

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 11 日現在

機関番号：34417

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24591020

研究課題名(和文) 1型自己免疫性膵炎におけるIgG4産生機序と自然免疫の役割

研究課題名(英文) The mechanism of IgG4 production and the role of innate immunity in type 1 AIP.

## 研究代表者

内田 一茂 (Kazushige, Uchida)

関西医科大学・医学部・講師

研究者番号：40411516

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000円

研究成果の概要(和文)：我々の研究成果よりIgG4関連疾患としての1型自己免疫性膵炎において制御性B細胞は、CD19+CD24highCD38high制御性B細胞は疾患の活動を抑制するために反応性に増加し、CD19+CD24highCD27+制御性B細胞の減少が病因に関与している可能性を見出した。また自然免疫については、TLR7を介したM2マクロファージが病態制御、Th2型免疫反応、更に線維化に関わっていることと考えられた。1型あるいは2型自己免疫性膵炎の好中球浸潤については、2型において小葉内膵管周囲に多く好中球浸潤を来すことにはGCP-2が深く関わっていることがわかった。

研究成果の概要(英文)：I focused on pathophysiology of type1 and type2 autoimmune pancreatitis using this grant. We found mainly three data about autoimmune pancreatitis. Firstly, CD19+CD24highCD38high Bregs seemed to increase reactively to suppress the disease activity. On the other hand, CD19+CD24highCD27+ Bregs might be involved in the development of type 1 AIP, although it still remains unclear whether the decrease of CD19+CD24highCD27+ cells is cause or effect of AIP. Secondly, TLR7 might be a key pattern recognition receptors involved in the development of type 1 AIP including immunosuppressive effect, Th2 type immune response and fibrosis. Third one is that significantly increased neutrophil infiltration around the interlobular pancreatic duct in type2 autoimmune pancreatitis may depend on GCP-2.

研究分野：消化器免疫

キーワード：1型自己免疫性膵炎 1型自己免疫性膵炎 IgG4

### 1. 研究開始当初の背景

自己免疫性膵炎は、1995年にYoshidaらによって提唱された。その後Hamanoらが本疾患にIgG4が関与していることを報告した、日本から発信された疾患概念である。その後の研究により、欧米にはIgG4の関与しない好中球病変が主体である自己免疫性膵炎の存在が明らかになった。2009年に国際コンセンサス診断基準(ICDC)が作成され現在では自己免疫性膵炎はIgG4関連疾患の膵病変である1型と好中球病変が主体の2型に分類されるようになった。

日本でよく見られる1型は、高齢男性に多く、高IgG4血症、硬化性胆管炎・涙腺唾液腺炎・後腹膜線維症、腹腔・肺門リンパ腺腫大、慢性甲状腺炎、腎病変・肺病変など様々な膵外病変を伴い、組織学的には著名なリンパ球・形質細胞浸潤、IgG4陽性形質細胞浸潤、花筵状線維化(storiform fibrosis)、閉塞性静脈炎を特徴とする組織学的にはlymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis(LPSP)とされている。一方欧米に多い2型は、性差がなく、若年者で、しばしば潰瘍性大腸炎を合併し、組織学的には好中球上皮病変(granulocytic epithelial lesion: GEL)を伴うidiopathic duct-centric chronic pancreatitis(IDCP)とされている。

### 2. 研究の目的

自己免疫性膵炎の診断、病態解明のため以下の5項目を中心に研究した。

(1)1型自己免疫性膵炎は膵癌との鑑別が問題となり、膵癌が否定できず手術される症例が未だに存在する。そこで我々は膵癌においてIgG4陽性細胞がどのような局在を示しIgG4陽性細胞による膵癌と1型自己免疫性膵炎の鑑別について検討した。

(2)自己免疫性膵炎は膵管狭細型膵炎として膵管の狭細像が画像上の一つの特徴である。しかし内視鏡的逆行性膵胆管造影(ERCP)は合併症として膵炎が稀に起こることより欧米ではほとんど行われていない。そこで各種診断基準の正診率と当院での診断アルゴリズムについて検討した。

(3)(4)1型自己免疫性膵炎にIgG4が特徴的であることは知られているが、その病態生理についてはほとんど解明されていない。近年注目されている、制御性B細胞と自然免疫反応特にToll-like receptor(TLR)が1型自己免疫性膵炎にどのように関わっているのかを検討した。

(5)また2型自己免疫性膵炎は好中球病変が主体であることが知られているが、近年1型にも好中球浸潤があることが知られるようになった。1型、2型において好中球浸潤にどのような違いがあるのかを、好中球遊走因子であるケモカインについて検討した。

### 3. 研究の方法

(1)膵癌患者(PDA)21例、1型自己免疫性膵炎9例を対象とし、IgG、IgG4、Foxp3

陽性細胞について免疫組織学的方法を用いて検討した。

(2)当科通院中で、いずれかで自己免疫性膵炎と診断された61例に対してICDC、アジア診断基準、臨床診断基準2011、韓国診断基準、revised HISORtの診断能について比較検討した。また3人のキャリアの異なる消化器専門医がCT、ERCPをそれぞれ読影し、膵癌を対照として1型自己免疫性膵炎の診断能について検討した。

(3)当科通院中でICDCにより診断された1型自己免疫性膵炎患者21例、慢性膵炎患者14例、膵癌患者20例、健常人25例とした。方法は、各群の末梢血中のCD19+CD24highCD38highBregとCD19+CD24highCD27+Bregについてフローサイトメトリーを用いて解析を行った。

(4)腫瘍形成性膵炎19例(1型自己免疫性膵炎9例、アルコール性膵炎(ACP)10例)と3例の膵神経内分泌腫瘍(NET)の非腫瘍部を対象とした。これらの切除膵に対してTLR1から11までを免疫染色し、その陽性細胞についてCD68、CD163、CD123、CD20を蛍光二重免疫染色にて検討した。

(5)腫瘍形成性膵炎(1型自己免疫性膵炎10例、アルコール性膵炎(ACP)10例)、2型自己免疫性膵炎12例に対して好中球遊走因子であるIL-8とGCP-2について免疫染色をしてその違いについて、染色の程度を陰性を0から強陽性を3と4段階でスコア化し評価した。

### 4. 研究成果

(1)IgG4/IgG陽性細胞の比率は1型自己免疫性膵炎 $62.4\% \pm 5.9$ 、癌部 $29.1\% \pm 4.5$ 、膵癌隣接部位 $25.9\% \pm 5.4$ 、膵癌上流の閉塞性膵炎 $21.0\% \pm 4.8$ と1型自己免疫性膵炎で有意に高値であった。IgG4陽性細胞数は1型自己免疫性膵炎 $21.667 \pm 2.436$ 、癌部 $5.183 \pm 1.061$ 、膵癌隣接部位 $2.250 \pm 0.431$ 、膵癌上流の閉塞性膵炎 $4.033 \pm 0.005$ 個とLPSPが有意に高値であった。2011年に公表されたIgG4関連包括診断基準の、IgG4/IgG陽性細胞比40%以上、かつIgG4陽性細胞が10/HPFを超えるという項目に照らし合わせると、IgG4/IgG陽性細胞比40%以上の症例が癌部で21例中9例(43%)、膵癌隣接部位で21例中6例(29%)、膵癌上流の閉塞性膵炎で21例中3例(14%)認められた。IgG4/IgG陽性細胞比40%以上かつIgG4陽性細胞数が10/HPFを超える症例は膵癌上流の閉塞性膵炎で21例中1例(5%)に認められた。IgG4とFoxp3の相関関係は膵癌上流の閉塞性膵炎において相関関係が認められた( $R=0.733$ )。癌部、膵癌隣接部位では相関関係は認められなかった。このことは膵癌と1型自己免疫性膵炎の鑑別においてIgG4/IgG陽性細胞比率およびIgG4陽性細胞数については注意が必要であることを示唆するものと考えられた。

(2)各種診断基準の診断率を比較すると、

ICDC が 98.4%、診断基準 2011 が 88.7%、2006 が 70%、Asian criteria が 83%、Korean criteria が 95%、Revised HISORt が 83%であった。2 型自己免疫性膵炎については、1 例は過去の手術例のため術前診断は不可能であったがもう 1 例は JPS2011 では疑診例となった。画像診断については、segmental/focal type の自己免疫性膵炎の場合は、CT と ERP の併用が CT もしくは ERP 単独に比べ有意に診断能が高かった (CT 26% ( $p < 0.01$ )、ERP 35% ( $p < 0.05$ )、CT + ERP 63%)。diffuse type については各群に差は認めなかった。以上のことより ICDC は最も診断能が高い診断基準であったが、JPS2011 の診断能は向上し 2 型自己免疫性膵炎の拾い上げが可能と考えられた。診断方法については、diffuse type の自己免疫性膵炎については CT で診断可能であり、segmental/focal type では EUS-FNA にて悪性を否定し CT と病変部位により ERCP を併用して診断することが有用と考えられた。

(3) 1 型自己免疫性膵炎患者の CD19 + CD24<sup>high</sup>CD38<sup>high</sup>Breg ( $6.44\% \pm 3.19\%$ ) は、慢性膵炎患者 ( $4.58\% \pm 2.16\%$ )、膵癌患者 ( $3.79\% \pm 1.97\%$ )、健康人 ( $4.84\% \pm 2.20\%$ ) と比較し、いずれも有意 ( $P < 0.05$ ) に増加していた。CD19 + CD24<sup>high</sup>CD27 + Breg は、各疾患群間 (健康人 ( $13.3\% \pm 5.47\%$ )、慢性膵炎 ( $12.5\% \pm 5.96\%$ )、膵癌 ( $12.7\% \pm 6.57\%$ )) で有意差は認めなかったが 1 型自己免疫性膵炎患者では減少していた ( $8.95\% \pm 4.00\%$ )。一方、IL-10 産生 B 細胞は 1 型自己免疫性膵炎患者と健康人に有意差はなく、1 型 AIP 患者で増加している CD19+CD24<sup>high</sup>CD38<sup>high</sup>Breg の比率と血清 IgG4 値にも相関は認めなかった。以上のことより CD19+CD24<sup>high</sup>CD38<sup>high</sup>Breg は、疾患の活動を抑制するために反応性に増加していると考えられた。一方 CD19+CD24<sup>high</sup>CD27+Breg の減少が、1 型自己免疫性膵炎の病態に関与している可能性があることが示唆された。

(4) TLR7 陽性細胞の単核球に対する比率が、1 型自己免疫性膵炎 ( $0.053 \pm 0.012$ ) は ACP ( $0.007 \pm 0.004$ ;  $p < 0.001$ ) NET 非腫瘍部 ( $0.000 \pm 0.000$ ;  $p < 0.01$ ) に比較して有意に高かった。浸潤細胞は、CD68 陽性細胞が 1 型自己免疫性膵炎 ( $35.2 \pm 4.0$ ) と ACP ( $18.9 \pm 3.1$ ) より有意に多かった ( $p < 0.01$ )。CD163-陽性細胞も、1 型自己免疫性膵炎 ( $37.9 \pm 5.7$ ) が ACP ( $16.2 \pm 2.7$ ) より有意に多かった ( $p < 0.01$ )。CD123 陽性細胞 ( $2.3 \pm 0.4$ 、 $2.1 \pm 0.5$ ) と CD20 陽性細胞 ( $117.9 \pm 15.7$ 、 $87.6 \pm 19.4$ ) は、1 型自己免疫性膵炎と ACP では差がなかった。次に TLR7 を表出している細胞について検討すると、CD68 陽性細胞 ( $0.734 \pm 0.021$ )、CD163 陽性細胞 ( $0.789 \pm 0.031$ ) が、CD123 ( $0.034 \pm 0.006$ ;  $p < 0.001$ )、

CD20 ( $0.029 \pm 0.010$ ;  $p < 0.001$ ) 陽性細胞より有意に多かった。この結果より 1 型自己免疫性膵炎において、TLR7 陽性 M2 マクロファージが病態生理に深く関わっている可能性が示唆された。

(5) 小葉間膵管周囲に浸潤する好中球の中央値は、2 型自己免疫性膵炎 ( $15.16$ ; interquartile range [IQR]:  $9.74 - 18.41$ ) と 1 型自己免疫性膵炎 ( $3.16$ ; IQR:  $2.74 - 4.57$ ) ( $P < 0.01$ )、ACP ( $2.66$ ; IQR:  $1.33 - 4.33$ ) ( $P < 0.05$ ) に対して優位に多かった。一方小葉内膵管周囲では 2 型自己免疫性膵炎 ( $3.00$ ; IQR:  $1.08 - 7.91$ )、1 型自己免疫性膵炎 ( $3.16$ ; IQR:  $0.74 - 5.5$ )、ACP ( $1.16$ ; IQR:  $0.33 - 3.41$ ) と 3 群間に優位な差は認められなかった。好中球遊走因子である IL-8 の小葉間膵管上皮の発現は、2 型自己免疫性膵炎 ( $0.5$ ; IQR:  $0 - 1$ )、1 型自己免疫性膵炎 ( $1$ ; IQR:  $0 - 1.75$ )、ACP ( $0$ ; IQR:  $0 - 0.75$ ) と 3 群間に優位な差は認められなかったが、GCP-2 については 2 型自己免疫性膵炎 ( $1.5$ ; IQR:  $0.25 - 2$ ) では、1 型自己免疫性膵炎 ( $0$ ; IQR:  $0 - 0.75$ ) ( $P < 0.05$ )、ACP ( $0$ ; IQR:  $0 - 0.75$ ) ( $P < 0.05$ ) と優位に強く発現していた。このことより 2 型自己免疫性膵炎において小葉内膵管周囲に多く好中球浸潤を来すことは GCP-2 が深く関わっていると考えられた。

現在までの我々の研究成果より我々は IgG4 関連疾患としての 1 型自己免疫性膵炎の病因病態について次のような仮説を考えている (図 1)。何らかの原因により胸腺由来の naïve 制御性 T 細胞が減少することが発症に関わり、これに伴い免疫寛容の破綻と膵組織傷害が起こり、引き続き 1 型自己免疫性膵炎の病態形成に特徴的な Th2 型免疫反応が関与すると考えている。一方、末梢で誘導された制御性 T 細胞は反応性に増加し、局所での病態制御に関与しているのではないかと考える。この増加した制御性 T 細胞のうち IL-10 を産生する ICOS 陽性制御性 T 細胞は IgG4 産生を促進し、ICOS 陰性制御性 T 細胞は TGF- $\beta$  を介して線維化を関与するとともに推測している。自然免疫を介した IgG4 産生機序として、TLR/NLR の自然免疫系を介して活性化された単球や好塩基球から産生された BAFF により IgG4 産生が誘導される。制御性 B 細胞については、CD19<sup>+</sup>CD24<sup>high</sup>CD38<sup>high</sup>制御性 B 細胞は疾患の活動を抑制するために反応性に増加し、CD19<sup>+</sup>CD24<sup>high</sup>CD27<sup>+</sup>制御性 B 細胞の減少が病因に関与している可能性があると考えられた。また TLR7 を介した M2 マクロファージが病態制御、Th2 型免疫反応、更に線維化に関与しているのではないかと考えている。

##### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計 22 件)

1. Mitsuyama T, Uchida K, et al. Comparison of neutrophil infiltration between type 1 and type 2 autoimmune pancreatitis. *Pancreatology*. 2015 Mar 17. pii: S1424-3903(15)00058-7. doi: 10.1016/j.pan.2015.03.005. [Epub ahead of print]
2. Ikeura T, Miyoshi H, Uchida K, et al. Relationship between autoimmune pancreatitis and pancreatic cancer: a single-center experience. *Pancreatology*. 2014; 14: 373-9. doi: 10.1016/j.pan.2014.04.029.
3. Okazaki K, Yanagawa M, Mitsuyama T, Uchida K. Recent advances in the concept and pathogenesis of IgG4-related disease in the hepato-bilio-pancreatic system. *Gut Liver*. 2014 8:462-70. doi: 10.5009/gnl14107.
4. 内田一茂、岡崎和一. 自己免疫性膵炎の病態研究. 日本消化器病学会雑誌 2014 ;111:1570-8. [https://www.jstage.jst.go.jp/article/nisshoshi/111/8/111\\_1570/\\_article/-char/ja/](https://www.jstage.jst.go.jp/article/nisshoshi/111/8/111_1570/_article/-char/ja/)
5. Fukui Y, Uchida K, et al. Possible involvement of Toll-like receptor 7 in the development of type 1 autoimmune pancreatitis. *J Gastroenterol*. 2014 Jul 9. [Epub ahead of print] <http://link.springer.com/article/10.1007/s00535-014-0977-4>
6. Sumimoto K, Uchida K, et al. The role of CD19+ CD24high CD38high and CD19+ CD24high CD27+ regulatory B cells in patients with type 1 autoimmune pancreatitis. *Pancreatology*. 2014;14:193-200. doi: 10.1016/j.pan.2014.02.004.
7. Okazaki K, Uchida K, et al. Autoimmune pancreatitis: pathogenesis, latest developments and clinical guidance. *Ther Adv Chronic Dis*. 2014;5:104-11. doi: 10.1177/2040622314527120.
8. Okazaki K, Uchida K, et al. IgG4 cholangiopathy - current concept, diagnosis, and pathogenesis. *J Hepatol*. 2014;61:690-5. doi: 10.1016/j.jhep.2014.04.016.
9. Kawa S, Okazaki K, Kamisawa T, Kubo K, Ohara H, Hasebe O, Fujinaga Y, Irisawa A, Notohara K, Ito T, Inui K, Irie H, Nishino T, Nishimori I, Tanaka S, Nishiyama T, Suda K, Shiratori K, Tanaka M, Shimosegawa T; Working Committee of the Japan Pancreas Society and the Research Committee for Intractable Pancreatic Disease supported by the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan. Amendment of the Japanese Consensus Guidelines for Autoimmune Pancreatitis, 2013 II. Extrapancreatic lesions, differential diagnosis. *J Gastroenterol*. 2014;49:765-84. doi: 10.1007/s00535-014-0944-0.
10. Kamisawa T, Okazaki K, Kawa S, Ito T, Inui K, Irie H, Nishino T, Notohara K, Nishimori I, Tanaka S, Nishiyama T, Suda K, Shiratori K, Tanaka M, Shimosegawa T; Working Committee of the Japan Pancreas Society and the Research Committee for Intractable Pancreatic Disease supported by the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan. Amendment of the Japanese Consensus Guidelines for Autoimmune Pancreatitis, 2013 III. Treatment and prognosis of autoimmune pancreatitis. *J Gastroenterol*. 2014;49:961-70. doi: 10.1007/s00535-014-0945-z.
11. Okazaki K, Kawa S, Kamisawa T, Ito T, Inui K, Irie H, Nishino T, Notohara K, Nishimori I, Tanaka S, Nishiyama T, Suda K, Shiratori K, Tanaka M, Shimosegawa T; Working Committee of the Japan Pancreas Society and the Research Committee for Intractable Pancreatic Disease supported by the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan. Amendment of the Japanese Consensus Guidelines for Autoimmune Pancreatitis, 2013 I. Concept and diagnosis of autoimmune pancreatitis. *J Gastroenterol*. 2014;49:567-88. doi: 10.1007/s00535-014-0942-2.
12. Okazaki K, Tomiyama T, Mitsuyama T, Sumimoto K, Uchida K. Diagnosis and classification of autoimmune pancreatitis. *Autoimmun Rev*. 2014;13:451-8. doi: 10.1016/j.autrev.2014.01.010. Epub 2014 Jan 12.
13. Koyabu M, Uchida K, et al. 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;2013:367325. doi: 10.1155/2013/367325.
14. Sumimoto K, Uchida K, et al. A proposal of a diagnostic algorithm with validation of International Consensus Diagnostic Criteria for autoimmune pancreatitis in a Japanese cohort. *Pancreatology*. 2013 ;13:230-7. doi: 10.1016/j.pan.2013.02.010.
15. Ohara H, Nakazawa T, Kawa S, Kamisawa T, Shimosegawa T, Uchida K, et al. Establishment of a serum IgG4 cut-off value for the differential diagnosis of

IgG4-related sclerosing cholangitis: a Japanese cohort. *J Gastroenterol Hepatol.* 2013 ;28:1247-51. doi: 10.1111/jgh.12248.

16. Okazaki K, Uchida K, et al. Current concept and diagnosis of IgG4-related disease in the hepato-bilio-pancreatic system. *J Gastroenterol.* 2013 ;48:303-14. doi: 10.1007/s00535-012-0744-3.

17. Fukui Y, Uchida K, et al. The similarity of Type 1 autoimmune pancreatitis to pancreatic ductal adenocarcinoma with significant IgG4-positive plasma cell infiltration. *J Gastroenterol.* 2013;48:751-61. doi: 10.1

18. Uchida K, Masamune A, et al. Prevalence of IgG4-Related Disease in Japan Based on Nationwide Survey in 2009. *Int J Rheumatol.* 2012;2012:358371. doi: 10.1155/2012/358371.

19. Watanabe T, Yamashita K, Sakurai T, Kudo M, Shiokawa M, Uza N, Kodama Y, Uchida K, et al. Toll-like receptor activation in basophils contributes to the development of IgG4-related disease. *J Gastroenterol.* 2013;48:247-53. doi: 10.1007/s00535-012-0626-8.

20. Ohara H, Okazaki K, Tsubouchi H, Inui K, Kawa S, Kamisawa T, Tazuma S, Uchida K, et al. Research Committee of IgG4-related Diseases; Research Committee of Intractable Diseases of Liver and Biliary Tract; Ministry of Health, Labor and Welfare, Japan; Japan Biliary Association. Clinical diagnostic criteria of IgG4-related sclerosing cholangitis 2012. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2012;19:536-42. doi: 10.1007/s00534-012-0521-y.

21. 厚生労働省難治性疾患克服研究事業 奨励研究分野 IgG4 関連全身硬化性疾患の診断法の確立と治療方法の開発に関する研究班新規疾患, IgG4 関連多臓器リンパ増殖性疾患 (IgG4+MOLPS) の確立のための研究班 IgG4 関連疾患包括診断基準 2011. *日本内科学会雑誌* 2012;101:795-804. [https://www.jstage.jst.go.jp/article/naiika/101/3/101\\_795/\\_pdf](https://www.jstage.jst.go.jp/article/naiika/101/3/101_795/_pdf)

22. Uchida K, et al. Regulatory T cells in type 1 autoimmune pancreatitis. *Int J Rheumatol.* 2012;2012:795026. doi: 10.1155/2012/795026.

〔学会発表〕(計 28 件)

1. 内田一茂、福井由理、他 . 自己免疫性膵炎における Toll like receptor 発現についての検討 第 8 回 IgG4 研究会 2015 年 3 月 21 日 リージェントホテル福岡 (福岡)

2. K Uchida, Y Fukui et al. The Role of Innate Immunity in the Pathogenesis of Type 1 Autoimmune Pancreatitis. 45th Anniversary Meeting of American Pancreatic Association and Japan Pancreatic Society. 2014 年 11 月 5 日～2014 年 11 月 8 日 Hawaii (USA)

3. 内田一茂、住本貴美、他 . 各種自己免疫性膵炎診断基準の診断能と診断方法についての検討 第 45 回日本膵臓学会大会 2014 年 7 月 11 日-2014 年 7 月 12 日 リーガロイヤルホテル小倉 (北九州)

4. 内田一茂、岡崎和一 . 自己免疫性膵炎からみた IgG4 関連疾患 . 第 42 回日本臨床免疫学会 2014 年 9 月 25 日 京王プラザホテル (新宿)

5. 内田一茂、住本貴美、他 . 1 型自己免疫性膵炎における制御性 B 細胞の役割 . 第 51 回日本消化器免疫学会 2014 年 7 月 11 日 芝蘭会館 (京都)

6. 内田一茂、住本貴美、他 . 自己免疫性膵炎における各種診断基準の診断能の検討と診断方法についての提唱 第 31 回日本胆膵生理機能研究会 2014 年 6 月 14 日 コクヨホール (品川)

7. 内田一茂、住本貴美、岡崎和一 . 自己免疫性膵炎の各種診断基準の評価に基づく診断アルゴリズムの提案 . 第 100 回日本消化器病学会総会 2014 年 4 月 23 日～2014 年 4 月 26 日 東京国際フォーラム (東京)

8. 内田一茂、住本貴美、他 . 当院における 1 型自己免疫性膵炎の診断アルゴリズムと各種診断基準についての検討 . 第 111 回日本内科学会総会 2014 年 4 月 11 日～2014 年 4 月 13 日 東京国際フォーラム (東京)

9. Kazushige Uchida, Yuri Fukui, et al. Comparison of IgG4-positive Plasma Cell Infiltration Between Type 1 Autoimmune Pancreatitis and Pancreatic Ductal Adenocarcinoma Based On Comprehensive diagnostic criteria for IgG4-related disease (IgG4-RD), 2011. 2nd International symposium on IgG4 related disease and associated conditions 2014 年 2 月 16 日～2014 年 2 月 19 日 Honolulu

10. Kazushige Uchida, Yuri Fukui, et al. Comparison of IgG4-positive Plasma Cell in Type 1 Autoimmune Pancreatitis and Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. 44<sup>th</sup> Annual meeting of American Pancreatic Association 2013 年 10 月 30 日～2014 年 11 月 3 日 Miami (USA)

11. 内田一茂、福井由理、他 . IgG4 関連包括診断基準からみた膵癌における IgG4 陽性細胞浸潤に関する検討 第 41 回日本臨床免疫学会 2013 年 11 月 27 日から 2013 年 11 月 29 日 海峽メッセ (下関)

12. 内田一茂、福井由理、岡崎和一 . 1 型自己免疫性膵炎と膵癌の鑑別診断における IgG4 陽性形質細胞に関する検討 . 第 55 回

日本消化器病学会大会 2013年10月9日～  
2013年10月10日 高輪プリンスホテル  
(品川)

13. Kazushige Uchida, Yuri Fukui, et al.  
Analysis of IgG4-positive Plasma Cell in  
Type 1 Autoimmune Pancreatitis and  
Pancreatic Cancer. APDW2013 2013年9月  
20日～2013年9月24日 Shanghai

14. Kazushige Uchida, Yuri Fukui, et al.  
The Similarity of IgG4-positive Plasma  
Cell Infiltration in Type 1 Autoimmune  
Pancreatitis and Pancreatic Ductal  
Adenocarcinoma. Joint meeting of IAP and  
KPBS 2013 2013年9月4日～2013年9月7  
日 Seoul (韓国)

15. 内田一茂、福井由理、他 . 膵癌と1型  
自己免疫性膵炎における IgG4 陽性細胞浸  
潤に関する検討 第50回日本消化器免疫学  
会 2013年8月1日～2013年8月2日ホテ  
ルグランドヒル市ヶ谷(新宿)

16. 内田一茂、住本貴美、岡崎和一 . 自験  
例における自己免疫性膵炎の診断に関する  
検討 . 第44回日本膵臓学会大会 2013年7  
月25日～2013年7月26日 仙台国際セン  
ター(仙台)

17. 内田一茂、福井由理、他 . 膵癌におけ  
る IgG4 陽性細胞浸潤に関する検討 . 第44  
回日本膵臓学会大会 2013年7月25日～  
2013年7月26日 仙台国際センター(仙  
台)

18. 内田一茂、福井由理、他 . IgG4 陽性細  
胞浸潤からみた膵癌と1型自己免疫性膵炎 .  
第30回日本胆膵生理機能研究会 2013年6  
月22日 ウェスティンホテル仙台(仙台)

19. 内田一茂、福井由理、他 . 膵癌におけ  
る IgG4 陽性形質細胞の検討 第110回日本  
内科学会総会 2013年4月12日～2013年  
4月15日 東京国際フォーラム(東京)

20. 内田一茂、岡崎和一 . 当科における消  
化器領域 IgG4 関連疾患の診断と治療第99  
回日本消化器病学会総会 2013年3月21  
日～2013年5月23日 城山観光ホテル(鹿  
児島)

21. 内田一茂、福井由理、他 . 膵癌におけ  
る IgG4 陽性形質細胞の検討 . 第7回 IgG4  
研究会 2013年3月2日 岡山国際交流セ  
ンター(岡山)

22. Kazushige Uchida, Takeo Kusuda, et  
al. A case study of immunological  
differences between type 1 and type 2 AIP.  
2012 Joint meeting of American  
Pancreatic Association and  
International Association of  
Pancreatology. 2012年10月31日～2012  
年11月3日 Miami (USA)

23. 内田一茂、岡崎和一 . IgG4 関連疾患の  
概念と診断 IgG4 関連肝・膵病変における  
IgG4 産生制御機構としての制御性T細胞の  
意義に関する検討 第20回 日本消化器関  
連学会(JDDW2012) 2012年10月10日～

2012年10月13日 神戸国際会議場(神戸)  
24. 内田一茂、楠田武生、三好秀明、小藪  
雅紀、西尾彰功、岡崎和一 . IgG4 関連胆膵  
疾患における ICOS 陽性制御性T細胞による  
IgG4 産生機序に関する検討 . 第40回日本  
臨床免疫学会 2012年9月27日～2013年  
9月29日 京王プラザホテル(新宿)

25. 内田一茂、岡崎和一、正宗 淳、下瀬  
川徹 . IgG4 関連疾患における性差について .  
第8回消化器病における性差医学・医療研  
究会 2012年8月4日 京都大学芝蘭会館  
(京都)

26. 内田一茂、池浦 司、岡崎和一 . 自験  
例よりみた自己免疫性膵炎の長期予後 . 第  
39回日本膵臓学会大会 2012年6月28日  
～2012年6月29日 ホテルメトロポリタ  
ン山形(山形)

27. Kazushige Uchida, Okazaki Kazuichi.  
Recent Advances in Autoimmune  
Pancreatitis. 第98回日本消化器病学会  
総会 2012年4月19日～2012年4月21  
日 京王プラザホテル(新宿)

28. 内田一茂、楠田 武生、他 . IgG4 関  
連胆・膵病変における IgG4 産生機序と制御  
性T細胞の意義 . 第109回日本内科学会総  
会 2012年4月13日～2012年4月15日  
みやこメッセ(京都)

〔図書〕(計 0件)

〔産業財産権〕  
出願状況(計 0件)

取得状況(計 0件)

〔その他〕  
ホームページ等  
なし

6. 研究組織

(1)研究代表者  
内田一茂 (UCHIDA Kazushige)  
関西医科大学 医学部・講師  
研究者番号: 40411516

(2)研究分担者  
なし

(3)連携研究者  
なし