

Ⅱ. 総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業
統括研究報告書（令和 2 年度～令和 4 年度）

IgG4 関連疾患の診断基準並びに診療指針の確立を目指す研究

研究代表者 中村 誠司
九州大学大学院歯学研究院 顎顔面腫瘍制御学分野 教授

研究要旨

IgG4 関連疾患(IgG4-RD)は本邦から提唱された新しい疾患概念であり、高 IgG4 血症と多臓器への IgG4 形質細胞浸潤を特徴とする全身疾患である。診断基準については、改訂された包括診断基準をはじめとし、罹患臓器別に 8 領域の分科会に分けて各臓器別診断基準の検証を進めている。包括的診療ガイドランスについては、修正 Delphi 法によるコンセンサス形成にて 38 の推奨文と解説を作成し、評価委員による評価を行い、パブリックコメントを募集中である。また、患者レジストリについては、2023 年 3 月 31 日時点で参加施設は 64 施設、登録患者数も 800 例となり、当初の目標登録数（500 例）は大きく超えて、稀少疾患の難病プラットフォームの登録数としては本邦でも有数であり、検体数（血液）も 270 例と数多くのサンプルが収集されている。それに伴い、患者レジストリを用いた 5 つのゲノム・臨床研究も進めており、京都大学ゲノム医学センターおよび国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）国土班との連携については、採択されたゲノム活用ファンドを活用して、IgG4 関連疾患の予後因子解明を進めている。社会への啓発として、第 4 回 IgG4 関連疾患国際シンポジウムとの併催で市民公開講座（現在もオンデマンド配信）を行っており、患者の会の発足に向けて準備を進めている。3 年間の 8 領域の分科会活動と、計 6 回の班会議による報告と議論を経て、それぞれの領域における研究は概ね予定通りに進んだが、重症度分類、疾患活動性指標、寛解基準および診療ガイドランスについては現在作成中であり、令和 5 年度を目処に完了させる予定とした。

A. 研究目的

罹患臓器別に分けた 8 領域の分科会により、各臓器疾患について検討し、必要に応じて全体班会議で取りまとめをすることにより、診断基準の確立、重症度分類・疾患活動性指標・寛解基準の新規策定、患者レジストリによる大規模かつ正確な情報収集、全国頻度調査による正確な患者数の把握、診療ガイドラインの作成、社会への啓発活動などを実施することを目的とした。

B. 研究方法

- 1) 8 領域の分科会で各臓器疾患別診断基準・治療指針を検証した。
- 2) 関連学会や AMED 研究班（国土班）とも連携して、予後因子の抽出などを開始した。
- 3) 実態調査を目的としたレジストリの症例登録数を増した。
- 4) 疾患の標準的治療法は未だ確立されていないことから、その確立のために、全国調査・重症度判定のための診断基準、重症度分類案、包括的診療ガイドランスの作成を行った。
- 5) 市民公開講座のオンデマンド配信、ホームページの作成、患者の会設立等により、社会への啓発活動を行った。

（倫理面への配慮）

本研究は、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（文部科学省、厚生労働省）に基づき実施され、当該年度においては倫理面の問題はなかった。

C. 研究結果

3 年間の 8 領域の分科会活動と 6 回の班会議・レジストリ委員会（WEB）による議論を経て、概ね予定通り達成された。

研究の結果は以下の通りである。

① IgG4 関連疾患（包括疾患名）について

(1) IgG4 関連疾患包括診断基準の改訂・検証

2020 年に IgG4 関連疾患に関する包括診断基準を改訂し、その改訂包括診断基準を日本リウマチ学会の国際誌に掲載し、さらに翌年には日本語版も日本内科学会に掲載した。改訂包括診断基準については検証を進め、旧包括診断基準より感度、特異度とも向上していることが実証され、多施設での前向きな検証を進めた。

(2) 診療ガイドランスの作成

令和 2 年 12 月に開催された全体会議（Web 会議）にて、包括的診療ガイドランスの作成についての方向性が検討された。その後、「包括的診療ガイドランス作成 WG」を設置し、川野充弘（腎臓病分科会長）を中心に WG 委員の選出を行った。その WG で 38 の推奨文と解

説を作成しており、草案は完成間近である。令和4年度第2回全体班会議の協議で班員の了解を得て、パブリックコメントを募集している。

(3) 重症度分類・疾患活動性指標・寛解基準の検討と策定

重症度分類(疾患活動性指標)の作成のため、令和3年度から令和4年度に「重度分類・疾患活動性指標・寛解基準の検討と策定に向けたワーキンググループ」を3回開催し、臓器ごとの治療介入の必要性を3段階程度にグレーディングすることで、包括的な指標を作成することとなり、各分科会での検討を開始した。

(4) 患者レジストリの構築とデータ収集

患者レジストリの参加施設は64施設となり、登録患者数も800例(令和5年3月31日時点)と、目標登録数(500例)を大きく上回っており、希少疾患の難病プラットフォームの登録数としては、本邦でも有数である。また、検体数(血液)も270例と数多くのサンプルが収集されている。それに伴い、患者レジストリを用いた5つのゲノム・臨床研究も進められている。

(5) 社会に対する啓発(市民講座開催や患者の会設立)

患者の会発足のためにキックオフミーティングを行い、患者の会HP(研究班のHPともリンク)も作成を開始した。また、令和3年12月に北九州で第4回IgG4-RD国際シンポジウムとの併催で市民公開講座を行ったが、現在もオンデマンド配信(https://yab.yomiuri.co.jp/adv/IgG4_2021/)を行っており、本疾患に対する社会への啓発を継続して行った。

② 自己免疫性膵炎(AIP)について

(1) AIP診療ガイドライン2013改訂

2020年8月から9月に日本膵臓学会ホームページにてパブリックコメントを募集し、自己免疫性膵炎診療ガイドライン2020として、「膵臓」誌で発表した。

(2) AIP臨床診断基準2018の検証

本研究班消化器疾患分科会研究分担者・研究協力者並びに日本膵臓学会膵炎調査研究委員会自己免疫性膵炎分科会委員を対象にAIP臨床診断基準の検証と改訂に関するアンケート調査を行い、36名より回答があった。診断基準2018の検証すべき項目として、MRCP所見を診断項目に採用したこと(22/36)、EUS-FNAによる癌の否定(14/36)、ステロイド治療の効果(12/36)などが挙げられた。診断基準2018で診断できなかった経験が36名中12名にあった。今後、FNA検体を対象とした組織診断基準の検討の必要性ありと回答したのは36名中29名であった。2型AIPの診断基準の追加の検討が必要と回答したのは36名中20名であった。その他、次の改訂に向けての検討項目として、国際コンセンサス診断基準との整合性、他の膵外病変、バイオマーカーなどの回答があった。23施設より、1型AIP 1606例、2型AIP 42例が集積された。

JPS2018で確診が1301例、準確診が223例、JPS2011で確診が1261例、準確診が101例、ICDCで1型確診が1429例、1型準確診が71例、2型確診が15例、2型準確診が27例であった。JPS2018の診断率向上に寄与した項目は、MRCPが107例、腎病変が4例、ステロイド反応性が60例、FNAによる癌の除外が28例であった。JPS2018で診断できずICDCで診断できた症例は48例、2型は42例、その他が6例であった。膵癌や特発性膵炎といった他疾患だった症例も少数認められた。手術によって診断された症例は、2型AIPの1例と1型AIP限局型13例であった。

(3) AIPに合併した炎症性嚢胞性病変の全国調査

115例の嚢胞性病変症例について解析した。大きさによらず静脈瘤形成などがなければステロイドが安全に投与できる可能性が示唆された。J Hepatobiliary Pancreat Sci誌で発表した。

(4) AIPに対するアザチオプリン(AZA)の寛解維持効果の有効性・安全性に関するsystematic review/meta-analysis

EMBASE/Medline/SCOPUSから論文を検討しメタ分析を行なった。今回のメタ解析では、再発したAIPに対してAZAを投与した患者のうち、14/99人(14.1%)が再燃した。一方、AZAを使用しなかった患者では、20/72(27.8%)が再燃した。AZAを使用した患者の再燃リスクの統合Odds比は、Pet法による固定効果モデルを用いて0.32($p=0.01$ 、異質性(I^2)=53.2%)と推定された。今回のシステムティックレビューおよびメタアナリシスでは、AZAのAIPの再燃防止効果が初めて示され、ステロイド治療の中止で再燃するAIP患者の維持療法としてAZAを使用することが支持された。J Gastroenterol誌で発表した。

(5) AIPにおけるthiopurine製剤使用の臨床研究

「AZAによるAIPのステロイドフリー寛解維持効果および安全性を評価するための医師主導治験」を計画しAMED「臨床研究・治験推進研究事業」に応募するも不採択となった。特定臨床研究「1型AIPを対象としたAZAによるsteroid free寛解維持効果および安全性と忍容性を検証する多施設共同研究」の計画を進めた。

(6) AIPの長期予後に関する後ろ向き疫学研究

20施設から1555症例を集積した。解析対象1378例中64例(4.6%)に死亡を認めた。主な死因は悪性腫瘍(39.1%)、感染症(23.4%)であった。AIP診断からの膵癌有病率は3年後で0.6%、5年後で0.9%、10年後で2.5%であった。

(7) 免疫染色によるAIPのADMと膵癌の鑑別

研究プロトコルの作成を進めた。

(8) 免疫チェックポイント阻害薬によるirAE膵炎の実態調査

1次調査を行い35施設96例を集積し、2次調査の準備を進めている。

(9) 炎症性腸疾患患者に合併するAIPの実態調査

「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究班:久松班」

のうち 23 施設が参加予定となった。倫理委員会での一括審査は終了した。各施設において研究実施許可手続きを進めた。

③ IgG4 関連硬化性胆管炎について

(1) IgG4-SC 臨床診断基準の改訂

日本胆道学会ホームページにてパブリックコメントを募集し、J Hepatobiliary Pancreat Sci 誌で IgG4-SC 臨床診断基準 2020 を発表した。IgG4-SC 診療ガイドライン、AIP 臨床診断基準 2018 との整合性を重視し、疫学的調査の結果をもとに予後は”unclear”から”良好”に変更した。胆管像、胆管壁肥厚の把握、ERC を施行せずに診断可能な場合を記載した。合併疾患として腎病変を追加した。これまでオプションとなっていたステロイド治療の効果を診断項目に追加した。IgG4-SC 臨床診断基準 2020 の検証と改訂に関するアンケート調査を行うため、研究計画の倫理審査の準備を進めた。

(2) 全国疫学調査の結果解析

解析結果を J Hepatobiliary Pancreat Sci 誌、Dig Liver Dis 誌、J Gastroenterol Hepatol 誌で発表した。

(3) IgG4 関連胆嚢炎に関するアンケート調査

①病理組織学的に診断されたびまん型 10 例、②病理組織学的に診断された限局型 7 例、③ステロイドに反応したびまん型 149 例、④ステロイドに反応した限局型 4 例、AIP あるいは IgG4-SC に合併した胆嚢癌 3 例が集積された。アンケート調査の結果に基づき、ワーキンググループを立ち上げる予定となった。

④ IgG4 関連涙腺・唾液腺炎について

涙腺・唾液腺病変は IgG4 関連疾患の好発病変の 1 つであり、2020 年には主にエキスパートオピニオンをもとに IgG4 涙腺・唾液腺炎 (IgG4-DS) 診断基準を改訂した (以下、改訂基準 2020)。ただし、非侵襲的な項目として「対称性の涙腺・唾液腺の 2 ペア以上の腫脹」(ミクリッツパターン) が採用されているが、この項目の精度はこれまで検証されていなかった。そこで「対称性の涙腺・唾液腺の 2 ペア以上の腫脹」の妥当性を中心に、改訂基準 2020 を検証するため、後方視的ではあるが、涙腺・唾液腺病変を有する症例を集積し、検討した。改訂基準 (2020) の感度・特異度・陽性的中率は、生検施行例を対象にした場合、91.7%・100%・93.3%、さらにミクリッツパターンのみであっても、84.4%・97.6%・98.5%を示し、「対称性の涙腺・唾液腺の 2 ペア以上の腫脹」を含む改訂基準 (2020) は臨床診断基準として適当であると考えられた。さらなる改善のため、顎下腺エコーや耳管腺生検など新たなモダリティについても検討中である。

⑤ IgG4 関連腎臓病について

(1) IgG4 関連腎臓病診断基準 2011 の検証 (validation) と改訂

多施設より IgG4 関連腎臓病 55 例、mimicker 50 例を集めて 2011 年に作成した診断基準の validation を行い、改訂診断基準 2020 を作成した。旧基準の感度は 72.7%、特異度は 90.0%であったが、診断基準を改訂した結果、感度 90.9%、特異度 90.0%と特異度を下げることなく、感度が大幅に上昇した。主な改訂点は、腎外病変に病理所見 (5a) に加えて 4 つの臨床・画像所見 (1. 両側涙腺腫脹、2. 両側顎下腺あるいは耳下腺腫脹、3. 1 型自己免疫性膀胱炎に合致する画像所見、4. 後腹膜線維症の画像所見) を 5b として 5a と併記し、IgG4 関連疾患に特徴的な腎外病変が、臨床・画像所見で認められた場合には、腎外病変の IgG4 関連疾患に特徴的な病理所見と同等に扱うことができるようにした点である。成果は、日本腎臓学会誌 (2021 年 63 巻 2 号) 並びに Clin Exp Nephrol (2021;25:99-109) に発表した。

(2) IgG4 関連疾患診療ガイドラインの作成

IgG4 関連疾患に関する臨床疫学的エビデンスの蓄積は未だ乏しく、科学的根拠に基づく診療ガイドラインの策定は现阶段では困難なため、IgG4 関連疾患を専門としていない医師が日常診療の中でこの疾患を疑い、診断ならびに治療方針決定のために専門家への紹介が必要か否かを検討する際に役立つガイドとして、IgG4 関連疾患診療ガイドラインの作成を計画した。

① IgG4 関連疾患を鑑別疾患として想起する契機となり得る情報、および② 鑑別疾患として挙げられた IgG4 関連疾患の疑いを強める・弱める根拠となり得る情報の推奨文を 38 項目作成し、専門家の意見を聞きながら解説文を最終的に確定する作業を進めており、95%程度が完成している。

(3) IgG4 関連腎臓病 (IgG4-RKD) の長期予後調査

多施設共同で、95 例の長期予後を検討した (観察期間中央値 71 ヶ月)。最終観察時に 68%の症例が CKD となっていたが、末期腎不全もしくはクレアチニンが倍化した症例は 3 例のみであり、死亡は 11 例で一般人口に比して死亡率の増加はなかった。ステロイドの有害事象に関しては、心血管イベントは 9 例に認め、発症率は 1.61/100 人・年、椎体骨折は 0.88/100 人・年であった。ほとんどの患者でステロイドの維持療法が必要であること、腎臓の長期予後は比較的良好であること、ステロイドの長期投与による有害事象に注意が必要であることが明らかとなった。

⑥ IgG4 関連呼吸器疾患について

IgG4 関連呼吸器疾患の診断基準は、包括診断基準にて IgG4 関連疾患と鑑別が困難な呼吸器疾患を除外するために作成したが、専門医でも鑑別困難な症例 (IgG4 陽性細胞を伴う間質性肺炎、多中心性キャスルマン病など) との鑑別が問題であった。そこで線維化や血管炎の病理所見やステロイド治療の反応性などを調査し、これらの疾患は IgG4 関連呼吸器疾患とは異なるカテゴリーであることを明らかにした。また米国・欧州リウマチ学会 (ACR/EULAR) の分類基準の

呼吸器に関する Inclusion criteria などとも参照して検討し、IgG4 関連呼吸器疾患診断基準の改訂案を作成した。この「2022 年改訂 IgG4 関連呼吸器疾患診断基準」は本研究班で承認を得た後、呼吸器学会の追認を得て、日本呼吸器学会和文雑誌に投稿・受理された。同一内容を英文学会誌 Respiratory Investigation にも投稿中である。改訂呼吸器疾患診断基準の主な改訂箇所は、I) 画像所見に傍椎体帯状軟部陰影を追記、II) 付記にステロイド治療の反応性を記載、III) 典型的な花筈状線維化と閉塞性血管炎の病理写真を添付し解説等である。この内容は 2023 年 4 月の呼吸器学会学術集會にて学会員にも報告する予定である。

⑦ IgG4 関連循環器疾患および動脈周囲炎・後腹膜線維症について

平成 30 年に提唱された IgG4 関連大動脈周囲炎／動脈周囲炎および後腹膜線維症の旧診断基準の有用性について、関連施設より新たに IgG4 関連大動脈周囲炎／動脈周囲炎および後腹膜線維症及びその mimicker を 202 例収集し検討したところ、感度がやや低い (58.5%) ものの特異度が高いこと (100%) が明らかになった。新診断基準には、画像項目に心膜を追加し、病理項目に、好酸球浸潤、リンパ濾胞形成、血清所見に IgG4/IgG 比 8%以上を追加することにより、診断精度がより高められることが推察された。偽陰性 IgG4-RD の特徴としては、血清 IgG、IgG4、IgE 低値は、C3・C4 高値、血管単独病変が多かった。血管単独病変は、瘤形成などは重症度かつ緊急性のある病変であり、診断基準については今後の更なる検討が必要であると思われた。

IgG4 関連腹部大動脈瘤 (IgG4-AAA) 症例は、非 IgG4-AAA 症例 及び 動脈硬化性大動脈瘤 (aAAA) 症例と比較して、EVAR 前に血清 IL-6 が高く、EVAR 後には血清 MMP-9 が高く、術前術後の動脈瘤径が大きいことが示された。IgG4-AAA の場合、EVAR 後 24 カ月経過しても IgG4 関連疾患としての活動性が持続し、血清 IgG4 が高いことは予後にとって重要である事が推測された。

IgG4-AAA 症例の中で、術前では、IgG4-AAA-up 群は IgG4-AAA-down 群に比べて単球数および好酸球数が多く、IgG4/IgG 比も高かった。術前血清 IgG4 値は両群間に差はなかった。術後では、IgG4-AAA-up 群は動脈瘤径が大きく、PAF が厚くなり、MMP-9 と IL-6 が増加した。特に EVAR 後では、IgG4-AAA-up 群の大部分では動脈瘤径を増大したが、IgG4-AAA-down 群では全ての症例において動脈瘤径は縮小し対症的であった。IgG4-AAA-up 群は EVAR の前後で一貫して IgG4/IgG 比が有意に高値を示した。

⑧ IgG4 関連神経・内分泌疾患について

IgG4 関連下垂体炎については、厚労省難治性疾患克服研究事業 政策班による案を元に以下の診断基準および重症度分類 (案) を策定した。

IgG4 関連肥厚性硬膜炎については、現在議論が行われている肥厚性硬膜炎の診断基準と IgG4 関連疾患包括診断基準・各臓器診断基準を参考とし、本邦・海外での他数例報告を元に、以下の診断基準および重症度分類 (案) を策定した。

IgG4 甲状腺炎における病理診断基準のカットオフ (IgG4 陽性形質細胞 20 個/HPF、IgG4/IgG 陽性細胞比 30%) を参考に、本邦および海外の既報を元に以下の診断基準案および重症度分類案を策定し、診断基準案については Endocr J. 2021;68(1):1-6. に proposal として報告した。IgG4 関連疾患 (内分泌神経領域) 診療ガイドライン作成に関する質問表の内分泌神経領域分科会案を作成した。

⑨ IgG4 関連眼疾患について

IgG4 関連眼疾患の診断基準の改訂案として、「視神経症による視力低下・視野障害の発症には特に留意すべきである。」との記載を追加した。また、鑑別すべき疾患として、MALT リンパ腫に限らずに、「眼窩に発症するリンパ腫」とする記載に改めた。これらの改定案を日本眼腫瘍学会において公表したが、改変点を指摘する議論は無かった。

IgG4 関連眼疾患の重症度分類については、視神経症により視力低下 (両眼とも矯正視力が 0.7 未満、あるいは片眼が 0.5 未満) をきたす病態を重度、一方でステロイド内服治療を要さない程度の病態を軽度とする案を本年度の日本眼腫瘍学会において報告した。

IgG4 関連疾患の診療ガイドランスについて、眼疾患に関連する項目を検討し、その解説文を作成した。疾患活動性指標の作成にあたり、眼疾患に関連する項目につき討議した。

D. 考察

3 年間の本研究班の活動から得られた研究成果から、包括的診断基準および臓器別診断基準の改訂および検証が進められ、全国頻度調査も 1 次調査から 2 次調査に移行している。

採択されたゲノム活用ファンドを活用し、京都大学ゲノム医学センターおよび AMED (国土班) と連携しており、患者サンプルを収集した患者レジストリの臨床データと結合し、IgG4 関連疾患の予後因子解明を進める。

第 4 回 IgG4-RD 国際シンポジウムと併催した市民公開講座のオンデマンド配信を続けるとともに、一般向けの HP も開設しており (<http://igg4.jp/>)、本疾患の解説を掲載して難病情報センターとリンクさせることで、社会への啓発を継続する。

患者の会も設立に向け、患者の中から世話人を選出して内諾を得ており、今後はパンフレットの作成を予定している。

重症度分類、疾患活動性指標、寛解基準および診療ガイドランスについては、引き続き活動を継続し、

令和5年度にはその作成を終える予定である。

E. 結論

関連8領域の分科会活動と計6回の班会議による報告と議論を行っており、3年間においてそれぞれの領域における研究は概ね予定通りに進んだが、重症度分類、疾患活動性指標、寛解基準および診療ガイドラインについては現在作成中であり、令和5年度中の完成を目指すこととした。

F. 健康危険情報

特記すべき事項なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Hayashi Y, Kimura S, Yano E, Yoshimoto S, Saeki A, Yasukochi A, Hatakeyama Y, Moriyama M, Nakamura S, Jimi E, Kawakubo-Yasukochi T.: Id4 modulates salivary gland homeostasis and its expression is downregulated in IgG4-related disease via miR-486-5p. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res.* 1870(2):119404, 2023.
- 2) Chinju A, Moriyama M, Kakizoe-Ishiguro N, Chen H, Miyahara Y, Rafiul Haque ASM, Furusho K, Sakamoto M, Kai K, Kibe K, Hatakeyama-Furukawa S, Ito-Ohta M, Maehara T, Nakamura S.: CD163+ M2 macrophages promote fibrosis in IgG4-related disease via Toll-like receptor 7/interleukin-1 receptor-associated kinase 4/NF κ B signaling. *Arthritis Rheumatol.* 74(5):892-901, 2022.
- 3) Munemura R, Maehara T, Murakami Y, Koga R, Aoyagi R, Kaneko N, Doi A, Perugino CA., Della-Torre E, Saeki T, Sato Y, Yamamoto H, Kiyoshima T, Stone JH., Pillai S, Nakamura S.: Distinct disease-specific Tfh cell population in two different fibrotic disease: IgG4-related disease and Kimura's disease. *J Allergy Clin Immunol.* 150(2):440-455. e172022, 2022.
- 4) Sumimoto K, Uchida K, Ikeura T, Hirano K, Yamamoto M, Takahashi H, Nishino T, Mizushima I, Kawano M, Kamisawa T, Saeki T, Maguchi H, Ushijima T, Shiokawa M, Seno H, Goto H, Nakamura S, Okazaki K, and the Research Committee for an Intractable Disease of IgG4-related disease: Nationwide epidemiological survey of immunoglobulin G4-related disease with malignancy in Japan. *J Gastroenterol Hepatol.* 37(6):1022-1033, 2022.
- 5) Kaneko N, Moriyama M, Maehara T, Chen H, Miyahara Y, Nakamura S.: Orchestration of Immune Cells Contributes to Fibrosis in IgG4-Related Disease. *Immuno.* 2(1):170-1842022, 2022.
- 6) Nishikori A, Nishimura MF, Nishimura Y, Notohara K, Satou A, Moriyama M, Nakamura S, Sato Y.: CD4+ and CD8+ cytotoxic T lymphocytes may induce mesenchymal cell apoptosis in IgG4-related disease. *Pathol Int.* 72(1):43-52, 2022.
- 7) Masaki Y, Nakase H, Tsuji Y, Nojima M, Shimizu K, Mizuno N, Ikeura T, Uchida K, Ido A, Kodama Y, Seno H, Okazaki K, Nakamura S, Masamune A.: The clinical efficacy of azathioprine as maintenance treatment for autoimmune pancreatitis: A systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol.* 56:869-880, 2021.
- 8) Naitoh I, Kamisawa T, Tanaka A, Nakazawa T, Kubota K, Takikawa H, Unno M, Masamune A, Kawa S, Nakamura S, Okazaki K: Clinical characteristics of immunoglobulin IgG4-related sclerosing cholangitis: Comparison of cases with and without autoimmune pancreatitis in a large cohort. *Digest Liver Dis.* 53(10):1308-1314, 2021.
- 9) Perugino CA, Kaneko N, Maehara T, Mattoo H, Kers J, Allard-Chamard H, Mahajan VS, Liu H, Della-Torre E, Murphy SJH, Ghebremichael M, Wallace ZS, Bolster MB, Harvey LM, Mylvaganam G, Tuncay Y, Liang L, Montesi SB, Zhang X, Tinju A, Mochizuki K, Munemura R, Sakamoto M, Moriyama M, Nakamura S, Yosef N, Stone JH, Pillai S.: CD4+ and CD8+ cytotoxic T lymphocytes may induce mesenchymal cell apoptosis in IgG4-related disease. *J Allergy Clin Immunol.* 147(1):368-82, 2021.
- 10) 前原 隆、宗村龍祐、村上祐香、中村誠司: IgG4 関連疾患の病態. *臨床免疫・アレルギー科* 75(4):443-446, 2021.
- 11) Ishiguro N, Moriyama M, Furusho K, Furukawa S, Shibata T, Murakami Y, Chinju A, Rafiul Haque ASM, Gion Y, Ohta M, Maehara T, Tanaka A, Yamauchi M, Sakamoto M, Mochizuki K, Ono Y, Hayashida JN, Sato Y, Kiyoshima T, Yamamoto H, Miyake K, Nakamura S.: Activated M2 macrophage contributes to the pathogenesis of IgG4-related disease via TLR7/IL-33 signaling. *Arthritis Rheumatol.* 72(1):166-178, 2020.

- 12) Higashioka K, Ota Y, Maehara T, Moriyama M, Ayano M, Mitoma H, Akahoshi M, Arinobu Y, Horiuchi T, Nakamura S, Akashi K, Niiro H. : Association of circulating SLAMF7⁺ Tfh1 cells with IgG4 levels in patients with IgG4-related disease. BMC Immunol. 21(1):31, 2020.
- 13) Tsuboi H, Iizuka-Koga M, Asashima H, Takahashi H, Kudo H, Ono Y, Honda F, Iizuka A, Segawa S, Abe S, Yagishita M, Yokosawa M, Kondo Y, Moriyama M, Matsumoto I, Nakamura S, Sumida T. : Up-regulation and pathogenic roles of CCL18-CCR8 axis in IgG4-related disease. Mod Rheumatol. 30(4):729-737, 2020.
- 14) Sakamoto M, Moriyama M, Shimizu M, Chinju A, Mochizuki K, Munemura R, Ohyama K, Maehara T, Ogata K, Ohta M, Yamauchi M, Ishiguro N, Matsumura M, Ohyama Y, Kiyoshima T, Nakamura S. : The diagnostic utility of submandibular gland sonography and labial salivary gland biopsy in IgG4-related dacryoadenitis and sialadenitis: its potential application to the diagnostic criteria. Mod Rheumatol. 30(2):379-384, 2020.

他、各分担研究報告書参照

2. 学会発表

各分担研究報告書参照

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

各分担研究報告書参照