

201128045B

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業

IgG4関連全身硬化性疾患の診断法の確立と治療方法の開発に関する研究

平成22～23年度

総合研究報告書

研究代表者 岡崎 和一

平成24 (2012) 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 関連全身硬化性疾患の診断法の確立と治療方法の  
開発に関する研究

総合研究報告書

研究代表者 岡崎 和一

平成 24(2012)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。3 年間の研究期間中、全国アンケート実態調査による推定患者数、前向き症例登録、遺伝子検索の開始、梅原班との協力による「IgG4 関連疾患の包括診断基準 2011」の作成、IgG4 関連硬化性胆管炎の臨床診断基準のなど、一応の成果を得た。さらに平成 23 年 11 月ボストンで開催された「International Symposium on IgG4-related Disease」でも本研究班と梅原班による一連の研究成果が評価された。今後さらに実態解明をすすめ、本邦発の新しい疾患の原因を究明し治療法を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）、IgG4-MOLPS 研究班（代表研究者：梅原久範教授）、難治性肝胆道疾患の調査研究班（代表研究者：坪内博仁教授）、日本膵臓学会、日本胆道学会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、関係各位に深謝申しあげます。

# 目 次

|   |    |
|---|----|
| I. 研究班構成  | 1  |
| II. 総括研究報告  | 3  |
| IgG4 関連全身硬化性疾患の診断法の確立と治療方法の開発に関する研究<br>(岡崎和一)                                     | 3  |
| III. 共同プロジェクト   |    |
| 1. IgG4 関連全身性疾患に関する全国調査 (岡崎和一)  | 19 |
| 2. 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)  | 22 |
| 3. IgG4 関連硬化性胆管炎の臨床診断基準に関する研究 (大原弘隆)  | 25 |
| IV. 分担研究報告  |    |
| P-I. IgG4関連疾患における病変臓器の形態と機能に関する研究<br>(プロジェクトリーダー：神澤輝実)                            |    |
| P-I-① 自己免疫性膵炎患者の膵胆道、消化管における K-ras 遺伝子変異の有無の検索<br>(神澤輝実)                           | 31 |
| P-I-② IgG4 陰性自己免疫性膵炎の臨床的背景の検討、ならびに EUS-FNA による<br>自己免疫性膵炎の診断能の検討 (下瀬川徹)           | 34 |
| P-I-③ IgG4 関連疾患における疾患活動性と血中 IgG・IgG4 値の関連 (伊藤鉄英)                                  | 41 |
| P-I-④ 1)耐糖能からみた自己免疫性膵炎の長期予後の検討<br>2)原発性硬化性胆管炎における血清 IgG4, IgE の臨床的意義の検討<br>(平野賢二) | 50 |
| P-I-⑤ 機能および組織からみた 1 型および 2 型自己免疫性膵炎の病態 (水野伸匡)                                     | 53 |
| P-I-⑥ 胆管像分類に基づいた IgG4 関連硬化性胆管炎の診断基準の作成 (中沢貴宏)                                     | 57 |
| P-I-⑦ IgG4 関連疾患における再燃・増悪例の臨床像および予測因子の検討<br>(西野隆義)                                 | 63 |
| P-I-⑧ IgG4 関連全身硬化性疾患におけるステロイド治療による臨床経過の検討<br>(乾和郎)                                | 69 |
| P-I-⑨ 自己免疫性膵炎に対するステロイド治療の意義 (洪 繁)   | 72 |
| 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-①ミクリッツ病 / IgG4 関連疾患の病態形成におけるサイトカイン・ケモカイン・<br>ケモカインレセプターの関与 (中村誠司)            | 80 |
| P-II-② 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<br>(梅原久範)                    | 83 |
| P-III. IgG4 関連疾患における臓器相関関連因子に関する研究<br>(プロジェクトリーダー：日比紀文)                           |    |
| P-III-① 自己免疫性膵炎における IgG4 産生と輸送メカニズム(日比紀文)   | 89 |
| P-III-② IgG4 関連疾患と内分泌障害：漏斗下垂体炎および甲状腺炎について<br>(島津章)                                | 91 |
| P-III-③ 間質性肺疾患における血清 IgG4 値の検討 (三嶋理晃)   | 97 |
| 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)<br>接着制御分子破綻による自己免疫発症の機構 (木梨達雄)      | 99 |

|          |   |     |
|----------|---|-----|
| P-V-②    | IgG4 関連疾患の疾患感受性遺伝子の解析<br>全ゲノム網羅的 SNP を用いた自己免疫性膵炎の感受性遺伝子の解析 (川 茂幸) ……                      | 104 |
| P-VI-③   | プロテオミクス解析による新規診断マーカーの開発<br>(プロジェクトリーダー: 坪内博仁)<br>プロテオミクス解析による自己免疫性膵炎診断マーカーの開発 (坪内博仁) ……   | 112 |
| P-VII    | 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 勉)<br>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) …… | 116 |
| P-VIII   | 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)  |     |
| P-VIII-① | IgG4 関連自己免疫性膵炎における制御性 T 細胞の役割 (岡崎和一) ……   | 120 |
| P-VIII-② | IgG4 関連疾患にみられる線維化の病理学的検討 (能登原憲司) ……   | 124 |
| V.       | 研究成果の刊行に関する一覧表 ……   | 133 |
| VI.      | 学会発表に関する一覧表 ……  | 159 |
| 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 ……  | 193 |
| VIII.    | 社会活動報告 ……   | 195 |
| IX.      | 研究事業報告 ……   | 197 |
| X.       | 研究成果の刊行物・別刷 ……  | 247 |

# I. 研究班構成

IgG4 関連全身硬化性疾患の診断法の確立と治療方法の開発に関する研究 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 | 梅原 久範 | 金沢医科大学血液免疫制御学                            | 教授        |
|       | 神澤 輝実 | 都立駒込病院 消化器内科                             | 部長        |
|       | 川 茂幸  | 信州大学健康安全センター                             | 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        |
|       | 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        |
|       | 坪内 博仁 | 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科                         | 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        |
|       | 日比 紀文 | 慶應義塾大学医学部消化器内科                           | 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 | 伊藤 鉄英 | 九州大学病院 肝臓・膵臓・胆道内科                        | 准教授       |
|       | 乾 和郎  | 藤田保健衛生大学坂文種報徳會病院消化器内科                    | 教授        |
|       | 太田 雅穂 | 信州大学医学部法医学教室                             | 准教授       |
|       | 大原 弘隆 | 名古屋市立大学大学院医学研究科<br>生体防御・総合医学専攻 地域医療教育学分野 | 教授        |
|       | 洪 繁   | 国立長寿医療研究センター・消化機能診療科                     | 医師        |
|       | 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 |
|       | 中沢 貴宏 | 名古屋市立大学大学院医学研究科消化器・代謝内科学                 | 病院教授      |
|       | 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        |

|     |        |   |        |
|-----|--------|---|--------|
|     | 西野 隆義  | 東京女子医科大学八千代医療センター消化器内科  | 講師     |
|     | 能登原 憲司 | 倉敷中央病院 病理検査科  | 主任部長   |
|     | 長谷部 修  | 長野市民病院消化器内科   | 副院長・部長 |
|     | 濱野 英明  | 信州大学医学部附属病院医療情報部  | 講師     |
|     | 平野 賢二  | 東京大学大学院医学系研究科消化器内科学   | 助教     |
|     | 三嶋 理晃  | 京都大学大学院医学研究科呼吸器内科学  | 教授     |
|     | 水野 伸匡  | 愛知県がんセンター中央病院消化器内科部   | 医長     |
|     | 吉田 仁   | 昭和大学医学部内科学講座消化器内科学部門  | 講師     |
| 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）<br>〒573-1191 大阪府枚方市新町2-3-1<br>TEL 072-804-0101<br>FAX 072-804-2061<br>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、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、4 つの共同プロジェクトと、各個研究を中心とした4つの基本プロジェクト研究により、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、共同プロジェクト研究では1) IgG4 関連全身性疾患に関する全国調査、2) 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、3) IgG4 関連全身性疾患の診断法に関する研究、4) IgG4 関連硬化性胆管炎の診断基準の作成を行った。また基本プロジェクト研究では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研究を遂行した。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。また、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。さらに、類縁疾患を対象とする難治性膵疾患調査研究班（研究代表者：下瀬川 徹教授）、難治性肝胆道疾患調査研究班（研究代表者：坪内博仁教授）、IgG4-MOLPS 研究班（研究代表者：梅原久範教授）や関連学会と密接な連携をとりながら、効率的に研究をすすめた。とくに梅原班との共同により IgG4 関連疾患の概念と包括診断基準の確立と疾患名称の統一を行った。

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・研究協力者：

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  
 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  
 三嶋 理晃 京都大学大学院呼吸器内科学教授  
 乾 和郎 藤田保健衛生大学坂文種報徳會病院消化器内科教授  
 大原 弘隆 名古屋市立大学地域医療教育学教授  
 中沢 貴宏 名古屋市立大学消化器・代謝内科学  
 伊藤 鉄英 九州大学 肝臓・膵臓・胆道内科  
 洪 繁 名古屋大学消化器内科  
 西野 隆義 東京女子医科大学八千代医療センター消化器内科  
 平野 賢二 東京大学医学部消化器内科  
 水野 伸匡 愛知県がんセンター中央病院消化器内科  
 吉田 仁 昭和大学医学部消化器内科学

濱野 英明 信州大学医学部附属病院医療情報部長  
 長谷部 修 長野市民病院 消化器内科  
 内田 一茂 関西医科大学内科学第三講座

A) 研究目的

IgG4 関連疾患は、自己免疫異常や血中 IgG4 高値に加え、自己免疫性膵炎(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 関連全身性硬化性疾患」(Kamisawa, J Gastroenterol, 2003)として注目されている。一方、膵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る。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、病因はもちろんのこと IgG4 上昇の機序やその意義は不明である。

本研究では、病態の解析を通じて全身性硬化性疾患としての概念と診断基準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つの共同プロジェクトと、4の基本プロジェクト研究 (P-I~IV) のもと、研究分担者と研究協力者が一体となって研究を進めた。

## I. 共同プロジェクト

- I-1. IgG4 関連全身性疾患に関する全国調査
- I-2. 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
- I-3. IgG4 関連全身性疾患の診断法に関する研究
- I-4. IgG4 関連硬化性胆管炎の診断基準の作成

## II. 各個研究 基本プロジェクト

- P-I) IgG4 関連疾患における病変臓器の形態と機能に関する研究
- 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

## B. 研究方法

本研究では、I. 共同プロジェクトと、II. 各個研究を主体とした4プロジェクトを基軸とした。

### I. 共同プロジェクト

- 1) IgG4関連全身性疾患に関する二次調査
- 2) 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
- 3) IgG4関連全身性疾患の診断法に関する研究
- 4) IgG4関連硬化性胆管炎の診断基準の作成

### II. 各個研究を主体とした基軸4プロジェクト

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関して、基礎的臨床的に研究を進めた。

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)ではP-I. IgG4関連疾患における病変臓器の形態と機能に関する研究 (プロジェクトリーダー:神澤輝実)

- P-I-① 自己免疫性膵炎患者の膵胆道におけるK-ras 遺伝子変異の有無の検索 (神澤輝実)
- P-I-② EUS-FNAによる自己免疫性膵炎の診断能の検討 (下瀬川 徹)
- P-I-③ IgG4関連硬化性胆管炎診断における肝生検の有用性 (大原弘隆)
- P-I-④ IgG4関連疾患における膵・膵外病変数と血中IgG/IgG4値の関連 (伊藤鉄英)
- P-I-⑤ 耐糖能からみた自己免疫性膵炎の長期予後の検討 (平野賢二)
- P-I-⑥ ステロイド治療による自己免疫性膵炎の膵機能回復機構 (洪 繁)
- P-I-⑦ 機能および組織からみた1型および2型自己免疫性膵炎の病態 (水野伸匡)
- P-I-⑧ IgG4関連全身硬化性疾患におけるステロイド治療抵抗例 (再燃例) の検討

P-I-⑨ IgG4関連疾患の臨床像の検討(西野隆義)

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した。

- P-II-①IgG4関連多臓器リンパ増殖性症候群としてのIgG4MOLPSとの相違に関する研究
- P-II-②Mikulicz 病・IgG4 関連疾患の病態形成に関わるサイトカイン・ケモカイン・ケモカインレセプターの関与 (中村)

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)

- IgG4関連疾患でn臓器相関関連因子を解析した。
- ①IgG4高値の潰瘍性大腸炎症例の解析 (日比)
- ②IgG4関連疾患と内分泌障害 (島津)

P-IV) 病因病態解明のための遺伝子免疫学的解析

P-IV-A 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-B IgG4関連疾患の免疫制御に関する研究 (プロジェクトリーダー:岡崎)

- ①自己免疫性膵炎におけるLPSPとIDCPの免疫学的相違 (岡崎)
- ②悪性腫瘍 (膵癌・胆管癌) におけるIgG4陽性形質細胞およびCD163陽性マクロファージの検討 (能登原)

P-IV-C 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-D 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:松田、川)

- ① 全ゲノム網羅的SNPを用いた自己免疫性膵炎の感受性遺伝子のSNP解析 (川)
- ② ゲノム解析の手法を用いた疾患関連遺伝子の探索 (松田)

P-IV-E 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)

(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・審査し承認を得た(関医倫第903号)。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した。

## C. 研究結果

### I. 共同プロジェクト

- 1) IgG4 関連全身性疾患に関する二次調査  
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 年度の 2 次調査を行いさらに実態を明らかにした。
- 2) 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  
参加各施設での倫理委員会申請・承認を経て登録が開始された。
- 3) IgG4 関連全身性疾患の診断法に関する研究  
H21 年度に提唱された線維硬化症としての診断基準の改訂案(表 1)をもとに、梅原班と合同で包括診断基準案(表 2)を作成した。
- 4) IgG4 関連硬化性胆管炎の診断基準の作成  
大原委員長を中心としたワーキンググループを組織し、日本胆道学会および難治性肝胆道疾患調査研究班(坪内博仁班長)と連携をとりながら診断基準案(表 3)を作成した。

### II. 4 プロジェクトを基軸にした各個研究

P-I. IgG4 関連疾患における病変臓器の形態と機能に関する研究(プロジェクトリーダー:神澤)

P-I-① 自己免疫性膵炎患者の膵胆道における K-ras 遺伝子変異の有無の検索(神澤)

自己免疫性膵炎の膵胆道系には、高度の K-ras 遺伝子変異が高頻度に認められ、発癌のリスク因子である可能性を明らかにした。

P-I-② EUS-FNA による自己免疫性膵炎の診断能の検討(下瀬川)

EUS-FNA による AIP と膵癌の鑑別診断に関しては、感度 94.7%、特異度 100%、正診率 95.5%で診断可能であることを示した。

P-I-③ IgG4 関連硬化性胆管炎診断における肝生検の有用性(大原)

IgG4 関連性疾患の特徴的肝生検像は肝内胆管狭窄をきたす IgG4-SC に高頻度に認められ、IgG4-SC 診断における肝生検は胆管像において肝内胆管狭窄きたす症例に対して、有用であることを示した。

P-I-④ IgG4 関連疾患における膵・膵外病変数と血中 IgG/IgG4 値の関連(伊藤)

病変臓器数が多くなるに従って、血中 IgG 値は上昇し、血中 IgG4 は硬化性唾液腺炎を併発し、複数の病変を持つ症例で高値を示したことより、血中 IgG/IgG4 値は診断時の疾患活動性を占う指標となる可能性が示唆された

P-I-⑤ 耐糖能からみた自己免疫性膵炎の長期予後の検討(平野)

AIP に合併した重度の耐糖能障害はステロイド治療を行っても十分な改善は期待できない。内分泌機能保持の観点からはステロイド治療はできる限り早期に行うのが望ましいことを示した。

P-I-⑥ ステロイド治療による自己免疫性膵炎の膵機能回復機構(洪)

導管細胞からの重炭酸イオン輸送に関わる膜蛋白である CFTR クロライドチャネルの AIP 膵管上皮細胞質での誤局在とステロイド治療による局在の正常化を示した。また CD133 発現導管細胞は膵外分泌細胞の前駆細胞であり、ステロイド治療後の AIP の膵組織再生に関与していることより、AIP に対するステロイド治療の効果は、細胞レベルでの膵再生分子機構を活性化していることを明らかにした。

P-I-⑦ 機能および組織からみた 1 型および 2 型自己免疫性膵炎の病態(水野)

ステロイド治療前の膵外分泌機能は 1 型、2 型ともに三因子の低下を認めたが、1 型において障害の程度は高度であった。ステロイド治療 3 ヶ月後には 1 型、2 型ともに最高重炭酸塩濃度、アミラーゼ量の改善をみとめたが 2 型のほうがステロイドに対する反応性は良好であった。膵組織は 1 型、2 型ともに炎症・線維化の改善と腺房の再生を認めた。

P-I-⑧ IgG4 関連全身硬化性疾患におけるステロイド治療抵抗例(再燃例)の検討(乾)

自己免疫性膵炎の臨床経過中にステロイド治療維持療法を実施した 10 例のうち維持療法中に 3 例、ステロイドの維持療法を行わなかった 10 例中 5 例で再燃したことから、再燃の予見方法の確立と維持療法の工夫が必要であることを示した。

P-I-⑨ IgG4 関連疾患の臨床像の検討(西野)

IgG4 関連疾患 48 例を臨床的に検討し、頭頸部型では、他の病変領域に比べて、女性に多い傾向があった。血清 IgG4 値は、全身型で有意に高値であった。ステロイド治療後の再燃率は、頭頸部型および全身型で高い傾向があったことより IgG4 関連全身硬化性疾患は、その罹患病変により、その性差、血清 IgG4 値、ステロイド治療後の再燃率などの臨床像が異なる可能性があることを示した。

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としての IgG4MOLPS との相違に関する研究

IgG4+MOLPS (IgG4 関連多臓器リンパ増殖症候群) と IgG4 関連全身硬化性疾患との相違および類似性を検討し、両疾患には、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、各臓器の病理像の特徴

の違いが存在することを明らかにした。

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・ケモカイン・ケモカインレセプターの関与 (中村)

ミクリッツ病ではTh2およびTregタイプの分子の発現が亢進しており、さらにこれらのThサブセットが産生するIL-4およびIL-10がIgG4産生と相関を認めたことより、これらが MD の特徴的な病態を形成していることを示した。

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研究 (日比)

P-III-② IgG4関連疾患と内分泌障害 (島津)

橋本病患者93例中24例で高IgG血症を認め、さらにIgG高値の7例中1例に高IgG4血症(595mg/dL)を認めたことより比較的急速に甲状腺機能低下症となる甲状腺疾患の中にIgG4関連甲状腺炎が含まれている可能性を示した。

P-IV) 病因病態解明のための遺伝子免疫学的解析

P-IV-A 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)

接着制御因子RAPL, Mst1を欠損したマウスは加齢とともにIgG4関連疾患と類似病変を呈することより、患者検体を用いてMst1、RAPLのプロモーター領域のメチル化解析を行い、メチル化部位のマッピングを行い、IgG4値と相関がみられる部位を見出した。

P-IV-B IgG4関連疾患の免疫制御に関する研究 (プロジェクトリーダー: 岡崎)

P-IV-B-①自己免疫性膵炎におけるLPSPとIDCPの免疫学的相違 (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<sup>+</sup>CD25<sup>high</sup>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-B-②悪性腫瘍(膵癌・胆管癌)におけるIgG4陽性形質細胞およびCD163陽性マクロファージの検討 (能登原憲司)

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-IV-C 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)

IgG4産生に関わる自然免疫反応の機序の解明を目的として、健常人の末梢血単核球を様々なTLR/NLR ligandsで刺激したところ、NOD2 ligandであるmuramyl dipeptide (MDP) が効率よくIgG4の産生を誘導すること、その分子機序としてはNOD2を活

性化されたMonocytesから産生されるBAFFがB細胞よりIgG4産生を誘導することを明らかにした。

P-IV-D 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: 松田、川)

P-IV-D-①IgG4関連疾患の疾患感受性遺伝子のSNP解析

全ゲノム網羅的SNPを用いた自己免疫性膵炎の感受性遺伝子の解析を行い、14種類の染色体上に、25種類の感受性遺伝子候補を示した。

P-IV-D-② ゲノム解析の手法を用いた疾患関連遺伝子の探索 (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開始した。

P-IV-E 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)

プロテオミクス解析の手法 (ClinProtビーズ、MALDI-TOF/MS解析装置、二次元電気泳動) を用い、自己免疫性膵炎 (AIP) 患者の治療前後の血清を比較検討した。ClinProtビーズ、MALDI-TOF/MSでの解析では治療後に有意に低下、または上昇するピーク蛋白を認めた。

D. 考察

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。

E. 結論

本研究では、4つの共同プロジェクトとして 1) IgG4 関連全身性疾患に関する全国調査、2) 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、3) IgG4 関連全身性疾患の診断法に関する研究として包括診断基準の作成、4) IgG4 関連硬化性胆管炎の診断基準の作成を行った。また基本プロジェクト研究として 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研究を遂行した。

F. 研究発表

1. 論文発表

研究代表者 (岡崎和一)

1. Watanabe T, Yamashita K, Fujikawa S, Sakurai T, Kudo M, Shiokawa M, Kodama Y, Uchida K, Okazaki K, Chiba T. Activation of toll-like receptors and NOD-like receptors is involved in enhanced IgG4 responses in autoimmune

- pancreatitis. *Arthritis Rheum.* 2011 Oct 3. doi: 10.1002/art.33386
2. Uchida K, Tomiyama T, Matsushita M, Okazaki K. Reply to the letter by A. Eshraghian et al. regarding "Oral steroid versus steroid pulse therapy for autoimmune pancreatitis" *J Gastroenterol.* 2011 Sep 24. [Epub ahead of print]
  3. Kusuda T, Uchida K, Miyoshi H, Koyabu M, Satoi S, Takaoka M, Shikata N, Uemura Y, Okazaki K. Involvement of inducible costimulator- and interleukin 10-positive regulatory T cells in the development of igg4-related autoimmune pancreatitis. *Pancreas.* 2011;40(7):1120-30.
  4. Okazaki K, Uchida K, Koyabu M, Miyoshi H, Takaoka M. Recent advances in the concept and diagnosis of autoimmune pancreatitis and IgG4-related disease. *J Gastroenterol.* 2011;46(3):277-88.*Pancreas.* 2011;40(3):352-358.
  5. Kalaitzakis E, Levy M, Kamisawa T, Johnson GJ, Baron TH, Topazian MD, Takahashi N, Kanno A, Okazaki K, Egawa N, Uchida K, Sheikh K, Amin Z, Shimosegawa T, Sandanayake NS, Church NI, Chapman MH, Pereira SP, Chari S, Webster GJ. Endoscopic retrograde cholangiography does not reliably distinguish IgG4-associated cholangitis from primary sclerosing cholangitis or cholangiocarcinoma. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2011;9(9):800-803.e2.
  6. Shimosegawa T, Chari ST, Frulloni L, Kamisawa T, Kawa S, Mino-Kenudson M, Kim MH, Klöppel G, Lerch MM, Löhr M, Notohara K, Okazaki K, Schneider A, Zhang L. International Consensus Diagnostic Criteria for Autoimmune Pancreatitis: Guidelines of the International Association of Pancreatology.*Pancreas.* 2011;40(3):352-8.
  7. Kamisawa T, Kim MH, Liao WC, Liu Q, Balakrishnan V, Okazaki K, Shimosegawa T, Chung JB, Lee KT, Wang HP, Lee TC, Choudhuri G. Clinical characteristics of 327 Asian patients with autoimmune pancreatitis based on Asian diagnostic criteria. *Pancreas.* 2011 Mar;40(2):200-5
  8. Tomiyama T, Uchida K, Matsushita M, Ikeura T, Fukui T, Takaoka M, Nishio A, Okazaki K. Comparison of steroid pulse therapy and conventional oral steroid therapy as initial treatment for autoimmune pancreatitis. *J Gastroenterol.* 2010 Dec 25. [Epub ahead of print]
  9. Okazaki K, Uchida K, Miyoshi H, Ikeura T, Takaoka M, Nishio A. Recent Concepts of Autoimmune Pancreatitis and IgG4-Related Disease. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2011;41(2):126-38.
  10. Kusuda T, Uchida K, Satoi S, Koyabu M, Fukata N, Miyoshi H, Ikeura T, Sakaguchi Y, Yoshida K, Fukui T, Shimatani M, Matsushita M, Takaoka M, Nishio A, Uemura Y, Kwon AH, Okazaki K. Idiopathic duct-centric pancreatitis (IDCP) with immunological studies. *Intern Med.* 2010;49(23):2569-75.
  11. Nishio A, Asada M, Uchida K, Fukui T, Chiba T, Okazaki K. The Role of Innate Immunity in the Pathogenesis of Experimental Autoimmune Pancreatitis in Mice. *Pancreas.* 2011;40(1):95-102.
  12. Okazaki K, Uchida K, Fukui T, Takaoka M, Nishio A. Autoimmune pancreatitis-a new evolving pancreatic disease? *Langenbecks. Arch Surg.* 2010;395(8):989-1000.
  13. Kamisawa T, Okazaki K, Kawa S, Shimosegawa T, Tanaka M; Research Committee for Intractable Pancreatic Disease and Japan Pancreas Society. Japanese consensus guidelines for management of autoimmune pancreatitis: III. Treatment and prognosis of AIP. *J Gastroenterol.* 2010;45(5):471-7.
  14. Kawa S, Okazaki K, 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: II. Extrapancreatic lesions, differential diagnosis. *J Gastroenterol.* 45(4) : 355-369.2010
  15. Okazaki K, Kawa S, Kamisawa T, Shimosegawa T, Tanaka M; 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; 45(3):249-65.
  16. 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;45(7):732-41
  17. Koyabu M, Uchida K, Fukata N, Kusuda T, Ikeura T, Sakaguchi Y, Yoshida K, Shimatani M, Fukui T, Matsushita M, Uemura Y, Kaibori M, Takaoka M, Nishio A, Okazaki K. Primary sclerosing cholangitis with elevated serum IgG4 levels and/or infiltration of abundant IgG4-positive plasma cells. *J Gastroenterol.* 2010;45(1):122-9.
  18. Asada M, Nishio A, Akamatsu T, Tanaka J, Saga K, Kido M, Watanabe N, Uchida K, Fukui T, Okazaki K, Chiba T. Analysis of humoral immune response in experimental autoimmune pancreatitis in mice. *Pancreas.* 2010;39(2):224-31.

## 分担研究者

### 下瀬川 徹

1. Kamisawa T, Chari ST, Giday SA, Kim MH, Chung JB, Lee KT, Werner J, Bergmann F, Lerch MM, Mayerle J, Pickartz T, Lohr M, Schneider A, Frulloni L, Webster GJ, Reddy DN, Liao WC, Wang HP, Okazaki K, Shimosegawa T, Kloepfel G, Go VL. Clinical profile of autoimmune pancreatitis and its histological subtypes: an international multicenter survey. *Pancreas*. 40(6): 809-814, 2011
2. Shimosegawa T, Suresh T Chari, Luca Frulloni, Terumi Kamisawa, Shigeyuki Kawa, Mari Mino-Kenudson, Myung-Hwan Kim, Günter Klöppel, Markus M Lerch, Matthias Löhr, Kenji Notohara, Kazuichi Okazaki, Alexander Schneider and Lizhi Zhang. International Consensus Diagnostic Criteria for Autoimmune Pancreatitis: Guidelines of the International Association of Pancreatology. *Pancreas*. 40 (3) : 352-358, 2011.
3. Hirota M, Tsuda M, Tsuji Y, Kanno A, Kikuta K, Kume K, Hamada S, Unno J, Ito H, Ariga H, Chiba T, Masamune A, Satoh K, Shimosegawa T. Perfusion computed tomography findings of autoimmune pancreatitis. *Pancreas*. 40 (8) :1295-1301, 2011
4. Kalaitzakis E, Levy M, Kamisawa T, Johnson GJ, Baron TH, Topazian MD, Takahashi N, Kanno A, Okazaki K, Egawa N, Uchida K, Sheikh K, Amin Z, Shimosegawa T, Sandanayake NS, Church NI, Chapman MH, Pereira SP, Chari S, Webster GJ. Endoscopic retrograde cholangiography does not reliably distinguish IgG4-associated cholangitis from primary sclerosing cholangitis or cholangiocarcinoma. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 9(9) : 800-803 e2, 2011.
5. Kamisawa T, Okazaki K, Kawa S, Shimosegawa T, Tanaka M. Japanese consensus guidelines for management of autoimmune pancreatitis: III. Treatment and prognosis of AIP. *J Gastroenterol*. 45(5) : 471-477.2010.
6. Shimosegawa T, Kataoka K, Kamisawa T, Miyakawa H, Ohara H, Ito T, Naruse S, Sata N, Uda K, Hirota M, Takeyama Y, Shiratori K, Hatori T, Otsuki M, Atomi Y, Sugano K, Tanaka M. The revised Japanese clinical diagnostic criteria for chronic pancreatitis. *J Gastroenterol* 45(5): 584-91, 2010
7. Kawa S, Okazaki K, Kamisawa T, Shimosegawa T, Tanaka M. Japanese consensus guidelines for management of autoimmune pancreatitis: II. Extrapancreatic lesions, differential diagnosis. *J Gastroenterol*. 45(4) : 355-369.2010
8. Okazaki K, Kawa S, Kamisawa T, Shimosegawa T, Tanaka M. Japanese consensus guidelines for management of autoimmune pancreatitis: I. Concept and diagnosis of autoimmune pancreatitis. *J Gastroenterol*. 45(3) : 249-265.2010.
9. Chari ST, Kloepfel G, Zhang L, Notohara K, Lerch MM, Shimosegawa T. Autoimmune Pancreatitis International Cooperative Study Group (APICS). Histopathologic and clinical subtypes of autoimmune pancreatitis: the Honolulu consensus document. *Pancreas*. 39(5) : 549-554.2010.
10. Masamune A, Shimosegawa T. Chronic pancreatitis. 2. Its etiology and physiopathology. *Nippon Naika Gakkai Zasshi*. 99(1): 102-19, 2010
11. Kamisawa T, Notohara K, Shimosegawa T. Two clinicopathologic subtypes of autoimmune pancreatitis: LPSP and IDCP. *Gastroenterology*. 139(1): 22-5, 2010.
12. Tetsuhide Ito, Makoto Otsuki, Hisato Igarashi, Taichi Nakamura, Nao Fujimori, Takamasa Oono, Ryoichi Takayanagi, Tooru Shimosegawa. Epidemiological Study of Pancreatic Diabetes in Japan in 2005: A Nationwide Study. *Pancreas*. 39(6): 829-835, 2010

### 神澤 輝実

1. Kamisawa T, Shimosegawa T. Histological diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, in press.
2. Kamisawa T, Chari ST, Giday SA, Kim MH, Chung JB, Lee KT, Werner J, Bergmann F, Lerch MM, Mayerle J, Pickartz T, Lohr M, Schneider A, Frulloni L, Webster GJ, Reddy DN, Liao WC, Wang HP, Okazaki K, Shimosegawa T, Kloepfel G, Go VL. Clinical profile of autoimmune pancreatitis and its histological subtypes: an international multicenter survey. *Pancreas* 40:809-814, 2011.
3. Kamisawa T, Tabata T. IgG4-related sclerosing cholangitis. *Ann Hepatol* 10: 552-555, 2011
4. Anjiki H, Kamisawa T, Tabata T, Takuma K, Egawa N, Yamamoto T, Kuyama Y, Urita Y, Tando Y, Nakamura T. Gastric emptying in patients with autoimmune pancreatitis. *Pancreas* 40:1302-1306, 2011.
5. Shimosegawa T, Chari ST, Frulloni L, Kamisawa T, Kawa S, Mino-Kenudson M, Kim MH, Klöppel G, Lerch MM, Löhr M, Notohara K, Okazaki K, Schneider A, Zhang L. International consensus diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis: guidelines of the International Association of Pancreatology. *Pancreas* 40:352-358, 2011.
6. Kalaitzakis E, Levy M, Kamisawa T, Johnson GJ, Baron TH, Topazian MD, Takahashi N, Kanno A, Okazaki K, Egawa N, Uchida K, Sheikh K, Amin Z, Shimosegawa T, Sandanayake NS, Church NI, Chapman MH, Pereira SP, Chari S, Webster GJ. Endoscopic retrograde cholangiography does not

- reliably distinguish IgG4-associated cholangitis from primary sclerosing cholangitis or cholangiocarcinoma. *Clin Gastroenterol Hepatol* 9:800-803, 2011.
7. Takuma K, Kamisawa T, Itoi T. Positive response to steroid therapy for autoimmune pancreatitis evaluated with fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Clin Gastroenterol Hepatol* 8:e54-55, 2010.
  8. Okazaki K, Kawa S, Kamisawa T, Shimosegawa T, Tanaka M; 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* 45:249-265, 2010.
  9. Kawa S, Okazaki K, Kamisawa T, Shimosegawa T, Tanaka M; Research Committee for Intractable Pancreatic Disease and Japan Pancreas Society. Japanese consensus guidelines for management of autoimmune pancreatitis: II. Extrapancreatic lesions, differential diagnosis. *J Gastroenterol* 45:455-469, 2010.
  10. Kamisawa T, Horiguchi S, Hayashi Y, Yun X, Yamaguchi T, Tsuruta K, Sasaki T. K-ras mutation in the major duodenal papilla and gastric and colonic mucosa in patients with autoimmune pancreatitis. *J Gastroenterol* 45:771-778, 2010.
  11. Kamisawa T, Okazaki K, Kawa S, Shimosegawa T, Tanaka M; Research Committee for Intractable Pancreatic Disease and Japan Pancreas Society. Japanese consensus guidelines for management of autoimmune pancreatitis: III. Treatment and prognosis of AIP. *J Gastroenterol* 45:471-477, 2010.
  12. Kamisawa T, Takuma K, Anjiki H, Egawa N, Hata T, Kurata M, Honda G, Tsuruta K, Suzuki M, Kamata N, Sasaki T. Differentiation of autoimmune pancreatitis from pancreatic cancer by diffusion-weighted MRI. *Am J Gastroenterol* 105:1870-1875, 2010.
  13. Kamisawa T, Anjiki H, Egawa N. Disappearance of an ampullary pseudotumor after steroid therapy for autoimmune pancreatitis. *Gastrointest Endosc* 71:847-848, 2010.
  14. Shimosegawa T, Kataoka K, Kamisawa T, Miyakawa H, Ohara H, Ito T, Naruse S, Sata N, Suda K, Hirota M, Takeyama Y, Shiratori K, Hatori T, Otsuki M, Atomi Y, Sugano K, Tanaka M. The revised Japanese clinical diagnostic criteria for chronic pancreatitis. *J Gastroenterol* 45:584-591, 2010.
  15. Kamisawa T, Takuma K, Egawa N, Tsuruta K, Sasaki T. Autoimmune pancreatitis and IgG4-related sclerosing disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 7:401-409, 2010.
  16. Kamisawa T, Notohara K, Shimosegawa T. Two clinicopathologic subtypes of autoimmune pancreatitis: LPSP and IDCP. *Gastroenterology* 139:22-25, 2010.
- 川 茂幸
1. Kawa S, Sugai S. History of Autoimmune Pancreatitis and Mikulicz's Disease. *Current Immunology Reviews* 2011 May;7(2):137-143
  2. Kawa S, Fujinaga Y, Ota M, Hamano H, Bahram S. Autoimmune Pancreatitis and Diagnostic Criteria. *Current Immunology Reviews* 2011 May;7(2):144-161
  3. Fujinaga Y, Kadoya M, Hamano H, Kawa S, Momose M, Kawakami S, Watanabe T, Sugiyama Y, Uehara T. Radiologic Findings of IgG4-Related Disease. *Current Immunology Reviews* 2011 May;7(2):186-203
  4. Watanabe T, Fujinaga Y, Kawakami S, Hatta T, Hamano H, Kawa S, Kadoya M. Infraorbital nerve swelling associated with autoimmune pancreatitis. *Jpn J Radiol.* 2011 Apr;29(3):194-201. Epub 2011 Apr 26.
  5. Tsushima K, Yokoyama T, Kawa S, Hamano H, Tanabe T, Koizumi T, Honda T, Kawakami S, Kubo K. Elevated IgG4 levels in patients demonstrating sarcoidosis-like radiologic findings. *Medicine (Baltimore)*. 2011 May;90(3):194-2001.
  6. Ota M, Ito T, Umemura T, Katsuyama Y, Yoshizawa K, Hamano H, Kawa S. Polymorphism in the KCNA3 gene is associated with susceptibility to autoimmune pancreatitis in the Japanese population. *Dis Markers*. 2011 Jan 1;31(4):223-9.
  7. Ito T, Kitahara K, Umemura T, Ota M, Shimozuru Y, Kawa S, Bahram S. A Novel heterophilic antibody interaction involves IgG4, *Scand J Immunol* 2010 Feb;71(2):109-14.
  8. Kawa S, Okazaki K, 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: II. Extrapancreatic lesions, differential diagnosis. 2010 Apr;45(4):355-69.
  9. Uehara T, Hamano H, Kawa S, Sano K, Oki K, Kobayashi Y, Nagaya T, Akamatsu T, Kurozumi M, Fujinaga Y, Tanaka E, Honda T, Ota H. Chronic gastritis in the setting of autoimmune pancreatitis. *Am J Surg Pathol.* 2010 Sep;34(9):1241-9.
  10. Momose M, Kadoya M, Yano K, Miyasaka T, Fujinaga Y, Matsushita T, Yanagisawa S, Hamano H, Kawa S. Semiquantitative measurement of pulmonary hilar gallium-67 uptake using single photon emission computed tomography/computed tomography for the diagnosis of autoimmune pancreatitis. *Jpn J Radiol.* 2010;28(10):733-9.
  11. Uehara T, Hamano H, Kawa S, Sano K, Oki K, Kobayashi Y, Nagaya T, Kurozumi M, Fujinaga Y, Tanaka E, Honda T, Ota H. Chronic gastritis in the setting of autoimmune pancreatitis. *Am J Surg Pathol.* 2010 Sep;34(9):1241-9.

中村誠司

1. Tanaka, A., Moriyama, M., Nakashima, H., Miyake, K., Hayashida, J.-N., Maehara, T., Shinozaki, S., Kubo, Y., and Nakamura, S.: Th2 and regulatory immune reactions contribute to IgG4 production and the initiation of Mikulicz disease. *Arthritis Rheum.* in press, 2012

木梨達雄

1. Katagiri, K., Ueda, Y., Tomiyama, T., Yasuda, K., Toda, Y., Ikehara, S., Nakayama, K.I., Kinashi, T. RAPL deficiency caused lymphoproliferative disorders through the mislocalization of p27<sup>kip</sup>. *Immunity* 34( 1);24-38. 2011

坪内博仁

1. Kanmura S, Uto H, Sato Y, Kumagai K, Sasaki F, Moriuchi A, Oketani M, Ido A, Nagata K, Hayashi K, Stuver SO, Tsubouchi H. The complement component C3a fragment is a potential biomarker for hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol.* 45(4): 459-467.2010.
2. Takami Y, Uto H, Takeshita M, Kai H, Akamatsu E, Moriuchi A, Hasegawa S, Oketani M, Ido A, Kataoka H, Tsubouchi H. Proanthocyanidin derived from the leaves of *Vaccinium virgatum* suppresses platelet-derived growth factor-induced proliferation of the human hepatic stellate cell line LI90. *Hepato Res.* 40(4): 337-345.2010
3. Takami Y, Uto H, Tamai T, Sato Y, Ishida Y, Morinaga H, Sakakibara Y, Moriuchi A, Oketani M, Ido A, Nakajima T, Okanoue T, Tsubouchi H. Identification of a novel biomarker for oxidative stress induced by hydrogen peroxide in primary human hepatocytes using the 2-nitrobenzenesulfonyl chloride isotope labeling method. *Hepato Res.* 40(4): 438-445.2010

能登原 憲司

1. Zhang L, Chari S, Smyrk TC, Deshpande V, Klöppel G, Kojima M, Liu X, Longnecker DS, Mino-Kenudson M, Notohara K, Rodriguez-Justo M, Srivastava A, Zamboni G, Zen Y. Autoimmune pancreatitis (AIP) type 1 and type 2: an international consensus study on histopathologic diagnostic criteria. *Pancreas.* 2011 Nov;40(8):1172-9.
2. Shimosegawa T, Chari ST, Frulloni L, Kamisawa T, Kawa S, Mino-Kenudson M, Kim MH, Klöppel G, Lerch MM, Löhr M, Notohara K, Okazaki K, Schneider A, Zhang L; International Association of Pancreatology. International consensus diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis: guidelines of the International Association of Pancreatology. *Pancreas.* 2011 Apr;40(3):352-8.
3. Chari ST, Kloppel G, Zhang L, Notohara K, Lerch MM, Shimosegawa T. Histopathologic and clinical subtypes of autoimmune pancreatitis: the

honolulu consensus document. *Pancreatology.* 2010;10(6):664-72. Epub 2011 Jan 18. Review.

4. Notohara K, Wani Y, Fujisawa M. Pathologic findings of autoimmune pancreatitis and IgG4-related disease. *Curr Immunol Rev* 2011;7:212-220.
5. Kamisawa T, Notohara K, Shimosegawa T. Two clinicopathologic subtypes of autoimmune pancreatitis: LPSP and IDCP. *Gastroenterology* 2010;139(1):22-25.
6. Chari ST, Kloppel G, Zhang L, Notohara K, Lerch MM, Shimosegawa T; Autoimmune Pancreatitis International Cooperative Study Group (APICS). Histopathologic and clinical subtypes of autoimmune pancreatitis: the Honolulu consensus document. *Pancreas.* 2010;39(5):549-54.
7. Notohara K, Arimoto M, Yoji W, Fujisawa M. Autoimmune pancreatitis: Pancreatic Manifestation of IgG4-Related Disease. *Pathol Case Rev* 2010;15:219-224.
8. Sato Y, Notohara K, Kojima M, Takata K, Masaki Y, Yoshino T. IgG4-related disease: historical overview and pathology of hematological disorders. *Pathol Int.* 2010;60(4):247-58.

研究協力者

島津 彰

1. Wada Y, Hamamoto Y, Nakamura Y, Honjo S, Kawasaki Y, Ikeda H, Takahashi J, Yuba Y, Shimatsu A, Koshiyama H. Lymphocytic panhypophysitis: its clinical features of Japanese cases. *Japanese Clinical Medicine,* 2: 15-20, 2011

平野賢二

1. Lower Incidence of Biliary Carcinoma in Patients With Primary Sclerosing Cholangitis and High Serum Levels of Immunoglobulin E. *Clin Gastroenterol Hepato.* 2011 Oct 1. [Epub ahead of print]

洪 繁

1. Ito S, Ko SB, Morioka M, Imaizumi K, Kondo K, Mizuno N, and Hasegawa Y. Three cases of bronchial asthma preceding autoimmune pancreatitis. *Allergology International.* 2011 in press.
2. Jin CX, Hayakawa T, Ko SB, Ishiguro H, Kitagawa M. Pancreatic stone protein/regenerating protein family in pancreatic and gastrointestinal diseases. *Intern Med.* 2011;50(15):1507-16.
3. Ko SB, Yamamoto A, Azuma S, Song H, Kamimura K, Nakakuki M, Gray MA, Becq F, Ishiguro H, Goto H. Effects of CFTR gene silencing by siRNA or the luminal application of a CFTR activator on fluid secretion from

- guinea-pig pancreatic duct cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 2011;15;410(4):904-9.
4. Stewart AK, Shmukler BE, Vandorpe DH, Reimold F, Heneghan JF, Nakakuki M, Akhavein A, Ko SB, Ishiguro H, Alper SL. SLC26 anion exchangers of guinea pig pancreatic duct: molecular cloning and functional characterization. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2011; 301(2): C289-303.
2. 学会発表  
研究代表者  
岡崎和一  
国際学会
1. Kazushige Uchida, Takeo Kusuda, Yutaku Sakaguchi, Katsunori Yoshida, Toshiro Fukui, Akiyoshi Nishio, Kazuichi Okazaki. Possible role of ICOS and IL-10 Positive Regulatory T Cells in the Development of IgG4-related Autoimmune Pancreatitis. American Pancreatic Association Meeting. 2011/11. Chicago, USA.
  2. Kazushige Uchida, Takeo Kusuda, Yutaku Sakaguchi, Katsunori Yoshida, Toshiro Fukui, Akiyoshi Nishio, Kazuichi Okazaki. Possible role of ICOS and IL-10 Positive Regulatory T Cells in the Development of IgG4-related Autoimmune Pancreatitis. American Pancreatic Association Meeting. 2011/11. Chicago, USA.
  3. Kazuichi Okazaki, Kimi Sumimoto, Tsukasa Ikeura, Kazushige Uchida, Makoto Takaoka. HOW to recognize the mimickers of pancreas cancer in AIP? Japanese experience. Joint Meeting of the 4th Asian-Oceanic Pancreas Association and 2011 Annual Congress of the Korean Pancreatobiliary Association 2011/09. Jeju, Korea
  4. Shinji Nakayama, Akiyoshi Nishio, Yutaku Sakaguchi, Katsunori Yoshida, Toshiro Fukui, Kazushige Uchida, Kazuichi Okazaki. The Participation of innate and Acquired Immunity of Alcoholic Chronic Pancreatitis DDW2011 2011/05 Chicago, USA.
  5. Takeo Kusuda, Kazushige Uchida, Yutaku Sakaguchi, Katsunori Yoshida, Toshiro Fukui, Akiyoshi Nishio, Kazuichi Okazaki. Involvement of ICOS and IL-10 Positive Regulatory T Cells in the Development of IgG4-related Autoimmune Pancreatitis. DDW2011 2011/05 Chicago, USA
  6. K Uchida, T Kusuda, H Miyoshi, T Ikeura, Y Sakaguchi, K Yoshida, T Fukui, M Shimatani, M Matsushita, M Takaoka, A Nishio, K Okazaki Possible role of ICOS positive and IL-10 producing regulatory T cells in patients with autoimmune pancreatitis. Joint Meeting of the International Association of Pancreatology and Indian Pancreas Club Kochi, Kerala, India 2011/02
  7. Koyabu M, Uchida K, Miyoshi H, Kusuda T, Fukata N, Ikeura T, Sakaguchi Y, Yoshida K, Fukui T, Matsushita M, Takaoka M, Nishio A, Okazaki K. Possible role of regulatory T cells in producing IgG4 in the involved organs with autoimmune pancreatitis. 2010/5 DDW 2010 New Orleans
  8. Okazaki K. Overview of AIP: Agreement and Disagreement in Hawaii. Joint meeting of the International Association of Pancreatology and the Japan Pancreas Society. 2010/7 Fukuoka.
  9. Okazaki K. Should Diffuse and Focal Types be Distinguished in the Diagnostic Procedure? Joint meeting of the International Association of Pancreatology and the Japan Pancreas Society. 2010/7 Fukuoka.
  10. Kazushige Uchida, Takeo Kusuda, Masanori Koyabu, Hideaki Miyoshi, Norimasa Fukata, Yutaku Sakaguchi, Tsukasa Ikeura, Katsunori Yoshida, Masaaki Shimatani, Toshiro Fukui, Mitsunobu Matsushita, Makoto Takaoka, Akiyoshi Nishio, Kazuichi Okazaki. Involvement of ICOS and IL-10 positive regulatory T cells in the development of autoimmune pancreatitis. Joint meeting of the International Association of Pancreatology and the Japan Pancreas Society. 2010/7 Fukuoka.
  11. Kusuda T, Uchida K, Okazaki K. et al. Examination of the immunological difference in LPSP and IDCP. Joint Meeting of the International Association of Pancreatology and the Japan Pancreas Society 2010. 2010/07 Fukuoka.
  11. K. Uchida, M. Koyabu, T. Kusuda, H. Miyoshi, N. Fukata, Y. Sakaguchi, T. Ikeura, K. Yoshida, M. Shimatani, T. Fukui, M. Matsushita, M.

Takaoka, A. Nishio, K.Okazaki. Relationship between T cells and IgG4-positive plasma cells in the involved organs with autoimmune pancreatitis. International congress of Immunology 2010. 2010/8 Kobe.

12. K Uchida, T Kusuda, T Ikeura, Y Sakaguchi, K Yoshida, T Fukui, M Shimatani, M Matsushita, M Takaoka, A Nishio, K Okazaki. Analysis of ICOS and IL-10 positive regulatory T cells in patients with autoimmune pancreatitis. American Pancreatic Association Meeting. 2010/11 Chicago

#### 国内学会

1. 楠田武生、内田一茂、三好秀明、福井由理、小藪雅紀、深田憲将、坂口雄沢、吉田勝紀、福井寿朗、池浦 司、島谷昌明、高岡 亮、西尾彰功、岡崎和一。自己免疫性膵炎(AIP)におけるIL-10とICOS陽性制御性T細胞に関する検討。第21回日本サイトメトリー学会。2011/06。京都
2. Kazuichi Okazaki, Hisanori Umehara. Concept of IgG4-related Disease and Proposal of Comprehensive Diagnostic Criteria in Japan. 第20回日本シェーグレン症候群学会 2011/09 金沢市
3. 内田一茂、小藪雅紀、岡崎和一。IgG4関連疾患としての肝胆膵病変における制御性T細胞とIgG4陽性形質細胞の検討第97回日本消化器病学会総会 2011/05 東京
4. 内田一茂、岡崎和一。パネルディスカッション自験例よりみた自己免疫性膵炎の診断に関する検討 第42回日本膵臓学会大会 2011/07 弘前市
5. 岡崎 和一、内田 一茂。IgG4関連疾患としての肝胆膵病変における制御性T細胞とIgG4陽性形質細胞の検討 JDDW2011 2011/10 福岡市
6. 内田 一茂、西尾 彰功、岡崎 和一。IgG4関連疾患におけるIgG4陽性細胞と制御性T細胞に関する検討 第48回日本消化器免疫学会総会 2011/07 金沢市
7. 楠田武生、内田一茂、岡崎和一。IgG4関連疾患としての自己免疫性膵炎(LSP)と好中球病変(IDCP)における免疫学的相違に関する検討。日本消化器病学会第96回総会。新潟、2010年4月

8. 内田一茂、岡崎和一。自験例よりみた自己免疫性膵炎の治療法とその予後第18回消化器関連学会週間。横浜、2010年10月
9. 楠田武生、内田一茂、岡崎和一。悪性疾患を疑われ手術された自己免疫性膵炎の切除例の検討第18回消化器関連学会週間。横浜、2010年10月

#### 研究分担者

神澤照実

1. 神澤輝実。教育講演 “膵炎の内視鏡的診断・治療”。第22回日本消化器内視鏡学会関東セミナー。東京2011年1月22-23日
2. 神澤輝実。教育講演“自己免疫性膵炎 Up-to-date”。第57回日本内科学会東北支部主催生涯教育講演会。仙台2011年2月19日
3. Terumi Kamisawa. Clinical Symposium “Autoimmune pancreatitis” Therapy. DDW 2011 (AGA). Chicago, 2011.May10
4. 田畑拓久、神澤輝実、宅間健介。パネルディスカッション“IgG4 関連疾患からみた膵・胆管・胆嚢・乳頭病変”。第97回日本消化器病学会総会。東京2011年5月15-17日
5. 宅間健介、神澤輝実。パネルディスカッション“高齢者の慢性膵炎、自己免疫性膵炎診療コンセンサス”。第14回日本高齢消化器病学会。東京2011年7月2日
6. 神澤輝実。シンポジウム“IgG4 関連硬化性疾患”第22回城南消化器病シンポジウム。東京2011年7月14日
7. 神澤輝実。特別講演“自己免疫性膵炎 up to date”。第11回東東京消化器疾患研究会。東京2011年7月25日
8. 田畑拓久、神澤輝実、江川直人。パネルディスカッション“自己免疫性膵炎の診断基準においてMRCPはERCPに代わりうるか?”第42回日本膵臓学会大会。弘前2011年7月29-30日
9. Terumi Kamisawa, Kensuke Takuma, Takao Itoi. International Symposium “Endoscopic approach for diagnosing autoimmune pancreatitis” 第81回日本消化器内視鏡学会。名古屋2011年8月17-19日
10. Terumi Kamisawa, Tooru Shimosegawa. International consensus diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis. Joint Meeting of the 4<sup>th</sup> Asian-Oceanic Pancreas Association and 2011 Annual Congress of the Korean Pancreatobiliary Association. Jeju 2011.September 2-3
11. Terumi Kamisawa. Symposium “The treatment of autoimmune pancreatitis”. International Symposium on IgG4-related Disease. Boston 2011.October 4-7
12. 桑田 剛、神澤輝実、小泉浩一。シンポジウム“IgG4 関連消化管病変の検討”。JDDW 2011。福岡 2011年10月20-23日
13. 神澤輝実。教育講演“自己免疫性膵炎の診断と

治療”第 19 回日本消化器病学会関東支部教育講演。  
東京 2011 年 11 月 13 日

14. Terumi Kamisawa. Symposium “Treatment and prognosis of autoimmune pancreatitis in Japan”. The International Pancreatic Research Forum 2011. Osaka 2011. November 26

15. Kensuke Takuma, Terumi Kamisawa, Seiichi Hara, Taku Tabata, Kazuro Chiba, Sawako Kuruma, Yoshihiko Inaba. Differentiation on autoimmune pancreatitis from pancreatic cancer by diffusion-weighted MRI. The International Pancreatic Research Forum 2011. Osaka 2011. November 26

16. 神澤輝実。教育講演“胆・膵疾患の内視鏡的診断と内視鏡的治療”。第 25 回日本消化器内視鏡学会近畿セミナー。兵庫 2011 年 12 月 4 日

能登原憲司

1. Kenji Notohara. Autoimmune pancreatitis: Role of pathologists for making the diagnosis. The 7th Asia Pacific International Academy of Pathology Congress 2011. Taipei, Taiwan. 2011/5
2. Kenji Notohara. IgG4-related lymphadenopathy. The 7th Asia Pacific International Academy of Pathology Congress 2011. Taipei, Taiwan. 2011/5
3. 能登原憲司。パネルディスカッション 2: 自己免疫性膵炎の診断体系の見直し。自己免疫性膵炎の病理診断:花筈状線維化の再検討。第 42 回日本膵臓学会大会。青森。2011/7
4. 能登原憲司。IgG4 関連硬化性胆管炎臨床診断基準(案)公聴会。病理組織所見。第 47 回日本胆道学会学術集会。宮崎。2011/9
5. 能登原憲司。IgG4 関連疾患の病理。第 12 回東京びまん性肺疾患研究会。2011/10
6. Kenji Notohara, Yoji Wani, Masayoshi Fujisawa. Storiform fibrosis in various organs involved by IgG4-related disease. International Symposium on IgG4-Related Disease. Boston, MA, USA. 2011/10
7. 能登原憲司。シンポジウム 8: IgG4 関連疾患の概念と診断。IgG4 関連疾患の病理学的特徴。JDDW 2011。福岡。2011/10
8. Kenji Notohara, Machiko Hotta, Yoji Wani, Tadakazu Matsuda. Satellite symposium 1: Pancreatic and hepato-biliary disease 2011. Recurrent type 1 autoimmune pancreatitis. 第 57 回日本病理学会秋期特別総会。2011/11
9. Kenji Notohara. Symposium 1: Diagnosis by International Consensus Diagnostic Criteria. Pathological findings of type 1 and type 2 AIP. International Pancreatic Research Forum 2011. 大阪。2011/11

中村誠司

- 1) IgG4 と免疫疾患 IgG4 関連疾患における IgG4 クラススイッチ関連分子の解析: 坪井洋人、松尾直美、飯塚麻菜、中村友美、田

中昭彦、森山雅文、松本功、中村誠司、住田孝之 第55回日本リウマチ学会総会・学術集会・20回国際リウマチシンポジウム

- 2) ドライマウスにおけるシェーグレン症候群の鑑別診断: 田中昭彦、森山雅文、林田淳之將、篠崎昌一、前原隆、大山恵子、久保慶朗、家田晋輔、古川祥子、中村誠司 第56回(社)日本口腔外科学会総会・学術大会
- 3) シェーグレン症候群の病変局所におけるThサブセットの局在に関する検討: 前原隆、森山雅文、林田淳之將、田中昭彦、篠崎昌一、松村香織、久保慶朗、中村誠司 第56回(社)日本口腔外科学会総会・学術大会
- 4) Involvement of cytokines in the pathogenesis of Mikulicz's disease: Akihiko Tanaka, Masafumi Moriyama, Jun-nosuke Hayashida, Takashi Maehara, Shouichi Shinozaki, and Seiji Nakamura The 11th International Symposium on Sjogren's Syndrome
- 5) Localization of Th subsets in salivary glands of Sjögren's syndrome: Takashi Maehara, Masafumi Moriyama, Jun-nosuke Hayashida, Akihiko Tanaka, Shouichi Shinozaki, Kaori Matsumura, Yoshiaki Kubo, and Seiji Nakamura The 11th International Symposium on Sjögren's Syndrome
- 6) ミクリッツ病/IgG4関連疾患の病態形成におけるサイトカインの関連についての検討: 田中昭彦、森山雅文、林田淳之將、前原隆、篠崎昌一、久保慶明、中村誠司 第65回NPO法人日本口腔科学会学術集会
- 7) Localization of Th subsets in salivary glands of Sjögren's syndrome: Takashi Maehara, Masafumi Moriyama, Jun-nosuke Hayashida, Akihiko Tanaka, Shouichi Shinozaki, Kaori Matsumura, Yoshiaki Kubo, and Seiji Nakamura The 59th Annual Meeting of Japanese Association for Dental Research
- 8) Analysis of IgG4 class switch related molecules in IgG4-related disease: Hiroto Tsuboi, Naomi Matsuo, Mana Iisuka, Yuya Kondo, Akihiko Tanaka, Masafumi Moriyama, Isao Matsumoto, Seiji Nakamura, and Takayuki Sumida 第40回日本免疫学会学術集会
- 9) IgG4関連疾患におけるIgG4クラススイッチ関連分子の解析: 坪井洋人、松尾直美、飯塚麻菜、田中昭彦、森山雅文、松本功、中村誠司、住田孝之 第20回日本シェーグレン症候群学会

坪内博仁

1. Hashimoto S, Uto H, Kanmura S, Sakiyama T, Sasaki F, Ibusuki K, Iwashita Y, Moriuchi A, Fujita H, Setoyama H, Oketani M, Ido A, Tsubouchi H. Human neutrophil peptides