

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 2 年 4 月 22 日現在

機関番号：17102

研究種目：基盤研究(A) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17H01603

研究課題名(和文) IgG4関連疾患の病因解明とマウス疾患モデルの作製による検証

研究課題名(英文) Elucidation of mechanism on IgG4-related disease and establishment of disease model mouse

研究代表者

中村 誠司 (Nakamura, Seiji)

九州大学・歯学研究院・教授

研究者番号：60189040

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 33,000,000円

研究成果の概要(和文)：1) IgG4関連疾患モデルマウスの樹立：ヒトTLR7トランスジェニックマウスは野生型マウスと比較して、顎下腺、肺、膵臓におけるリンパ球浸潤・線維化が著明であった。また、TLR7刺激実験では血清IgG、IgG1、IL-33値が有意に高値であった。
2) 増大したIL-4+ BATF+濾胞性T (Tfh)細胞がIgG4のクラススイッチを促進する：IgG4関連疾患では、2、3次リンパ組織のほとんどのTfh細胞はIL-4を産生していた。また、GATA3を発現しておらず、BATFを核内に発現していた。トランスクリプトーム解析ではPD1hiのTfh細胞とは明らかに表現型が異なっていた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の予想される結果と意義は、T細胞とB細胞に抗原特異性があれば抗原ペプチドが分子標的薬となり得るし、抗原に非特異的であれば抗サイトカイン抗体や抗受容体抗体などが考えられ、既にかなり多くの分子標的薬が開発されて臨床応用されていることから、その中に適切な分子標的薬が含まれている可能性は高い。また、本研究の推進により病態を忠実に再現する疾患モデルマウスが作製できれば、上記の分子標的薬の治療薬としても効果を検討でき、新規治療法の開発に極めて有用な疾患モデルマウスになると期待できる。

研究成果の概要(英文)：1) Establishment of IgG4-related disease (IgG4-RD) model mice: In huTLR7-transgenic mice, the focus and fibrosis scores in submandibular glands, pancreas, and lungs were significantly higher than those in wild-type mice. Moreover, the concentration of serum IgG, IgG1, and IL-33 in huTLR7-transgenic mice was distinctly increased upon stimulation with a TLR7 agonist.

2) Expansion of IL-4+ BATF+ T follicular helper (Tfh) cells is linked to IgG4 class switching in IgG4-RD: In IgG4-RD, most Tfh cells in tertiary and secondary lymphoid organs (SLOs) make IL-4. Human IL-4+ Tfh cells do not express GATA-3 but express nuclear BATF, and the transcriptomes of IL-4-secreting Tfh cells differ from both PD1hi Tfh cells that do not secrete IL-4 and IL-4-secreting non-Tfh cells.

研究分野：歯科口腔外科学、臨床免疫学

キーワード：IgG4関連疾患 疾患モデルマウス T細胞サブセット マクロファージ B細胞

1. 研究開始当初の背景

本研究の対象である 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、従来はミクリッツ病やキウトナー腫瘍と呼ばれていた涙腺・唾液腺炎を始めとし、自己免疫性膵炎、後腹膜線維症、腎臓病、硬化性胆管炎、眼疾患、呼吸器疾患、甲状腺炎などの多くの病変を生じ、高 IgG4 血症と病変局所の IgG4 陽性形質細胞の浸潤と線維化を特徴とする特異な全身疾患である。本邦では、2009 年以降、全世界に先駆けて厚生労働省「難治性疾患克服研究事業」として計 5 つの研究班が設置され (現在はその中の 2 つが継続中) オールジャパン体制で世界初の診断基準を作成し、病態把握と治療法の検討に取り組んできた。研究代表者の中村は唯一の歯科医師としてその全てに関わり、主に唾液腺病変を中心とした病態把握においてオールジャパン体制の中心的役割を担ってきた。

しかし、病態は少しずつ明らかになっているものの、治療面では多くの課題があり、ステロイドが第一選択薬として著効するものの再発率極めて高く、病因解明と新規治療法の開発が求められている。なお、IgG4-RD は多臓器に発症するが、その中で唾液腺が最も確実かつ安全に生検を行うことができる臓器であることから、病因究明には唾液腺を検体とする研究が不可欠である。このような背景もあり、唾液腺の研究を専門とする研究代表者の中村は、今後の病因解明と新規治療法の開発においても中心的役割が強く求められている。

2. 研究の目的

これまでの我々の研究では、代表的罹患臓器である涙腺・唾液腺の病態解析により、極めて特異な T 細胞、B 細胞、マクロファージ (M) のサブセットが病態を形成していることを明らかにしたが、詳細な発症の分子機構は不明である。本研究の目的は、IgG4-RD の病因を解明し、マウスを用いて検証を行い、将来は新規治療法の開発に活用できる疾患モデルマウスを作製することである。

3. 研究の方法

平成 29 年から少なくとも 2 年間は、IgG4-RD の病態形成に重要と考える T 細胞、B 細胞、M のそれぞれに対して専門の研究チームを設けて解析を進めるとともに、唾液腺と他の罹患臓器との類似性や病変局所と末梢血との相違点にも注意を払って病態解析を行い、IgG4-RD に特異なサブセットを同定する。同定できた T 細胞と IgG4 産生 B 細胞に関してはクローナリターの解析ならびに認識抗原の同定を進め、これらの研究成果をもとに平成 30 年度には疾患モデルマウスの作製に入り、再現される病態の検証を行って病因解明へと展開する。

本研究体制は 5 つの研究チームから構成される。唾液腺病変に関する研究においては、研究代表者の中村の唾液腺浸潤 T 細胞研究チームが主に生検組織を採取し、唾液腺浸潤 T 細胞研究チーム、唾液腺浸潤 B 細胞研究チームおよび唾液腺自然炎症研究チームがそれぞれの研究を進める。また、同一患者の末梢血も採取し、末梢血研究チームで研究を進める。さらに、他臓器との比較研究チームでは、唾液腺以外の生検組織の採取とそれらを用いた研究を行い、唾液腺との病態の類似性などを検討する。以上の各研究チームの研究成果を踏まえ、唾液腺自然炎症研究チームはマウスの疾患モデルの作製に着手し、最終的には研究代表者の中村が全てのチームを一体的に取りまとめ、疾患モデルマウスを用いて分子標的薬による新規治療法の検討を行う。

4. 研究成果

<平成 29 年度>

1) 唾液腺浸潤 T 細胞サブセットと特異なサブセットの活性化機構の解析

T 細胞のサブセットはさらに詳細に分類されており、さらなる解析には多重染色による免疫組織学的検索や浸潤細胞を分離してフローサイトメトリーで解析することが必要である。本研究では、フローサイトメトリー法の代わりに組織で多重染色を解析・定量化できる TissueFAX という最新のソフトウェアを用いて解析を行った。その結果、IgG4-RD に特異なサブセット t として CD4 陽性細胞傷害性 T 細胞 (CD4+CTL: CD4+GZMA+IFN- γ +TGF- β +細胞) を同定した。この CD4+CTL 細胞数と血清 IgG4 値は正の相関を示していた。

2) 唾液腺浸潤マクロファージサブセットの解析

我々の従来の研究で、IgG4-RD 患者の唾液腺局所、特に線維化が強い部分には CD163 陽性の M2 マクロファージの著明な浸潤がみられ、IL-33 を産生して Th2 の活性化を誘導している可能性を示した。本研究では免疫組織学的ならびにフローサイトメトリーによるサブセットのより詳細な同定を行った。その結果、Tolllike receptor 7 (TLR7) といった活性化に関わる分子を強発現しており、さらに末梢血から分離した M2 マクロファージを TLR7 アゴニスト (R848) で刺激すると、IL-33 産生が促進されることを明らかにした。以上の結果から、TLR7/IL-33 シグナルが、IgG4-RD の発症に関与している可能性が示唆された。

<平成 30 年度>

1) 唾液腺浸潤マクロファージによる CCL18 産生と IgG4 産生機序

過去の我々の研究で、IgG4 関連疾患の唾液腺病変では CD163+ M2 マクロファージが優位に浸潤しており、IL-33 や CCL18 を産生することを報告した (Sci Rep2018)。本研究では CCL18 に注目し、まず CCL18 産生細胞について検索を行った。CCL18 を産生する細胞は M2 マクロファージだけではなく、CD11c+ 樹状細胞や形質芽細胞も産生しており、これらの細胞から産生された CCL18 は、その受容体である CCR8 を発現する細胞 (主に T, B 細胞) を遊走・活性化させ、IgG4 へのクラススイッチに関与することが示唆された。

2) 唾液腺浸潤 IgG4 産生 B 細胞のクラススイッチング機構

IgG4 関連疾患および唾石症患者の顎下腺病変を用いて、DNA マイクロアレイにて網羅的解析を行ったところ、IgG4 関連疾患患者では、クラススイッチ促進因子である activation-induced cytidine deaminase (AID) の発現が有意に亢進していた。その他のクラススイッチ促進因子である B-cell activating factor belonging to the tumor necrosis factor family (BAFF)、a proliferation-inducing ligand (APRIL)、interferon regulatory factor 4 (IRF4) の mRNA 発現に有意な差は認めなかった。

<令和元年度>

1) IgG4 産生と病変局所の T 細胞サブセット

IgG4 関連疾患の唾液腺病変を用いて、TissueFAX 解析を行った。その結果、IgG4 のクラススイッチに重要なサイトカインである IL-4 や IL-21などを産生する T 細胞サブセットとして、IL-4+ BATF+ 濾胞性 T 細胞 (Tfh) が同定された。この細胞数は血清 IgG4 と正の相関を示すことから、IL-4+ BATF+ 濾胞性 T 細胞は IgG4 関連疾患の 2 次リンパ組織において IgG4 産生に関与することが示唆された。

2) 発症と Toll 様受容体 (TLR)

前年度までの研究で、IgG4 関連疾患の唾液腺病変では TLR7+CD163+M2 マクロファージの優位な浸潤を認めたことから、東京大学医科学研究所との共同研究で、ヒト TLR7 トランスジェニック/マウス TLR7 ノックアウト (huTLR7 Tg/mTLR7 KO) マウスを作製し、mTLR7 KO マウス、野生型 (WT) マウスとともに TLR7 アゴニストの刺激実験を行った。その結果、huTLR7 Tg/mTLR7 KO マウスは他のマウスと比較して、血清 IgG1 (ヒトの IgG4 に相当) が有意に高値で、IgG4 関連疾患の好発部位である顎下腺、肺、脾臓におけるリンパ球浸潤や線維化が亢進していた。

3) 診断と末梢血における T 細胞サブセット

IgG4 関連疾患と健常者の末梢血における CD4+T 細胞の population をフローサイトメトリーで検索したところ、IgG4 関連疾患では SLAMF7+ Tfh1 細胞の割合が有意に高かった。SLAMF7+ Tfh1 細胞は IgG4 のクラススイッチに重要な IL-10 を産生することからも、病態に関与していることが考えられ、さらに診断および病勢のバイオマーカーとしても応用できることが示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計17件（うち査読付論文 17件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 17件）

1. 著者名 Ishiguro Noriko, Nakamura Seiji (22名中22番目)	4. 巻 72
2. 論文標題 Activated M2 Macrophages Contribute to the Pathogenesis of IgG4 Related Disease via Toll like Receptor 7/Interleukin 33 Signaling	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Arthritis & Rheumatology	6. 最初と最後の頁 166 ~ 178
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/art.41052	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Maehara Takashi, Munemura Ryusuke, Shimizu Mayumi, Kakizoe Noriko, Kaneko Naoki, Murakami Yuka, Masafumi Moriyama, Kiyoshima Tamotsu, Kawano Shintaro, Nakamura Seiji	4. 巻 98
2. 論文標題 Tissue-infiltrating immune cells contribute to understanding the pathogenesis of Kimura disease	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Medicine	6. 最初と最後の頁 e18300 ~ e18300
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/MD.00000000000018300	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Ono Yuko, Tsuboi Hiroto, Moriyama Masafumi, Asashima Hiromitsu, Kudo Hanae, Takahashi Hiroyuki, Honda Fumika, Abe Saori, Kondo Yuya, Takahashi Satoru, Matsumoto Isao, Nakamura Seiji, Sumida Takayuki	4. 巻 -
2. 論文標題 ROR t antagonist improves Sjögren's syndrome like sialadenitis through downregulation of CD25	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Oral Diseases	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/odi.13255	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Haque A. S. M. Rafiul, Moriyama Masafumi, Kubota Keigo, Ishiguro Noriko, Sakamoto Mizuki, Chinju Akira, Mochizuki Keita, Sakamoto Taiki, Kaneko Naoki, Munemura Ryusuke, Maehara Takashi, Tanaka Akihiko, Hayashida Jun-Nosuke, Kawano Shintaro, Kiyoshima Tamotsu, Nakamura Seiji	4. 巻 9
2. 論文標題 CD206+ tumor-associated macrophages promote proliferation and invasion in oral squamous cell carcinoma via EGF production	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 14611
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-51149-1	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Tsuboi Hiroto, Iizuka-Koga Mana, Asashima Hiromitsu, Takahashi Hiroyuki, Kudo Hanae, Ono Yuko, Honda Fumika, Iizuka Akira, Segawa Seiji, Abe Saori, Yagishita Mizuki, Yokosawa Masahiro, Kondo Yuya, Moriyama Masafumi, Matsumoto Isao, Nakamura Seiji, Sumida Takayuki	4. 巻 -
2. 論文標題 Upregulation and pathogenic roles of CCL18-CCR8 axis in IgG4-related disease	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Modern Rheumatology	6. 最初と最後の頁 1~9
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/14397595.2019.1632061	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Sakamoto Mizuki, Moriyama Masafumi, Shimizu Mayumi, Chinju Akira, Mochizuki Keita, Munemura Ryusuke, Ohyama Keiko, Maehara Takashi, Ogata Kenichi, Ohta Miho, Yamauchi Masaki, Ishiguro Noriko, Matsumura Mayu, Ohyama Yukiko, Kiyoshima Tamotsu, Nakamura Seiji	4. 巻 30
2. 論文標題 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	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Modern Rheumatology	6. 最初と最後の頁 379~384
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/14397595.2019.1576271	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Furusho Katsuhiro, Shibata Takuma, Sato Ryota, Fukui Ryutarō, Motoi Yuji, Zhang Yun, Saitoh Shin-ichiroh, Ichinohe Takeshi, Moriyama Masafumi, Nakamura Seiji, Miyake Kensuke	4. 巻 31
2. 論文標題 Cytidine deaminase enables Toll-like receptor 8 activation by cytidine or its analogs	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 International Immunology	6. 最初と最後の頁 167~173
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/intimm/dxy075	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Maehara Takashi, Moriyama Masafumi, Nakamura Seiji.	4. 巻 107
2. 論文標題 Pathogenesis of IgG4-related disease: a critical review	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Odontology	6. 最初と最後の頁 127-132
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10266-018-0377-y	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Maehara Takashi, Mattoo Hamid, Mahajan Vinay S, Murphy Samuel JH, Yuen Grace J, Ishiguro Noriko, Ohta Miho, Moriyama Masafumi, Saeki Takako, Yamamoto Hidetaka, Yamauchi Masaki, Daccache Joe, Kiyoshima Tamotsu, Nakamura Seiji, Stone John H, Pillai Shiv	4. 巻 1
2. 論文標題 The expansion in lymphoid organs of IL-4+ BATF+ T follicular helper cells is linked to IgG4 class switching in vivo	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Life Science Alliance	6. 最初と最後の頁 e201800050
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.26508/lisa.201800050	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Shirakashi Mirei, Nakamura Seiji, 他 (22名中16番目)	4. 巻 8
2. 論文標題 Factors in glucocorticoid regimens associated with treatment response and relapses of IgG4-related disease: a multicentre study	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 10262
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-018-28405-x	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Sumida Takayuki, Nakamura Seiji, 他 (35名中22番目)	4. 巻 28
2. 論文標題 Clinical practice guideline for Sjogren 's syndrome 2017	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Modern Rheumatology	6. 最初と最後の頁 383 ~ 408
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/14397595.2018.1438093	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Ogata Kenichi, Matsumura Mayu, Moriyama Masafumi, Katagiri Wataru, Hibi Hideharu, Nakamura Seiji	4. 巻 2
2. 論文標題 Cytokine Mixtures Mimicking Secretomes From Mesenchymal Stem Cells Improve Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw in a Rat Model	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 JBMR Plus	6. 最初と最後の頁 69 ~ 80
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jbm4.10013	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Furukawa Sachiko, Moriyama Masafumi, Miyake Kensuke, Nakashima Hitoshi, Tanaka Akihiko, Maehara Takashi, Iizuka-Koga Mana, Tsuboi Hiroto, Hayashida Jun-Nosuke, Ishiguro Noriko, Yamauchi Masaki, Sumida Takayuki, Nakamura Seiji	4. 巻 7
2. 論文標題 Interleukin-33 produced by M2 macrophages and other immune cells contributes to Th2 immune reaction of IgG4-related disease	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 42413
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/srep42413	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Moriyama Masafumi, Nakamura Seiji	4. 巻 401
2. 論文標題 Th1/Th2 Immune Balance and Other T Helper Subsets in IgG4-Related Disease	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Current Topics in Microbiology and Immunology	6. 最初と最後の頁 75 ~ 83
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/82_2016_40	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kubota Keigo, Moriyama Masafumi, Furukawa Sachiko, Rafiul Haque A. S. M., Maruse Yasuyuki, Jinno Teppei, Tanaka Akihiko, Ohta Miho, Ishiguro Noriko, Yamauchi Masaaki, Sakamoto Mizuki, Maehara Takashi, Hayashida Jun-Nosuke, Kawano Shintaro, Kiyoshima Tamotsu, Nakamura Seiji	4. 巻 7
2. 論文標題 CD163+CD204+ tumor-associated macrophages contribute to T cell regulation via interleukin-10 and PD-L1 production in oral squamous cell carcinoma	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 1755
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-017-01661-z	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Takahashi H., Tsuboi H., Asashima H., Hirota T., Kondo Y., Moriyama M., Matsumoto I., Nakamura S., Sumida T.	4. 巻 190
2. 論文標題 cDNA microarray analysis identifies NR4A2 as a novel molecule involved in the pathogenesis of Sjögren's syndrome	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Clinical & Experimental Immunology	6. 最初と最後の頁 96 ~ 109
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cei.13000	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Maehara Takashi, Mattoo Hamid, Ohta Miho, Mahajan Vinay S, Moriyama Masafumi, Yamauchi Masaki, Drijvers Jefte, Nakamura Seiji, Stone John H, Pillai Shiv S	4. 巻 76
2. 論文標題 Lesional CD4+ IFN- + cytotoxic T lymphocytes in IgG4-related dacryoadenitis and sialoadenitis	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Annals of the Rheumatic Diseases	6. 最初と最後の頁 377 ~ 385
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/annrheumdis-2016-209139	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

[学会発表] 計14件 (うち招待講演 11件 / うち国際学会 4件)

1. 発表者名 Nakamura Seiji
2. 発表標題 Recent topics of my researches in the field of oral and maxillofacial surgery ~A novel salivary gland disease entity and oral potentially malignant disorders~
3. 学会等名 Research Symposium in Taipei Medical University (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中村誠司
2. 発表標題 シェーグレン症候群とIgG4関連疾患の新しい理解
3. 学会等名 第29回日本口腔内科学会・第32回日本口腔診断学会・第28回日本口腔検査学会・第30回日本臨床口腔病理学会合同シンポジウム (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 坂本瑞樹、森山雅文、中村誠司
2. 発表標題 IgG4 関連涙腺・唾液腺炎の診断における口唇腺生検および超音波検査の有用性
3. 学会等名 第12回IgG4研究会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 鎮守晃、森山雅文、中村誠司
2. 発表標題 M2マクロファージはToll様受容体7-IRF8シグナルを介してIgG4関連疾患におけるIL-1誘導型炎症を惹起する
3. 学会等名 第73回 日本口腔科学会 学術集会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Noriko Ishiguro, Masafumi Moriyama, Miho Ohta, Masaki Yamauchi, Haque A. S. M. Rafiul, Mizuki Sakamoto, Keita Mochizuki, Ryusuke Munemura, Jun-Nosuke Hayashida, and Seiji Nakamura
2. 発表標題 Activated M2 macrophage via its Toll-like receptor 7 contributes to the pathogenesis of IgG4-related disease
3. 学会等名 14th International Sjogren's Symposium (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Akira Chinju, Masafumi Moriyama, Noriko Ishiguro, Yurie Mikami, Akihiko Tanaka, Takashi Maehara, Sachiko Furukawa, Miho Ohta, Masaki Yamauchi, Haque A. S. M. Rafiul, Mizuki Sakamoto, Keita Mochizuki, Ryusuke Munemura, Jun-Nosuke Hayashida, and Seiji Nakamura
2. 発表標題 Clinicopathological analysis of labial salivary gland tissues from patients with IgG4-related disease
3. 学会等名 14th International Sjogren's Symposium (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 前原隆、MATT00 Hamid、森山雅文、柿添乃理子、坂本瑞樹、佐伯敬子、山元英崇、STONE John、PILLAI Shiv、中村誠司
2. 発表標題 Clonalに増殖したCD4+CTLとTfh細胞はIgG4関連疾患の病態形成に関与する
3. 学会等名 第63回日本口腔外科学会・総会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 森山雅文、清水真弓、坂本瑞樹、鎮守晃、望月敬太、宗村龍祐、前原隆、山内昌樹、石黒乃理子、中村誠司
2. 発表標題 IgG4関連涙腺・唾液腺炎（ミクリッツ病）の病態と診断
3. 学会等名 第27回 日本シェーグレン症候群学会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 坂本瑞樹、森山雅文、清水真弓、鎮守晃、望月敬太、宗村龍祐、大山恵子、前原隆、緒方謙一、太田美穂、山内昌樹、石黒乃理子、松村万由、中村誠司
2. 発表標題 IgG4 関連涙腺・唾液腺炎の診断における口唇腺生検および超音波検査の有用性
3. 学会等名 第28回日本口腔内科学会・第31回日本口腔診断学会 合同学術大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Seiji Nakamura, Masafumi Moriyama, Noriko Ishiguro, Akihiko Tanaka, Takashi Maehara, Sachiko Furukawa, Miho Ohta, Masaki Yamauchi, Mizuki Sakamoto, and Jun-Nosuke Hayashida
2. 発表標題 Possible involvement of innate immunity in the pathogenesis of IgG4-RD
3. 学会等名 Third International Symposium on IgG4-Related Disease and Fibrosis（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Noriko Ishiguro, Masafumi Moriyama, Sachiko Furukawa, Akihiko Tanaka, Takashi Maehara, Miho Ohta, Masaki Yamauchi, Mizuki Sakamoto, Jun-Nosuke Hayashida, and Seiji Nakamura
2. 発表標題 Activating mechanism of innate immunity via toll-like receptors in IgG4-related dacryoadenitis and sialoadenitis (IgG4-DS)
3. 学会等名 Third International Symposium on IgG4-Related Disease and FibrosisThird International Symposium on IgG4-Related Disease and Fibrosis（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Mizuki Sakamoto, Masafumi Moriyama, Akihiko Tanaka, Takashi Maehara, Sachiko Furukawa, Miho Ohta, Masaki Yamauchi, Noriko Ishiguro, Jun-Nosuke Hayashida, and Seiji Nakamura
2. 発表標題 The diagnostic utility of labial salivary gland biopsy in IgG4-related disease
3. 学会等名 Third International Symposium on IgG4-Related Disease and Fibrosis (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Masafumi Moriyama, Sachiko Furukawa, Takashi Maehara, Akihiko Tanaka, Miho Ohta, Noriko Ishiguro, Masaki Yamauchi, Mizuki Sakamoto, and Seiji Nakamura
2. 発表標題 Interleukin-33 produced by M2 macrophages and other immune cells contributes to Th2 immune reaction of IgG4-related disease
3. 学会等名 Third International Symposium on IgG4-Related Disease and Fibrosis (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Miho Ohta, Masafumi Moriyama, Akihiko Tanaka, Takashi Maehara, Sachiko Furukawa, Jun-Nosuke Hayashida, Masaki Yamauchi, Noriko Ishiguro, Mizuki Sakamoto, and Seiji Nakamura
2. 発表標題 DNA microarray analysis of submandibular glands in IgG4-related dacryoadenitis and sialoadenitis (IgG4-DS) indicates a role for macrophage receptor with collagenous structure (MARCO)
3. 学会等名 Third International Symposium on IgG4-Related Disease and Fibrosis (招待講演)
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計4件

1. 著者名 岡崎 和一	4. 発行年 2019年
2. 出版社 診断と治療社	5. 総ページ数 240
3. 書名 臨床医必読 最新IgG4関連疾患 改訂第2版	

1. 著者名 日本シェーグレン症候群学会	4. 発行年 2018年
2. 出版社 診断と治療社	5. 総ページ数 268
3. 書名 シェーグレン症候群の診断と治療マニュアル	

1. 著者名 森 良之	4. 発行年 2018年
2. 出版社 北隆館	5. 総ページ数 146
3. 書名 別冊 B10 Clinica 慢性炎症と疾患 通巻20号 第7巻第3巻	

1. 著者名 森山雅文、中村誠司	4. 発行年 2017年
2. 出版社 科学評論社	5. 総ページ数 448
3. 書名 臨床免疫・アレルギー科 第67巻 第4号	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	新納 宏昭 (Niino Hironobu) (20380636)	九州大学・医学研究院・教授 (17102)	
研究分担者	森山 雅文 (Moriyama Masafumi) (20452774)	九州大学・歯学研究院・助教 (17102)	

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	柴田 琢磨 (Shibata Takuma) (30554505)	東京大学・医科学研究所・助教 (12601)	
研究分担者	安河内 友世（川久保友世） (Yasukouchi Tomoyo) (70507813)	九州大学・歯学研究院・准教授 (17102)	
研究分担者	坪井 洋人 (Tsuboi Hiroto) (80580505)	筑波大学・医学医療系・講師 (12102)	