

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 5 月 25 日現在

機関番号：13301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26461487

研究課題名(和文)モデルマウスを用いたIgG4関連疾患の病態の解明と治療法の確立

研究課題名(英文)Elucidation of a pathogenesis of IgG4-related disease and establishment of a novel treatment

研究代表者

川野 充弘(Kawano, Mitsuhiro)

金沢大学・附属病院・講師

研究者番号：20361983

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：本研究ではIgG4関連疾患(IgG4-RD)におけるAPRILの意義について検討した。IgG4関連腎臓病患者の腎組織において、APRILの発現亢進及び治療後の発現低下が認められた。主なAPRIL産生細胞はM2マクロファージであった。IgG4-RDのモデル動物であるLat Y136F knock-in miceにおいても病変部位にAPRILの発現を認め、APRIL阻止抗体の投与により腎病変の進展が抑制された。さらに、ヒトおよびLat Y136F knock-in miceの病変部位にBAFFの高発現も認めた。以上より、IgG4-RDの病態形成にAPRILおよびBAFFが関与していると考えられた。

研究成果の概要(英文)：The purpose of this study was to analyze the role of a proliferation-inducing ligand (APRIL) in patients with IgG4-related disease (IgG4-RD). APRIL was expressed in kidney inflammation, and corticosteroid treatment decreased the expression of APRIL in the renal tissue of patients with IgG4-related kidney disease. We found that the main APRIL-producing cells were M2 macrophages. We also confirmed the expression of APRIL in the inflammatory lesion of Lat Y136F knock-in mice. Treatment with APRIL-blocking antibody suppressed the development of the kidney lesions in these mice. Furthermore, we confirmed the high expression level of BAFF in the lesions of patients with IgG4-RD and Lat Y136F knock-in mice. These data indicate that APRIL and BAFF are related to the pathogenesis of IgG4-RD.

研究分野：リウマチ・膠原病内科

キーワード：IgG4関連疾患 APRIL BAFF

1. 研究開始当初の背景

IgG4 関連疾患は、血清 IgG4 高値、病変組織への IgG4 陽性細胞浸潤および線維化を特徴とする疾患である。我々は、Th2 優位の免疫反応を有する LAT Y136F 変異マウスが、新規の IgG4 関連疾患のモデルマウスであることを報告した。しかしながら、本疾患の病態および治療法に関しては、まだ不明な点が多い。

我々は、IgG4 関連疾患の病態形成に関与する因子として、形質細胞の生存に関与する分子のひとつある a proliferation-inducing ligand (APRIL) に着目した。APRIL は、B 細胞の活性化・増殖・形質細胞への分化、胚中心形成を促進するサイトカインであり、単球、マクロファージ、樹状細胞、T 細胞などから産生される。しかしながら、IgG4 関連疾患の病変進展における APRIL の意義はよく知られていない。

2. 研究の目的

そこで、我々はこれまで得られた研究を基礎としてヒトの生検標本およびモデルマウスを用いて IgG4 関連疾患における APRIL の病態への関与について研究することを本研究の目的とする。

3. 研究の方法

本研究は金沢大学において医学倫理、遺伝子組み換え実験および動物実験に関する各学内委員会より承認を受けている。

(1) ヒト IgG4 関連疾患における APRIL の解析

金沢大学附属病院で診療を受けた IgG4 関連腎臓病患者 11 例、間質性腎炎合併 Sjögren 症候群患者 3 例の腎生検組織、また IgG4 関連唾液腺炎患者 7 例、唾石症患者 3 例の唾液腺組織を用いて、可溶性・膜型 APRIL に対する抗体を用いた免疫染色により APRIL 発現を評価した。また、各細胞表面マーカー (CD4、CD8、CD20、CD138、CD68、CD163) との二重染色により APRIL 産生細胞について検討した。

(2) IgG4 関連腎臓病患者におけるステロイド治療前後の腎組織での APRIL 発現の変化の評価

ステロイド治療前後の IgG4 関連腎臓病の腎組織を用いて APRIL 発現の変化を免疫組織学的に評価した。

(3) APRIL と相同性を有する BAFF の影響の解析

IgG4 関連腎臓病患者の腎生検組織、また IgG4 関連唾液腺炎患者の唾液腺組織を用いて、抗 BAFF 抗体を用いた免疫染色により BAFF 発現を評価した。また、各細胞表面マーカー (CD4、CD8、CD20、CD138、CD68、CD163) との二重染色により BAFF 産生細胞について検討した。

さらに、ステロイド治療前後の IgG4 関連腎臓病の腎組織を用いて BAFF 発現の変化を免疫組織学的に評価した。

(4) Lat Y136F knock-in mice

Lat Y136F knock-in mice は Bernard Malissen 教授 (Centre d'Immunologie de Marseille-Luminy) より供与を受けた。本マウスは金沢大学実験動物研究施設にて飼育している。

(5) Lat Y136F knock-in mice の免疫組織学的検討

Lat Y136F knock-in mice の組織 (腎臓、膵臓、唾液腺) を採取し、20%ホルマリン溶液で固定した。パラフィン包埋を行い、hematoxylin-eosin (HE) 染色を行った。また、浸潤細胞の評価を行うため、CD4、CD8、CD138、F4/80、IgG および IgG1 染色を行った。各免疫染色に用いた抗体は以下の通りである。Rat anti-mouse CD4 (1:1000; Santa Cruz Biotechnology, Heidelberg, Germany)、Rat anti-mouse CD8a (1:1000, Dianava, Hamburg, Germany)、Rat purified anti-mouse CD138 (syndecan-1) (1:1000, BioLegend, San Diego, USA)、Rat anti-mouse F4/80 (1:100, AbD Serotec, Kidlington, UK)、Goat anti-mouse IgG (1:4000, SouthernBiotech, Birmingham, USA)、Goat anti-mouse IgG1 (1:2000, SouthernBiotech, Birmingham, USA)。

(6) APRIL 阻止抗体の効果の検討

APRIL 阻止抗体 (Apoph 10) は Bertrand Huard 教授より供与を受けた。4-5 週齢の Lat Y136F knock-in mice に対し、100 μg の Apoph (n=6) またはコントロール IgG (n=7) を週 2 回静脈内投与した。6-7 週齢で腎臓および膵臓の組織学的評価を行った。炎症の評価は炎症スコア (none, 0; mild, 1; moderate, 2; severe 3; atrophy, 4) を用いた。

4. 研究成果

(1) ヒト IgG4 関連疾患における APRIL 発現

腎組織の免疫染色において、IgG4 関連腎臓病は Sjögren 症候群の間質性腎炎と比較し、浸潤する APRIL 産生細胞数が有意に多く (34.4 /hpf vs 9.1 /hpf, P=0.016)、また可溶性 APRIL の発現も増加していた。また、唾液腺組織においても IgG4 関連唾液腺炎は唾石症と比較し、浸潤する APRIL 産生細胞数が有意に多かった (68.6 /hpf vs 3.3 /hpf, P=0.017)。腎組織、唾液腺組織において、二重染色により CD163 陽性 M2 マクロファージが主な APRIL 産生細胞であり、T 細胞、B 細胞、形質細胞は APRIL を産生していないことが確認された。

(2) IgG4 関連腎臓病患者におけるステロイド治療前後の APRIL 発現の変化

ステロイド治療前後の腎組織の評価から、ステロイド治療後に APRIL 産生細胞数の有意な減少 (29.3 /hpf vs 8.4 /hpf, P=0.028)、可溶性 APRIL 発現の減少がみられた。

(3) ヒト IgG4 関連疾患における BAFF 発現とステロイド治療に伴う変化

IgG4 関連腎臓病の腎組織、IgG4 関連唾液腺炎の唾液腺組織の抗 BAFF 抗体による免疫染色において、BAFF 産生細胞の顕著な浸潤を認めた。腎組織、唾液腺組織における二重染色により、二重陽性細胞は CD68 陽性マクロファージ、CD163 陽性 M2 マクロファージに加え、CD4・CD8 陽性 T 細胞、CD20 陽性 B 細胞にもみられた。ステロイド治療前後の腎組織の評価から、ステロイド治療後に BAFF 発現の減少傾向を認めたが、治療後も相当の発現の残存がみられた。

(4) Lat Y136F knock-in mice の免疫組織学的特徴

Lat Y136F knock-in mice は、Th2 優位の免疫反応、多臓器へのポリクローナルなリンパ形質細胞浸潤、血清 IgG1 高値、病変組織への IgG1 陽性形質細胞浸潤を認め、ヒトの IgG4 関連疾患と類似した免疫学的、組織学的所見を呈する。我々は、本研究を開始するにあたり、Lat Y136F knock-in mice の病理組織について詳細に検討した。Lat Y136F knock-in mice は少なくとも 6 週齢において唾液腺、腎臓、膵臓に炎症細胞浸潤を認めた。免疫組織学的解析の結果、病変部位には、CD4 優位のリンパ球、形質細胞、マクロファージが浸潤していた。また、浸潤しているリンパ球、形質細胞の大部分は IgG1 陽性細胞であった。

(5) Lat Y136F knock-in mice における APRIL および BAFF の発現

次に我々は、IgG4 関連疾患における APRIL の意義について検討するため、Lat Y136F knock-in mice における APRIL の発現を検討した。定量的 PCR 法による検討にて、APRIL は Lat Y136F knock-in mice の様々な組織において発現していることを確認した。そこで我々は、抗マウス APRIL 抗体を用いた検討にて、Lat Y136F knock-in mice の腎における APRIL の発現を確認した。その結果、炎症部位に一致して APRIL の発現を認めた。さらに BAFF についても同様の検討を行った結果、腎組織において発現を認めた。

(6) APRIL 阻止抗体の投与

さらに我々は、Lat Y136F knock-in mice に APRIL 阻止抗体を投与し、APRIL が病変形成に関与しているかを検討した。病変の評価は、炎症スコア (0-4) を用いた。

APRIL 阻止抗体投与による血清 IgG1 値について ELISA 法を用いて検討した結果、APRIL 阻止抗体投与マウスはコントロール抗体投与マウスと有意差は認めなかった。APRIL 阻

止抗体投与およびコントロール IgG 投与マウスの炎症スコアはそれぞれ、膵臓 (1.5±1.2 vs. 1.8±0.9, p=0.617)、腎臓 (1.5±0.8 vs. 2.0±0.8, p=0.249)、腎臓 (1.8±0.8 vs. 2.7±0.4, p=0.036) で、腎臓において APRIL 阻止抗体投与マウスは、有意に炎症が軽度であった。しかしながら、唾液腺、膵臓においては、有意差を認めなかった。

(7) 研究成果のまとめ

以上の結果より、APRIL は IgG4 関連疾患の病態形成に関与していると考えられた。また、BAFF についても同様に病態への関与が推測された。今後、APRIL および BAFF が治療ターゲット候補となり得るかさらなる検討が必要であると考えられた。

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 17 件)

1. Recovery of renal function after glucocorticoid therapy for IgG4-related kidney disease with renal dysfunction. Saeki T, Kawano M, Mizushima I, Yamamoto M, Wada Y, Ubara Y, Nakashima H, Ito T, Yamazaki H, Narita I, Saito T. Clin Exp Nephrol. 2016, 20(1), 87-93. (査読あり)
2. Distribution and components of interstitial inflammation and fibrosis in IgG4-related kidney disease: analysis of autopsy specimens. Hara S, Kawano M, Mizushima I, Harada K, Takata T, Saeki T, Ubara Y, Sato Y, Nagata M. Hum Pathol. 2016, 55, 164-73. (査読あり)
3. IgG4-Related Kidney Disease and IgG4-Related Retroperitoneal Fibrosis. Kawano M, Yamada K. 2016, 36(3), 283-90. (査読あり)
4. Factors related to renal cortical atrophy development after glucocorticoid therapy in IgG4-related kidney disease: a retrospective multicenter study. Mizushima I, Yamamoto M, Inoue D, Nishi S, Taniguchi Y, Ubara Y, Matsui S, Yasuno T, Nakashima H, Takahashi H, Yamada K, Nomura H, Yamagishi M, Saito T, Kawano M. Arthritis Res Ther. 2016, 18(1), 273. (査読あり)
5. Analysis of IgG4-positive clones in affected organs of IgG4-related disease. Kakuchi Y, Yamada K, Ito K, Hara S, Fujii H, Yamagishi M, Kawano M. Mod Rheumatol. 2016. [Epub ahead of print] (査読あり)
6. A multicenter phase II prospective

- clinical trial of glucocorticoid for patients with untreated IgG4-related disease. Masaki Y, Matsui S, Saeki T, Tsuboi H, Hirata S, Izumi Y, Miyashita T, Fujikawa K, Dobashi H, Susaki K, Morimoto H, Takagi K, Kawano M, Origuchi T, Wada Y, Takahashi N, Horikoshi M, Ogishima H, Suzuki Y, Kawanami T, Kawanami-Iwao H, Sakai T, Fujita Y, Fukushima T, Saito M, Suzuki R, Morikawa Y, Yoshino T, Nakamura S, Kojima M, Kurose N, Sato Y, Tanaka Y, Sugai S, Sumida T. *Mod Rheumatol*. 2016. Dec 15:1-6 [Epub ahead of print] (査読あり)
7. Imaging and pathological features of gastric lesion of immunoglobulin G4-related disease: A case report and review of the recent literature. Inoue D, Yoneda N, Yoshida K, Nuka H, Kinoshita J, Fushida S, Toshima F, Minami T, Takahira M, Hamaoka S, Ikeda H, Gabata T, Kawano M. *Mod Rheumatol*. 2016 Jul 21:1-5 [Epub ahead of print] (査読あり)
 8. IgG4-related kidney disease - an update. Kawano M, Saeki T. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2015, 24(2), 193-201. (査読あり)
 9. International consensus guidance statement on the management and treatment of IgG4-related disease. Khosroshahi A, Wallace ZS, Crowe JL, Akamizu T, Azumi A, Carruthers M, Chari S, Della-Torre E, Frulloni L, Goto H, Hart P, Kamisawa T, Kawa S, Kawano M, Kim MH, Kodama Y, Kubota K, Lerch MM, Löhr M, Masaki Y, Matsui S, Mimori T, Nakamura S, Nakazawa T, Ohara H, Okazaki K, Ryu JH, Saeki T, Schleinitz N, Shimatsu A, Shimosegawa T, Takahira M, Takahashi H, Tanaka A, Topazian M, Umehara H, Webster G, Witzig T, Yamamoto M, Zhang W, Chiba T, Stone JH. *Arthritis Rheumatol*. 67(7), 1688-99, 2015. (査読あり)
 10. Decreased Expression of Innate Immunity-Related Genes in Peripheral Blood Mononuclear Cells from Patients with IgG4-Related Disease. Nakajima A, Masaki Y, Nakamura T, Kawanami T, Ishigaki Y, Takegami T, Kawano M, Yamada K, Tsukamoto N, Matsui S, Saeki T, Okazaki K, Kamisawa T, Miyashita T, Yakushijin Y, Fujikawa K, Yamamoto M, Hamano H, Origuchi T, Hirata S, Tsuboi H, Sumida T, Morimoto H, Sato T, Iwao H, Miki M, Sakai T, Fujita Y, Tanaka M, Fukushima T, Okazaki T, Umehara H. *PLoS One* 10(5), e0126582, 2015. (査読あり)
 11. Pericardial Involvement in IgG4-related Disease. Mori K, Yamada K, Konno T, Inoue D, Uno Y, Watanabe M, Okuda M, Oe K, Kawano M, Yamagishi M. *Intern Med*. 2015, 54(10), 1231-5. (査読あり)
 12. Mitochondrial-dependent Autoimmunity in Membranous Nephropathy of IgG4-related Disease. Buelli S, Perico L, Galbusera M, Abbate M, Morigi M, Novelli R, Gagliardini E, Tentori C, Rottoli D, Sabadini E, Saito T, Kawano M, Saeki T, Zoja C, Remuzzi G, Benigni A. *EBioMedicine*. 2015, 2(5), 456-66. (査読あり)
 13. IgG4-related stomach muscle lesion with a renal pseudotumor and multiple renal rim-like lesions: A rare manifestation of IgG4-related disease. Inoue K, Okubo T, Kato T, Shimamura K, Sugita T, Kubota M, Kanaya K, Yamachika D, Sato M, Inoue D, Harada K, Kawano M. *Mod Rheumatol*. 2015 Sep 18:1-5. [Epub ahead of print] (査読あり)
 14. Clinical course after corticosteroid therapy in IgG4-related aortitis/periaortitis and periarteritis: a retrospective multicenter study. Mizushima I, Inoue D, Yamamoto M, Yamada K, Saeki T, Ubara Y, Matsui S, Masaki Y, Wada T, Kasashima S, Harada K, Takahashi H, Notohara K, Nakanuma Y, Umehara H, Yamagishi M, Kawano M. *Arthritis Res Ther*. 2014, 16(4), R156. (査読あり)
 15. IgG4-related disease (IgG4-RD) and its pathogenesis-Crosstalk between Innate and Acquired immunity. Umehara H, Nakajima A, Nakamura T, Kawanami T, Tanaka M, Dong L, Kawano M. *Int Immunol*. 2014, 26(11), 585-95. (査読あり)
 16. Analysis of pancreatic endocrine function in patients with IgG4-related diseases, in whom autoimmune pancreatitis was ruled out by diagnostic imaging. Ito N, Yagi K, Kawano M, Mori Y, Okazaki S, Chujo D, Takeda Y, Kobayashi J, Yamagishi M. *Endocr J*. 2014, 61(8), 765-72. (査読あり)
 17. Immunoglobulin class switching to IgG4 in Warthin tumor and analysis of serum IgG4 levels and IgG4-positive plasma cells in the tumor. Aga M, Kondo S, Yamada K, Wakisaka N, Yagi-Nakanishi S, Tsuji A, Endo K, Murono S, Ito M, Muramatsu M, Kawano M, Yoshizaki T. *Hum Pathol*. 2014,

45(4), 793-801. (査読あり)

[学会発表](計 37 件)

1. Analysis of 84 patients with IgG4-related disease and malignancy. Yamada K, Mizushima I, Nomura H, Kawano M. American College of Rheumatology 2016 Annual Meeting (Washington, DC, USA). 2016/11/11-16.
2. An International, Multi-Specialty Validation Study of the IgG4-Related Disease Responder Index. Wallace Z, Khosroshahi A, Carruthers M, Corrado C, Choi HK, Culver E, Cortazar F, Ebbo M, Fernandes A, Frulloni L, Karadag O, Kawa S, Kawano M, Kim MH, Lanzillotta M, Matsui S, Perugino C, Okazaki K, Hart P, Ryu JH, Saeki T, Schleinitz N, Tanasa P, Umehara H, Webster G, Zhang W, Stone JH. American College of Rheumatology 2016 Annual Meeting (Washington, DC, USA). 2016/11/11-16.
3. IgG4 関連疾患 333 例の臨床像の検討. 山田和徳, 山本元久, 佐伯敬子, 水島伊知郎, 松井祥子, 高橋裕樹, 山岸正和, 川野充弘, 川茂幸. 第 113 回日本内科学会総会・講演会(東京). 2016/4/15-17. 国内.
4. IgG4 関連疾患 85 例における悪性腫瘍合併例の臨床的解析. 山田和徳, 水島伊知郎, 川野充弘. 第 60 回日本リウマチ学会総会・学術集会(横浜). 2016/4/21-23. 国内.
5. IgG4 関連腎臓病におけるステロイド治療後の腎萎縮出現に与える因子の検討. 水島伊知郎, 山本元久, 山田和徳, 谷口義典, 乳原善文, 松井祥子, 中島衡, 西慎一, 川野充弘. 第 60 回日本リウマチ学会総会・学術集会(横浜). 2016/4/21-23. 国内.
6. IgG4 関連腎臓病においてステロイド治療前の腎機能障害が治療後腎萎縮出現に与える影響. 水島伊知郎, 山本元久, 山田和徳, 谷口義典, 乳原善文, 中島衡, 西慎一, 川野充弘. 第 59 回日本腎臓学会学術総会(横浜). 2016/6/17-19. 国内.
7. IgG4 関連腎臓病における低補体血症についての臨床的検討. 藤澤雄平, 水島伊知郎, 柘植俊介, 原怜史, 鈴木華恵, 伊藤清亮, 藤井博, 山田和徳, 川野充弘. 第 25 回日本シェーグレン症候群学会学術集会(東京). 2016/9/8-9. 国内..
8. 全身疾患としての IgG4 関連疾患 一病態を中心に-. 川野充弘. 第 80 回日本皮膚科学会 東部支部学術集会(浜松). 2016/10/30. 国内.
9. Impact of pre-treatment renal insufficiency on renal cortical atrophy after corticosteroid therapy in IgG4-related kidney disease: a retrospective multicenter study. Mizushima I, Yamamoto M, Inoue D, Yamada K, Ubara Y, Matsui S, Nakashima H, Nishi S, Kawano M. Annual European Congress of Rheumatology 2016 (Roma, Italy). Jun.10-13, 2015.
10. Clinical and laboratory features of IgG4-related disease: retrospective Japanese multicenter study of 328 cases. Yamada K, Yamamoto M, Saeki T, Mizushima I, Takahashi H, Kawano M, Kawa S. Annual European Congress of Rheumatology 2016 (Roma, Italy). Jun.10-13, 2015.
11. IgG4-related tubulointerstitial nephritis -an update. Kawano M. 2nd International Renal Pathology Conference (Tsukuba, Japan). Mar. 7, 2015.
12. Historical overview of IgG4-related disease. Kawano M. IgG4-related disease Asian ARVO 2015 meeting (Yokohama, Japan). Feb. 16, 2015.
13. Baseline clinical and laboratory features of IgG4-related disease: retrospective Japanese multicenter study of 333 cases. Kazunori Yamada, Motohisa Yamamoto, Takako Saeki, Ichi-ro Mizushima, Shoko Matsui, Hiroki Takahashi, Mitsuhiro Kawano, Shigeyuki Kawa. ACR/ARHP Annual Meeting San Francisco 2015 (San Francisco, USA). Nov.7-11, 2015.
14. IgG4 関連疾患の臨床経過における新規臓器病変出現に関する検討. 水島伊知郎, 柘植俊介, 山田和徳, 蔵島乾, 伊藤清亮, 中島昭勝, 川野充弘. 第 59 回日本リウマチ学会総会・学術集会(名古屋). 2015.4.23-25.
15. 腎機能低下に対しステロイド治療を行った IgG4 関連腎臓病の腎予後. 佐伯敬子, 川野充弘, 水島伊知郎, 山本元久, 乳原善文, 中島衡, 和田庸子, 伊藤朋之, 山崎肇, 成田一衛, 斉藤喬雄. 第 59 回日本リウマチ学会総会・学術集会(名古屋). 2015.4.23-25.
16. IgG4 関連腎臓病におけるステロイド治療後の腎機能の長期経過. 佐伯敬子, 川野充弘, 水島伊知郎, 乳原善文, 中島衡, 和田庸子, 伊藤朋之, 山崎肇, 成田一衛, 斉藤喬雄. 第 58 回日本腎臓学会学術総会(名古屋). 2015.6.5-7.
17. IgG4 関連疾患の多彩な臨床 ーリウマチ性疾患との鑑別ー. 川野充弘. 第 25 回日本小児リウマチ学会総会・学術集会(金沢). 2015.10.10.
18. 教育講演: IgG4 関連腎臓病 Update. 川野充弘. 第 45 回日本腎臓学会西部学術大会(金沢). 2015.10.24.

19. シンポジウム 1-3: IgG4 関連腎臓病の診断と治療 (最新の話). 水島伊知郎, 川野充弘. 第 24 回日本シェーグレン症候群学会学術集会 (東京). 2015.9.18-19.
20. Involvement of macrophages and a proliferation-inducing ligand (APRIL) in IgG4-related inflammatory abdominal aortic aneurysm. Mizushima I, Kasashima S, Yamada K, Harada K, Nakanuma Y, Yamagishi M, Kawano M. Annual European Congress of Rheumatology 2014 (Paris, France). June 11-14, 2014.
21. Overview of New Entities within the IgG4-RD spectrum. Kawano M. 2nd International Symposium on IgG4-Related Disease and Associated Conditions (Hawaii, USA). Feb 16-19, 2014.
22. Components and distribution of interstitial fibrosis in IgG4-related kidney disease; an autopsy series of 5 cases. Hara S, Nagata M, Mizushima I, Kawano M, Saeki T, Ubara Y, Ohara N, Sato Y, Yamada K, Nakashima H, Nishi S, Yamaguchi Y, Hisano S, Yamanaka N, Saito T. 2nd International Symposium on IgG4-Related Disease and Associated Conditions (Hawaii, USA). Feb 16-19, 2014.
23. Inhibition of APRIL suppresses disease progression: Analysis from a novel mouse model for IgG4-related disease. Yamada K, Zuka M, Ito K, Suzuki Y, Kakuchi Y, Onoe T, Yamagishi M, Kawano M. 2nd International Symposium on IgG4-Related Disease and Associated Conditions (Hawaii, USA). Feb 16-19, 2014.
24. Clinical course after corticosteroid therapy in IgG4-related aortitis/periaortitis and periarteritis: a retrospective multicenter study. Mizushima I, Inoue D, Yamamoto M, Yamada K, Saeki T, Ubara Y, Matsui S, Masaki Y, Wada T, Kasashima S, Harada K, Takahashi H, Notohara K, Nakanuma Y, Umehara H, Yamagishi M, Kawano M. 2nd International Symposium on IgG4-Related Disease and Associated Conditions (Hawaii, USA). Feb 16-19, 2014.
25. IgG4 関連腎臓病の診断と治療. 川野充弘. 第 23 回日本シェーグレン症候群学会学術集会 (長崎). 2014.9.14.
26. IgG4 関連肺疾患モデルマウスの確立 ~ Lat Y136F knock-in マウスの肺病変の解析 ~. 山田和徳, 早稲田優子, 塚正彦,

- 渡辺知志, 伊藤清亮, 林龍二, 川野充弘, 松井祥子. 第 23 回日本シェーグレン症候群学会学術集会 (長崎). 2014.9.14.
27. IgG4 関連疾患の臨床経過における新規臓器病変発症に関する検討. 柘植俊介, 水島伊知郎, 山田和徳, 蔵島乾, 伊藤清亮, 中島昭勝, 川野充弘. 第 23 回日本シェーグレン症候群学会学術集会 (長崎). 2014.9.14.
28. 剖検腎における IgG4 関連腎臓病の病理組織学的解析. 水島伊知郎, 川野充弘, 佐伯敬子, 乳原善文, 大原信哉, 佐藤康晴, 山田和徳, 中島 衛, 西 慎一, 山口 裕, 久野 敏, 山中宣昭, 長田道夫, 斉藤喬雄. 第 57 回日本腎臓学会・学術総会 (横浜). 2014.7.4-6.
29. IgG4 関連腎臓病におけるステロイド初期投与量の検討. 佐伯敬子, 川野充弘, 水島伊知郎, 山本元久, 乳原善文, 中島 衛, 伊藤朋之, 山崎肇, 成田一衛, 斉藤喬雄. 第 58 回日本リウマチ学会総会・学術集会 (東京). 2014.4.24-26.

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

名称:
 発明者:
 権利者:
 種類:
 番号:
 出願年月日:
 国内外の別:

取得状況 (計 0 件)

名称:
 発明者:
 権利者:
 種類:
 番号:
 取得年月日:
 国内外の別:

〔その他〕
 ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

川野 充弘 (KAWANO, Mitsuhiro)
 金沢大学・附属病院・講師
 研究者番号: 20361983

(2) 研究分担者

山田 和徳 (YAMADA, Kazunori)
 金沢大学・医薬保健学総合研究科・特任准教授
 研究者番号: 90397224