

アが低い傾向が見られたが、有意差は認めなかった。

D. 考察

IgG4 関連疾患の病因については未だよく知られていない。病因の解明において、動物モデルを用いた検討が重要と考えられる。これまで、自己免疫性膵炎を中心にいくつかのモデル動物が報告されている。しかしながら、Th2 有意の免疫反応を有する IgG4 関連疾患のモデル動物の報告はされていなかった。今回、我々は自然発症で Th2 有意の免疫反応を有し、IgG1、IgE の上昇、ポリクローナルな B 細胞の活性化を認める Lat Y136F knock-in マウスに着目し、本マウスが IgG4 関連疾患の新規モデル動物となりえるか検討した。その結果、腎臓、膵臓、唾液腺において少なくとも 6 週齢より炎症および線維化を認め、さらに浸潤細胞の主体は、IgG1 陽性細胞であることを確認した。さらに、ステロイド投与により病変形成の抑制を認めた。これらの結果より我々は Lat Y136F knock-in マウスは新規のヒト IgG4 関連疾患モデル動物であると結論づけた。

次に、このマウスを用いて IgG4 関連疾患における APRIL の意義について検討した。我々は、IgG4 関連腎臓病患者の腎臓組織において APRIL 産生細胞および可溶性 APRIL の発現亢進を確認した。さらにステロイド治療後に APRIL 産生細胞および可溶性 APRIL の発現低下を認めた（以上、未発表データ）。これらより、APRIL が IgG4 関連疾患の形質細胞浸潤に何らかの役割を果たしていると考えられた。そこで、我々は Lat Y136F knock-in マウスに APRIL 阻止抗体を投与することにより腎臓にお

いては病変の形成が抑制された。膵臓においては、明らかな APRIL 阻止抗体の効果は認めなかった。腎臓と膵臓で APRIL 阻止抗体の効果に差を認めた理由は定かではないが、組織による APRIL 以外の別の因子の関与している可能性が推測された。今後、IgG4 関連疾患における APRIL の意義についてさらに検討が必要と考えられた。

Lat Y136F knock-in マウスは Th2 有意の免疫反応を有するモデル動物として、IgG4 関連疾患の病因の解明やステロイド代替薬の評価に有用と考えられる。

E. 結論

Lat Y136F knock-in マウスは新規 IgG4 関連疾患のモデル動物と考えられた。APRIL は少なくとも IgG4 関連腎臓病においては、病変形成に関与していると考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

1. Takahiro Kawakami, Kazunori Yamada, Ichiro Mizushima, Hiroshi Fujii, Kiyooki Ito, Shozo Izui, Bertrand Huard, Mitsuhiro Kawano. Kidney Week 2012, San Diego Convention Center, San Diego, USA, 2012. 11.1-4
2. Kazunori Yamada, Masahiko Zuka, Kiyooki Ito, Yasunori Suzuki, Yasushi Kakuchi, Tamehito Onoe, Masami Matsumura, Masakazu Yamagishi, Shozo Izui, Bertrand Huard, Marie Malissen, Bernard Malissen and Mitsuhiro Kawano,

- Inhibition of APRIL suppresses disease progression in an IgG4-related disease mice model. 12th International Symposium on Sjögren's syndrome. Kyoto Hotel Okura, Kyoto, Japan. 2013.10.9-12.
3. Kazunori Yamada, Masahiko Zuka, Kiyooki Ito, Yasunori Suzuki, Yasushi Kakuchi, Tamehito Onoe, Masakazu Yamagishi, Mitsuhiro Kawano. Inhibition of APRIL suppresses disease progression: Analysis from a novel mouse model for IgG4-related disease. The 2nd International Symposium on IgG4-Related Diseases & Associated Conditions. the Sheraton Waikiki Hotel in Honolulu, Hawaii, 2014.12.16-19.
 4. Kazunori Yamada, Takahiro Kawakami, Ichiro Mizushima, Ryoko Hamano, Hiroshi Fujii, Masakazu Yamagishi, Mitsuhiro Kawano. Abundant APRIL-Producing Macrophages in IgG4-related Kidney Disease. The 2nd International Symposium on IgG4-Related Diseases & Associated Conditions. the Sheraton Waikiki Hotel in Honolulu, Hawaii, 2014.12.16-19.
 5. 山田和徳, 川上貴裕, 水島伊知郎, 鈴木康倫, 藤井博, 松村正巳, 能登原憲司, 川野充弘. IgG4 関連腎臓病における APRIL 発現の検討. 第 21 回日本シェーグレン症候群学会. ウェスティン都ホテル京都, 京都市, 2012 年 9 月 7-8 日.
 6. 山田和徳, 塚正彦, 伊藤清亮, 小野江為人, 鈴木康倫, 水島伊知郎, 濱野良子, 藤井博, 松村正巳, 川野充弘. IgG4 関連疾患の病態形成における APRIL の関与:モデルマウスを用いた検討. 第 22 回日本シェーグレン症候群学会, ブリーゼプラザ, 大阪, 2013 年 9 月 13-14 日.
- G. 知的財産権の出願・登録状況
1. 特許取得
なし
 2. 実用新案登録
なし
 3. その他
なし

IgG4 関連皮膚疾患の臨床的、病理学的検討

研究分担者 川野充弘 金沢大学附属病院 リウマチ・膠原病内科 講師

研究協力者 山田和徳 金沢大学附属病院 リウマチ・膠原病内科 助教

研究要旨：IgG4 関連皮膚疾患について検討した。IgG4 関連皮膚疾患は、6.3% (5/80) で認められた。5 例における検討では、皮疹の種類は紅斑性皮疹を呈することが多いが、1 例で痒疹を認めた。我々は、痒疹を呈する IgG4 関連疾患の 1 例をさらに経験したので、本例の臨床的、病理学的評価を行い、IgG4 関連皮膚疾患における痒疹について検討した。皮疹は IgG4 関連疾患の診断 5 年前より認めていた。組織学的には、血管および付属器周囲の IgG4 陽性細胞浸潤を認めた。また、閉塞性静脈炎を認めた。IgG4 陽性細胞数は、36 個/強視野であった。

A. 研究目的

我々は、平成 24 年度に IgG4 関連皮膚疾患の 5 例について検討した。その中で、1 例のみ痒疹を認めた。しかし、他の症例は紅斑性皮疹であり、痒疹を含めるかどうか議論があった。今回、我々はさらに痒疹を呈する 1 例を経験したので、本例の臨床的、病理学的に検討することを本研究の目的とする。

B. 研究方法

痒疹を呈した IgG4 関連皮膚疾患の 1 例について、発症時期、皮疹の種類、部位、皮膚以外の罹患部位、血液検査所見などの臨床的特徴および、皮疹の免疫病理学的特徴について検討した。

(倫理面への配慮)

データベースを用いた後ろ向き研究であり、個人情報については厳重に管理し、患者のプライバシーを守ることを以外には、特別に倫理面への配慮は要しないと判断した。

C. 研究結果

症例は、47 歳女性。1 年前より認める右眼瞼腫脹を主訴に当院に受診した。5 年前より痒疹を認めていた。血清 IgG 2,283 mg/dL, IgG4 1,360 mg/dL (IgG4/IgG 比 59.6%)と著明な血清 IgG4 高値を認めた。さらに右涙腺生検にて強視野に平均 139 個の IgG4 陽性細胞 (IgG4/IgG 比 90%) を認め、IgG4 関連疾患と診断された。皮膚生検において、血管および付属器周囲の炎症細胞浸潤、閉塞性静脈炎を認めた。強視野に平均 36 個の IgG4 陽性細胞浸潤を認めた。以上より、本例における皮膚病変は IgG4 関連皮膚疾患と診断した。

経口プレドニゾン 0.5mg/kg とステロイド軟膏の併用により、涙腺および皮膚病変はいずれも改善した。

D. 考察

我々は平成 24 年度に IgG4 関連皮膚疾患 5 例を検討した。皮疹の種類は紅斑性皮疹が多かったが 1 例のみ痒疹を認めた。紅斑性皮疹でないことから IgG4 関連疾患の皮

疹に含めるべきかどうか議論があった。そこで、本年度さらに痒疹を呈する症例を検討した。

本例も皮疹発現時期は IgG4 関連疾患と診断される 5 年前であり、平成 24 年度に検討した 5 例と合せると 6 例中 3 例 (50%) で、IgG4 関連疾患の診断前に皮疹を呈していた。これまで確定診断されていなかった皮膚疾患の中に、IgG4 関連皮膚疾患が埋もれている可能性があると考えられた。

免疫病理学的には、他の IgG4 関連疾患で報告されている病変部への IgG4 陽性の形質細胞浸潤、好酸球浸潤、線維化が認められた。本例では、閉塞性静脈炎を認めた。

浸潤 IgG4 陽性細胞数については、5 例の検討では、強視野で、23.0 個から 128.6 個とばらつきを認めた。本例でも強視野で 36 個であった。過去の症例報告では、210-425 個/強視野と自験例と比較して浸潤 IgG4 陽性細胞が多い報告もあり、IgG4 関連皮膚疾患において、適切な浸潤 IgG4 陽性細胞数を定めるには、さらなる症例の蓄積が必要と考えられた。

E. 結論

IgG4 関連皮膚疾患の 6 例中 2 例で、痒疹を認めた。IgG4 関連皮膚疾患の中で痒疹のパターンも存在すると考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. 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*. 2013 Sep;23(5):986-93.

2. Hamaguchi Y, Yamada K, Kawano M, Fujimoto M, Takehara K. Prurigo nodularis-like skin eruptions in a patient with IgG4-related disease. *Eur J Dermatol*. 2013 Jul-Aug;23(4):541-2.

2. 学会発表

1. 山田和徳, 佐伯敬子, 川野充弘. IgG4 関連皮膚疾患の臨床的・病理学的検討. 第 56 回日本リウマチ学会総会・学術集会. グランドプリンスホテル新高輪, 東京. 2012 年 4 月 26-28.

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

IgG4 関連疾患の治療プロトコル策定に関する研究

研究分担者	田中良哉	産業医科大学医学部第 1 内科学講座 教授
研究協力者	齋藤和義	産業医科大学医学部第一内科学講座 准教授
研究協力者	平田信太郎	産業医科大学病院中央検査・輸血部 講師
研究協力者	中山田真吾	産業医科大学医学部第 1 内科学講座 学内講師

研究要旨: IgG4 関連疾患の病態組織では、IgG4 及び IgE 産生形質細胞の集積が特徴的である。B 細胞のクラススイッチには、B 細胞受容体、共刺激分子、サイトカインを介する多様な刺激伝達系が関与するとされる。平成 25 年度は、IgG4 関連疾患患者の末梢血の B 細胞、及び、T 細胞の量的、及び、質的異常を明らかにするため、8 カラーフローサイトメリーを用いてサブセット分類を試み、その誘導機構と病的意義を検討した。その結果、IgG4 関連疾患では、エフェクター T 細胞や Th17 細胞、抗体産生性形質細胞の割合が増加すること、これらの細胞の増加が、組織に於ける IgG4 産生性細胞の集積に関与することが示唆された。今後、これの細胞集団と臨床病態、治療前後での変化との関連性を検討し、治療プロトコル策定に寄与できると思われる。

A. 研究目的

IgG4 関連疾患は、血清 IgG4 高値、多臓器における IgG4 産生形質細胞浸潤を特徴とする炎症性疾患である。IgG4 関連疾患の病態組織では、IgG4 及び IgE 産生形質細胞の集積が特徴的に認められる。その過程には Th2 細胞や B 細胞の関与が報告されるが、多くは不詳である。平成 24 年度は、我々は、B 細胞受容体の下流に存在し、BCR や共刺激分子、サイトカインを介するシグナルを集約するハブキナーゼである Btk に着目し、IgG4 関連疾患の病態形成過程への関与を解析してきた。平成 25 年度は、IgG4 関連疾患患者の末梢血の B 細胞、及び、T 細胞の量的、及び、質的異常を明らかにするため、8 カラーフローサイトメリーを用いてサブセット分類を試み、その誘導機構と病的意義を検討した

B. 研究方法

健常人、IgG4 関連疾患患者 (5 例)、原発性シェーグレン症候群患者より末梢血を採取し、8 カラーフローサイトメリー (FACSVerse) を用いて、T 細胞、B 細胞のケモカイン受容体による細分類を試み、各サブセット間および患者背景との相関を検討した。

(倫理面への配慮)

臨床検体を使用する場合には、所属機関の倫理委員会、或は、IRB で承認を得た研究に限定し、患者からインフォームドコンセントを得た上で、倫理委員会の規約を遵守し、所属機関の現有設備を用いて行う。患者の個人情報が所属機関外に漏洩せぬよう、試料や解析データは万全の安全システムをもって厳重に管理し、人権擁護に努めると共に、患者は、経済的負担を始め如何なる不利益や危険性も被らない事を明確にする

C. 研究結果

①健常人、IgG4関連疾患患者(5例)、原発性シェーグレン症候群患者より末梢血のヘルパーT細胞サブセット(Th1, Th2, Th17, Tfh)、B細胞サブセット、樹状細胞サブセットの割合については、3疾患の間で特徴的な差異を認めなかった。

②IgG4関連疾患患者末梢血では、CD3+CD4+CCR7-CD45RA+ エフェクターT細胞、CD3+CD4+CCR6+CXCR3- Th17細胞、および、CD19+CD27+CD20-CD38+抗体産生性形質細胞の割合が、健常人やシェーグレン症候群に比し、有意に高かった。

③IgG4関連疾患患者末梢血のCD3+CD4+CCR7-CD45RA+ エフェクターT細胞、CD3+CD4+CCR6+CXCR3- Th17細胞の割合は、生検標本組織に於けるIgG4/IgG陽性細胞の割合と有意な相関性を認めた。

D. 考察

IgG4関連疾患患者では、IgG4産生性形質細胞の増加が想定されてきたが、その詳細は不明であった。今回の検討により、IgG4関連疾患では、エフェクターT細胞やTh17細胞、抗体産生性形質細胞の割合が増加すること、これらの細胞の増加が、組織に於けるIgG4産生性細胞の集積に関与することが初めて示唆された。今後、これの細胞集団と臨床病態、治療前後での変化との関連性を検討する必要がある。また、B細胞/Th17細胞の機能異常を齎す細胞内外のシグナル伝達異常が特定されることで、そのシグナル制御による新規治療法の開発が期待される。

E. 結論

IgG4関連疾患では、エフェクターT細胞やTh17細胞、抗体産生性形質細胞の割合が増

加すること、これらの細胞の増加が、組織に於けるIgG4産生性細胞の集積に関与することが示唆された。今後、これの細胞集団と臨床病態、治療前後での変化との関連性を検討し、治療プロトコル策定に寄与できればと考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Kubo S, Yamaoka K, Kondo M, Yamagata K, Zhao J, Iwata S, Tanaka Y. The JAK inhibitor tofacitinib reduces the T cell stimulatory capacity of human monocyte-derived dendritic cells. Ann Rheum Dis (in press)
2. Tanaka Y, Hirata S, Kubo S, Fukuyo S, Hanami K, Sawamukai N, Nakano K, Nakayamada S, Yamaoka K, Sawamura F, Saito K. Discontinuation of adalimumab after achieving remission in patients with established rheumatoid arthritis: 1-year outcome of the HONOR study. Ann Rheum Dis (in press)
3. Tanaka Y. Next stage of RA treatment: TNF-inhibitor-free remission will be a possible treatment goal? Ann Rheum Dis (2013) 72, ii124-ii127
4. Smolen JS, Schoels MM, Nishimoto N, Breedveld FC, Burmester G, Dougados M, Emery P, Ferraccioli G, Gabay C, Gibofsky A, Gomez-Reino JJ, Jones G, Kvien TK, Murakami M, Betteridge N, Bingham III C, Bykerk V, Choy E, Combe B, Cutolo M, Graninger W, Lanus A, Martin-Mola E, Montecucco C, Ostergaard M, Pavelka K, Rubbert-Roth A, Sattar N, Scholte-Voshaar M, Tanaka Y, Trauner M, Valentini G, Winthrop K,

- de Wit M, van der Heijde D. Consensus statement on blocking the effects of interleukin-6 and in particular by interleukin-6 receptor inhibition in rheumatoid arthritis and other inflammatory conditions. *Ann Rheum Dis* (2013) 72, 482-492
5. O'Shea JJ, Kontzias A, Yamaoka K, Tanaka Y, Laurence A. Janus kinase inhibitors in autoimmune diseases. *Ann Rheum Dis* (2013) 72, ii111-
 6. Kameda H, Kanbe K, Sato e, Ueki Y, Saito K, Nagaoka S, Hidaka T, Atsumi T, Tsukano M, Kasama T, Shiozawa S, Tanaka Y, Yamanaka H, Takeuchi T. A merged presentation of clinical and radiographic data using probability plots in a clinical trial, the JESMR study. *Ann Rheum Dis* (2013) 72, 310-312
 7. van der Heijde D, Tanaka Y, Fleischmann R, Keystone E, Kremer J, Zerbini C, Cardiel MH, Cohen S, Nash P, Song YW, Tegzová D, Wyman BT, Gruben D, Benda B, Wallenstein G, Krishnaswami S, Zwillich SH, Bradley JD, Connell CA and the ORAL Scan investigators. Tofacitinib (CP-690,550) in patients with rheumatoid arthritis on methotrexate: 12 month data from a 24 month Phase 3 randomized radiographic study. *Arthritis Rheum* (2013) 65: 559-570
 8. Takeuchi T, Harigai M, Tanaka Y, Yamanaka H, Ishiguro N, Yamamoto K, Miyasaka N, Koike T, Kanazawa M, Oba T, Yoshinari T, Baker D, and the GO-MONO study group. Golimumab monotherapy in Japanese patients with active rheumatoid arthritis despite prior treatment with disease-modifying anti-rheumatic drugs: results of the Phase 2/3, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled GO-MONO study through 24 weeks. *Ann Rheum Dis* (2013) 72, 1488-1495
 9. Takeuchi T, Yamanaka H, Ishiguro N, Miyasaka N, Mukai M, Matsubara T, Uchida s, Akama H, Kupper H, Aprora V, Tanaka Y. Adalimumab a human anti-TNF monoclonal antibody, outcome study for the prevention of joint damage in Japanese patients with early rheumatoid arthritis: the HOPEFUL 1 study. *Ann Rheum Dis* (2013) 72, 1488-1495
- ## 2. 学会発表
1. Tanaka Y, Hirata S. Novel multi-biomarkers for estimating disease activity in rheumatoid arthritis. The 22nd International Rheumatology Symposium. Kyoto, Japan 平成 25 年 4 月
 2. Tanaka Y. The Development of Anti-TNF Agents in Rheumatoid Arthritis. EAGOR2013, The 5th East Asian Group of Rheumatology (symposium). Seoul, Korea. 平成 25 年 5 月
 3. Tanaka Y. A potential of human mesenchymal stem cells for the treatment of Rheumatoid Arthritis. The First ARISE WITH APLAR. Seoul, Korea. 平成 25 年 9 月
 4. Tanaka Y. Certolizumab pegol and biologics for the treatment of rheumatic diseases. 12th International symposium on

Sjögren's syndrome. Kyoto, Japan 平成
25年10月

5. Tanaka Y, Emoto K, Tsujimoto M, Schlichting DE, Macias W. 12-week results of a phase 2b dose-ranging study of baricitinib, an oral JAK1/ JAK2 inhibitor in Japanese patients with rheumatoid arthritis on background methotrexate therapy. ACR 2013. San Diego, USA. 平成25年10月
6. Tanaka Y, Yamanaka Y, Ishiguro N, Miyasaka N, Kawana K, Kubo T, Kuroki A, Takeuchi T. Clinical remission after 52 weeks of treatment is a predictor of adalimumab-free disease control in patients with early rheumatoid arthritis: Hopeful 2 Study. ACR 2013. San Diego, USA. 平成25年10月

G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

IgG4 関連疾患に対する初期治療の検討

研究分担者 高橋 裕樹 札幌医科大学 准教授

研究要旨：IgG4 関連疾患は再燃することの多い疾患であるが、初期治療が影響しているかどうかは不明である。そこで私たちは、2年以上治療経過を追うことができていたミクリツ病症例の臨床データを後ろ向きに検討することにより、ステロイド初期治療量が、再燃の有無に関連するかどうか、検討した。その結果、腭や腎などに臓器障害を合併する症例では、ステロイドを多く投与した方が、再燃率が低い傾向が認められた。

A. 研究目的

IgG4 関連疾患(IgG4-RD)は、全身臓器に病変を惹起しうる慢性炎症性疾患である。ステロイド治療に反応性が良いが、一方で再燃率が非常に高い病態であることも知られている。現在、自己免疫性腭炎では、初期寛解導入療法として、プレドニゾロン 0.6 mg/kg/日より開始することが、推奨されているが、それを検証したものはまだない。そこで私たちは、ミクリツ病(IgG4 関連涙腺・唾液腺炎)を契機に診断された IgG4-RD の症例に関して、初期治療量と再燃の有無の関連について、後ろ向きに解析を行った。

B. 研究方法

IgG4 関連ミクリツ病診断基準(日本シェーグレン症候群研究会、2008 年)に従って診断し、治療開始後 2 年以上経過を追うことができた IgG4-RD 79 例を対象とした。初診時の臨床データ(性、発症時および治療開始時年齢、罹病期間、臓器病変の有無、血清 IgG、IgG4 など)と治療開始ステロイド量に関し、多変量解析を実施し、初期ステロイド治療量が、再燃の予測因子として抽出されるか、評価した。

(倫理面への配慮)

本研究は、札幌医科大学附属病院臨床研究審査委員会の承認を得て、実施した。

C. 研究結果

臓器病変の有無により、再燃率が大きく異なったため、臓器病変の有無に分けて解析を実施した。臓器病変のない症例において、単変量解析では、発症時年齢、罹病期間が抽出し、多変量解析では男性、発症時年齢が抽出された。一方、臓器病変を合併する症例では、単変量解析では血清 IgG、IgG4 値が、多変量解析では血清 IgG 値が抽出された。ちなみに臓器病変のある症例における初期ステロイド量は有意ではなかったが、少ないと再燃しやすい傾向を認めた(p=0.055)。

D. 考察

IgG4-RD の腭病変である自己免疫性腭炎では、初期ステロイド量として、プレドニゾロン換算 0.6 mg/kg/日が推奨されている。リウマチ医の立場からみると、初期治療量が低いために、この疾患の再燃が多いのか判断ができなかった。よって、今回、

ミクリツ病(IgG4 関連涙腺・唾液腺炎)を契機に診断された IgG4-RD の症例を後ろ向きに検討した。その結果、有意差はつかなかったが、臓器障害を有する症例では、ステロイド治療量が少ないと再燃しやすい傾向が認められた。p 値が 0.055 であるため、症例数を増やして検討すると有意差がつく可能性がある。よって、今後、さらに症例数を増やし、最適な治療を考えていかなければならない。

3.その他
なし

E. 結論

私たちの検討から、臓器障害を有する IgG4 関連涙腺・唾液腺炎を契機に診断された IgG4-RD に対しては、初期ステロイド量が少ないと再燃しやすい傾向にあり、十分量により、寛解導入を行うことが望ましいと考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

Yamamoto M, Nojima M, Takahashi H, Yokoyama Y, Ishigami K, Yajima H, Shimizu Y, Tabeya T, Matsui M, Suzuki C, Naishiro Y, Takano K, Himi T, Imai K, Shinomura Y. Identification of relapse predictors in IgG4-related disease using multivariate analysis of clinical data at the first visit and initial treatment. Rheumatology (Oxford). in press.

2. 学会発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業
IgG4 関連疾患に関する調査研究
分担研究報告書

患者血清中におけるバイオマーカー探索の試み

研究分担者 友杉直久 金沢医科大学 教授

研究要旨: IgG4 関連疾患の発症機序解明と治療マーカーの探索を目指して、主に網羅的な遺伝子発現解析系を利用した研究を進めて来た。近年、細胞から放出されるエクソソームに包含される核酸分子が疾患のメカニズム解明や治療マーカー候補として注目されて来ている。今回は、IgG4 関連疾患 4 例の治療前後の血液サンプルから精製した miRNA 分子の変動を DNA マイクロアレイにより解析した。

A. 研究目的

疾患の発症機構解明や病態解析には網羅的な遺伝子解析が有効であることは様々な疾患で明らかにされてきた。本研究では IgG4 関連疾患の患者における発症や病態の機構解明を目的とし、また疾患マーカーの探索を目指して末梢血中に存在するマイクロ RNA(miRNA) のトランスクリプトーム解析を行った。

B. 研究方法

金沢大学川野充弘先生から提供いただいた 4 名の患者のステロイド治療前後の血液より、Qiagen 社の miRNeasy serum plasma kit を用いて RNA 分子を精製した。精製された RNA を Agilent 社の Human miRNA アレイ rel.14 version 2 にて解析した。得られたマイクロアレイの画像データは Agilent 社の GeneSpring version12.6.1 にて解析を行った。マイクロアレイデータのバリデーションは、Applied Biosystems QuantStudio 12K Flex リアルタイム PCR システムと同社の専用プラーマーセットを用いて行った。

24 年度の研究において、すでに次世代シーケンサー解析と同じサンプルを DNA

マイクロアレイにより予備的に解析していたが、両者に共通のオーバーラップした miRNA 配列も見出せたことから、両解析法にはある程度の互換性があると考えられた。今後の汎用性を考慮し、今回は DNA マイクロアレイにより解析した。

(倫理面への配慮)

研究班における取り決めに従って、倫理面にも配慮して研究を行った。

C. 研究結果

大部分のマイクロ RNA の発現量に変動は認められなかった。治療前に比べ、治療後に発現の低下が観察される miRNA 配列を同定できた。発現が治療前に比較して 2 倍以上上昇する miRNA 配列は検出されなかった。

得られた結果をリアルタイム PCR で追試したが、解析の精度はあがっているものの、個人のばらつきが大きくなり、バイオマーカーとなりうる有意な変動結果は得られなかった。

D. 考察

血液サンプルから RNA を抽出すること

自体はキットを利用すれば簡易な操作である。しかし、再現性のある測定を行うためには、採血の段階から注意と素早い操作が必要となる。また、エクソソーム分画を精製すれば、より精度の高い結果を得ることができるが、一方で精製された RNA 量は極端に少なくなり、吸光度計を用いても正確な取扱は難しい。いわゆる Spike-in コントロールを用いることにより、手間は増えるがより正確な測定が可能になる。DNA マイクロアレイによる解析では、一塩基置換等微細な質的变化をとらえることはできないので、今後は次世代シーケンサーを利用した解析を導入したいと考えている。

E. 結論

今回の IgG4 関連疾患の症例数が 4 例と少ないためか、または、手法としては、次世代シーケンサー型の解析よりも情報量の少ないマイクロアレイ解析を用いたためか、疾患特異的なまた治療評価に有効なバイオマーカーの決定には至らなかった。今後は、症例を重ね、より高感度の次世代シーケンサー型での解析で miRNA をバリデーションにかけ、新規のバイオマーカーを同定することが必要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

1. 石垣靖人, 辰野貴則, 中村有香, 河南崇典, 中島章夫, 高田尊信, 正木康史, 梅原久範, 友杉直久: IgG4 関連疾患におけるトランスクリプトーム解析・日本薬学会・熊本・平成 26 年 3 月 30 日

G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

IgG4 関連疾患の FDG-PET 所見と呼吸器病変-サルコイドーシスとの比較-

研究分担者 久保恵嗣 信州大学医学部 特任教授

研究要旨：IgG4 関連疾患(IgG4-RD)は肺門・縦隔リンパ節腫脹を高率に伴うが、肺と他臓器の病変が同時期に存在しないこともあり、サルコイドーシスとの鑑別が必要になる。本研究では FDG-PET の集積パターンを解析し、両疾患の鑑別に有用であることを示すことで、IgG4-RD の臨床像および呼吸器病変の特徴を明らかにする。さらに、IgG4 関連呼吸器疾患の診断基準作成に役立てる。

A. 研究目的

IgG4 関連疾患(IgG4-RD)は肺門・縦隔リンパ節腫脹(BHL)を高率に伴い、サルコイドーシス(サ症)と類似した胸部CT所見を呈する症例も多い。本研究では、両疾患の鑑別にFDG-PETが有用であるかどうかを検討した。

B. 研究方法

2004年から2013年の期間に当院を受診して臨床診断が確定し、かつBHLが認められたIgG4-RD：28例、サ症：18例を対象に、FDG-PET所見を後方視的に解析した。(倫理面への配慮)

実臨床に則して行われた検査結果を、後方視的に解析した研究であり、倫理的に問題はないと判断する。

C. 研究結果

IgG4-RDで涙腺・顎下線・膵臓・前立腺に、サ症で頸部リンパ節に、それぞれ有意なFDGの集積増加が認められた。

D. 考察

IgG4-RDは肺と他臓器の病変が必ずしも同時期に存在せず、比較的呼吸器症状が乏しいためサ症と鑑別を要することがあるが、本研究の結果からFDG-PETの集積分布パターンに違いがあることが示された。

E. 結論

FDG-PETは、BHLを呈するIgG4-RDとサ症の鑑別に有用であると考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表
なし

2. 学会発表

Mastui S, Yamamoto H, Minamoto S, Waseda Y, Mishima M, Kubo K. Proposal for diagnostic criteria for IgG4-related respiratory disease. The 2nd International Symposium on IgG4-Related Diseases & Associated Conditions. Hawaii. 2014. 2. 16-19

Komatsu M, Yamamoto H, Tateishi K, Ushiki A, Urushihata K, Yasuo M, Hanaoka M. IgG4 関連疾患とサルコイドーシスにおけるFDG-PETによる比較検討 第54回日本呼吸器学会学術講演会 大阪国際会議場 2014年4月25-27日

Kubo K. シンポジウム: IgG4 関連呼吸器疾患について—診断基準の作成は可能か— 第54回日本呼吸器学会学術講演会 大阪国際会議場 2014年4月25-27日

G. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む。)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
特記事項なし。

IgG4 関連疾患としての眼症状の病名ならびに診断基準の確立

研究分担者 後藤 浩 東京医大眼科 主任教授

研究要旨：「IgG4 関連疾患の包括診断基準 2011」をもとに IgG4 関連眼疾患の診断基準を新たに確立した。この診断基準の妥当性を検証するために validation を実施した。その結果、新たに作成された「IgG4 関連眼疾患の診断基準」は概ね妥当であることが確認された。

A. 研究目的

「IgG4 関連疾患の包括診断基準 2011」を参考に、眼部にみられる病変の特性を考慮した新たな診断基準の作成を試みた。同時に診断基準としての妥当性について検証した。

B. 研究方法

研究分担者である後藤(東京医大・眼科)のほか、高比良雅之(金沢大・眼科)、安積淳(神戸海星病院・眼科)を中心として、「IgG4 関連疾患の包括診断基準 2011」をもとに、眼病変の臨床的ならびに病理組織学的な特性を考慮しつつ、眼病変における診断基準の確立に向けた議論を重ねた。

同時に、新たに確立された眼病変の診断基準が妥当であるか否かについて、診断基準の作成には関わらなかった国内 5 施設の 117 症例を対象に validation を実施した。

(倫理面への配慮)

今回の内容は特に倫理面への配慮を必要とする研究ではないと判断した。

C. 研究結果

協議の結果、IgG4 関連眼疾患の診断基準を以下のように定めた。

- 1) 画像所見で涙腺腫大、三叉神経腫大、外眼筋腫大など、眼関連組織に腫瘤、腫大、肥厚性病変がみられる。眼窩内にびまん性の病変を示すこともある。
- 2) 病理組織学的に著明なリンパ球と形質細胞の浸潤がみられ、また、線維化が

みられることがある。IgG4 陽性の形質細胞がみられ、その基準は IgG4(+)/IgG(+) 細胞比が 40%以上、かつ IgG4 陽性細胞数が強拡大視野内に 50 個以上、を満たすものとする。

また、しばしば胚中心がみられる。

- 3) 血清学的に高 IgG4 血症を認める (>135 mg/dl)

上記のうち、1)2)3)の 3 項目を満たした場合を確定診断群、1)2)を満たした場合を準診断群、1)と 3)を満たした場合を疑診群とした。

また、鑑別すべき疾患として、Sjögren 症候群、リンパ腫、サルコイドーシス、Wegener 肉芽腫症 甲状腺眼症、特発性眼窩炎症、細菌・真菌感染による涙腺炎や眼窩蜂窩織炎 を列挙し、さらに付帯事項として「MALT リンパ腫は IgG4 陽性細胞を多く含むことがあり、慎重に鑑別する必要がある。」の一文を加えた。

国内 5 施設で過去に IgG4 関連眼疾患と診断された 117 症例を対象に、上記の診断基準を診療録をもとにして照会した結果、1) 確定診断群は 78%、2) 準診断群は 2%、3) 疑診群は 18% に該当し、全体の 98% が本診断基準に該当することが判明した。

D. 考察

「IgG4 関連眼疾患」の診断基準については「IgG4 関連疾患の包括診断基準 2011」をもとに、眼病変の特異性を反映させた内容とした。117 例と限られた症例を対象とした validation の結果からも、本診断基

準は妥当であることが確認された。準確定診断群が比較的少なかった理由としては、病理組織学的な基準としての「IgG4(+) /IgG(+) 細胞比が40%以上、かつIgG4陽性細胞数が強拡大視野内に50個以上」の条件を満たさない症例が少なくなかったためと考えられる。また、確定診断群の中にはMALTリンパ腫に矛盾しない症例が少なからず混在していたことも事実であった。診断基準の付帯事項にはこの点を鑑みた文言を加えてあるが、このような「IgG4陽性MALTリンパ腫」をどのように位置づけ、また治療していくべきであるのかは、今後の検討課題と言える。

また、今回作成した診断基準をもとにして今後は治療指針を作成していく必要性があるが、その前段階として眼病変を対象とした重症度分類を確立していくことも必要と考えられる。眼病変の場合、必ずしも全例が画一的なステロイドの全身投与を必要とするか、あるいは実際にステロイド治療を行っているか、という現実を考えた場合、必ずしもそうではない現状があるからである。眼瞼の腫脹といったコスメティックな変化とともに、視力・視野障害などの視機能へも影響も加味した重症度分類を確立したうえで、次なる治療指針が定まっていくものと考えられる。

E. 結論

「IgG4関連疾患の包括診断基準2011」をもとに作成された眼病変の診断基準は妥当であると考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Japanese study group of IgG4-related ophthalmic disease (Including Goto H): A prevalence study of IgG4-related ophthalmic disease in Japan. *Jpn J Ophthalmol* 57: 573-579, 2013.

2. 学会発表

1. 後藤造, 高比良雅之, 安積淳 IgG4関連眼疾患の診断基準作成の試み. 第31回日本眼腫瘍学会, 高知市総合あ

んしんセンター, 2013年9月14日.

2. Takahashi H, Usui Y, Mitsuhashi R, Yamakawa N, Sato-Otsubo A, Sato Y, Ogawa S, Arai A, Goto H. Genome-wide analysis of ocular adnexal lymphoproliferative disorders using high resolution single nucleotide polymorphism array. Annual meeting of Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO), Washington state convention center, Seattle, USA. May 9, 2013.
3. 上田俊一郎, 臼井嘉彦, 木村圭介, 後藤造. IgG4関連眼疾患と眼窩MALTリンパ腫におけるCD23とCD25による鑑別. 第7回IgG4研究会, 岡山国際交流センター, 2013年3月2日.

G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

IV. 研究成果の刊行に関する一覧

研究成果の刊行に関する一覧表（書籍）

執筆者氏名	論文題名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	ページ	出版年
<u>Kamisawa T</u>	ERCP features of autoimmune pancreatitis	APA	Pancreapedia	Michigan Publishing	Michigan		2013
<u>Kamisawa T</u>	ERCP features of AIP	Levy MJ, Chari ST	Autoimmune (IgG4-related) Pancreatitis and Cholangitis (Springer)	Springer	New York	79-84	2013
Hara S, <u>Kamisawa T</u> , Tabata T, Kuruma S, Chiba K, Koizumi S	Autoimmune pancreatitis with normal serum IgG4 concentrations: what is the correct classification for such patients?	Umehara H, Okazaki K, Stone JH, Kawa S, Kawano M	IgG4-related disease	Springer	Tokyo	41-44	2013
神澤輝実、下瀬川徹	自己免疫性膵炎の診療の国際展開	林紀夫、日比紀文、上西紀夫、下瀬川徹	Annual Review 2014 消化器	中外医学社	東京	233-238	2014
川 茂幸	IgG4関連疾患と腎臓病研究の流れ	斉藤喬雄、西懐一	IgG4関連腎臓病のすべて	南江堂	東京	2-4	2014
<u>Kawa S</u> , Hamano H, Kiyosawa K	Autoimmune pancreatitis and IgG4-related disease	Rose N, MacKay I	The Autoimmune Diseases	Academic Press	St Louis	935- 949	2013
<u>Kawa S</u> , <u>Kawano M</u>	An overview	Umehara H, Okazaki K, Stone J, Kawa S, Kawano M	IgG4-related Disease	Springer Japan	Tokyo	3-7	2014
<u>Kawa S</u> , Watanabe T, Ito T, Maruyama M, Ozaki Y, Muraki T, Hamano H, Arakura N.	History: pancreas	Umehara H, Okazaki K, Stone J, Kawa S, Kawano M	IgG4-related Disease	Springer Japan	Tokyo	13-17	2014
<u>Kawa S</u> , Watanabe T, Maruyama M,	Prognosis and Long Term Outcomes of Autoimmune Pancreatitis	Chari S, Hart P	The Pancreas: Current Concepts of Health and Disease.	The Pancreapedia		e-Book	2013
Masafumi Moriyama, <u>Seiji Nakamura</u>	<Imaging> Salivary glands in Mikulicz's disease	Hisanori Umehara	Springer	Springer	ドイツ	85-92	2014
前原隆、森山雅文、 <u>中村誠司</u>	ミクリツ病/IgG4関連疾患の病態におけるIL-21の役割	宮坂 信之	リウマチ科	科学評論社	東京	482-491	2013
森山雅文、 <u>中村誠司</u>	IgG4関連疾患の発症と病態形成におけるT細胞の関与	宮坂 信之	リウマチ科	科学評論社	東京	648-654	2013
<u>Notohara K</u>	Pancreas	Umehara H, Okazaki K, Stone JH, Kawa S, Kawano M	IgG4-related disease	Springer Japan	Tokyo	139-145	2013
Matsui S, <u>Notohara K</u> , Waseda Y	Pathological findings of IgG4-related lung disease	Umehara H, Okazaki K, Stone JH, Kawa S, Kawano M	IgG4-related disease	Springer Japan	Tokyo	163-167	2013
<u>Notohara K</u>	Retroperitoneal fibrosis and arterial lesions	Umehara H, Okazaki K, Stone JH, Kawa S, Kawano M	IgG4-related disease	Springer Japan	Tokyo	181-186	2013

Notohara K, Zhang L	Histology of autoimmune pancreatitis		The Pancreapedia: Exocrine Pancreas Knowledge Base			DOI: 10.3998/panc.2013.12	2013
能登原憲司	IgG4関連腎臓病に関連する他臓器病変 腹部病変② (後腹膜、腹部大動脈、前立腺)	斉藤喬雄、西慎一	IgG4関連腎臓病のすべて	南江堂	東京	124-128	2014
能登原憲司, 福嶋敬宜	非腫瘍性膵疾患	中沼安二, 坂元亨宇, 福嶋敬宜	キーワードとアルゴリズムで捉える肝胆膵の実践病理診断	文光堂	東京	65-94	2013
三森経世	ステロイド	郡義明	基本薬の選び方と使い方のコツ	文光堂	東京	267-277	2013
三森経世	副腎皮質ステロイド	門脇孝、小室一成、宮地良樹	治療薬UP-TO-DATE 2013	メディカルレビュー社	東京	538-542	2013
三森経世	非ステロイド抗炎症薬 (NSAIDs)	門脇孝、小室一成、宮地良樹	治療薬UP-TO-DATE 2013	メディカルレビュー社	東京	545-560	2013
三森経世	膠原病, および類縁疾患 最近の動向	山口徹、北原光夫、福井次矢	今日の治療指針—私はこう治療している 2013	医学書院	東京	736-738	2013
小川葉子、坪田一男	涙腺生検病理診断	日本シェーグレン症候群学会 川上 純	シェーグレン症候群の診断と治療マニュアル	診断と治療社	東京	86-93	2014
谷口紗織, 小川葉子, 坪田一男	7. コアメカニズムの考え方と治療 眼鏡による治療	横井則彦	専門医のための眼科診療クオリファイ 19 ドライアイスペシャリストへの道	中山書店	東京	256-257.	2013
小川葉子	ドライアイ	坪田一男、根岸一乃	外来で診る 眼科疾患	應義塾大学薬学部	東京	51-70	2013
Kawano M, Yamada K, Nishiyama S, Kawa S	Pharmacotherapy of IgG4-related disease	Umehara H, Okazaki K, Stone JH, Kawa S, Kawano M,	IgG4-Related Disease	Springer	Tokyo	45-50	2014
Inoue D, Kawano M, Yamada K, Matsui O, Gabata T	Kidney and urinary tract lesions	Umehara H, Okazaki K, Stone JH, Kawa S, Kawano M,	IgG4-Related Disease	Springer	Tokyo	99-105	2014
Nakajima K, Inaki A, Kinuya S, Wada T, Kawano M	Scintigraphy and single-photon emission computed tomography	Umehara H, Okazaki K, Stone JH, Kawa S, Kawano M,	IgG4-Related Disease	Springer	Tokyo	123-128	2014

Nakajima K, Inaki A, Mochizuki T, Kinuya S, Kawano M	Positron emission tomography with F-18 fluorodeoxyglucose	Umehara H, Okazaki K, Stone JH, Kawa S, Kawano M,	IgG4-Related Disease	Springer	Tokyo	129-135	2014
Saeki T, Kawano M, Yoshita K, Ueno M, Nagata M, Yamaguchi Y	IgG4-related kidney disease	Umehara H, Okazaki K, Stone JH, Kawa S, Kawano M,	IgG4-Related Disease	Springer	Tokyo	169-179	2014
Hamaguchi Y, Yamada K, Saeki T, Kawano M, Takehara K	Skin lesions	Umehara H, Okazaki K, Stone JH, Kawa S, Kawano M,	IgG4-Related Disease	Springer	Tokyo	195-203	2014
Mizushima I, Yamada K, Fujii H, Matsumura M, Yamagishi M, Kawano M	A case of IgG4-related kidney disease first detected because of severe renal dysfunction	Umehara H, Okazaki K, Stone JH, Kawa S, Kawano M,	IgG4-Related Disease	Springer	Tokyo	213-218	2014
川野充弘、佐伯敬子	IgG4関連疾患と腎臓病の研究の流れ 国際的な研究の流れと日本の立場	斉藤喬雄、西慎一	IgG4関連腎臓病のすべて	南江堂	東京	12-15	2014
川野充弘	IgG4関連腎臓病診療指針	斉藤喬雄、西慎一	IgG4関連腎臓病のすべて	南江堂	東京	16-24	2014
山口裕、川野充弘	病理組織 尿細管間質所見	斉藤喬雄、西慎一	IgG4関連腎臓病のすべて	南江堂	東京	67-71	2014
佐伯敬子、川野充弘	治療と予後	斉藤喬雄、西慎一	IgG4関連腎臓病のすべて	南江堂	東京	98-104	2014
川野充弘、山口裕	IgG4関連腎臓病と鑑別すべき疾患 Sjogren症候群	斉藤喬雄、西慎一	IgG4関連腎臓病のすべて	南江堂	東京	141-145	2014
高橋裕樹	IgG4関連疾患	福井次也, 高木誠, 小室一成	今日の治療指針 私はこう治療している	医学書院	東京	812-813	2014
山本元久, 高橋裕樹, 篠村泰久	IgG4関連疾患と腎臓病の研究の流れ 2) Mikulicz病の立場から	斉藤喬雄, 西慎一	IgG4関連腎臓病のすべて	南江堂	東京	5-7	2014
高橋裕樹, 鈴木知佐子, 山本元久	IgG4関連疾患 3) 治療.	住田孝之, 川上純	シェーグレン症候群の診断と治療マニュアル	診断と治療社	東京	211-216	2014
高橋裕樹	IgG4関連疾患	矢崎義雄	内科学	朝倉書店	東京	1329-1338	2013

研究成果の刊行に関する一覧表（論文）

執筆者氏名	論文題名	雑誌名	巻（号）	ページ	発行年
Iwamoto S, Kido M, Aoki N, Nishimura H, Maruoka R, Ikeda A, Okazaki T, <u>Chiba T</u> , Watanabe N.	TNF- α is essential in the induction of fatal autoimmune hepatitis in mice through upregulation of hepatic CCL20 expression.	Clin Immunol	146	15-25	2013
Shiokawa M, Kodama Y, Yoshimura K, Kawanami C, Mimura J, Yamashita Y, Asada M, Kikuyama M, Okabe Y, Inokuma T, Ohana M, Kokuryu H, Takeda K, Tsuji Y, Minami R, Sakuma Y, Kuriyama K, Ota Y, Tanabe W, Maruno T, Kurita A, Sawai Y, Uza N, Watanabe T, Haga H, <u>Chiba T</u>	Risk of cancer in patients with autoimmune pancreatitis.	Am J Gastroenterol	108	610-617	2013
Watanabe T, Tsuji Y, Takahashi N, Yoshida T, Tamaoki M, Kikuchi O, Watanabe Y, Kodama Y, Isoda H, Yamamoto H, <u>Chiba T</u>	Relationship between pancreatic perfusion parameters and clinical complications of severe acute pancreatitis.	Pancreas	42	180-182	2013
Matsuzaki K, Seki T, <u>Okazaki K</u>	TGF- β signal shifting between tumor suppression and fibro-carcinogenesis in human chronic liver diseases.	J Gastroenterol	Nov 22. [Epub ahead of print]		2013
Nakayama S, Nishio A, Yamashina M, Okazaki T, Sakaguchi Y, Yoshida K, Fukui T, Uchida K, <u>Okazaki K</u>	Acquired Immunity Plays an Important Role in the Development of Murine Experimental Pancreatitis Induced by Alcohol and Lipopolysaccharide.	Pancreas	Nov 6. [Epub ahead of print]		2013
Tomiya T, Ueda Y, Katakai T, Kondo N, <u>Okazaki K</u> , <u>Kinashi T</u>	Antigen-specific suppression and immunological synapse formation by regulatory T cells require the mst1 kinase.	PLoS ONE	8(9)	Article No. e73874	2013
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, <u>Okazaki K</u> .	The similarity of Type 1 autoimmune pancreatitis to pancreatic ductal adenocarcinoma with significant IgG4-positive plasma cell infiltration.	J Gastroenterol	48(6)	751-761	2013
Koyabu M, Uchida K, Sakaguchi Y, Fukata N, Kusuda T, Miyoshi H, Yoshida K, Sumimoto K, Mitsuyama T, Fukui T, Nishio A, <u>Okazaki K</u> .	Possible Involvement of Foxp3(+) Regulatory T Cells in the Development of Immune-Mediated Pancreatitis in MRL/Mp Mice Treated with Polyinosinic:Polycytidylic Acid.	Int J Rheumatol	2013:Article No. 367325		2013
Sumimoto K, Uchida K, Mitsuyama T, Fukui Y, Kusuda T, Miyoshi H, Tomiyama T, Fukata N, Koyabu M, Sakaguchi Y, Ikeura T, Shimatani M, Fukui T, Matsushita M, Takaoka M, Nishio A, <u>Okazaki K</u> .	A proposal of a diagnostic algorithm with validation of International Consensus Diagnostic Criteria for autoimmune pancreatitis in a Japanese cohort.	Pancreatology	13(3)	230-237	2013