内科学講座	教授
	梅原 久範	金沢医科大学血液免疫制御学	教授
	木梨 達雄	関西医科大学附属生命医学研究所分子遺伝学部門	教授
	松田 文彦	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
研究協力者	下瀬川 徹	東北大学大学院医学系研究科消化器病態学分野	教授
	中村 誠司	九州大学大学院研究院口腔顎顔面病態学講座	教授
	島津 章	国立病院機構京都医療センター	臨床研究センター長
	能登原 憲司	倉敷中央病院 病理検査科	主任部長
事務局	内田 一茂	関西医科大学内科学第三講座（消化器肝臓内科） 〒573-1191 大阪府枚方市新町2-3-1 TEL 072-804-0101 FAX 072-804-2061 e-mail igg4@hirakata.kmu.ac.jp	講師

Ⅱ. 総括研究報告

研究要旨： IgG4 関連疾患は、自己免疫異常や血中 IgG4 高値に加え、脾、肝胆、唾液腺・涙腺、後腹膜腔など、全身臓器に線維化と IgG4 形質細胞浸潤、閉塞性静脈炎など類似病変を認める特異な疾患群であり、近年「全身性 IgG4 関連疾患」として注目されている。本研究では、各臓器病変の病態を明らかにすることにより、全身疾患としての概念を確立することを目的とし、ひいては分類、診断法への応用、治療法の開発をめざした。すなわち、1) 臨床的解析、2) 免疫学的解析、3) ゲノム解析、4) プロテオミクス解析の4プロジェクトを基軸とし、各専門家が横断的に協力体制を築いて、類似疾患を対象とする既存の難治性疾患研究班とも連絡を密にして、独自の研究を遂行した。特に、自己免疫性脾炎の見地から難治性脾疾患調査研究班（下瀬川班）と IgG4-MOLPS としてリンパ増殖症との考えにたつ IgG4-MOLPS 研究班（梅原班）とは密接な連携をとりながら、効率的に研究をすすめたが、統一疾患の概念は未だ確立されていない。わが国の患者数や発症率に関し、H21 年度 1 次全国アンケート調査では年間受領患者数は約 8,000 人と推定された。研究代表者施設での倫理委員会の承認後、免疫学的解析と疾患関連遺伝子解析のための、臨床例の登録が開始された。さらに、本疾患を線維硬化症とした疾患概念と診断基準の試案を提唱した。

本研究プロジェクト開始後、社会的インパクトの高い論文発表もなされ、十分な成果が挙げられつつある。これら成果は、わが国より発信されたオリジナルな疾患として、国際的にも評価に耐え得る研究であると考えられる。

分担研究者：

川 茂幸 信州大学健康安全センター 教授
神澤 輝実 都立駒込病院 内科部長
坪内 博仁 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科消化器疾患・生活習慣病学 教授
日比 紀文 慶応義塾大学医学部内科 教授
千葉 勉 京都大学大学院消化器内科学 教授
梅原 久範 金沢医科大学血液免疫制御学 教授
木梨 達雄 関西医科大学附属生命医学研究所分子遺伝学 教授

研究協力者：

下瀬川 徹 東北大学大学院消化器病態学 教授
中村 誠司 九州大学大学院口腔顎顔面病態学 教授
島津 章 国立病院機構京都医療センター臨床研究センター長
能登原 憲司 倉敷中央病院 病理検査科部長

1. 研究目的

IgG4 関連疾患は、自己免疫異常や血中 IgG4 高値に加え、自己免疫性脾炎(AIP)だけでなく肝胆、唾液腺・涙腺 (Mikulicz 病)、後腹膜腔など、全身臓器に類似病変を認め、本邦発の「IgG4 関連全身性自己免疫疾患」(Kamisawa. J Gastroenterol, 2003)として注目されている。一方、脾外臓器からのアプローチから、systemic IgG4-related plasmacytic syndrome (SIPS, 日本臨床免疫学会雑誌, 2008) や IgG4-positive multi-organ lymphoproliferative syndrome (MOLPS, Ann Rheum Dis, 2008) などリンパ増殖症としての考えもあり、

未だ統一疾患としての概念は確立されていない。

本研究では、病因病態を解明し全身性硬化性疾患としての概念を確立することを目的とした。そのために各専門家が横断的に協力体制を築いて他研究班とも連携を保ちつつ、以下の4の基本プロジェクト研究 (P-I~IV) のもと、班員と協力者が一体となって調査、研究を進めた。

P-I) 肝胆脾病変からみた IgG4 関連疾患

P-II) 唾液腺・涙腺病変からみた IgG4 関連疾患

P-III) その他の臓器 (消化管、内分泌) 病変からみた IgG4 関連疾患

P-IV) 病因病態解明のための遺伝子、免疫学的解析

2. 研究方法

本疾患では IgG4 高値と病変臓器の病理学的特徴が類似するため、発症には複数の疾患感受性遺伝子と疾患関連抗原に対する共通の免疫異常の関与が考えられるが、IgG4 上昇の機序やその意義は不明である。本研究では、1) 実態把握のためのアンケート調査を行うとともに、2) 4プロジェクトを基軸に、各専門家が領域横断的に協力体制を築き病因病態を解明すべく、①臨床的解析、②免疫学的解析、③ゲノム解析、④プロテオーム解析に關して、基礎的臨床的に研究を進めた。すなわち、P-I) 肝胆脾病変からみた IgG4 関連疾患の解析 (プロジェクトリーダー: 神澤) では、P-I-①IgG4 関連疾患における病変臓器の形態 (能登原) と P-I-②機能に関する研究 (神澤) と、P-I-③自己免疫性脾炎からみた他臓器病変に関する研究 (下瀬川) を、P-II) 唾液腺・涙腺病変からみた IgG4

関連疾患の解析（プロジェクトリーダー：梅原）
では、Mikulicz 病・IgG4 関連疾患の免疫学的解析として、IgG4 関連多臓器リンパ増殖性症候群 (IgG4MOLPS) との相違に関する研究（梅原）と、Mikulicz 病・IgG4 関連疾患の病態形成に関わるサイトカインの研究（中村）を、P-III）その他の臓器（消化管、内分泌）病変からみた IgG4 関連疾患の解析（プロジェクトリーダー：日比）では、IgG4 関連疾患における臓器相関関連因子に関して、IgG4 高値の潰瘍性大腸炎症例の解析研究（日比）と、自己免疫性視床下部下垂体炎と IgG4 関連下垂体に関する研究（島津）を、P-IV）病因病態解明のための遺伝子、免疫学的解析では6つのサブプロジェクトを構成し、P-IV-① 接着制御分子破綻による自己免疫発症の機構（プロジェクトリーダー：木梨）、P-IV-② IgG4 関連疾患の標的抗原と免疫制御に関する研究（プロジェクトリーダー：岡崎）P-IV-③ IgG4 と自然免疫系・獲得免疫系の関係に関する研究（プロジェクトリーダー：千葉）、P-IV-④ IgG4 関連疾患の疾患感受性遺伝子の解析（プロジェクトリーダー：川）、P-IV-⑤ ゲノム解析の手法を用いた疾患関連遺伝子の探索（プロジェクトリーダー：松田）、P-IV-⑥ プロテオミクス解析による新規診断マーカーの開発（プロジェクトリーダー：坪内）を進めた。
3) さらに、線維硬化性疾患としての概念と診断基準の作成を試みた。

（倫理面への配慮）

プロジェクトの遂行に当たっては、厚生科学審議会の「遺伝子解析研究に付随する倫理問題等に対応するための指針」などに準じて、1) 倫理審査委員会で研究の適否などを議論・審査し承認を得る。2) 意義と必要性を説明しその自由意志に基づき同意を得られた場合にのみ検体提供を受ける。検体提供の有無により、治療など不利益を被ることはない。3) 個人のプライバシーの保護を厳密に行う。4) 希望に応じ検体提供者やその保護者への研究結果の説明を行う。5) 研究目的でのみ検体を使用し、その他の目的では使用しない等、人権及び利益の確保を行うよう配慮する。マウスの実験に関しても国際社会がヒトの健康のためとはいえども、実験および飼育管理の過程において動物に対して不必要な苦痛を与えないように努めるという人道的な配慮を求めていることを十分認識し、各大学の動物実験ガイドラインに沿って実施する。

3. 研究結果及び考察

1) 一次アンケート調査：自己免疫性膵炎の調査結果と総合して、IgG4 関連疾患は約 8000 人と考えられた。H22 年度には 2 次調査を行いさらに実態を明らかにする必要がある。
2) 各プロジェクト研究

P-I）肝胆膵病変からみた IgG4 関連疾患の解析（プロジェクトリーダー：神澤）

P-I-① IgG4 関連疾患における病変臓器の形態に関する研究（能登原）

LPSP においては膵周囲脂肪組織、小葉内、膵管において、IgG4-SS においては主に小葉内に、CD163 陽性紡錘形マクロファージが集簇性に認められた。この細胞は storiform fibrosis を構成していた。
P-I-② IgG4 関連疾患における病変臓器機能に関する研究（神澤）

自己免疫性膵炎 (AIP) 56 例を IgG4 高値 45 例と低値 11 例に分け、膵外病変の合併頻度や諸臓器の機能を比較検討し、AIP は、IgG4 関連硬化性疾患の膵病変であり、IgG4 高値の自己免疫性膵炎例では IgG4 関連全身性疾患としての病勢が強く、諸臓器に障害が生じていたことが明らかにされた。

P-I-③ 自己免疫性膵炎からみた他臓器病変に関する研究（下瀬川）

また血清 IgG4 陰性自己免疫性膵炎と IgG4 陽性自己免疫性膵炎と比較し

、膵外病変が存在する場合、IgG4 値が有意差をもって高く、膵外病変を合併した症例で再燃率が高かった。

P-II）唾液腺・涙腺病変からみた IgG4 関連疾患の解析（プロジェクトリーダー：梅原）

P-II-① IgG4 関連多臓器リンパ増殖性症候群 (IgG4MOLPS) との相違に関する研究（梅原）

IgG4+MOLPS と IgG4 関連全身硬化性疾患との相違および類似性について検討を行った。血清 IgG4 高値、病変部に IgG4 陽性細胞の浸潤が多数認められる事など類似点が存在するが、両者の病理像に特徴的な違いが存在した。

P-II-② Mikulicz 病・IgG4 関連疾患の病態形成に関わるサイトカインの研究（中村）

SS では Th1 および Th2 タイプの種々の分子の発現が亢進しており、唾液腺への IgG4 および Treg の浸潤はほとんどみられなかった。一方、MD では Th2 および Treg タイプの分子の発現が亢進しており、唾液腺への IgG4 および Treg の強い浸潤がみられた。MD は SS とは明らかに異なる病態を呈しており、SS の一亜型ではなく、独立した疾患である可能性が強く示唆された。

P-III）その他の臓器（消化管、内分泌）病変からみた IgG4 関連疾患の解析（プロジェクトリーダー：日比）

P-III-① IgG4 高値の潰瘍性大腸炎症例の解析（日比）

血清 IgG4 は潰瘍性大腸炎 32 例において、3 例 (9.4%) で高値を認めた。腸管局所では潰瘍性大腸炎 10 例中 7 例で IgG4 陽性細胞が増加していたが、血清 IgG4 値とは関連していなかった。

P-III-② 自己免疫性視床下部下垂体炎と IgG4 関連下垂体に関する研究（島津）

中高年の男性に多く、下垂体前葉機能低下と尿崩症がともにある。下垂体茎腫大を伴う例が多く、ステロイドによく反応する。肥厚性硬膜炎像を伴う例があり下垂体周辺組織を巻き込む病態が想定される。診断には、併発する IgG4 関連全身疾患の存在および血清 IgG4 濃度測定(ステロイド補充前)が重要である。

P-IV) 病因病態解明のための遺伝子、免疫学的解析

P-IV-① 接着制御分子破綻による自己免疫発症の機構 (プロジェクトリーダー: 木梨) IgG4 関連疾患患者検体を用いて Mst1、RAPL の DNA メチル化解析を行い、発現低下がおこっているかどうか解析する。

P-IV-② IgG4 関連疾患の標的抗原と免疫制御に関する研究 (プロジェクトリーダー: 岡崎)

自己免疫性膵炎においては、膵病変、膵外病変ともに CD4⁺CD25^{hi} 細胞の増加が高 IgG4 血症に関与していることが示唆された。

P-IV-③ IgG4 と自然免疫系・獲得免疫系の関係に関する研究 (プロジェクトリーダー: 千葉)

NOD2 の ligand である Muramyl dipeptide (MDP) 及び TLR4 ligand である LPS の刺激により、健常者の末梢血単核球による IgG4 の産生が亢進した。

P-IV-④ IgG4 関連疾患の疾患感受性遺伝子の解析 (プロジェクトリーダー: 川)

ゲノムワイド相関解析により本疾患と有意な相関を示すマーカーとして、D1S2726、D5S410、D6S460、D10S548、D15S128、D20S186 を同定した。その中から D1S2726 について近傍の有意な感受性遺伝子を検索したところ *KCNJ3* を同定した。7つの SNPs で相関解析を施行して4つの SNPs で有意な相関を認めた。

P-IV-⑤ ゲノム解析の手法を用いた疾患関連遺伝子の探索 (プロジェクトリーダー: 松田)

IgG4 関連全身疾患の発症と進行に関わる遺伝子の探索を目的として、候補遺伝子アプローチによる関連解析を2010年度に開始するが、そのためのデータベースの整備、候補遺伝子の選択、解析手法の実装をおこなった。

P-IV-⑥ プロテオミクス解析による新規診断マーカーの開発 (プロジェクトリーダー: 坪内)

ClinProt ビーズ、MALDI-TOF/MS 解析装置を用いて自己免疫性膵炎 (AIP) 患者、アルコール性膵炎患者、特発性膵炎患者、健常者の血清を比較検討した。特発性膵炎群に比べステロイド使用のない AIP 群で 4963m/z のピーク値が有意に高く ($P < 0.05$)、2560m/z のピーク値も有意ではないものの ($P = 0.051$) 高値を示した。また、プロテインアレイによる解析で AIP 患者群血清が健常者群血清より強く反応する自己抗原蛋白 34 個が同定された。

3) 診断基準の試案 (プロジェクトリーダー: 岡崎)

線維硬化性疾患としての疾患概念を提唱するとともに、診断基準の試案を作成した。

4. 結論

研究代表者および分担研究者の協調的研究体制により、病態解明と疾患概念の確立のための成果が確実に挙げられている。今後も、関連研究班とプロジェクト相互の活発な交流と知見の融合を促進することにより、本疾患の概念確立、病態解明ひいては診断法と治療法の開発が可能になると期待される。

Ⅲ. 共同プロジェクト

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業
IgG4 関連全身疾患の病態解明と疾患概念確立のための臨床研究
分担研究報告書

IgG4 関連全身性疾患に関する一次調査

研究分担者 岡崎和一 関西医科大学内科学第三講座 主任教授

研究要旨：IgG4 関連全身性疾患は日本発の疾患概念であるが、その実態については不明なところが多い。本研究では、難治性腭疾患に関する調査研究班（班長下瀬川徹）の協力により、IgG4 関連全身性疾患の患者数把握のため全国調査を行った。自己免疫性腭炎を合併しない各疾患の推計年間受療者数は、Mikulicz 病は 4304 人（95%信頼区間 3360-5048 人）、IgG4 関連後腹膜線維症は 272 人（95%信頼区間 264-306 人）、IgG4 関連腎症は 57 人（95%信頼区間 47-66 人）、IgG4 関連肺疾患は 354 人（95%信頼区間 283-424 人）、IgG4 関連リンパ節腫大は 203 人（95%信頼区間 187-240 人）存在すると考えられた。以上より、自己免疫性腭炎を合併しない IgG4 関連疾患全身疾患の推計年間受療者は、5190 人（95%信頼区間 4141-6084 人）で、自己免疫性腭炎の推計年間受療者数が 2709 人であることと合わせると IgG4 関連疾患は 7899 人で約 8000 人と考えられた。

内田一茂 関西医科大学内科学第三講座
正宗 淳、下瀬川徹 東北大学消化器内科

A. 研究目的

IgG4 関連全身性疾患については日本発の疾患概念であるが、その実態については不明なところが多い。そこで今回我々は、難治性腭疾患に関する調査研究班（班長下瀬川徹）の協力により、IgG4 関連全身性疾患の患者数把握することを目的とし全国調査を行うこととした。

B. 研究方法

IgG4 関連の全身性疾患（Mikulicz 病・IgG4 関連後腹膜線維症・IgG4 関連腎症・IgG4 関連肺疾患・IgG4 関連リンパ節腫大）の患者数について全国調査をした。対象施設は自己免疫性腭炎の全国調査に回答した 250 施設の呼吸器内科、耳鼻科、眼科、リウマチ・膠原病科、泌尿器科に受診中の患者数についてアンケートを送付した。

表 1) 回答率

階層	対象病院数	調査診療科	回答あり	回収率(%)
特別階層病院	49	245	58	23.7
大学病院	55	275	96	34.9
500床以上	72	360	99	27.5
400-499床	33	165	38	23.0
300-399床	27	135	33	23.0
200-299床	12	60	10	16.7
100-199床	1	5	0	0
99床以下	1	5	0	0
合計	250	1250	301	26.6

(倫理面への配慮)

関西医科大学医学倫理委員会 (関医倫枚小第

206 号、関医倫第 903 号) に承認され、各研究者の所属施設においても倫理委員会の承認後、説明文と同意書による同意を取得する。被験者は自由意志で研究に参加し、個人の人権を擁護し、意志を尊重する。被験者の個人情報と保護し、学会や専門雑誌に発表する場合も、個人情報はわからないようにする。

C. 研究結果

下瀬川班でなされた自己免疫性腭炎患者数の全国調査に返答があった施設は 250 施設あり、その回答結果から自己免疫性腭炎の全国年間推定受療者数は 2709 人と計算された。この 250 施設は自己免疫性腭炎について詳しい施設と考えられるので、他科においても自己免疫性腭炎・IgG4 関連疾患についても詳しいということが仮定できる。この 250 施設には全国の推計患者の 36.05%の患者が存在することになるので、この 250 病院の推計患者の 2.773 倍が全国推計患者数になると仮定した。

自己免疫性腭炎を合併しない各疾患の推計年間受療者数は、Mikulicz 病は 4304 人（95%信頼区間 3360-5048 人）、IgG4 関連後腹膜線維症は 272 人（95%信頼区間 264-306 人）、IgG4 関連腎症は 57 人（95%信頼区間 47-66 人）、IgG4 関連肺疾患は 354 人（95%信頼区間 283-424 人）、IgG4 関連リンパ節腫大は 203 人（95%信頼区間 187-240 人）存在すると考えられた。

図 1) 病院階層別の自己免疫性腭炎を合併しない Mikulicz 病患者数

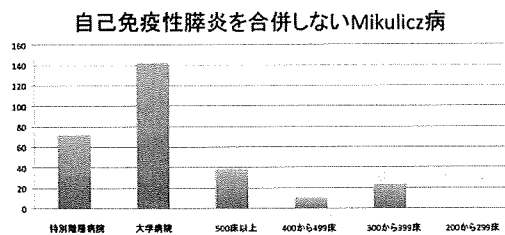


図2) 病院階層別の自己免疫性膵炎を合併しないIgG 関連後腹膜線維症患者数

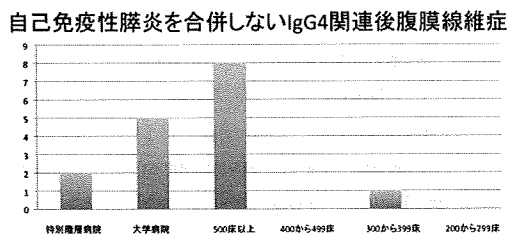


図3) 病院階層別の自己免疫性膵炎を合併しないIgG 関連腎症患者数

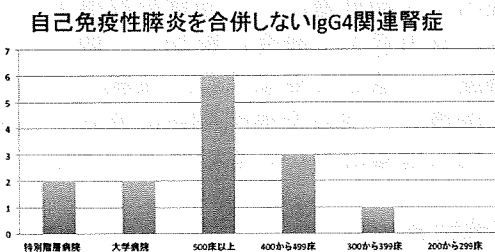


図4) 病院階層別の自己免疫性膵炎を合併しないIgG 関連肺病変患者数

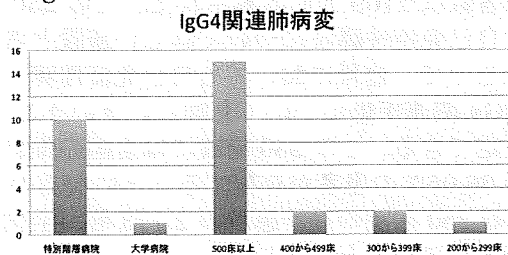
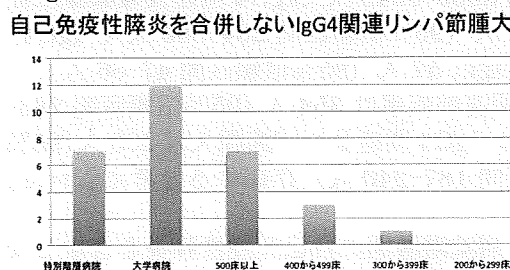


図5) 病院階層別の自己免疫性膵炎を合併しないIgG 関連リンパ節腫大患者数



D. 考察

以上より自己免疫性膵炎を合併しないIgG4

関連疾患全身疾患の推計年間受療者は、5190人(95%信頼区間 4141-6084人)と考えられ、自己免疫性膵炎の推計年間受療者数が2709人であることと合わせるとIgG4関連疾患は7899人で約8000人と考えられた。

E. 結論

IgG4関連疾患は7899人で約8000人存在すると考えられた。

F. 参考文献

- 1) Yoshida K, Toki F, Takeuchi T, Watanabe S, Shiratori K, Hayashi N. Chronic pancreatitis caused by autoimmune abnormality. Proposal of concept of autoimmune pancreatitis. *Dig Dis Sci* 40:1561-1568, 1995.
- 2) Hamano H, Kawa S, Horiuchi A, et al. High serum IgG4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis. *N Engl J Med* 344:732-738, 2001.
- 3) Kamisawa T, et al. A new clinicopathological entity of IgG4-related autoimmune disease. *J Gastroenterol* 38:982-4, 2003.

G. 健康危険情報

なし

H. 論文発表

- 1) Koyabu M, Uchida K, Miyoshi H, Sakaguchi Y, Fukui T, Ikeda H, Takaoka M, Hirohara J, Nishio A, Uemura Y, Uemoto S, Okazaki K. Analysis of regulatory T cells and IgG4-positive plasma cells among patients of IgG4-related sclerosing cholangitis and autoimmune liver diseases. *J Gastroenterol*. 2010 Jan 20. [Epub ahead of print]
- 2) Okazaki K, Kawa S, Kamisawa T, Shimosegawa T, Tanaka M; Working members of Research Committee for Intractable Pancreatic Disease and Japan Pancreas Society. Japanese consensus guidelines for management of autoimmune pancreatitis: I. Concept and diagnosis of autoimmune pancreatitis. *J Gastroenterol*. 2010 Jan 20. [Epub ahead of print]
- 3) Kawa S, Okazaki K, Kamisawa T, Shimosegawa T, Tanaka M; Working members of Research Committee for Intractable Pancreatic Disease and

- Japan Pancreas Society. J Gastroenterol. 2010 Feb 2. [Epub ahead of print]
- 4) Asada M, Nishio A, Okazaki K, et al. Analysis of Humoral Immune Response in Experimental Autoimmune Pancreatitis in Mice. Pancreas. 2009 Oct 2. [Epub ahead of print]
 - 5) Koyabu M, Uchida K, Okazaki K, et al. Primary sclerosing cholangitis with elevated serum IgG4 levels and/or infiltration of abundant IgG4-positive plasma cells. J Gastroenterol. 2009 Sep 18. [Epub ahead of print]
 - 6) Uchida K, Yazumi S, Okazaki K et al. Long-term outcome of autoimmune pancreatitis. J Gastroenterol. 2009 Apr 25. [Epub ahead of print]
 - 7) Kamisawa T, Shimosegawa T, Okazaki K, et al. Standard steroid therapy for autoimmune pancreatitis. Gut. 2009 Apr 26. [Epub ahead of print]
 - 8) Matsushita M, Fukui T, Uchida K, Nishio A, Okazaki K. Atypical retroperitoneal fibrosis associated with biliary stricture: IgG4-related sclerosing disease? Scand J Gastroenterol. 2009;44(9):1146-1147.
 - 9) Okazaki K, Kawa S, Kamisawa T, et al. Japanese clinical guidelines for autoimmune pancreatitis. Pancreas. 2009;38(8):849-66.

2. 学会発表

国際学会

- 1) Uchida K, Miyoshi H, Okazaki K, et al. Analysis of Regulatory T cells in Patients with Autoimmune pancreatitis. 40 th Anniversary Meeting of American Pancreatic Association and Japan Pancreatic Society. 2009/05. Honolulu
 - 2) Y Sakaguchi, T Kusuda, M Okazaki. AN ANIMAL MODEL FOR ACUTE, CHRONIC, AND SEVERE PANCREATITIS WITH THE ANALYSES OF REGENERATION MECHANISMS. 40 th Anniversary Meeting of American Pancreatic Association (APA) and Japan Pancreatic Society (JPS). 2009/05. Honolulu
 - 3) Okazaki K. How Do We Diagnose AIP? 40 th Anniversary Meeting of APA and JPS. 2009/05. Honolulu
 - 4) Okazaki K. Subtypes of AIP (LPSP AND IDCP). 40 th Anniversary Meeting of APA and JPS. 2009/05. Honolulu
 - 5) Okazaki K. ANATOMY of a FRIENDSHIP Gunter Kloppel & the Verona Pancreatic Team. 2009/09. Verona
 - 6) Uchida K, Miyoshi H, Okazaki K. et al. Regulatory T cells in patients with autoimmune pancreatitis. European Pancreatic Club Meeting 2009, Szeged, Hungary
 - 7) Uchida K, Miyoshi H, Okazaki K. et al. Analysis of CD4+CD25high regulatory T cells in patients with autoimmune pancreatitis. International Pancreatic Research Forum. 2009, Tokyo
- 国内学会
- 1) 内田一茂, 楠田武生, 岡崎和一. 自己免疫性膵炎における制御性T細胞に関する検討. 第51回日本消化器病学会大会, 京都, 2009年11月
 - 2) 内田一茂, 小藪雅紀, 楠田武夫, 三好秀明, 坂口雄沢, 西尾彰功, 岡崎和一. 自己免疫性膵炎における制御性T細胞とIgG4に関する検討. 日本消化器免疫学会, 松山, 2009年9月
 - 3) 内田一茂, 高岡 亮, 岡崎和一. 自己免疫性膵炎診断基準2006の再評価 診断基準の国際化にむけて 自験例における自己免疫性膵炎臨床診断基準2006と海外診断基準との前向き比較検討. 東京, 2009年7月
 - 4) 内田一茂, 小藪雅紀, 岡崎和一. 自己免疫性膵炎患者における制御性T細胞とIgG4陽性細胞に関する検討. 札幌, 2009年5月
 - 5) 坂口雄沢, 深田憲将, 三好秀明, 楠田武生, 福井寿朗, 内田一茂, 西尾彰功, 岡崎和一. WBN/Kobラットの慢性膵炎・膵外病変における自己免疫性機序の関与及び制御性T細胞の免疫応答. 札幌, 2009年5月
- H. 知的所有権の出願・取得状況
- 1) 特許取得 該当なし
 - 2) 実用新案登録 該当なし

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業
IgG4 関連全身疾患の病態解明と疾患概念確立のための臨床研究
分担研究報告書

IgG4 関連全身性疾患に関する疾患感受性遺伝子検索と前向き研究
研究分担者 岡崎和一 関西医科大学内科学第三講座 主任教授

研究要旨：日本より提唱された IgG4 関連全身性疾患に関する病因については、未だ明らかになっていない。そこで今回我々は疾患感受性遺伝子の検索を行うために、ネットワーク構築と準備を行った。

共同研究者

内田一茂、木梨達雄、松田文彦

所属

関西医科大学内科学第三講座

関西医科大学分子遺伝学講座

京都大学ゲノム医学センター

A. 研究目的

IgG4 関連全身性疾患は、病因・病態については未だ不明である。今回我々は、その病因を探るべく疾患感受性遺伝子検索と症例の前向き登録について、ネットワーク構築をすることとした。

B. 研究方法

各施設の症例についてその臨床データを登録すると共に、遺伝子解析を行うこととした。遺伝子解析については関西医科大学分子遺伝学教室にて LAPL/Mst-1 のメチレーションを始めとするエピジェネティクスを、京都大学ゲノム医学センターにて網羅的ゲノム関連解析 (GWAS) を行う予定である。

(倫理面への配慮)

関西医科大学医学倫理委員会 (関医倫枚小第 206 号、関医倫第 903 号) に承認され、各研究者の所属施設においても倫理委員会の承認後、説明文と同意書による同意を取得する。被験者は自由意志で研究に参加し、個人の権利を擁護し、意志を尊重する。被験者の個人情報情報を保護し、学会や専門雑誌に発表する場合も、個人情報情報はわからないようにする。

C. 研究結果

研究班に参加している施設の症例について症例登録し遺伝子検索するべく、関西医科大学倫理審査委員会へ書類を提出し倫理委員会の承認を得て、既に 7 例の症例を登録し DNA を抽出した。また各施設の検体については、回収・DNA の抽出については SRL を通じて行うよう契約をしており、倫理委員会の承認を得たら直ちに開始できるような状態となった。

D. 考察

今後研究班参加施設の各倫理委員会の承認を得て、症例の登録と検体の収集を行う予定である。

E. 結論

IgG4 関連疾患の疾患感受性遺伝子の解析と前向き症例登録のネットワークを構築した。

F. 参考文献

- 1) Yoshida K, Toki F, Takeuchi T, Watanabe S, Shiratori K, Hayashi N. Chronic pancreatitis caused by autoimmune abnormality. Proposal of concept of autoimmune pancreatitis. *Dig Dis Sci* 40:1561-1568, 1995.
- 2) Hamano H, Kawa S, Horiuchi A, et al. High serum IgG4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis. *N Engl J Med* 344:732-738, 2001.
- 3) Kamisawa T, et al. A new clinicopathological entity of IgG4-related autoimmune disease. *J Gastroenterol* 38:982-4, 2003.

G. 健康危険情報

なし

H. 論文発表

- 1) Koyabu M, Uchida K, Miyoshi H, Sakaguchi Y, Fukui T, Ikeda H, Takaoka M, Hirohara J, Nishio A, Uemura Y, Uemoto S, Okazaki K. Analysis of regulatory T cells and IgG4-positive plasma cells among patients of IgG4-related sclerosing cholangitis and autoimmune liver diseases. *J Gastroenterol*. 2010 Jan 20. [Epub ahead of print]
- 2) Okazaki K, Kawa S, Kamisawa T, Shimosegawa T, Tanaka M; Working members of Research Committee for Intractable Pancreatic Disease and Japan Pancreas Society. Japanese consensus guidelines for management of

autoimmune pancreatitis: I. Concept and diagnosis of autoimmune pancreatitis. J Gastroenterol. 2010 Jan 20. [Epub ahead of print]

- 3) Kawa S, Okazaki K, Kamisawa T, Shimosegawa T, Tanaka M; Working members of Research Committee for Intractable Pancreatic Disease and Japan Pancreas Society. J Gastroenterol. 2010 Feb 2. [Epub ahead of print]
- 4) Asada M, Nishio A, Okazaki K, et al. Analysis of Humoral Immune Response in Experimental Autoimmune Pancreatitis in Mice. Pancreas. 2009 Oct 2. [Epub ahead of print]
- 5) Koyabu M, Uchida K, Okazaki K, et al. Primary sclerosing cholangitis with elevated serum IgG4 levels and/or infiltration of abundant IgG4-positive plasma cells. J Gastroenterol. 2009 Sep 18. [Epub ahead of print]
- 6) Uchida K, Yazumi S, Okazaki K et al. Long-term outcome of autoimmune pancreatitis. J Gastroenterol. 2009 Apr 25. [Epub ahead of print]
- 7) Kamisawa T, Shimosegawa T, Okazaki K, et al. Standard steroid therapy for autoimmune pancreatitis. Gut. 2009 Apr 26. [Epub ahead of print]
- 8) Matsushita M, Fukui T, Uchida K, Nishio A, Okazaki K. Atypical retroperitoneal fibrosis associated with biliary stricture: IgG4-related sclerosing disease? Scand J Gastroenterol. 2009;44(9):1146-1147.
- 9) Okazaki K, Kawa S, Kamisawa T, et al. Japanese clinical guidelines for autoimmune pancreatitis. Pancreas. 2009;38(8):849-66.

2. 学会発表

国際学会

- 1) Uchida K, Miyoshi H, Okazaki K, et al. Analysis of Regulatory T cells in Patients with Autoimmune pancreatitis. 40 th Anniversary Meeting of American Pancreatic Association and Japan Pancreatic Society. 2009/05. Honolulu
- 2) Y Sakaguchi, T Kusuda, M Okazaki. AN

ANIMAL MODEL FOR ACUTE, CHRONIC, AND SEVERE PANCREATITIS WITH THE ANALYSES OF REGENERATION MECHANISMS. 40 th Anniversary Meeting of American Pancreatic Association (APA) and Japan Pancreatic Society (JPS). 2009/05. Honolulu

- 3) Okazaki K. How Do We Diagnose AIP? 40 th Anniversary Meeting of APA and JPS. 2009/05. Honolulu
- 4) Okazaki K. Subtypes of AIP (LPSP AND IDCP). 40 th Anniversary Meeting of APA and JPS. 2009/05. Honolulu
- 5) Okazaki K. ANATOMY of a FRIENDSHIP Gunter Kloppel & the Verona Pancreatic Team. 2009/09. Verona
- 6) Uchida K, Miyoshi H, Okazaki K. et al. Regulatory T cells in patients with autoimmune pancreatitis. European Pancreatic Club Meeting 2009, Szeged, Hungary
- 7) Uchida K, Miyoshi H, Okazaki K. et al. Analysis of CD4+CD25high regulatory T cells in patients with autoimmune pancreatitis. International Pancreatic Research Forum. 2009, Tokyo

国内学会

- 1) 内田一茂, 楠田武生, 岡崎和一. 自己免疫性膵炎における制御性T細胞に関する検討. 第51回日本消化器病学会大会、京都、2009年11月
- 2) 内田一茂, 小藪雅紀, 楠田武夫, 三好秀明, 坂口雄沢, 西尾彰功, 岡崎和一. 自己免疫性膵炎における制御性T細胞とIgG4に関する検討. 日本消化器免疫学会、松山、2009年9月
- 3) 内田一茂, 高岡亮, 岡崎和一. 自己免疫性膵炎診断基準2006の再評価 診断基準の国際化にむけて 自験例における自己免疫性膵炎臨床診断基準2006と海外診断基準との前向き比較検討. 東京、2009年7月
- 4) 内田一茂, 小藪雅紀, 岡崎和一. 自己免疫性膵炎患者における制御性T細胞とIgG4陽性細胞に関する検討. 札幌、2009年5月
- 5) 坂口雄沢, 深田憲将, 三好秀明, 楠田武生, 福井寿朗, 内田一茂, 西尾彰功, 岡崎和一. WBN/Kobラットの慢性膵炎・膵外

病変における自己免疫性機序の関与及び
制御性 T 細胞の免疫応答. 札幌、2009
年 5 月

H. 知的所有権の出願・取得状況

- 1) 特許取得 該当なし
- 2) 実用新案登録 該当なし

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業
IgG4 関連全身疾患の病態解明と疾患概念確立のための臨床研究
分担研究報告書

IgG4 関連全身性疾患の診断法に関する研究

研究分担者 岡崎和一 関西医科大学内科学第三講座 主任教授

研究要旨：日本より提唱された IgG4 関連全身性疾患に関する診断法については、未だ確立されていない。本研究では、線維硬化性疾患としての疾患概念を提唱するとともに、診断基準の試案を作成した。

共同研究者

川 茂幸、信州大学健康安全センター
神澤 輝実 都立駒込病院 消化器内科
坪内 博仁 鹿児島大学消化器疾患・生活習慣病
学

日比 紀文 慶應義塾大学消化器内科
千葉 勉 京都大学消化器内科学
梅原 久範 金沢医科大学血液免疫制御学
木梨 達雄 関西医科大学

附属生命医学研究所分子遺伝学部門

松田 文彦 京都大学ゲノム医学センター
下瀬川 徹 東北大学消化器病態学分野
中村 誠司 九州大学口腔顎顔面病態学
島津 章 国立病院機構京都医療センター臨床
研究センター

能登原 憲司 倉敷中央病院 病理検査科
内田一茂 関西医科大学内科学第三講座

A. 研究目的

IgG4 関連全身性疾患は、わが国より発信された新しい疾患であるが、病因・病態については未だ不明である。リンパ球と IgG4 陽性形質細胞の著しい浸潤を伴う線維化による各臓器の腫大や結節・肥厚性病変などを認める原因不明の疾患であると考えられている。また、一方で、リンパ増殖症としての考え方もあるが、未だコンセンサスは得られていない。本研究では、本症を線維化を主とする硬化性疾患として捉え、診断法としての診断基準の試案を作成することを目的とした。

B. 研究方法

各施設の症例についてその臨床データを解析すると共に、硬化性疾患としての概念とのもと、2回の班会議とメーリングリストによる議論を経て、診断基準試案を作成した。

(倫理面への配慮)

関西医科大学医学倫理委員会(関医倫枚小第206号、関医倫第903号)に承認され、各研究者の所属施設においても倫理委員会の承認後、説明文と同意書による同意を取得する。被験者は自由意志で研究に参加し、個人の人

権を擁護し、意志を尊重する。被験者の個人情報と保護し、学会や専門雑誌に発表する場合も、個人情報はわからないようにする。

C. 研究結果

1. 概念の提唱

IgG4 関連全身硬化性疾患とは、リンパ球と IgG4 陽性形質細胞の著しい浸潤を伴う線維化により、同時性あるいは異時性に全身各臓器の腫大や結節・肥厚性病変などを認める原因不明の疾患である。罹患臓器としては中枢神経系、涙腺・唾液腺、甲状腺、肺、胆管、胃、膵臓、肝臓、腎臓、前立腺、後腹膜腔、などが知られている。多巣性線維硬化症(multifocal fibrosclerosis)との異同は不明であるが、本症である可能性がある。臨床的には各臓器病変により異なった症状を呈するが、ステロイド治療の有効なことが多い。予後は不明であるが、肝・胆・膵病変における閉塞性黄疸、後腹膜病変における水腎症、肺病変における呼吸器症状など、時に重篤な合併症を伴うことがある。

2. 診断基準(試案)の作成

診断法として以下の診断項目を定め、それらの組み合わせにより診断するものとした。

a. 診断項目

- 1) 臨床的に単一または複数臓器にびまん性腫大あるいは腫瘤、結節、肥厚性病変を認める。
- 2) 血液学的に高 IgG4 血症(135 mg/dl 以上)を認める。
- 3) 病理組織学的に以下の所見を認める。
 - ①組織所見：著明なリンパ球、形質細胞の浸潤と線維化を認め、好中球浸潤を欠く。
 - ②IgG4 陽性形質細胞浸潤:10/HPF 以上、かつ IgG4/IgG 陽性細胞比 40%以上
 - ③花筵様線維化(storiform fibrosis)
 - ④閉塞性静脈炎(obliterative phlebitis)

b. 診断法

上記のうち、1)+2)、1)+3)①②、2)+3)①②、または3)①②③④を満たすものを確診とする。

c. 付記

- 1) IgG4 関連中枢神経系病変では漏斗下垂体炎、肥厚性硬膜炎、脳内炎症性偽腫瘍、眼窩偽腫瘍などが知られている。
- 2) IgG4 関連涙腺・唾液腺炎は IgG4 関連 Mikulicz 病と同義で、臓器診断基準 (IgG4 関連 Mikulicz 病の診断基準、日本シェーグレン症候群研究会、2008 年) により診断できる。涙腺・唾液腺の腫脹の多くは左右対称性であり、唾液腺腫脹は耳下腺、顎下腺、舌下腺、小唾液腺の一部であることが多い。時に、口唇腺生検により診断できることもある。
- 3) IgG4 関連膵炎は自己免疫性膵炎と同義で、臓器診断基準 (自己免疫性膵炎の臨床診断基準 2006、厚生労働省・日本膵臓学会、2006 年) により診断できる。膵病変の画像は、診断基準 2006 の画像所見を満たすことが必要である。
- 4) 花筵様線維化 (storiform fibrosis) ,閉塞性静脈炎 (obliterative phlebitis) は臓器によりその程度は異なる。殆どの膵・胆管病変に認められるが、涙腺・唾液腺病変やリンパ節病変では殆ど認められない。臓器毎に IgG4 関連病変の成立機序の異なる可能性がある。
- 5) 各臓器の悪性腫瘍 (癌、悪性リンパ腫など) や類似疾患 (Sjogren 症候群、原発性硬化性胆管炎 (Primary sclerosing cholangitis:PSC)、気管支喘息、Castleman 症候群など) を除外することが必要である。

D. 考察

今後研究班参加施設の症例の登録と診断基準試案の検証を行う予定である。

E. 結論

線維硬化性疾患としての IgG4 関連疾患の疾患概念の提唱と診断基準試案を作成した。

F. 参考文献

- 1) Yoshida K, Toki F, Takeuchi T, Watanabe S, Shiratori K, Hayashi N. Chronic pancreatitis caused by autoimmune abnormality. Proposal of concept of autoimmune pancreatitis. *Dig Dis Sci* 40:1561-1568, 1995.
- 2) Hamano H, Kawa S, Horiuchi A, et al. High serum IgG4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis. *N Engl J Med* 344:732-738, 2001.
- 3) Kamisawa T, et al. A new clinicopathological entity of IgG4-related autoimmune disease. *J Gastroenterol* 38:982-4, 2003.

G. 健康危険情報

なし

H. 論文発表

- 1) Koyabu M, Uchida K, Miyoshi H, Sakaguchi Y, Fukui T, Ikeda H, Takaoka M, Hirohara J, Nishio A, Uemura Y, Uemoto S, Okazaki K. Analysis of regulatory T cells and IgG4-positive plasma cells among patients of IgG4-related sclerosing cholangitis and autoimmune liver diseases. *J Gastroenterol*. 2010 Jan 20. [Epub ahead of print]
- 2) Okazaki K, Kawa S, Kamisawa T, Shimosegawa T, Tanaka M; Working members of Research Committee for Intractable Pancreatic Disease and Japan Pancreas Society. Japanese consensus guidelines for management of autoimmune pancreatitis: I. Concept and diagnosis of autoimmune pancreatitis. *J Gastroenterol*. 2010 Jan 20. [Epub ahead of print]
- 3) Kawa S, Okazaki K, Kamisawa T, Shimosegawa T, Tanaka M; Working members of Research Committee for Intractable Pancreatic Disease and Japan Pancreas Society. *J Gastroenterol*. 2010 Feb 2. [Epub ahead of print]
- 4) Asada M, Nishio A, Okazaki K, et al. Analysis of Humoral Immune Response in Experimental Autoimmune Pancreatitis in Mice. *Pancreas*. 2009 Oct 2. [Epub ahead of print]
- 5) Koyabu M, Uchida K, Okazaki K, et al. Primary sclerosing cholangitis with elevated serum IgG4 levels and/or infiltration of abundant IgG4-positive plasma cells. *J Gastroenterol*. 2009 Sep 18. [Epub ahead of print]
- 6) Uchida K, Yazumi S, Okazaki K et al. Long-term outcome of autoimmune pancreatitis. *J Gastroenterol*. 2009 Apr 25. [Epub ahead of print]
- 7) Kamisawa T, Shimosegawa T, Okazaki K, et al. Standard steroid therapy for autoimmune pancreatitis. *Gut*. 2009 Apr 26. [Epub ahead of print]
- 8) Matsushita M, Fukui T, Uchida K, Nishio