

IgG4 関連疾患の診断基準並びに治療指針の確立を目指した研究

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 名誉教授

研究要旨

IgG4 関連疾患はわが国で概念が確立された新しい疾患であり、自然治癒が見込めず、病因が不明のため確立した治療法がなく、したがって長期の療養が必要な難病である。本疾患は従来から存在していた複数の疾患を包括した疾患概念であるため、本研究では、まず、以前から継続して行ってきた臓器別診断基準の策定を行った。今年度は特に「IgG4 関連下垂体炎」「IgG4 関連甲状腺疾患」について暫定的な診断基準と重症度分類を作成した。同時に臓器別重症度分類について、各臓器間での整合性の点検をおこなった。また今回、昨年度後半に設けられた「IgG4 関連心・動脈・後腹膜病変分科会」の活動を加速させ、その臨床調査、病態分析を行い、診断基準策定の準備をおこなった。さらに、診断基準の精度をあげるために、厚労省の遺伝子研究班（松田班）と共同で、関連遺伝子同定のためのゲノムワイドな遺伝子検索をおこなった。その結果、本疾患に特有の関連遺伝子が同定された。さらに、IgG4 関連疾患では、特異的な診断マーカーが存在しないため、特異的な血清マーカーを検索した結果、本疾患患者の約 50%に ECM に対する自己抗体が存在することが明らかとなった。本自己抗体は対照群では 1/120 例と極めて特異性が高く、有用な診断ツールとなることが期待される。また治療については、ステロイド抵抗例、再発例が少なからず存在するため、アメリカと共同、及び日本単独でのリツキサンによる臨床試験を計画立案中である。特に国際臨床試験において、リクルートする患者の特異度を上げるための「治療効果判定の基準 (IgG4-RD responder index)」の策定をアメリカと共同で試み、H29 年 2 月に日米が中心となって行った、第 3 回国際 IgG4 関連疾患シンポジウムにて最終案を決定した。以上の研究は、IgG4 関連疾患患者の医療費助成の円滑な運用、及び診断法、治療法の向上、生活の質の向上に貢献し、かつ本疾患の原因究明、治療法開発につながるものと考えられた。

研究分担者

岡崎 和一 : 関西医科大学内科学第三座
教授

下瀬川 徹 : 東北大学病院・医学研究科長

神澤 輝実 : 東京都立駒込病院 副院長

川 茂幸 : 信州大学総合健康安全
センター・教授

中村 誠司 : 九州大学歯学部歯科口腔外
科・教授

半田 知宏 : 京都大学大学院医学研究科
呼吸器内科学講座・助教

井戸 章雄 : 鹿児島大学大学院 消化器疾患・生
活習慣病学分野・教授

能登原 憲司 : 倉敷中央病院病理検査科
主任部長

滝川 一 : 帝京大学内科学講座・教授

岩崎 栄典 : 慶応義塾大学消化器内科・講
師

- 児玉 裕三** : 京都大学医学研究科消化器内科学講座・講師
- 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
- 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
- 佐藤 康晴** : 岡山大学大学院保健学研究科・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
- 後藤 浩** : 東京医科大学眼科学・教授
- 松井 祥子** : 富山大学保健管理センター・教授
- 石坂 信和** : 大阪医科大学内科学・教授
- 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・教授
- 妹尾 浩** : 京都大学大学院医学研究科消化器内科学・教授
- 佐藤 俊哉** : 京都大学医学研究科医療統計学分野・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 高値と様々な組織への IgG4 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。H21-23 年度の厚労省難治性疾患奨励分野の 2 つの研究班はオールジャパン体制で、「IgG4 関連疾患の病名統一」、「IgG4 関連疾患診断基準の制定」などを実現してきた。また H23 年に開催さ

れた第 1 回 IgG4 関連疾患国際シンポジウムでも、上記の研究班が決定した疾患名が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。その後、本疾患の病態解明、診断治療法の更なる進展のため、H24 年度から旧 2 研究班が合体し「IgG4 関連疾患に関する調査研究班」が開始された。

IgG4 関連疾患の特徴は病変が全身臓器に及ぶこと、さらに各臓器における治療法が異なっていることである。このため本研究班では、各学会とも連携し、幅広い専門家による 7 分科会を設置し、本疾患の治療法も含めた各臓器における実態調査や診断基準の策定作業を行ってきた。そしてこれら現研究班の作業を基に、H26 年 2 月には、アメリカと日本の本研究班研究者が共同で第 2 回 IgG4 関連疾患国際シンポジウムを主催し (ホノルル)、国際的な診断基準と、治療指針の策定を行った

一方、わが国の難病の法律改定に伴い、H27 年度には全部で 306 疾患が指定難病となったが、IgG4 関連疾患も H27 年 7 月 1 日に指定難病としての施行が開始された。そのため本疾患患者の難病指定の作業が適切に行われるための、診断基準、重症度分類の策定が必要となった。

そこで本研究では、上記国際シンポジウムで策定された国際的診断基準、治療指針を基盤に、まず、わが国での臓器別診断基準、臓器別重症度分類の策定を可能な限り行うことを目的とした。そしてその結果、IgG4 関連疾患患者の難病指定のための、診断基準、重症度分類を策定・改訂し、厚労省に提出して、国の難病患者の支援事業に貢献することを目的とした。また近年 IgG4 関連心臓・大動脈・後腹膜病変の存在が明らかになってきたことから、特に今年度は、新た

な分化会を設け（心臓・動脈・後腹膜）その臨床調査ならびに診断基準確立のための作業をおこなうこととした。また、診断基準の精度をあげるために、厚労省の遺伝子研究班（松田班）と共同で、関連遺伝子同定のためのゲノムワイドな遺伝子研究を継続することとした。さらに、本疾患研究の進展により、上記 H26 年 2 月に策定した国際診断基準を改訂する必要が生じてきたために、本班とアメリカリウマチ学会が中心となって、H29 年 2 月に国際シンポジウムを開催し、改訂作業を行うとともに、IgG4 関連疾患治療法開発のための、IgG4 Responder Index 作成の作業をおこなうこととした。

B. 研究方法

1) IgG4 関連疾患の各臓器別診断基準の策定

IgG4 関連疾患について、それぞれ臓器別専門家（消化器、リウマチ膠原病、腎臓、呼吸器、血液、内分泌、心臓・動脈、病理学）による専門部会を組織して、IgG4 関連自己免疫性膵炎、IgG4 関連硬化性胆管炎、IgG4 関連涙腺唾液腺炎（ミクリクツ病）、IgG4 関連内分泌疾患、IgG4 関連腎疾患、IgG4 関連肺疾患、IgG4 関連眼疾患、IgG4 関連心・血管病変）について、臓器別診断基準の策定・改訂を試みた。特に内分泌疾患、心・動脈病変については未だ診断基準が策定されていないために、その策定及び改訂を可能な限り試みた。一方臓器別重症度分類の策定については、全分野について十分策定されていないため、策定を試みた。

2) IgG4 関連心・動脈・後腹膜病変の臨床調査、病態の分析及び診断基準の策定

本研究班ではすでに 7 分科会を設けて、臓器別の診断基準、重症度分類の策定をおこなってきたが、近年これらに加

えて「IgG4 関連心・大動脈・後腹膜病変」の存在が明らかとなってきた。このために昨年度から新たに「IgG4 関連心・大動脈・後腹膜病変」分科会を設置して、その臨床調査、病態の分析、及び診断基準策定の作業を開始した。本年度は本研究班の作業を本格化させた。

3) IgG4 関連疾患の患者認定のための診断基準、重症度分類の策定

昨年度は、上記の臓器別診断基準、臓器別重症度分類をもとに、患者の難病指定のための診断基準、重症度分類の策定をおこなったが、今年度は、これら診断基準、重症度分類の精度を上げる作業をおこなった。

4) 病因病態解明のための遺伝子、蛋白解析

病因病態解明のため、厚労省の遺伝子解析研究拠点（京都大学松田文彦班）と連携して、多数の症例について、遺伝子、蛋白解析を一昨年から継続しておこなった。倫理委員会承認を受けた全国の施設より、約 900 例以上の DNA サンプルが収集された。また正常コントロールとして、京都大学の長浜コホートから、年齢と性をマッチさせた約 2,000 検体を用いた（実際の解析対照は患者 850 例、対照 2,082 例）。この DNA サンプルについて次世代シーケンサーによって遺伝子多型解析をおこない、疾患特異的遺伝子の同定を行った。さらに症例を絞って、ステロイド治療前後において、MALDI-MS/MS（AXIMA-TOF/TOF、島津）を用いプロテオミクス解析を行い、治療抵抗性、逆に感受性因子の同定、及び治療効果予測因子の同定を試みる検討を昨年度から継続した。

5) IgG4 関連疾患の新しい診断法の確立 IgG4 関連疾患のより精度の高い診断

法の確立を各分科会で検討した。特に新しい診断マーカーとしての、自己抗体の同定作業を中心に行った。

6) ステロイド抵抗例、再発例に対する新しい治療法開発のこころみ

IgG4 関連疾患はステロイドが比較的奏功するが、ステロイド抵抗例が少なからず存在する。また治療を中断すれば高率に再発がみられており、ステロイドの長期投与を余儀なくされる。このためステロイドに代わる効果的な治療法の開発が必要である。そこで、アメリカのリウマチ学会（代表 Prof. John Stone; ハーバード大学リウマチ科）と共同で、アメリカで使用され始めている、抗 CD20 抗体（リツキサン）による臨床試験の立案を三森班と共同で継続中である。実際には治療効果の評価のための国際基準（IgG4 Responder Index）の制定をアメリカと協議しながらおこない、H29 年 2 月に行われる第 3 回国際 IgG4 関連疾患シンポジウムにて最終案を策定する予定とした。

7) 広報活動、社会活動

さまざまな広報活動、社会活動を行うように研究班内で推奨した。

（倫理面への配慮）

1. 京都大学の当研究事務局において、現研究班の研究として、IgG4 関連疾患の病因・病態の解明、診断および治療法開発のための、「IgG4 関連疾患・自己免疫性膵炎における疾患関連遺伝子の解析」「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」「IgG4 関連疾患の診断基準並びに治療指針の確立を目指した研究」のプロトコールが、十分な倫理的配慮の元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ている。これらのプ

ロトコールには、全 IgG4 関連疾患症例の臨床データ採取についてのプロトコールも含まれており、今後の研究においても、これを継続的に適応させる。

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、患者により同意の撤回が可能であること、得られた臨床情報、臨床検体の匿名化による個人情報の保護システム、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。
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その他の資料に基づき十分な説明を行い、当研究に参加の同意を本人から文書で得る。同意文書には、担当医または説明を行った医師、および患者本人が署名し、その日付をそれぞれが記入し、施設研究責任医師は診療録等とともに保管管理する。主医は、得られた同意文書の写しおよび説明文書を患者本人に手渡す。

C. 研究結果

1) IgG4 関連疾患の各臓器別診断基準の策定

「胆道疾患（IgG4 硬化性胆管炎）：平成 24 年 1 月策定済」、「膵疾患（自己免疫性膵炎）：平成 25 年 3 月策定済」、「ミクリクツ病（IgG4 関連涙腺唾液腺炎）：平成 20 年 12 月策定済」、「IgG4 関連眼疾患：平成 26 年 11 月策定済」、「IgG4 関連腎疾患：平成 23 年 11 月策定済」、「IgG4 関連呼吸器疾患：平成 26 年 11 月策定済」の診断基準について、再検討をおこなった。一方「IgG4 関連内分泌疾患」については、「IgG4 関連甲状腺疾患」、「IgG4 関連下垂体炎」について、その特徴を明らかとする作業をおこない、昨年度には、橋本病（4%）、Riedel

甲状腺炎の中に一定程度本疾患患者が存在すること（IgG4 陽性細胞の存在）が明らかとなったが、こうした基礎データをもとに、IgG4 関連甲状腺疾患の概念確立、診断基準の策定を継続した（暫定的な診断基準、重症度分類は策定した）。さらに心・大動脈疾患については、来年度の前半を目途に、診断基準の策定作業をおこなっている。またこれらの臓器別診断基準について、完成されたものについては各関連学会の承認を得た。

2) IgG4 関連心臓・動脈・後腹膜病変の臨床調査、病態の分析及び診断基準の策定

IgG4 関連疾患において、(大)動脈病変は、内腔の狭窄・閉塞、壁の破綻(瘤破裂)などが、重篤な転機に直結するという点で注意喚起が必要な病態である。一方、その診断確定には、病理所見が必須であるため、確定診断はしばしば困難である。それをうけて、IgG4 関連の「心・動脈・後腹膜病変」の診断・治療のありかたについて、包括的に検討する分科会を立ちあげた。平成 28 年 1 月の班会議の「心・動脈病変・後腹膜線維症」分科会プレミーティングでは、主として症例報告を基に、「心・動脈病変・後腹膜線維症」の臓器(組織)特異的な診断基準の策定にむけた作業が開始された。今年度はそれを受けて、最終的な策定作業を行った。その間、常に日本循環器病学会と連携を取りあっている。

3) IgG4 関連疾患の患者認定のための診断基準、重症度分類の策定

1) で策定した診断基準は、指定難病患者の認定用の資料として、平成 27 年度に、厚労省に提出した。また、これらの診断基準に基づいて、「IgG4 関連疾患全体の重症度分類」を策定した。この重症度分類については、実際の患者認定の運用において、各臓器別の IgG4 関連

疾患間で、若干の不整合があることが判明したため、今年度はその改定作業を行った。

4) 病因病態解明のための、遺伝子、蛋白解析

最終的に IgG4 関連疾患患者 880 例の DNA 検体及び臨床情報を 51 施設から収集した。このうち 850 例に網羅的 SNP 解析、634 例に全エクソン解析、並びに候補遺伝子についてダイレクトシーケンシングを行った。その結果、HLA 領域 (HLA-DRB1, HLA-A) と、リンパ球細胞表面たんぱく質 (Fc RIIb) に強い相関が認められた。このうち HLA-DRB1 は、関節リウマチと共通の危険因子であり、逆に SLE とは逆向きの (protective) 多型であることが判明した。また Fc RIIb については、その発現を増加させる多型であることから、IgG4-Fc RIIb 経路の活性化、それによる免疫反応 (特に B 細胞反応) の抑制、が本疾患の特徴であることが示唆された。

5) IgG4 関連疾患の新しい診断法の確立

IgG4 関連疾患の診断は、臨床所見に加えて血中 IgG4 の高値が重要であるが、最終的な診断は生検による病理診断によってなされている。しかしながら膵臓や心・血管系では病理検体を得ることが困難な例が少なくない。このため、より特異性の高い血清マーカーの発見、開発が期待される。今回、本疾患が自己免疫性疾患の特徴を強くもつことから自己抗体の検索をおこなった。その結果、まず患者 IgG のマウスへの投与で、IgG4 関連疾患類似の病変を引き起こすことが明らかとなった。そこで、患者血清中に病原性をもった自己抗体の存在を疑い、免疫沈降法、ELISA などを行った結果、ECM (extracellular matrix) に対する自己抗体の存在が明らかとなった。本抗体の陽性率は自己免疫性膵炎患者の

50%をしめており、逆に対照群では、120例中1例のみであり、極めて特異性の高いものであった。

6) ステロイド抵抗例、再発例に対する新しい治療法開発のこころみ

アメリカではステロイド抵抗例のみならず、初回治療例に対しても抗CD20抗体(リツキサン)投与をおこなっている。このためアメリカと共同でリツキサンによる臨床試験を計画中(三森班と共同)である。ただし、対象症例、初回投与量、維持投与量、期間など、両国でかなりの隔たりがあるため現在調整中である。また臨床試験の効果判定のための国際的な「治療効果判定インデックス(IgG4 Responder Index)」について、両国で検討を行い、H29年2月にハワイで行われた第3回国際IgG4関連疾患シンポジウム(本研究班のメンバーとアメリカリウマチ学会のメンバーが中心)において、その大筋を決定した。本インデックスは、臨床試験用に、IgG4関連疾患患者の確診例を選定することを目的としているために、現行の国際診断基準、またわが国の包括診断基準に比べて、その特異性が非常に高いものとなっている。

一方、IgG4関連疾患の鑑別診断では、しばしば多中心性キャッスルマン病(multicentric Castleman disease)が問題となる。この点について、今年度、アメリカと日本から、IgG4関連疾患あるいは類似疾患(IgG4 mimicker)を30例ずつ持ちよって、相互の診断の相違について検討した。その結果、特にアメリカではIgG4関連疾患診断例の中に、多くのキャッスルマン病が混入していることが判明した。

D. 考察

今回すでに診断基準が策定されている臓器別疾患に加えて、「IgG4関連内分

泌疾患(甲状腺疾患、下垂体炎)」「IgG4関連心・動脈疾患」について新たに診断基準をこころみ、一部論文発表をおこなった。また、これらの臓器別診断基準について、各関連学会の承認を得た。これらについては今後さらに検討を加えて最終案としたい。

本研究では、これらの診断基準に基づいて、さらに「IgG4関連疾患全体の重症度基準」を策定しているが、今年度は、この重症度基準について、各臓器別の重症度の比較、整合性について検討を加えて、厚労省と相談した。

一方、IgG4関連疾患の病因病態は不明のままであるが、診断基準や重症度分類の精度を高めるためには、本疾患の病因病態の解明は必須である。そこで本研究では、IgG4関連疾患850例について、全ゲノムシーケンシング、並びに候補遺伝子についてダイレクトシーケンシングを行った。その結果、HLA領域(DRB1, A領域)及びFc受容体IIbに強い相関が認められた。HLAは各種自己免疫性疾患の関連遺伝子として同定されているが、本疾患でもHLAが関連遺伝子として見出されたことは、本疾患が自己免疫性疾患である可能性を示唆している。一方、Fc R-IIbと関連して、IgG4はIgGの中でも抑制性の免疫グロブリンと考えられている。またIgG4はFc R-IIbに親和性が最も強いことが明らかとなっている。さらに形質細胞は本Fc受容体のみを発現している。したがって今回同定されたFc RIIbの多型がIgG4の結合やその作用にどのような影響があるのか、極めて興味を持たれるところである。本領域はRA,SLEにも感受性を示すことが報告されているが、その感受性がRAと同じである一方、SLEとはまったく逆方向となっている点は非常に興味もたれる。すなわち本疾患の多型はFc RIIbの発現が上昇に向くと考えられるので、IgG4-Fc RIIbシグナルが増強

し、特に B 細胞への抑制が増強されている可能性がある。

今回の研究で、IgG4 関連疾患（自己免疫性膵炎）患者の約 50%に、ECM に対する特異的な抗体が存在することが明らかとなった。本抗体は、対照群では 120 例 1 例のみであり、本疾患に極めて特異的と考えられた。本抗体検査は今後本疾患診断の Gold Standard になるものと期待される。

アメリカでは、本疾患のステロイド抵抗例に対して抗 CD20 抗体(リツキサン)を使用して良好な成績を報告している。リツキサンはわが国では本疾患に対して保険適応とはなっていない。さらに高価な薬剤であり、かつ多くの例でステロイド治療が奏功するために、わが国では第一選択薬にはなりがたい。しかしながらステロイド抵抗例や再発例に対しては、リツキサンの投与は考慮されてもよいと考えられる。以上より、今回アメリカとのリツキサン治療の共同臨床試験を三森班と共同で計画した。なお、本国際臨床試験においては、IgG4 関連疾患の確診例のみをリクルートする必要がある。このため今回、本疾患の診断の特に特異度を高めるための、新しい診断基準（IgG4 Responder Index）の策定をアメリカと共同でおこなった。またその際、IgG4 関連疾患には多くの類似例（IgG4 mimicker）が含まれている可能性があるため、日本とアメリカの研究者がそれぞれ IgG4 関連疾患症例、IgG4 mimicker を 30 例ずつ持ちよって、H29 年 2 月に、第 3 回国際 IgG4 関連疾患シンポジウムを両国が中心となって開催した際、それぞれの症例を相互に検討した。その結果、特にアメリカ側の症例には IgG4 mimicker（特に multicentric Castleman disease）が含まれていることが判明した。今後はこうした国際連携をさらに強化し、診断の特異度を高めて、臨床試験に臨む予定である。

E. 結論

- (1). IgG4 関連疾患の各臓器の臓器別診断基準の策定を行った。
- (2). IgG4 関連甲状腺疾患、IgG4 関連下垂体炎の暫定的な診断基準、重症度分類を策定した。また新たに「心臓・大動脈・後腹膜病変」分科会を設けて、その病態の解析、診断基準、重症度分類の策定作業をおこなった。
- (3). IgG4 関連疾患の臓器別重症度分類の策定を通して、IgG4 関連疾患全体の重症度分類、さらに臓器別の重症度分類の整合性を点検した。
- (4). これら 1) 2) について、各関連学会の承認を得た。
- (5). IgG4 関連疾患患者 850 症例による遺伝子解析をおこなった。その結果、IgG4 関連疾患に特有の遺伝子が同定された。
- (6). IgG4 関連疾患（自己免疫性膵炎）患者の約 50%に、ECM に対する特異的な抗体が存在することを明らかとした。本抗体検査は、今後本疾患診断の Gold standard となりうると期待される。
- (7). アメリカと共同、及びわが国単独で、リツキサンによる国際共同臨床試験、臨床治験を計画中である。その際、両国でより確実な症例をリクルートするために、より特異度の高い診断基準（IgG4 Responder Index）の策定をおこなった。さらに誤診例（IgG4 mimicker）の検討を日米共同でおこなった。
- (8). IgG4 関連疾患の国際診断基準の見直しのための国際会議（第 3 回国際 IgG4 関連疾患シンポジウム）を、わが国の本班のメンバーとアメリカ・リウマチ学会のメンバー（代表、J Stone ハーバード大学教授）が中心となって開催した（H29 年 2

月)。

F. 健康危険情報

該当なし。

G. 研究発表

[論文発表]

1. Koyasu et al. Evaluation of tumor-associated stroma and its relationship with tumor hypoxia using dynamic contrast-enhanced CT and 18F-misonidazole PET in murine tumor models. *Radiology* 2016 Mar;278(3):734-41.
2. Kurita A, Kodama Y, Nakamoto Y, Isoda H, Minamiguchi S, Yoshimura K, Kuriyama K, Sawai Y, Uza N, Hatano E, Uemoto S, Togashi K, Haga H, Chiba T: Impact of EUS-FNA for preoperative para-aortic lymph node staging in patients with pancreatobiliary cancer. *Gastrointest Endoscopy* 2016 (in press)
3. Shiokawa M, Kodama Y, Kuriyama K, Yoshimura K, Tomono T, Morita T, Kakiuchi N, Matsumori T, Mima A, Nishikawa Y, Ueda T, Tsuda M, Yamauchi Y, Minami R, Sakuma Y, Ota Y, Maruno T, Kurita A, Sawai Y, Tsuji Y, Uza N, Matsumura K, Watanabe T, Notohara K, Tsuruyama T, Seno H, Chiba T: Pathogenicity of immunoglobulin G in patients with IgG4-related disease. *Gut* 65:1322-1332:2016.
4. Watanabe T*, Sadakane Y, Yamaga N, Sakurai T, Ezoe H, Kudo M, Chiba T, Strober W. Nucleotide-binding oligomerization domain 1 acts in concert with the cholecystokinin receptor agonist, cerulein, to induce IL-33-dependent chronic pancreatitis. *Mucosal Immunol* 9:1234-1249:2016
5. Tanaka A, Tazuma S, Okazaki K,

Nakazawa T, Inui K, Chiba T, Takikawa H: Clinical features, treatment response, and outcome of IgG4-related sclerosing cholangitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017 (in press).

6. Umehara H, Okazaki K, Kawano M, Mimori T, Chiba T. How to diagnose IgG4-related disease (Correspondence). *Ann Rheum Dis* 2017 (in press).
7. Umehara H, Okazaki K, Nakamura T, Nakamura-Satoh T, Nakajima A, Kawano M, Mimori T, Chiba T. Current approach to the diagnosis of IgG4-related disease – Combination of comprehensive diagnostic and organ-specific criteria. *Mod Rheum* doi.org/10.1080/14397595.2017.1290911:2017.
以下、研究分担者報告書参照。

[学会発表]

1. Shiokawa M. Is Serum IgG In Patients With AIP Pathogenic? International Symposium on IgG4-RD & Fibrosis. 2017/2/18. Hawaii
2. 塩川雅広、児玉裕三、千葉勉. IgG4関連疾患におけるIgGの病原性と標的抗原の解明. *JDDW* 2016 第24回日本消化器関連学会週間・ワークショップ. 2016/11/5. 神戸
3. 塩川雅広、児玉裕三、垣内伸之、友野輝子、松森友昭、上田樹、津田喬之、西川義浩、山内雄揮、佐久間洋二郎、栗山勝利、宇座徳光、妹尾浩、千葉勉. 自己免疫性膵炎におけるIgGの病原性と抗原同定. 第33回日本胆膵病態・生理研究会. 2016/6/11. 大阪
4. Kuriyama K, Kodama Y, Shiokawa M, Kakiuchi N, Matsumori T, Mima A, Tomono T, Nishikawa Y, Tsuda M, Ueda T, Yamauchi Y, Sakuma Y, Ota Y, Maruno T, Uza N, Seno H, Chiba T. Biphasic Role of Hes1 in Pancreatic Development.. *Digestive Disease Week 2016*・口演. 2016/5/22. San Diego, California, USA
5. Sakuma Y, Kodama Y,

Matsumori T, Tomono T, Kakiuchi N, Mima A, Yamauchi Y, Nishikawa Y, Tsuda M, Ueda T, Kuriyama K, Maruno T, Ota Y, Shiokawa M, Tsuji Y, Uza N, Watanabe T, Nakase H, Seno H, Chiba T. Chemokine CXCL16 Plays a Critical Role in the Development of Severe Acute Pancreatitis. Digestive Disease Week 2016・ポスター. San Diego, California, USA

6. Shiokawa M, Kodama Y, Kuriyama K, Tomono T, Morita T, Kakiuchi N, Matsumori T, Mima A, Nishikawa Y, Ueda T, Tsuda M, Yamauchi Y, Sakuma Y, Ota Y, Maruno T, Uza N, Seno H, Chiba T. Pathogenic Role of IgG in Patients With IgG4-Related Disease on Neonatal Mice. Digestive Disease Week 2016・ポスター. San Diego, California, USA
7. 塩川雅広、児玉裕三、千葉勉. IgG4 関連疾患における IgG の病原性と標的抗原の解明. 第 102 回 日本消化器病学会総会・ワークショップ. 2016/4/21 東京
以下、研究分担者報告書参照。

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

該当なし

