

であった。

当初の研究期間以降に認めた痒疹の 1 例においては、閉塞性静脈炎を認めた。また、IgG4 陽性細胞数は、36 個/強視野であった。

#### D. 考察

我々が検討した IgG4 関連皮膚疾患 5 例の臨床的特徴として、顔面、頭頸部領域に多い点、紅斑性皮疹が多い点が挙げられた。1 例のみ痒疹を認め、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。しかし、その後の検討で、我々はさらに 1 例において痒疹を呈する症例を経験した。この点からは、IgG4 関連疾患の皮疹は紅斑性皮疹に限らず痒疹も含むと考えられた。

我々が経験した 6 例のうち 3 例において、IgG4 関連疾患と診断される前に皮膚病変を発症していた。この結果から、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。閉塞性静脈炎については、6 例中 2 例認められた。皮膚病変においては、は比較的まれな病態と考えられた。

浸潤 IgG4 陽性細胞数については、強視野で、23.0 個から 128.6 個とばらつきを認めた。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 関連皮膚疾患は 6.3% (5/80) で認められた。皮疹は顔面および頭頸部によく見られ、涙腺炎、唾液腺炎を合併する傾向にあった。紅斑性皮疹の形態をとる傾向にあるが、痒疹も IgG4 関連皮膚疾患に含まれると考えられた。免疫病理学的検討では、真皮および皮下組織に IgG4 陽性細胞浸潤が認められ、全例で軽度から中等度の線維化を認めた。浸潤 IgG4 陽性細胞数には、ばらつきが認められた。

IgG4 関連皮膚疾患の臨床的、病理学的特徴については、今後さらなる症例の蓄積が必要と考えられた。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

Yamada K, Hamaguchi Y, Saeki T, Yagi K, Ito N, Kakuchi Y, Yamagishi M, Takehara K, Nakanuma Y, and Kawano M. Investigations of IgG4-related disease involving the skin. *Mod Rheumatol*. 2013 Sep;23(5):986-93.

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

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。

H. 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ー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。平成 24 年度には、B 細胞受容体の下流に存在し、シグナルを集約するハブキナーゼである Btk に着目し、その役割を解析した。その結果、B 細胞の活性化は BCR-Btk を介するシグナル経路、及び、それによる IL-21-Jak1/3-Stat1 経路の増幅回路が介在し、Btk 阻害により B 細胞活性化が完全に制御できた。一方、IgG4 関連疾患患者 B 細胞では、Syk リン酸化が無刺激下で亢進し、メモリー B 細胞、形質細胞が増加していた。しかし、ステロイド開始により形質細胞は消失したが、ステロイド治療 1 年後まで、Syk リン酸化が持続し、活性化したメモリー B 細胞は残存したままの状態であり、ステロイド治療だけでは B 細胞の制御には不十分である可能性が示唆された。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ト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、これら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、治療プロトコール策定に寄与できると思われる。さらに、Syk や Btk 阻害薬による B 細胞活性化阻害を介した治療への臨床応用が期待された。

### 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 IL-10 等の関与が報告されるが、多くは不詳である。我々は、B 細胞受容体の細胞内アダプター蛋白の ITAM に結合してシグナルを伝達するチロシンキナーゼ Syk を介する B 細胞活性化機構を解明してきた。B 細胞のクラススイッチに

は、多様な細胞外からの刺激を細胞内に伝達するシグナルに異常があると考えられる。平成 24 年度は、Syk 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 (Bruton's tyrosine kinase) に着目し、B 細胞活性化における役割を解析し、IgG4 関連疾患の病態形成過程への関与を解明することを目的とした。さらに、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 カラーフォロ

一サイトメトリーを用いてサブセット分類を試みた。これらのサブセット分類、その誘導機構と病的意義を検討し、治療前後での解析により治療プロトコル策定に応用することを主目的とした。

## B. 研究方法

ヒト末梢血 CD19<sup>+</sup>B 細胞を BCR 架橋、sCD40L/ sBAFF、sIL-21 で活性化し、B 細胞のクラススイッチ、分化、抗体産生能に対する影響を検討した。また、Btk 特異的阻害剤 (ONO-A) を用いて、B 細胞活性化に於ける Btk の関与を検討した。

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トリー (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。患者の個人情報が入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末梢血 B 細胞の体細胞突然変異、クラススイッチに重要な *AICDA* の発現は、BCR 架橋刺激および sCD40L/sBAFF 刺激、または、IL-21 の各単独刺激では、わずかに誘導されるのみであった。しかし、BCR、sCD40L/sBAFF、

sIL-21 の 3 者の刺激の共存により、強力に誘導された。

② *BCL-6*、*XPB-1* の発現、IgG 抗体産生も BCR、sCD40L/sBAFF、sIL-21 の 3 者の刺激共存により、強力に誘導された。誘導された *AICDA*、*BCL-6*、*XPB-1*、IgG 抗体産生は、Btk 特異的阻害剤により、濃度依存性に IL-21 単独刺激と同程度まで抑制された。

③ B 細胞株 BJAB では sIL-21 刺激後、細胞質、核内ともに Stat1 と Stat3 のリン酸化を認めるが、Btk を knock down すると、細胞質では Stat1、Stat3 のリン酸化を認めたが、核内では Stat1 のリン酸化が認められなかった。

④ 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。

⑤ IgG 4 関連疾患患者末梢血では、CD3+CD4+CCR7-CD45RA<sup>+</sup> エフェクター T 細胞、CD3+CD4+CCR6+CXCR3<sup>-</sup> 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。

⑥ IgG 4 関連疾患患者末梢血の CD3+CD4+CCR7-CD45RA<sup>+</sup> エフェクター T 細胞、CD3+CD4+CCR6+CXCR3<sup>-</sup> 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。

⑦ IgG4 関連疾患の 1 症例に対し、ステロイド投与前後にリンパ球の解析を行った。投与前 CD19+B 細胞のリン酸化 Syk は健常人に比し高発現し、メモリー B 細胞、形質細胞の増加を認めた。しかし、ステロイド開始により形質細胞 (short-lived plasma) は消失したが、ステロイド治療 1 年後まで、リン酸化 Syk の発現が持続し、

活性化したメモリーB 細胞は残存したままの状態であった。

#### D. 考察

ヒトB 細胞は、BCR を介する抗原シグナルとCD40 などの共刺激シグナルの共存により活性化される。我々は、B 細胞受容体の細胞内アダプター蛋白の ITAM に結合してシグナルを伝達するチロシンキナーゼSykを介するB細胞活性化機構を解明してきた。Btk は Syk の下流に存在し、多様なシグナルを集約するハブキナーゼであるが、今回 BCR/CD40/BAFF の Btk リン酸化を介したシグナルは、IL-21 の効率的なシグナル伝達を誘導し、B 細胞に最大限の活性化を誘導する事が明らかになった。即ち、B 細胞の分化、活性化誘導には、BCR/CD40/BAFF-Btk を介するシグナル伝達経路、それによる IL-21-Jak1/3-Stat1 経路の増幅回路が介在することが明らかとなった。また、Btk 阻害薬などによりこれらのシグナル伝達経路を阻害し、B 細胞活性化が完全に制御できた。以上より、Btk を標的とした低分子量化合物を用いた B 細胞活性化の制御を介した自己免疫疾患への治療応用が示唆された。

一方、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、これら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。

さらに、IgG4 関連疾患の 1 症例に対し行った B 細胞の表面抗原の解析では、Syk リン酸化が無刺激下で亢進し、メモリーB 細胞、形質細胞が増加していた。しかし、ステロイド開始により形質細胞 (short-lived plasma) は消失したが、ステロイド治療 1 年後まで Syk リン酸化が持続し、活性化したメモリーB 細胞は残存したままの状態であった。即ち、IgG4 関連疾患では、ステロイド治療だけでは B 細胞の制御には不十分である可能性が示唆された。今後、Syk や Btk 阻害薬による B 細胞活性化阻害を介した治療への臨床応用が期待された。

#### 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、これら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。一方、B 細胞の活性化は、BCR-Btk を介するシグナル経路、それによる IL-21-Jak1/3-Stat1 経路の増幅回路が介在し、Btk 阻害によりB細胞活性化が完全に制御できた。IgG4 関連疾患患者B細胞では、Btk の上流の Syk リン酸化が無刺激下で亢進して病態形成に関与していたが、ステロイド治療後も Syk リン酸化は保持された。今後、Btk や Syk 阻害薬による B 細胞活性化阻害を介した治療応用が期待された。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 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, Lanasa 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
10. OUmehara H, Okazaki K, Masaki Y, Kawano M, Yamamoto M, Saeki T, Matsui S, Sumida T, Mimori T, Tanaka Y, Tsubota K, Yoshino T, Kawa S, Suzuki R, Takegami T, Tomosugi N, Kurose N, Ishigaki H, Azumi A, Kojima M, Nakamura S, Inoue D, Zen Y, all Japan IgG4-related disease working group. A Novel Clinical Entity, IgG4-Related Disease (IgG4RD) – General Concept and Detail-. *Mod Rheumatol* (2012) 22, 1-14
  11. Tanaka Y, Maeshima Y, Yamaoaka K. In vitro and in vivo analysis of a Jak inhibitor in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* (2012) 71, i70-i74
  12. Tak PP, Mease PJ, Genovese MC, Kremer J, Haraoui B, Tanaka Y, Bingham III CO, Ashrafzadeh A, Travers H, Safa-Leathers S, Kumar S, Dummer W. Efficacy and safety of ocrelizumab in patients with active rheumatoid arthritis with an inadequate response to at least one TNF inhibitor: results from the phase III SCRIPT trial. *Arthritis Rheum* (2012) 64, 360-370
  13. OUmehara 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 Y, 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* (2012) 22, 21-30
  14. Tanaka Y, Harigai M, Takeuchi T, Yamanaka H, Ishiguro N, Yamamoto K, Mitasaka N, Koike T, Kanazawa M, Oba T, Yoshinari T, Baker D and the GO-FORTH study group. Golimumab, a human anti-TNF- $\alpha$  monoclonal antibody, injected subcutaneously every 4 weeks in Japanese patients with active rheumatoid arthritis in combination with methotrexate: results of the Phase 2/3, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled GO-FORTH study through 24 weeks. *Ann Rheum Dis* (2012) 71, 817-824
  15. Oiwata 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
  16. Maeshima K, Yamaoaka K, Kubo S, Nakano K, Iwata S, Saito K, Ohishi M, Miyahara H, Tanaka S, Ishi K, Yoshimatsu H, Tanaka Y. A JAK inhibitor tofacitinib regulates synovitis through inhibition of IFN- $\gamma$  and IL-17 production by human CD4+ T cells. *Arthritis Rheum* (2012) 64, 1790-1798
  17. Sawamukai N, Satake A, Schmidt AM, Lamborn IT, Tanaka Y, Kambayashi T.

- Cell autonomous role of TGF  $\beta$  and IL-2 receptor in CD4+ and CD8+ inducible regulatory T cell generation during graft-versus-host disease. Blood (2012) 119: 5575-83
18. Iwata S, Saito K, Tokunaga M, Tanaka Y. B-cell or T-cell-dominant recurrence after rituximab therapy in patients with SLE. Ann Rheum Dis (2012) 71, 1749-1750
  19. Sonomoto K, Yamaoka K, Oshita K, Fukuyo S, Zhang X, Nakano K, Okada Y, Tanaka Y. IL-1  $\beta$  induces differentiation of human mesenchymal stem cells into osteoblasts via the Wnt5a/Ror2 pathway. Arthritis Rheum (2012) 64, 3353-3363
  20. 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) 71, 2058-2059
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

## 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

## H. 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 関連疾患に対する治療開始時期、グルココルチコイド初期治療量の検討

研究分担者 高橋 裕樹 札幌医科大学 准教授

研究要旨：IgG4 関連疾患の治療開始時期および治療内容について、まだ統一見解はない。そこで私たちは、ミクリツ病症例の臨床データと組織標本を後ろ向きに検討することにより、早期治療介入の有用性について検討した。自覚症状出現後 2 年以降の症例では、組織学的に線維化が進行し、グルココルチコイド治療を実施しても、腺分泌能の可逆性は乏しいことが判明した。また初期治療の内容として、2 年以上経過を追うことができた症例に関し、再燃の有無をアウトカムとして、検討した結果、グルココルチコイド初期投与量が多いほど、再燃率が低くなる傾向が認められた。

### A. 研究目的

IgG4 関連疾患 (IgG4-RD) に対する治療に関しては定まった見解は存在しない。

IgG4-RD は新しい疾患であるが故に、その長期的な予後は不明な点が多く、このため治療目標をどこに置いたらよいか、例えば、生命予後の改善といった目標設定は、現時点では正しいかどうかわからない。従って、目前の臓器障害の改善及び炎症のコントロールに留まっているのが現状である。そこで私たちは、IgG4-RD では時間経過とともに何らかの組織学的変化を呈するものと仮定し、複数の IgG4 関連涙腺・唾液腺炎（いわゆるミクリツ病）症例の臨床データと顎下腺標本から、罹病期間と唾液腺機能、組織学的因子の関連性について検討し、早期治療介入の必要性について評価することを最初の目的とした。

次に、治療内容について、再燃の有無をアウトカムにおいた場合、初期治療内容（グルココルチコイドの使用量）が、影響を与えるかどうか、検討を行った。

### 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）に従って診断した IgG4-RD 26 例を対象とした。臨床評価項目として、まず各症例の罹病期間を問診にて調査した。罹病期間は、涙腺や唾液腺の腫脹を自覚して治療介入が行われるまでの期間と定義した。次に、治療前後の唾液分泌量をサクソテストにて評価した。治療プロトコルは、プレドニゾン（PSL）0.6-0.8 mg/kg/日を初期量として 4 週間継続した後に、2 週間ごとに 10% ずつ漸減した。PSL 10 mg/日になった時点で、サクソテストを実施し、治療後の唾液分泌量とした。組織学的解析として、IgG4 関連ミクリツ病の各症例の顎下腺組織ヘマトキシリン・エオジン（HE）染色標本を、デジタル画像化した。その 26 症例の標本画像について、リンパ濾胞、残存している腺房領域、線維化領域の面積を求め、標本中の各々の割合を算出した。これらの臨床的評価項目と組織学的因子との関連性を検討した。

次に、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、臓器病変の有無、血清IgG、IgG4など)と治療開始グルココルチコイド(GC)投与量に関し、多変量解析を実施し、初期GC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

26例の内訳は男性15名、女性11名で、平均診断時年齢は58.9±11.9歳であった。平均罹病期間は1.3±1.6年(最長5年)であった。平均治療前唾液分泌量は1.84±1.65g/2分で、平均改善唾液分泌量(治療後唾液分泌量－治療前唾液分泌量)は0.83±1.47g/2分であった。治療前の血清IgG4濃度は776.4±635.3mg/dLだった。

罹病期間と改善唾液分泌量との関係について、罹病期間が2年未満の症例は、治療により平均1.2g/2分の唾液分泌回復がみられたが、罹病期間が2年以上の症例ではあまり改善が得られなかった。治療前唾液分泌量と改善唾液分泌量については、治療前唾液分泌量が少なくても、GC治療介入により改善を示し得ることがわかった( $r=-0.60$ )。むしろ治療前に唾液量が多いほど、治療による影響が少なかった。

残存腺房、リンパ濾胞および線維化の組織学的因子間の互いの関連性を解析したところ、リンパ濾胞の割合が増加すると腺房の面積は縮小し( $r=-0.23$ )、線維化が進行すると腺房の面積の割合は低下していく

( $r=-0.42$ )。さらにリンパ濾胞が発達すると線維化の面積が増加していくことが判明した( $r=0.30$ )。さらに各組織学的因子と改善唾液分泌量との関連性については、残存腺房が多いと改善唾液分泌量は増えたが( $r=0.29$ )、一方、リンパ濾胞( $r=-0.31$ )と線維化( $r=-0.23$ )が多いと改善唾液分泌量は減少を示した。

一方、初期治療内容に関する検討では、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GC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は、全身性の慢性炎症疾患である。その特徴として、炎症細胞浸潤が強いにも関わらず、腺細胞のアポトーシスの頻度が低く、一方で、線維化が強い病態と認識されている。自己免疫性腭炎では、治療開始のタイミングとして、黄疸や腹痛・背部痛が出現したときとしているが、今回の結果から、IgG4関連涙腺唾液腺炎では、早期に治療を実施しなければ、次第に線維化が進行し、不可逆的な変化をきたすことが臨床的、病理組織学的解析により判明した。今後、このデータを自己免疫性腭炎などの他のIgG4-RDの病態においても検討していかなければならないだろう。

また初期 GC 量に関しては、自己免疫性膵炎では、初期ステロイド量として、プレドニゾン換算 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、有意差はつかなかつたが、臓器障害を有する症例では、GC 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、最適な治療を確立していかなければならないだろう。

#### E. 結論

今回の検討から、罹病期間が長くなるほど、炎症から線維化、さらに残存腺房の減少につながる事が判明し、罹患臓器の機能温存を考慮すれば、早期(発症 2 年以内)に治療介入することが望ましく、また臓器障害を有する IgG4 関連涙腺・唾液腺炎症例に対しては、初期 GC 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. 健康危険情報

なし

#### G. 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.

Shimizu Y, Yamamoto M, Naishiro Y, Sudoh G, Ishigami K, Yajima H, Tabeya T, Matsui M, Suzuki C, Takahashi H, Seki N, Himi T, Yamashita K, Noguchi H, Hasegawa T, Suzuki Y, Honda S, Abe T, Imai K, Shinomura Y. Necessity of early intervention for IgG4-related disease – delayed treatment induces fibrosis progression. *Rheumatology (Oxford)*.52(4): 679-683, 2013.

高橋裕樹, 山本元久, 篠村恭久, 今井浩三. IgG4 関連疾患の予後と早期治療の必要性. *日臨免誌*. 36(6): 442-451, 2013.

山本元久, 清水悠以, 高橋裕樹, 篠村恭久. IgG4 関連疾患における早期治療の必要性. *リウマチ科* 2014 in press.

#### 2. 学会発表

Shimizu Y, Yamamoto M, Yajima H, Tabeya T, Suzuki C, Naishiro Y, Takahashi H, Shinomura Y. Efficacy of early intervention for IgG4-related sialadenitis. The 12<sup>th</sup> International Symposium on Sjögren's Syndrome. Kyoto. 2013.10.10

#### H. 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

## 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：IgG<sub>4</sub> 関連疾患における機構解明と疾患マーカーの同定を目指して、血清中の低分子 RNA の網羅的解析手法の確立を試みた。初期実験として、健常人血清中から抽出した低分子 RNA 分画を用い、ライブラリーを作成して次世代シーケンサーで網羅的に配列解析を行った。この手法はバイオマーカーとしての miRNA の探索に有効であり、新たな発症機序の解明に寄与することが期待された。これを受け、IgG<sub>4</sub> 関連疾患の臨床血液サンプルを用いて、細胞から放出されたエクソソームに包含される核酸分子を精製し、その中の 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

近年、様々な低分子の機能性 RNA が注目を集めている。とりわけ、約 22 ヌクレオチドのマイクロRNA (miRNA) は細胞の高次機能発現の調節に重要な役割を果たすとともに、疾患との関連が指摘されはじめており、その役割が注目されている。従来の miRNA の発現解析では、主として細胞内の miRNA が対象とされてきた。最近になって、細胞外に分泌されるタイプの miRNA (分泌型 miRNA) に注目が集まるようになってきた。

例えば、がん患者では分泌型 miRNA のプロファイリングに大きな変化がみられ、その違いががんの新たなマーカーとして診断や治療に応用できることが明らかになりつつある。一方、臨床においては、疾患のバイオマーカーとして血液がもっとも汎用的に用いられてきたが、その多くは病因とは直接関係しない、いわば「サロゲートマーカー」だった。これに対して機能性 miRNA は、他の遺伝子の発現調節に関わり、細胞内のシグナル伝達に直接関わることよ

り、病因と直接関連するバイオマーカーとなる可能性を秘めている。

24年度は、次世代シーケンサシステムを用い、健常人血清サンプルからの低分子 RNA の網羅的解析を実施し、まずその有効性を検証した。

25年度は、この結果を受け、IgG<sub>4</sub>関連疾患の末梢血中のエクソソームに存在するマイクロRNA (miRNA) の変動を DNA マイクロアレイ により解析し、発症機構や病態の解明を試み、更には疾患マーカーの探索を目指した。

### B. 研究方法

24年度：miRNA の調製 ヒト血清 2 ml より市販のキットを用い、small RNA を精製した。得られた small RNA サンプルを吸光度計により定量したところ、12ng/ul で 20ul、総量にして 240ng であった。この全量を用い、Ion Total RNA-Seq kit でプロトコールに従いライブラリーを作成した。得られたライブラリーをリアルタイム PCR により定量し、テンプレート調製に用いた。

ライブラリーをテンプレート自動調製機器 OneTouch にかけてシーケンス用サンプルを調製した。得られたサンプルは、Life Technologies社シーケンス Ion PGM システムを用い、35bp 相当のシーケンスを行った。

25年度：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。

(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

24年度：精製mRNAの解析精度に関しては、シーケンスリード長の分布で20bp 付近に高いピークが観察され、miRNA が正しく読まれていることが確認された。得られたリードをヒトゲノムにマップしたところ、約38万タグのリードがマッピングされた。今回の解析では449種類の既知miRNAを検出することができた。すでに同じサンプルを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、次

世代シーケンサーとマイクロアレイ解析にはある程度の互換性があると考えられた。

25年度：24年度の結果を受け、今後の汎用性を考慮し、疾患miRNA分子の変動をDNAマイクロアレイにより解析することを選択した。しかし、大部分のマイクロRNAの発現量には有意な変動は認められなかった。一部、治療前に比べ治療後に発現の低下が観察されるmiRNA配列を同定できたが、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

臨床的には、血清中のmiRNAの網羅的な解析は、患者の日々の状態を示すバイオマーカーの探索手法として有用だと考えられる。患者の状況は、病歴や治療方法や体調によって日々刻々と変化するので、個人の体質に関わる固定したDNA配列の違いだけでなく、一人の患者の変化をmiRNA量で経時的にモニターすることが有効と考えられるからである。技術的には、次世代シーケンサーを用いたmiRNAの解析が可能であり、従来のアレイに比べ、miRNAの配列と同時に発現数に関する情報が格段に多く、今後のmiRNAの解析の主流になるものと思われる。しかしながら、次世代シーケンサーとマイクロアレイ解析にはある程度の互換性があり、多検体の解析を考慮すると、感度はやや落ちるが、まずはマイクロアレイ

イ解析でのバイオマーカー探索が適当であると考えた。

今回は、典型的なIgG<sub>4</sub>関連疾患4名におけるステロイド治療前後6か月間のDNAマイクロアレイ解析であったが、マイクロRNAの有意な発現量の変動は見られず、バイオマーカーの候補は得られなかった。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

従来見出されたタンパク質等のマーカーは病因と関連性のないサロゲートマーカーも多かったが、miRNAマーカーは病因や治療法開発への発展性も今後十分に期待される。しかしながら、今回のIgG<sub>4</sub>関連疾患の症例数が4例と少ないためか、有効なバイオマーカーの決定には至らなかった。

手法としては、マイクロアレイ解析よりも次世代シーケンサー型の解析の方が精度が高く情報量も多いと考えられ、今後は次世代シーケンサー型を用いて多検体での解析を行い、検出されたmiRNAをバリデーションにかけ、新規のバイオマーカーを探索したい。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 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: IgG<sub>4</sub> 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

#### H. 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

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  
総合分担研究報告書

**IgG4 関連疾患の呼吸器病変の解析—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。本研究では気管支肺胞洗浄 (BAL) 液中の各種サイトカインを分析し、両疾患を比較することで、IgG4-RD の呼吸器病変の特徴を明らかにする。さらに、平成 25 年度は両疾患の PET 所見も解析し、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。本研究では気管支肺胞洗浄 (BAL) 液中の各種サイトカインを分析し、両疾患を比較することで、IgG4-RD の呼吸器病変の特徴を明らかにする。

B. 研究方法

信州大学医学部附属病院で気管支鏡検査を行われた IgG4-RD、サ症、それぞれの症例について BAL 液中の各種サイトカインを MILLIPLEX kit、ELLISA などを用いて測定し、解析を行う。

(倫理面への配慮)

信州大学の倫理委員会での承認を受け、採取された検体は独立して保存され、紐付け可能だが患者の同定は困難としてある。

C. 研究結果

測定できたサイトカインを比較すると、IgG4-RD 群で IL-5 が、サ症群で TNF- $\alpha$  がそれぞれ有意差をもって高値であった。

D. 考察

Th1 優位とされるサ症で BAL 液中 THF- $\alpha$  が高値で、Th2 優位といわれる IgG4-RD で IL-5 が高値であり、これまでの報告に合致した。IgG4 関連疾患の呼吸器病変においても、Th2 優位であると考えられた。

E. 結論

IgG4 関連呼吸器疾患においても、Th2

優位である可能性が示唆された。さらに、症例の蓄積と解析が必要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Yamamoto H, Fukushima T, Yokoyama H, Yoshizawa A, Hamano H. Periurethral involvement of IgG4-related disease in an elderly woman mimicking an enlarged prostate in man. *Ann Intern Med.* 157(1): 78-79, 2012

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 2<sup>nd</sup> International Symposium on IgG4-Related Diseases & Associated Conditions. Hawaii. 2014. 2. 16-19

Yamamoto H, Kubo K, Waseda Y, Matsui S, Ogura S, Hebisawa A, Sakai F, Miyashita T, Hata N, Masubuchi H, Shiraki A, Inoue M, Takagi T, Ishimatsu Y, Nakamoto K, Kurihara Y, Arakaki K, Terasaki Y: Clinico-Radiologic-Pathological Features In The Lung Involvement Of IGg4-Related Disease ATS San Francisco 2012. 5. 18-23

Matsui S, Yamamoto H, Waseda Y, Minamoto S, Inoue D, Mishima M, Kubo K,

IgG4-related research group. :  
IgG4-related lung disease. The 17th  
Congress of APSR. Hong Kong. 2012. 12.  
14-16,

福島敏郎、立石一成、牛木淳人、横山  
俊樹、漆畑一寿、山本 洋、花岡正幸、  
久保恵嗣:特徴的な尿道周囲病変を呈した  
IgG4 関連疾患の1女性例 第131回日本  
内科学会信越地方会 松本市 2012年10  
月27日

市山崇史、所弥生、牛木淳人、漆畑一寿、  
山本 洋、花岡正幸、小泉知展、吉澤明彦、  
本田孝行、久保恵嗣:高 $\gamma$ グロブリン血症  
と間質性肺炎の契機に発見されたIgG4 関  
連疾患の1例 第202回日本呼吸器学会  
関東地方会 東京都 2012年11月10日

#### H. 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：眼科領域で様々な病名で表現されてきた IgG4 関連疾患としての眼病変を、日本眼腫瘍学会主導の議論の末、「IgG4 関連眼疾患」に統一した。また、「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、validation study を実施した。その結果、本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

これまで眼科領域では IgG4 関連疾患にみられる眼症状が様々な病名で表現されてきたが、これらを統一し、広く公表することを目的とした。また、「IgG4 関連疾患の包括診断基準 2011」を参考に、眼病変の特異性を考慮した新たな診断基準の確立を試みた。同時にその妥当性について検証した。

### B. 研究方法

第30回日本眼腫瘍学会(2012年、福島)において、IgG4 関連疾患にみられる眼症状に相応しい‘病名’について、参加学会員全員を交えた議論の結果、最終的に挙手による多数決によって‘病名’の統一を試みた。

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)が中心となり、「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徴を加味した眼病変における診断基準に確立に向けて議論を重ねた。その結果、新たに確立された眼病変の診断基準をもとに、その妥当性について国内の5施設を対象に validation study を実施し、検証した。

#### (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

IgG4 関連疾患にみられる眼症状を表す

病名については様々な意見が出されたが、最終的に「IgG4 関連眼疾患」で統一されることになり、学会としてのコンセンサスが得られた。この結果は2012年に公益財団法人日本眼科学会ならびに日本眼腫瘍学会のホームページに掲載され、広く会員に周知することができた。

IgG4 関連眼疾患の診断基準については、以下のように定められた。

- 1) 画像所見で涙腺腫大、三叉神経腫大、外眼筋腫大など、眼関連組織に腫瘍、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)お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。

これらの基準を国内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、診療録をもとにして照会した結果、確定診断群は全症例の78%、準診断群は2%、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明らかとなった。

#### D. 考察

これまで IgG4 関連疾患にみられる眼症状を表現する‘病名’としては、「IgG4 関連眼窩炎症」「IgG4 関連リンパ増殖性疾患」「IgG4 関連涙腺炎」「IgG4 関連ミクリツ病」「IgG4 関連硬化型涙腺炎」「眼付属器 IgG4 関連リンパ増殖性疾患」「眼付属器 IgG4 関連眼疾患」などの用語が用いられてきたが、学会のコンセンサスとして今後は「IgG4 関連眼疾患」に統一していくこととなった。学会ホームページなどでも公表したことにより、その後、本疾患名は徐々に浸透、定着しつつある。

「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 study 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かつ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り、眼病変の特異性として今後も症例を重ねて検討していく必要があると考えられた。

#### E. 結論

新たに統一された「IgG4 関連眼疾患」と、「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. 健康危険情報

なし

#### G. 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) 臼井嘉彦, 後藤浩. IgG4 関連疾患と眼. 日本の眼科, 83: 1645-1646, 2012.

##### 2. 学会発表

1) 後藤浩, 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, Mitsunashi 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, 後藤浩. 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.

4) 三橋良輔, 臼井嘉彦, 毛塚剛司, 後藤浩. 眼付属器リンパ増殖性疾患における制御性 T 細胞および Th 細胞の関与. 第 27 回日本眼窩疾患シンポジウム, 山形テルサ, 2012 年 11 月 3 日.

5) 後藤浩. IgG4 関連眼疾患分科会計画説明. 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. 平成 24 年度第 1 回班会議. 京都大学芝蘭会館, 2012 年 8 月 18 日

6) 上田俊一郎, 臼井嘉彦, 木村圭介, 後藤浩, 永井毅. 表面抗原の解析による眼窩リンパ増殖性疾患の診断. 第 6 回 IgG4 研究会, ホテル金沢, 2012 年 3 月 3 日.

#### H. 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