

201231144A

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患克服研究事業）

IgG4 関連疾患に関する調査研究

平成 24 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 千葉 勉

平成 25 (2013) 年 3 月

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患克服研究事業）

IgG4 関連疾患に関する調査研究

平成 24 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 千葉 勉

平成 25（2013）年 3 月

目 次

I. 研究班員名簿

II. 総括研究報告

IgG4 関連疾患に関する調査研究

千葉 勉

----- 1

IgG4 関連疾患 診断基準

----- 19

III. 分担研究報告

1-1 IgG4 関連疾患 胆膵分科会報告

岡崎和一

----- 107

1-2 膵癌における IgG4 陽性形質細胞の包括診断基準を基にした検討

岡崎和一

----- 111

1-3 IgG4 関連疾患における悪性疾患合併率の全国調査

岡崎和一

----- 115

2 マイクロ RNA 発現プロファイルの網羅的解析による自己免疫性膵炎の病態解明・新規バイオマーカーの同定

下瀬川徹

----- 123

3 IgG4 関連後腹膜線維症の臨床的特徴

神澤輝実

----- 127

4 IgG4 関連甲状腺炎に関する検討

川 茂幸

----- 131

5 IgG4 関連涙腺・唾液腺炎 (IgG4-DS) の病態形成における IL-33 の関与

中村誠司

----- 137

6 接着制御分子破綻による自己免疫発症の機構

木梨達雄

----- 139

7 IgG4 関連疾患 胸郭内病変自験例の検討

三嶋理晃

----- 143

8 IgG4 関連疾患のバイオマーカー探索

坪内博仁

----- 147

9	IgG4 関連疾患の病理診断における免疫染色基準の妥当性 一連続する 40 病変の検討 能登原憲司	----- 151
10	トランスクリプトーム解析による IgG4 関連疾患の病因病態解析 梅原久範	----- 155
11	IgG4 関連疾患における IgG4 クラススイッチ亢進と線維化の 分子メカニズムの解析 住田孝之	----- 159
12	IgG4 関連疾患および全身性自己免疫疾患における IgG4 型抗核抗体の検索 三森経世	----- 167
13	IgG4 関連疾患による涙腺の線維化病変の検討 坪田一男	----- 171
14	IgG4 関連疾患の臨床病理学的解析 吉野 正	----- 175
15	患者血清中におけるバイオマーカー探索の試み 友杉直久	----- 177
16	IgG4 関連甲状腺疾患の病態と治療開発に関する研究 赤水尚史	----- 179
17-1	IgG4 関連腎臓病に関する臨床病理学的検討 川野充弘	----- 185
17-2	IgG4 関連皮膚疾患の臨床的、病理学的検討 川野充弘	----- 189
17-3	腫大を伴う典型的な IgG4 関連疾患病変における、 日本の包括診断基準、国際病理診断 Consensus statement 基準の 妥当性に関する検討 川野充弘	----- 191
17-4	IgG4 関連腎臓病における APRIL 発現の検討 川野充弘	----- 193
17-5	IgG4 関連炎症性腹部大動脈瘤におけるマクロファージ、APRIL の関与 川野充弘	----- 195
17-6	新規 IgG4 関連疾患モデルマウスの確立 川野充弘	----- 197

18	自己免疫性膵炎の脾静脈血栓症の予測因子とステロイド治療の適応 日比紀文	-----	199
19	IgG4 関連疾患における B 細胞シグナル異常の解明とその制御 田中良哉	-----	201
20	IgG4 関連疾患における早期治療介入の有用性 高橋裕樹	-----	205
IV.	研究成果の刊行に関する一覧表	-----	209
V.	学会発表に関する一覧表	-----	223
VI.	社会活動報告	-----	233
VII.	研究事業報告	-----	237
VIII.	研究成果の刊行物・別刷	-----	249

I . 研究班名簿

H24年度 IgG4関連疾患に関する調査研究班 班員名簿

区分	氏名	所属等	職名
研究代表者	千葉 勉	京都大学医学研究科消化器内科学講座	教授
研究分担者	岡崎 和一	関西医科大学内科学第三講座	教授
	下瀬川 徹	東北大学病院	病院長・教授
	神澤 輝実	東京都立駒込病院内科	部長
	川 茂幸	信州大学総合健康安全センター	教授
	中村 誠司	九州大学大学院歯学研究院口腔顎顔面病態学講座	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
	三嶋 理晃	京都大学大学院医学研究科呼吸器内科学	教授
	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
	松田 文彦	京都大学医学研究科附属ゲノム医学センター	教授
	能登原憲司	倉敷中央病院病理検査科	主任部長
	梅原 久範	金沢医科大学大学院医科学研究科血液免疫内科学	教授
	住田 孝之	筑波大学医学医療系内科（膠原病・リウマチ・アレルギー）	教授
	三森 経世	京都大学大学院医学研究科臨床免疫学	教授
	坪田 一男	慶応義塾大学医学部眼科	教授
	吉野 正	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科病態制御科学腫瘍制御学病理学	教授
	友杉 直久	金沢医科大学総合医学研究所先端医療研究領域	教授
	赤水 尚史	和歌山県立医科大学第一内科	教授
	川野 充弘	金沢大学附属病院リウマチ・膠原病内科	講師
	日比 紀文	慶応義塾大学医学部消化器内科	教授
	田中 良哉	産業医科大学第一内科学講座	教授
高橋 裕樹	札幌医科大学内科学第一講座	准教授	
研究協力者	正木 康史	金沢医科大学大学院医科学研究科血液免疫内科学	准教授
	中村 栄男	名古屋大学医学部・大学院医学系研究科病理組織医学	教授
	小島 勝	獨協医科大学病理学形態	教授
	黒瀬 望	金沢医科大学病態診断医学	助教
	佐藤 康晴	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科病態制御科学腫瘍制御学病理学	講師
	廣川 満良	医療法人神甲会隈病院 病理診断科	科長
	安積 淳	神戸海星病院眼科	部長
	尾山 徳秀	新潟大学医歯学総合病院眼科眼腫瘍・眼形成	医員
	高比良雅之	金沢大学附属病院眼科（眼腫瘍、眼窩疾患）	講師
	小川 葉子	慶応義塾大学医学部眼科学教室	特任准教授
	北川 和子	金沢医科大学感覚機能病態学	教授
	松井 祥子	富山大学保健管理センター	准教授
	久保 恵嗣	信州大学医学部内科学第一講座	教授
	源 誠二郎	大阪府立呼吸器アレルギー医療センターアレルギー内科	部長
	早稲田優子	金沢大学附属病院呼吸器内科	助教
	山本 元久	札幌医科大学内科学第一講座	講師
	折口 智樹	長崎大学大学院医歯薬学総合研究科保健学専攻	教授

坪井 洋人	筑波大学医学医療系内科（膠原病・リウマチ・アレルギー）	講師
山田 和徳	金沢大学附属病院リウマチ・膠原病内科	助教
吉藤 元	京都大学大学院医学研究科臨床免疫学	助教
西山 進	倉敷成人病センターリウマチ科	部長
横山 仁	金沢医科大学医学部腎臓内科学	教授
佐伯 敬子	長岡赤十字病院内科	部長
松本 洋典	京都府立医科大学血液・腫瘍内科	助教（学内講師）
八木 邦公	金沢大学大学院臓器機能制御学	講師
井上 大	金沢大学附属病院放射線科	医員
伊藤 邦彦	静岡県立大学薬学部臨床薬効解析学分野	教授
石垣 靖人	金沢医科大学総合医学研究所	准教授
菅井 進	久藤総合病院	院長
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	臨床研究センター長
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	名古屋市立大学大学院地域医療教育学	教授
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	准教授
太田 正穂	信州大学医学部法医学教室	准教授
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
伊藤 鉄英	九州大学大学院医学研究院病態制御内科学	准教授
浜野 英明	信州大学医学部附属病院医療情報部、内科兼務	准教授
洪 繁	慶応義塾大学医学部坂口記念 システム医学講座	専任講師
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
内田 一茂	関西医科大学内科学第三講座	講師
長谷部 修	長野市民病院 消化器内科	副院長・部長
平野 賢二	東京大学医学部附属病院 消化器内科	助教
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
渡邊 智裕	京都大学医学研究科消化器内科学講座	准教授
児玉 裕三	京都大学医学研究科消化器内科学講座	助教
窪田 賢輔	横浜市立大学附属病院内視鏡センター	准教授
土橋 浩章	香川大学医学部内分泌代謝血液免疫呼吸器内科	講師
山本 洋	信州大学医学部内科学第一講座	講師
田中耕太郎	富山大学附属病院神経内科	教授
後藤 浩	東京医科大学眼科	教授
高橋 良輔	京都大学医学研究科神経内科学講座	教授
覚道 健一	神戸常盤大学保健科学部	教授
氷見 徹夫	札幌医科大学医学部耳鼻咽喉科	教授
吉原 俊雄	東京女子医科大学耳鼻咽喉科	教授
寺尾知可史	京都大学医学研究科附属ゲノム医学センター	特定助教
梅村 武司	信州大学内科学第二教室	准教授
鈴木 則宏	慶応義塾大学医学部神経内科	教授
塩見 英之	神戸大学大学院医学研究科消化器内科	特定助教

Ⅱ. 総括研究報告

IgG4 関連疾患に関する調査研究

研究代表者 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

研究要旨

「IgG4 関連疾患 (IgG4-related disease)」は世界中で注目を浴びている新しい疾患概念で、血清 IgG4 の上昇と組織中 IgG4 陽性形質細胞浸潤を特徴とする。本疾患は、その発見から診断基準の制定へと常に日本が世界をリードしてきた。21-22 年度には、厚労省難治性疾患研究奨励分野の 2 つの IgG4 研究班が連携し、オールジャパン体制で「IgG4 関連疾患の病名統一」「IgG4 関連疾患包括診断基準の制定」などを実現してきた。また H23 年 10 月に開催された第 1 回 IgG4 関連疾患国際シンポジウムにおいても、本研究班の前身の 2 研究班が決定した疾患名が正式に採用されるとともに、本邦で確立された疾患概念の国際的な確認がなされた。それを受けて、今後本疾患の病因病態解明、診断と治療法の確立のためにさらなる研究の進展が必要と考えられたため、平成 24 年度から、旧 2 研究班を中心として、我が国の IgG4 関連疾患研究者全員が合流して本班が開始された。

今回の研究班では、まず (1) 各学会と連携して、各臓器の専門家による臓器別の分科会を設置し、それぞれの臓器における IgG4 関連疾患の実態調査や診断基準の策定作業を開始した。その結果、まず呼吸器疾患、眼科疾患について、個別の診断基準の提案がなされた。(2) また IgG4 関連疾患の病因病態はいまだに不明であることから、大規模遺伝子解析とオミックス解析を開始したが、中間解析で、複数の遺伝子多型と疾患の関連性が判明した。(3) IgG4 関連疾患では、ステロイド抵抗例が少なからず存在するため、まずステロイドによる標準的治療法の確立を目指して、前向き治療研究が開始された。今後、標準治療法を確立するとともに、再発率、再発の危険因子の同定なども行う。(4) IgG4 関連疾患と癌の関係を明らかにする臨床研究を開始したが、その結果、IgG4 関連疾患では癌の合併が多い可能性、特に肺癌、胃癌の合併が多いことが指摘された。

研究分担者

岡崎 和一：関西医科大学 内科学第三講座 神澤 輝実：東京都立駒込病院 内科
教授 内科部長

下瀬川 徹：東北大学大学院医学系研究科 川 茂幸：信州大学総合健康安全センター
消化器病態学 教授 教授

中村 誠司：九州大学歯学部歯科口腔外科
教授

木梨 達雄：関西医科大学附属生命科学
研究所 教授

三嶋 理晃：京都大学大学院医学研究科
呼吸器内科学講座 教授

坪内 博仁：鹿児島大学医学部 消化器疾患・
生活習慣病学分野 教授

松田 文彦：京都大学医学研究科附属ゲノム
医学センター 教授

能登原 憲司：倉敷中央病院 病理検査科
部長

日比 紀文：慶應義塾大学医学部消化器内科
教授

梅原 久範：金沢医科大学血液免疫内科学
教授

住田 孝之：筑波大学医学医療系内科(膠原
病・リウマチ・アレルギー) 教授

三森 経世：京都大学大学院医学研究科
免疫・膠原病内科学講座 教授

坪田 一男：慶應義塾大学医学部眼科 教授

吉野 正：岡山大学医歯薬学総合研究科
病理学 教授

友杉 直久：金沢医科大学総合医学研究所
先端医療研究部門 教授

赤水 尚史：和歌山県立医科大学 内科学
第一講座 教授

川野 充弘：金沢大学医学部附属病院
リウマチ・膠原病内科 講師

田中 良哉：産業医科大学医学部第一内科
教授

高橋 裕樹：札幌医科大学 内科学第一講座
准教授

A. 研究目的

「IgG4 関連疾患 (IgG4-related disease)」は、世界中で注目をあびている新しい疾患概念で、血清 IgG4 の高値と組織中の IgG4 陽性形質細胞浸潤を伴

う繊維化を特徴とする。本疾患は、その発見から診断基準の制定へと常に日本が世界をリードしてきた。平成 21-23 年度には、厚労省難治性疾患研究奨励分野の 2 つの IgG4 疾患研究班が連携し「IgG4 関連疾患の病名統一」「IgG4 関連疾患概念確立」「IgG4 関連疾患包括診断基準の制定」を実現してきた。また H23 年 10 月に開催された第 1 回 IgG4 関連疾患国際シンポジウムにおいても、本研究班の前身の 2 研究班が決定した疾患名が正式に採用されるとともに、本邦で確立された疾患概念の国際的な確認がなされた。こうした背景のもとに、今後本疾患の病因病態解明、診断と治療法の確立のためにさらなる研究の進展が必要と考えられたため、平成 24 年度から、わが国の IgG4 関連疾患研究者全員が合流して本班が開始された。IgG4 関連疾患の大きな特徴は、病変が全身の臓器に及ぶことであるが、その病因病態は未だに不明である。また治療については、一般的にステロイドが奏功するが、ステロイド抵抗例、再発例も少なからず存在する。このため本研究班では、(1) 各学会と連携して、各臓器の専門家による臓器別の 7 分科会を設置し、それぞれの臓器における IgG4 関連疾患の実態調査や診断基準の策定をおこなう。さらに (2) IgG4 関連疾患の病因病態はいまだに不明であることから、前向き症例登録と、収集検体を用いた遺伝子解析、蛋白解析をおこない、疾患関連遺伝子の同定をおこなう。さらに (3) IgG4 関連疾患では、ステロイド抵抗例が少なからず存在するために、上記の遺伝子解析、蛋白解析によって、治療効果、再発の予測方法を確立するとともに、ステロイド治療の標準化や新しい治療法の検討もおこなう。このように本研究では、IgG4 関連疾患について、各臓器別診断基準の

策定、未だ不明の病因病態の解明、さらに、治療の効果予測、再発予測の方法を確立し、より優れた治療法を開発することによって、わが国のみならず、世界中の本疾患患者の予後やQOLを改善することを目的とする。

B. 研究方法

- (1). 消化器、リウマチ膠原病、腎臓、呼吸器、血液、内分泌、目科、耳鼻科、口腔外科、さらに病理学、各領域の専門家による、臨床病態解析チーム（各臓器分科会）を組織して、各臓器障害の実態調査をおこなうとともに、臓器別診断基準の策定をおこなう。さらにすでに策定した、診断基準を再検討し、改訂作業をおこなう。また各臓器別、また包括的な重症度分類の策定にむけて検討をおこなう。また、国際的な診断基準やガイドラインの策定について、わが国の意見の調整、統一化を行う。
- (2). 病因病態解明のため、厚労省の遺伝子解析研究班（京都大学松田文彦班）と連携して、IgG4 関連疾患の遺伝子解析、オミックス解析を行う。
- (3). ステロイド抵抗例について、治療効果の規定因子、予測因子について、遺伝子解析も含めて、厚労省難治性膵疾患研究班（東北大学下瀬川班）とも連携して検討し、新しい治療法開発に向けての礎とする。
- (4). IgG4 関連疾患と発癌についての関連性について、班全体で大規模な調査を行う。

（倫理面への配慮）

1. 京都大学の当研究の事務局において、

IgG4 関連疾患の病因病態の解明、診断および治療法開発をめざし「IgG4 関連疾患における疾患関連遺伝子の解析」（平成 24 年 5 月 17 日、京都大学医の倫理委員会承認番号 G439）

「IgG4 関連疾患のステロイド投与における免疫応答に関する網羅的オミックス解析」（平成 24 年 11 月 30 日、京都大学医の倫理委員会承認番号 G528）の両プロトコールが、十分な倫理的配慮のもとにヘルシンキ宣言が言明する諸原則の範囲内で作成された。各施設の倫理委員会またはそれに準ずる組織によって、これらのプロトコールについて審査、承認を受けた後、順次研究を開始した。

2. これらのプロトコールおよび患者本人への同意文書には、患者へのインフォームドコンセントの取得方法、同意の撤回方法、得られた臨床サンプル、臨床情報の匿名化による個人情報保護システム、および予想される患者の利益と不利益などについて明記されている。これらのプロトコールにより、重大な有害事象が万一発生した場合は、京都大学医学部附属病院の「臨床研究における重篤な有害事象発生時の報告、対応マニュアル」に従って対応する。また、これらのプロトコールによる患者の心理的不利益に対しては、各施設において相談、情報提供の機会を提供する。
3. 各施設の担当医は患者本人に対し、同意文書および必要に応じてその他の資料にもとづき十分な説明をおこない、当研究の参加の同意を本人から文書で取得する。
4. 「IgG4 関連疾患における疾患遺伝子の解析」は現在 38 施設で倫理委員会の承認を得ている。「IgG4 関連

疾患のステロイド投与における免疫応答における網羅的オミックス解析」は当施設（京都大学医学部附属病院）において承認を得た後、各施設において申請、承認を得て研究を開始した。

C. 研究結果

- (1). 予定通り、各臓器ごとに専門学会と連携して7分科会（ミクリッツ、胆膵領域、眼疾患、腎臓病、呼吸器領域、内分泌神経領域、およびリンパ腫分科会）をもうけて、各臓器別の実態調査をおこなった。また臓器個別の診断基準の策定作業を開始した。その中で、特に呼吸器分科会、眼疾患分科会では、それぞれ IgG4 関連疾患の呼吸器疾患、眼疾患について個別の診断基準策定を行い、試案を平成 25 年 2 月の班会議において提案した。
- (2). IgG4 関連疾患の病因病態解明に向けて、特にミクリッツ病、自己免疫性膵炎症例を集積し、GWAS 遺伝子解析を開始した。現時点で、ミクリッツ病 150 症例、自己免疫性膵炎 209 例が集積されており、現時点の解析にて PITX2, TRPS1, LOC728724 の 3 つの遺伝子の遺伝子多型が有意に関連する成績がえられている。一方、オミックス解析については、自己免疫性膵炎 50 症例を目標に検体収集を開始した。なお遺伝子、オミックス研究ともに、対照群として、京都大学が保有している長浜コホートの症例を用いている。
- (3). IgG4 関連疾患（IgG4 関連多臓器リンパ増殖症）のステロイド治療の標準化を目的として、約 60 例を対象に、初期ステロイド量 0.6mg/kg/day より投与開始し、2 W ごとに 10% ずつ漸減し、10mg/day を維持量として最低 3 ヶ月維持し、その後減量する、というプロトコールで、前向き臨床試験を実施する。一方、下瀬川班と共同で、自己免疫性膵炎のステロイド治療の標準化に向けて、初期ステロイド量 0.6 mg/kg 体重、投与開始時 12 週までに 5~7.5 mg/日の維持量を目指す前向き治療研究をおこなっている。この際、ステロイド維持治療群と中断群にわけて、再発についてのエビデンス構築をめざしている。同時に、先の GWAS 遺伝子研究、オミックス研究とをあわせることによって、再発にかかわる遺伝子多型、及び発現蛋白を同定して、再発の予知、予後予測が可能な、遺伝子、蛋白の同定を開始した。これらの結果によって推奨治療プロトコール確立をめざす。
- (4). IgG4 関連疾患では、癌の合併が多いことが指摘されている。そこで IgG4 関連疾患患者について、IgG4 関連疾患診断時、その後に癌の合併がみられたかどうか、さらに癌の種類、癌治療後の IgG4 関連疾患の経過、がん組織の IgG4 陽性細胞の浸潤程度、などについて調査を開始した。個別研究においては、IgG4 関連疾患が paraneoplastic syndrome である可能性も指摘された。
- (5). オールジャパン体制で、「各臓器の診断基準」（自己免疫性膵炎；膵臓 27:17-25:2012）（硬化性胆管炎；J Hepatobiliary Pancreat Sci 19:536-542:2012, 胆道 26:59-63:2012）、「IgG4 関連疾患の病名統

一」(Mod Rheumatol 22:1-14:2012)、さらに「IgG4 関連疾患包括診断基準」(Mod Rheumatol 22:21-30:2012、日本内科学会雑誌 101:795-804:2012、IgG4 関連疾患アトラス ; IgG4 関連疾患包括診断基準—日本発の診断基準—、2012、Int J Rheumatol 3570-3571:2012)を世界に先駆けて公表した。この成果は国際的にも反映され、本研究班ならびに 2010-2011 の前の 2 研究班が提唱した「IgG4 関連疾患 (IgG4-related disease)」が正式に採用されるとともに、本邦で確立された疾患概念が国際的に広く受け入れられた (Arthritis Rheum 64:3061-3067:2012)。さらにそれを受けて、各臓器の病態名称の提案と病理診断の基準 (Mod Pathol 25:1181-1192:2012) についての国際合同提案が発表された。

D. 考察

(1). まず予定通り、消化器、リウマチ膠原病、腎臓、呼吸器、血液、内分泌、眼科、耳鼻科、口腔外科、病理の専門家による分科会を設立したが、今年度は、従来すでに完成している、自己免疫性膵炎、硬化性胆管炎、さらにミクリッツ病の臓器別診断基準に加えて、呼吸器疾患、眼科疾患について、個別の診断基準の策定が行われ、試案が提示された。今後この 2 つの診断基準について、さらに検討を進める。また厚労省の医療費助成の拡大にむけて、その参考とすべく、包括重症度分類の策定が可能かどうか、検討を開始した。ただし、IgG4 関連疾患は障害が多臓器に及ぶこと、臓器別の症状が非常に

異なることから、包括的な重症度分類の策定は慎重に行う必要があることが確認された。

- (2). ミクリッツ病、自己免疫性膵炎を中心に検体を収集し、遺伝子解析を開始した。その結果、PITX2, TRPS1, LOC728724 の遺伝子多型が有意の関連性を示していた。今後、ミクリッツ病と自己免疫性膵炎に共通した遺伝子、逆に一方のみに相関する遺伝子多型について、検討を行う。さらに、ステロイド治療の反応性を規定する遺伝子の同定を行う。
- (3). 治療法については、現在ステロイドの漸減治療が広く行われており、その成績はかなり良好である。しかしながら治療を中断した場合、半数が再発するとの成績もある。したがって今回中断することによって、どの程度再発がみられるのか、さらにそれを規定する因子は何か、についてデータが得られるものと期待される。
- (4). IgG4 関連疾患と発癌の関連性について検討を開始した。その結果、癌については、IgG4 関連疾患の診断確定の 1 年目に発見される例が多い傾向が見られた。また部位については、膵癌は一定存在するものの、必ずしも多いわけではなかった。むしろ胃癌、肺癌が多い傾向にあった。胃癌が多いことは、我が国で *H.pylori* 関連率が高いことと関連性があるかもしれない。今後症例を増やして検討を行う。

E. 結論

- (1). IgG4 関連眼科疾患、呼吸器疾患について、臓器別診断基準の提案がなされた。

- (2). IgG4 関連疾患のうち、特にミクリツ病、自己免疫性膵炎について、GWAS 解析を開始し、中間解析にて PITX2, TRPS1, LOC728724 遺伝子などについて、有意の相関性が観察されている。
- (3). 治療法の確立をめざして、ステロイドの標準投与方法の確立、さらに中断による再発率、またその危険因子の同定、の検討をおこなった。
- (4). IgG4 関連疾患と癌の関連性について検討がなされた。その結果、IgG4 関連疾患では癌の発症率が高い可能性、特に肺癌、胃癌の合併が多いことが示された。

F. 健康危険情報

該当なし。

G. 研究発表

[論文発表]

1. Watanabe T, Tsuji Y, Takahashi N, Yoshida T, Tamaoki M, Kikuchi O, Watanabe Y, Kodama Y, Isoda H, Yamamoto H, Chiba T: Relationship between pancreatic perfusion parameters and clinical complications of severe acute pancreatitis. *Pancreas* 42:180-182:2013.
2. Watanabe T, Yamashita K, Sakurai T, Kudo T, Shiokawa M, Uza N, Kodama Y, Uchida K, Okazaki K, Chiba T: Toll-like receptor activation in basophils contributes to the development of IgG4-related disease. *J Gastroenterol* 48: 247-253:2013.
3. Umehara H, Okazaki K, Masaki Y, Kawano M, Yamamoto M, Saeki T, Matsui S, Yoshino T, Nakamura S, Kawa S, Hamano H, Kamisawa T, Shimosegawa T, Shimatsu A, Nakamura S, Ito T, Notohara K, Sumida T, Tanaka S, Mimori T, Chiba T, Mishima M, Hibi T, Tsubouchi H, Inui K, Ohara H: Comprehensive diagnostic criteria for IgG4-related disease (IgG4-RD), 2011. *Mod Rheumatol* 22:21-30:2012.
4. Umehara H, K. Okazaki, Y. Masaki, M. Kawano M, Yamamoto, T. Saeki, S. Matsui, T. Sumida T, Mimori, Y. Tanaka, K. Tsubota, T. Yoshino, S. Kawa, R. Suzuki, T. Takegami, N. Tomosugi N, Kurose, Y. Ishigaki, A. Azumi, M. Kojima, S. Nakamura, D. Inoue "A Novel Clinical Entity, IgG4-Related Disease (IgG4RD) - General Concept and Details-." *Mod Rheum* 22: 1-14:2012
5. Tsuji Y, Watanabe T, Kudo M, Arai H, Strober W, Chiba T: Sensing of commensal organisms by the intracellular sensor NOD1 mediates experimental pancreatitis. *Immunity* 37:326-338:2012.
6. Nishiura H, Kido M, Aoki N, Iwamoto S, Maruoka R, Ikeda A, Chiba T, Ziegler SF, Watanabe N: Increased susceptibility to autoimmune gastritis in thymic stromal lymphopoietin receptor-deficient mice. *J Immunol* 188:190-197:2012.
7. Koyasu S, Isoda H, Tsuji Y, Yamamoto H, Matsueda K, Watanabe Y, Chiba T, Togashi K: Hepatic arterial perfusion increases in the early stage of severe acute pancreatitis patients: Evaluation by perfusion computed tomography. *Eur J Radiol* 81:43-46:2012.
8. Iwamoto S, Kido M, Aoki N, Nishiura H, Maruoka R, Ikeda A, Okazaki T, Chiba T, Watanabe N: IFN- γ is reciprocally involved in the concurrent development of organ-specific autoimmunity in the liver and stomach. *Autoimmunity* 45:186-198:2012.
9. Watanabe T, Yamashita K, Fujikawa S, Sakurai T, Kudo M, Shiokawa M, Kodama Y, Uchida K, Okazaki K, Chiba T: Involvement of activation of toll-like receptors and nucleotide-binding oligomerization domain-like receptors in enhanced IgG4 responses in autoimmune pancreatitis. *Arthritis Rheum* 64:914-924: 2012.
10. Fukui Y, Uchida K, Sumimoto K, Kusuda T, Miyoshi H, Koyabu M, Ikeura T, Sakaguchi Y, Shimatani M, Fukui T, Matsushita M, Takaoka M, Nishio A, Shikata N, Sakaida N, Uemura Y, Satoi S, Kwon AH, Okazaki K: The similarity of Type 1 autoimmune pancreatitis to pancreatic ductal adenocarcinoma with significant IgG4-positive plasma cell infiltration. *J Gastroenterol*. 2012 Oct 5. [Epub ahead of print]

11. Deshpande V, Zen Y, Chan JK, Yi EE, Sato Y, Yoshino T, Klöppel G, Heathcote JG, Khosroshahi A, Ferry JA, Aalberse RC, Bloch DB, Brugge WR, Bateman AC, Carruthers MN, Chari ST, Cheuk W, Cornell LD, Fernandez-Del Castillo C, Forcione DG, Hamilos DL, Kamisawa T, Kasashima S, Kawa S, Kawano M, Lauwers GY, Masaki Y, Nakanuma Y, Notohara K, Okazaki K, Ryu JK, Saeki T, Sahani DV, Smyrk TC, Stone JR, Takahira M, Webster GJ, Yamamoto M, Zamboni G, Umehara H, Stone JH. Consensus statement on the pathology of IgG4-related disease. *Mod Pathol.* 2012;25(9):1181-92
12. Ando Y, Yang GX, Tsuda M, Kawata K, Zhang W, Nakajima T, Tsuneyama K, Leung P, Lian ZX, Okazaki K, Ridgway WM, Norman GL, Ansari AA, He XS, Coppel RL, Eric Gershwin M: The immunobiology of colitis and cholangitis in IL-23p19 and IL-17A deleted dnTGFβRII mice. *Hepatology.* 2012 Apr 24. doi: 10.1002/hep.25803. [Epub ahead of print]
13. Uchida K, Kusuda T, Koyabu M, Miyoshi H, Fukata N, Sumimoto K, Fukui Y, Sakaguchi Y, Ikeura T, Shimatani M, Fukui T, Matsushita M, Takaoka M, Nishio A, Okazaki K: Regulatory T cells in type 1 autoimmune pancreatitis. *Int J Rheumatol.* 2012;2012:795026
14. Ohara H, Okazaki K, Tsubouchi H, Inui K, Kawa S, Kamisawa T, Tazuma S, Uchida K, Hirano K, Yoshida H, Nishino T, Ko SB, Mizuno N, Hamano H, Kanno A, Notohara K, Hasebe O, Nakazawa T, Nakanuma Y, Takikawa H: Clinical diagnostic criteria of IgG4-related sclerosing cholangitis 2012. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2012 Sep;19(5):536-42.
15. Yamashina M, Nishio A, Nakayama S, Okazaki T, Uchida K, Fukui T, Okazaki K: Comparative Study on Experimental Autoimmune Pancreatitis and Its Extrapancreatic Involvement in Mice. *Pancreas.* 2012;41:1255-62.
16. Uchida K, Masamune A, Shimosegawa T, Okazaki K: Prevalence of IgG4-Related Disease in Japan Based on Nationwide Survey in 2009. *Int J Rheumatol.* 2012;358371.
17. 下瀬川 徹: 自己免疫性膵炎の疾患概念・診断における最近の知見-亜型分類(1型・2型)と国際コンセンサス診断基準 最新医学社 67(8):66-72:2012.
18. Kamisawa T, Shimosegawa T. Pancreas: Histological diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 9:8-10:2012.
19. 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* 40:809-14: 2012.
20. Hart PA, Kamisawa T, Brugge WR, Culver EL, Czako L, Frulloni L, Go VLG, Gress TM, Kim MH, Kawa S, Lee KT, Lerch MM, Liao WH, Löhr M, Okazaki K, Ryu JK, Schleinitz N, Shimizu K, Shimosegawa T, Soetikno R, Webster G, Yadav D, Zen Y, Chari ST: Long-term outcomes of autoimmune pancreatitis: multicentre international analysis. *Gut*, in press.
21. Itoi T, Kamisawa T, Igarashi Y, Kawakami H, Yasuda I, Itokawa F, Kishimoto Y, Kuwatani M, Doi S, Hara S, Moriyasu F, Baron TH: The role of peroral video cholangioscopy in patients with IgG4-related sclerosing cholangitis. *J Gastroenterol* 2012 Sep 6. [Epub ahead of print]
22. Stone JH, Khosroshahi A, Deshpande V, Chan JK, Heathcote JG, Aalberse R, Azumi A, Bloch DB, Brugge WR, Carruthers MN, Cheuk W, Cornell L, Castillo CF, Ferry JA, Forcione D, Klöppel G, Hamilos DL, Kamisawa T, Kasashima S, Kawa S, Kawano M, Masaki Y, Notohara K, Okazaki K, Ryu JK, Saeki T, Sahani D, Sato Y, Smyrk T, Stone JR, Takahira M, Umehara H, Webster G, Yamamoto M, Yi E, Yoshino T, Zamboni G, Zen Y, Chari S: Recommendations for the nomenclature of IgG4-related disease and its individual organ system manifestations. *Arthritis Rheum* 64:3061-3067, 2012.
23. Kawa S, Ito T, Watanabe T, Maruyama M, Hamano H, Maruyama M, Muraki T, Arakura N. The Utility of Serum IgG4

- Concentrations as a Biomarker. *International Journal of Rheumatology*. 2012 198314. Epub 2012 Mar 25.
24. Sugiyama Y, Fujinaga Y, Kadoya M, Ueda K, Kurozumi M, Hamano H, Kawa S. Characteristic magnetic resonance features of focal autoimmune pancreatitis useful for differentiation from pancreatic cancer. *Jpn J Radiol*. 2012;30(4):296-309
 25. Zen Y, Bogdanos DP, Kawa S. Type 1 autoimmune pancreatitis. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2011 Dec 7;6:82.
 26. Maruyama M, Arakura N, Ozaki Y, Watanabe T, Ito T, Yoneda S, Maruyama M, Muraki T, Hamano H, Matsumoto A, Kawa S. Risk factors for pancreatic stone formation in autoimmune pancreatitis over a long-term course. *J Gastroenterol*. 2012;47(5):553-60
 27. Watanabe T, Maruyama M, Ito T, Fujinaga Y, Ozaki Y, Maruyama M, Kodama R, Muraki T, Hamano H, Arakura N, Kadoya M, Suzuki S, Komatsu M, Shimojo H, Notohara K, Uchida M, Kawa S. Clinical Features of a New Disease Concept, IgG4-related Thyroiditis. *Scand J Rheumatol* 2012 (in press)
 28. Moriyama M, Tanaka A, Maehara T, Ohyama Y, Shimizu M, Nakashima H, Hayashida J-N, Shinozaki S, Kubo Y, Furukawa S, Kikuta T, Nakamura S: Clinical characteristics of Mikulicz's disease as an IgG4-related disease. *Clin Oral Invest.*, in press, 2012.
 29. 森山雅文、中村誠司 「IgG4 関連疾患アトラス」、川 茂幸、川野充弘 編：ミクリツ病における唾液腺病変 68-74 頁、前田書店、2012
 30. Moriyama M, Hayashida JN, Toyoshima T, Ohyama Y, Shinozaki S, Tanaka A, Maehara T, Nakamura S: Cytokine/chemokine profiles contribute to understanding the pathogenesis and diagnosis of primary Sjögren's syndrome. *Clin Exp Immunol* 169(1):17-26:2012.
 31. Maehara T, Moriyama M, Nakashima H, Miyake K, Hayashida JN, Tanaka A, Shinozaki S, Kubo Y, Nakamura S: Interleukin-21 contributes to germinal centre formation and immunoglobulin G4 production in Mikulicz's disease. *Ann Rheum Dis* 71:2011-2020:2012.
 32. Tanaka A, Moriyama M, Nakashima H, Miyake K, Hayashida JN, Maehara T, Shinozaki S, Kubo Y, Nakamura S: Th2 and regulatory immune reactions contribute to IgG4 production and the initiation of Mikulicz disease. *Arthritis Rheum* 64:254-63:2012.
 33. Tsuboi H, Matsuo N, Iizuka M, Tsuzuki S, Kondo Y, Tanaka A, Moriyama M, Matsumoto I, Nakamura S Sumida T: Analysis of IgG4 class switch-related molecules in IgG4-related disease. *Arthritis Res Ther*. 14(4):R171:2012.
 34. Ueda Y., Katagiri K., Tomiyama T., Yasuda K., Habiro K., Katakai T., Ikehara S., Matsumoto M, Kinashi T. Mst1 regulates integrin-dependent thymocyte trafficking and antigen-recognition in the thymus. *Nat Commun*. 3:1098:2012. doi: 10.1038/ncomms2105.
 35. 木梨達雄 インテグリン制御によるリンパ球動態、感染 炎症 免疫、Vol. 42:20-31:2012.
 36. Kinashi T. Overview of integrin signaling in the immune system. *Methods Mol. Biol*. 757:261-78: 2012.
 37. Katagiri K. and Kinashi T., Rap1 and integrin inside-out signaling, *Methods Mol. Biol*. 757:279-296 :2012
 38. Terao, C., Ohmura, K., Kawaguchi, Y., Nishimoto, T., Kawasaki, A., Takehara, K., Furukawa, H., Kochi, Y., Ota, Y., Ikari, K., Sato, S., Tohma, S., Yamada, R., Yamamoto, K., Kubo, M., Yamanaka, H., Kuwana, M., Tsuchiya, N., Matsuda F. and Mimori T. (2012) *PLD4* as a novel susceptibility gene for systemic sclerosis in a Japanese population. *Arthritis & Rheumatism* in the press.
 39. Terao, C., Ohmura, K., Ikari, K., Kochi, Y., Maruya, E., Katayama, M., Yurugi, K., Shimada, K., Murasawa, A., Honjo, S., Takasugi, K., Matsuo, K., Tajima, K., Suzuki, A., Yamamoto, K., Momohara, S., Yamanaka, H., Yamada, R., Saji, H., Matsuda F. and Mimori T. (2012) ACPA-negative RA consists of two genetically distinct subsets based on RF positivity in Japanese. *PLoS One* 7, e40067.
 40. Kawaguchi, T., Sumida, Y., Umemura, A., Matsuo, M, Takahashi, M, Takamura, T., Yasui, M., Saibara, T., Hashimoto, E., Kawanaka, M., Watanabe, S., Kawata, S., Imai, Y., Kokubo, M., Shima, T., Park, H., Tanaka, H., Tajima, K., Yamada, R.,

- Matsuda F. and Okanoue, T. for Japan Study Group of Nonalcoholic Fatty Liver Disease (JSG-NAFLD) (2012) Genetic Polymorphisms of the Human PNPLA3 Gene are Strongly Associated with Severity of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Japanese. *PLoS One* 7, e38322.
41. Okada, Y., Terao, C., Ikari, K., Kochi, Y., Ohmura, K., Suzuki, A., Kawaguchi, T., Stahl, E. A., Kurreeman, F. A., Nishida, N., Ohmiya, H., Myouzen, K., Takahashi, M., Sawada, T., Nishioka, Y., Yukioka, M., Matsubara, T., Wakitani, S., Teshima, R., Tohma, S., Takasugi, K., Shimada, K., Murasawa, A., Honjo, S., Matsuo, K., Tanaka, H., Tajima, K., Suzuki, T., Iwamoto, T., Kawamura, Y., Tanii, H., Okazaki, Y., Sasaki, T., Gregersen, P. K., Padyukov, L., Worthington, J., Siminovitch, K. A., Lathrop, M., Taniguchi, A., Takahashi, A., Tokunaga, K., Kubo, M., Nakamura, Y., Kamatani, N., Mimori T., Plenge, R. M., Yamanaka, H., Momohara, S., Yamada, R., Matsuda F. and Yamamoto, K. (2012) Meta-analysis identifies nine new loci associated with rheumatoid arthritis in the Japanese population. *Nat. Genet.* 44, 511-517.
 42. Kato, L., Beguma, N. A., Burroughs, M., Doi, T., Kawai, J., Daub, C. O., Kawaguchi, T., Matsuda F., Hayashizaki, Y. and Honjo, T. (2012) Nonimmunoglobulin target loci of activation-induced cytidine deaminase (AID) share unique features with immunoglobulin genes. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 109, 2479-2484.
 43. Okada, Y., Shimane, K., Kochi, Y., Tahira, T., Suzuki, A., Higasa, K., Takahashi, A., Horita, T., Atsumi, T., Ishii, T., Okamoto, A., Fujio, K., Hirakata, M., Amano, H., Kondo, Y., Ito, S., Takada, K., Mimori, A., Saito, K., Kamachi, M., Kawaguchi, Y., Ikari, K., Mohammed, O. W., Matsuda, K., Terao, C., Ohmura, K., Myouzen, K., Hosono, N., Tsunoda, T., Nishimoto, N., Mimori T., Matsuda F., Tanaka Y., Sumida T., Yamanaka, H., Takasaki, Y., Koike, T., Horiuchi, T., Hayashi, K., Kubo, M., Kamatani, N., Yamada, R., Nakamura, Y. and Yamamoto, K. (2012) A Genome-Wide Association Study Identified AFF1 as a Susceptibility Locus for Systemic Lupus Erythematosus in Japanese. *PLoS Genet.* 8, e1002455.
 44. Terao, C., Ikari, K., Ohmura, K., Suzuki, T., Iwamoto, T., Takasugi, K., Saji, H., Taniguchi, A., Momohara, S., Yamanaka, H., Matsuda F. and Mimori T. (2012) Quantitative effect of HLA-DRB1 alleles to ACPA levels in Japanese rheumatoid arthritis: no strong genetic impact of shared epitope to ACPA levels after stratification of HLA-DRB1*09:01. *Ann. Rheum. Dis.* 71, 1095-1098.
 45. Kanno A, Ishida K, Hamada S, Fujishima F, Unno J, Kume K, Kikuta K, Hirota M, Masamune A, Satoh K, Notohara K., Shimosegawa T.: Diagnosis of autoimmune pancreatitis by EUS-FNA by using a 22-gauge needle based on the International Consensus Diagnostic Criteria. *Gastrointest Endosc* 76:594-602: 2012.
 46. 岡崎 和一, 川 茂幸, 神澤 輝実, 下瀬 川 徹, 中村 誠司, 島津 章, 伊藤 鉄英, 浜野 英明, 能登原 憲司, 内田 一茂, 梅原 久範, 正木 康史, 川野 充弘, 佐伯 敬子, 松井 祥子, 山本 元久, 吉野 正, 中村 栄男, 小島 勝, 厚生労働省難治性疾患克服研究事業奨励研究分野 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班: IgG4 関連疾患包括診断基準 2011. *日本内科学会雑誌* 101:795-804: 2012.
 47. 岡崎 和一, 川 茂幸, 乾 和郎, 神澤 輝実, 田妻 進, 内田 一茂, 平野 賢二, 吉田 仁, 西野 隆義, 洪 繁, 水野 伸匡, 濱野 英明, 菅野 敦, 能登原 憲司, 長谷部 修, 中沢 貴宏, 中沼 安二, 滝川 一, 坪内 博仁, 大原 弘隆, 厚生労働省 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班: IgG4 関連硬化性胆管炎臨床診断基準 2012. *胆道* 26:59-63:2012.
 48. 岡崎 和一, 下瀬 川 徹, 伊藤 鉄英, 乾 和郎, 内田 一茂, 大原 弘隆, 神澤 輝実, 川 茂幸, 清水 京子, 多田 稔, 西野 博一, 西森 功, 廣岡 芳樹, 水野 伸匡, 山口 武人, 杉山 政則, 山口 幸二, 能登原 憲司, 諸星 利男, 入澤 篤志, 大原 弘隆, 洪 繁, 菅野 敦, 須田 耕一, 西野 隆義, 平野 賢二, 吉田 仁, 浜野 英明, 日本膵臓学会・厚生労働省難治性膵疾患に関する調査研究班: 報

- 告 自己免疫性膵炎臨床診断基準
2011. 膵臓 27:17-25:2012.
49. Saeki K, Kanai T, Nakano M, Nakamura Y, Miyata N, Sujino T, Yamagishi Y, Ebinuma H, Takaishi H, Ono Y, Takeda K, Hozawa S, Yoshimura A, Hibi T: CCL2-Induced Migration and SOCS3-Mediated Activation of Macrophages Are Involved in Cerulein-Induced Pancreatitis in Mice. *Gastroenterology* 142:1010-1020.2012
 50. Miyata N, Azuma T, Hozawa S, Higuchi H, Yokoyama A Ba, Kabashima A Ms, Igarashi T Ms, Saeki K, Hibi T: Transforming Growth Factor β and Ras/MEK/ERK Signaling Regulate the Expression Level of a Novel Tumor Suppressor Lefty. *Pancreas*. 41:745-752 2012
 51. Umehara H. "A new clinical entity: IgG4-related disease (IgG4-RD) discovered in the 21st century." *Intern Med* 51(8): 821-822. 2012.
 52. Ito K, Yamada K, Mizushima I, Aizu M, Fujii H, Mizutomi K, Matsumura M, Hayashi K, Yamagishi M, Umehara H, Yamaguchi Y, Nagata M, and Kawano M. Henoch-Schonlein purpura nephritis in a patient with IgG4-related disease: A possible association. *Clin Nephrol* 79: 264-252, 2012.
 53. Okazaki K. and H. Umehara "Are Classification Criteria for IgG4-RD Now Possible? The Concept of IgG4-Related Disease and Proposal of Comprehensive Diagnostic Criteria in Japan." *Int J Rheumatol* 2012: 357071. 2012.
 54. Mizushima, I., K. Yamada, H. Fujii, D. Inoue, H. Umehara, M. Yamagishi, Y. Yamaguchi, M. Nagata, M. Matsumura and M. Kawano "Clinical and histological changes associated with corticosteroid therapy in IgG4-related tubulointerstitial nephritis." *Mod Rheumatol* 22: 859-870, 2012.
 55. Masaki, Y., N. Kurose, M. Yamamoto, H. Takahashi, T. Saeki, A. Azumi, S. Nakada, S. Matsui, T. Origuchi, S. Nishiyama, K. Yamada, M. Kawano, A. Hirabayashi, K. Fujikawa, T. Sugiura, M. Horikoshi, N. Umeda, H. Minato, T. Nakamura, H. Iwao, A. Nakajima, M. Miki, T. Sakai, T. Sawaki, T. Kawanami, Y. Fujita, M. Tanaka, T. Fukushima, K. Eguchi, S. Sugai and H. Umehara "Cutoff Values of Serum IgG4 and Histopathological IgG4+ Plasma Cells for Diagnosis of Patients with IgG4-Related Disease." *Int. J. Rheumatol.* doi:10.1155/2012/580814.2012
 56. Sumida T, Tsuboi H, Iizuka M, Asashima H, Matsumoto I.: Anti-M3 muscarinic acetylcholine receptor antibodies in patients with Sjögren's syndrome. *Mod. Rheumatol.*(in press), 2012
 57. Kiyama K, Kawabata D, Hosono Y, Kitagori K, Yukawa N, Yoshifuji H, Ohmura K, Fujii T, Mimori T: Serum BAFF and APRIL levels in patients with IgG4-related disease and their clinical significance. *Arthritis Res Ther*. 14(2):R86, 2012.
 58. Yaguchi S, Ogawa Y, Kamoi M, Uchino M, Tatematsu Y, Ban Y, Ohba E, Okamoto S, Goto E, Tsubota K. Surgical management of lacrimal punctal cauterization in chronic GVHD-related dry eye with recurrent punctal plug extrusion. *Bone Marrow Transplant*. 2012 Nov;47(11):1465-9.
 59. Tsubota K, Kawashima M, Inaba T, Dogru M, Matsumoto Y, Ishida R, Kaido M, Kojima T, Uchino M, Uchino Y, Ogawa Y, Nakamura S, Higuchi A, Shinmura K, Watanabe M, Kawakita T. The antiaging approach for the treatment of dry eye. *Cornea*. 2012 Nov;31 Suppl 1:S3-8.
 60. Yaguchi S, Ogawa Y, Shimmura S, Hatou S, Nakamura S, Inaba T, Imada T, Ozawa Y, Kawakami Y, Ishida S, Tsubota K. Presence and Physiologic Function of the Renin-Angiotensin System in Mouse Lacrimal Gland. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012 Aug; 53(9): 5416-5425.
 61. Sato Y, Takeuchi M, Takata K, Ohno K, Iwaki N, Orita Y, Goto N, Hida A, Iwamoto T, Asano N, Ito T, Hanakawa H, Yanai H, Yoshino T. Clinicopathologic analysis of IgG4-related skin disease. *Mod Pathol*. 2012 Nov 23. doi: 10.1038/modpathol.2012.196.
 62. Takeuchi M, Sato Y, Takata K, Kobayashi K, Iwaki N, Orita Y, Yoshino T. Cutaneous multicentric Castleman's disease mimicking IgG4-related disease. *Pathol Res Pract*. 2012 Oct 25. pii: S0344-0338(12)00269-5. doi: 10.1016/j.prp.2012.09.006.

63. Ohno K, Sato Y, Ohshima K, Takata K, Ando M, Al-kader A L, Iwaki N, Takeuchi M, Orita Y, Yoshino T. IgG4-related disease involving the sclera. *Mod Rheumatol*. 2012 DOI 10.1007/s10165-012-0758-y [Epub ahead of print]
64. Sato Y, Yoshino T. IgG4-related lymphadenopathy. *Int J Rheumatol*. 2012;2012:572539. Epub 2012 Jun 10.
65. Sato Y, Inoue D, Asano N, Takata K, Asaoku H, Maeda Y, Morito T, Okumura H, Ishizawa S, Matsui S, Miyazono T, Takeuchi T, Kuroda N, Orita Y, Takagawa K, Kojima M, Yoshino T. Association between IgG4-related disease and progressively transformed germinal centers of lymph node. *Mod Pathol*. 2012; 25(7): 956-967.
66. Sato Y, Ohshima K, Takata K, Huang X, Cui W, Ohno K, Yoshino T. Ocular adnexal IgG4-producing mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma mimicking IgG4-related disease. *J Clin Exp Hematopathol*. 2012; 52(1): 51-55.
67. Akamizu T, Satoh T, Isozaki O, Suzuki A, Wakino S, Iburi T, Tsuboi K, Monden T, Kouki T, Otani H, Teramukai S, Uehara R, Nakamura Y, Nagai M, Mori M; Japan Thyroid Association: Diagnostic criteria, clinical features, and incidence of thyroid storm based on nationwide surveys. *Thyroid* 22(7): 661-79, 2012
68. Yamada K, Hamaguchi Y, Saeki T, Yagi K, Ito N, Kakuchi Y, Yamagishi M, Takehara K, Nakanuma Y, Kawano M. Investigations of IgG4-related disease involving the skin. *Mod Rheumatol*. 2012 Nov 1. [Epub ahead of print]
69. Kawano M, Mizushima I, Yamaguchi Y, Imai N, Nakashima H, Nishi S, et al. Immunohistochemical Characteristics of IgG4-Related Tubulointerstitial Nephritis: Detailed Analysis of 20 Japanese Cases. *Int J Rheumatol*.2012:609795.
70. Yoshita K, Kawano M, Mizushima I, Hara S, Ito Y, Imai N, et al. Light-microscopic characteristics of IgG4-related tubulointerstitial nephritis: distinction from non-IgG4-related tubulointerstitial nephritis. *Nephrol Dial Transplant*. 27(7):2755-61:2012.
71. Mizushima I, Yamada K, Fujii H, Inoue D, Umehara H, Yamagishi M, Yamaguchi Y, Nagata M, Matsumura M, Kawano M. Clinical and histological changes associated with corticosteroid therapy in IgG4-related tubulointerstitial nephritis. *Mod Rheumatol*. 22(6):859-70:2012.
72. Takahira M, Ozawa Y, Kawano M, Zen Y, Hamaoka S, Yamada K, et al. Clinical Aspects of IgG4-Related Orbital Inflammation in a Case Series of Ocular Adnexal Lymphoproliferative Disorders. *Int J Rheumatol*.2012:635473.
73. Iwata S, Saito K, Hirata S, Tanaka Y. Phenotypic changes of lymphocyte in a patient with IgG4-related disease after corticosteroid therapy. *Ann Rheum Dis* 2012(in press)
74. Iwata S, Yamaoka K, Niuro H, Nakano K, Wang S-P, Akashi K, Tanaka Y. Amplification of toll-like receptor-mediated signaling through Syk in human B cell activation. *J Allergy Clin Immunol* (2012) 129, 1594-1601
75. Himi T, Takano K, Yamamoto M, Naishiro Y, Takahashi H: A novel concept of Mikulicz's disease as IgG4-related disease. *Auris Nasus Larynx* 39: 9-17: 2012.
76. Yamamoto M, Tabeya T, Naishiro Y, Yajima H, Ishigami K, Shimizu Y, Obara M, Suzuki C, Yamashita K, Yamamoto H, Hayashi T, Sasaki S, Sugaya T, Ishida T, Takano K, Himi T, Suzuki Y, Nishimoto N, Honda S, Takahashi H, Imai K, Shinomura Y: Value of serum IgG4 in the diagnosis of IgG4-related disease and in differentiation from rheumatic diseases and other diseases. *Mod Rheumatol* 22: 419-425: 2012.
77. Yamamoto M, Takahashi H, Tabeya T, Suzuki C, Naishiro Y, Ishigami K, Yajima H, Shimizu Y, Obara M, Yamamoto H, Himi T, Imai K, Shinomura Y: Risk of malignancies in IgG4-related disease. *Mod Rheumatol* 22: 414-418: 2012.
78. Takahashi H, Yamamoto M, Tabeya T, Suzuki C, Naishiro Y, Shinomura Y, Imai K: The immunobiology and clinical characteristics of IgG4 related diseases. *J Autoimmun* 39: 93-96: 2012.
79. Yamamoto M, Takahashi H, Ishigami K, Yajima H, Shimizu Y, Tabeya T, Matsui M, Suzuki C, Naishiro Y, Imai K, Shinomura Y: Relapse patterns in IgG4-related disease. *Ann Rheum Dis* 71: