

最終講義抄録



膵臓病研究の40年

川 茂 幸

信州大学総合健康安全センター

川 茂 幸 教 授 略 歴

[履 歴]

昭和52年3月 信州大学医学部卒業
昭和52年6月 信州大学医学部附属病院第二内科研修医
昭和54年4月 長野県立木曽病院内科医師
昭和55年4月 信州大学医学部附属病院第二内科医員
昭和56年4月 長野県立木曽病院内科医師
昭和56年10月 信州大学医学部附属病院第二内科医員
昭和58年4月 長野赤十字病院内科医師
昭和59年4月 信州大学医学部附属病院第二内科医員
昭和59年7月 国立療養所松本城山病院内科医師
昭和60年4月 信州大学医学部附属病院第二内科助手
平成3年10月 米国ワシントン大学（シアトル）に留学
平成4年11月 信州大学医学部第二内科助手
平成5年1月 信州大学医学部第二内科講師
平成10年1月 信州大学医学部第二内科助教授
平成17年12月 信州大学総合健康安全センター教授・センター長
平成29年3月 信州大学 定年退職

平成13年4月～平成17年12月 信州大学卒後研修センター副センター長
平成17年12月～平成29年3月 信州大学学生委員会委員
平成17年12月～平成29年3月 信州大学安全衛生委員会委員
平成24年4月～平成29年3月 信州大学学生相談センター副センター長
平成25年4月～平成29年3月 信州大学 評議員

[資 格]

日本内科学会認定内科医
日本消化器病学会認定消化器病専門医
日本医師会認定産業医

[所属学会]

日本内科学会（指導医，認定医）
日本消化器病学会（執行評議員，指導医，専門医）
日本膵臓病学会（監事，評議員）
日本糖尿病学会
日本消化器内視鏡学会

[社会における活動]

公益財団法人日本膵臓病研究財団（監事）

膵臓病研究の40年

川 茂 幸

信州大学総合健康安全センター

はじめに

私は1977年に信州大学医学部を卒業し、直ぐに第二内科学教室に入局し、研修医、医員として過ごしてきた。当時教室には7つの診療グループがあったが、大学紛争後で医局員数は少なく、1人が2つの診療グループを掛け持ちする状況であった。われわれ若い医局員は診療と研究がそれぞれ中心の2つのグループに所属することになり、私は本間達二先生（元病態解析学教室教授）が指導されていた循環器、膵臓グループに所属した。日常は循環器診療で忙しく過ごし、夜中、休日に膵臓の研究を行う日々が続いた。また、研究に関しては臨床検査医学教室の金井正光教授（retinol binding protein；RBPの発見者）、加藤通正先生にお願いして、種々の実験技術を教えていただいた。自己免疫性膵炎の研究に出会うまで、膵腫瘍マーカー¹⁾⁻⁷⁾、核内レセプターリガンドによる膵癌の分化誘導療法⁸⁾⁻¹⁰⁾、膵炎・膵癌の病態¹¹⁾⁻¹⁴⁾、スフィンゴシン誘導体¹⁵⁾、膵発癌¹⁶⁾などのテーマに取り組んできた。

自己免疫性膵炎研究の歴史

自己免疫性膵炎は発症に自己免疫学的機序が想定される特殊な膵炎で、血清IgG4上昇と病変局所にIgG4陽性形質細胞の著明な浸潤を認める。1991年、川口研二先生（現篠ノ井病院病理）らにより本症の特徴的な病理所見がlymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis (LPSP)として示され、1992年、土岐文武先生らにより特徴的な膵管像を呈する疾患、びまん性膵管狭細型膵炎として提唱された。1995年、吉田憲司先生らはびまん性膵管狭細型膵炎の臨床的特徴を11項目にまとめ「自己免疫性膵炎」と呼称することを提唱した。

信州大学での自己免疫性膵炎との出会い

信州大学第二内科学教室では若い医局員が関連病院へ出向すると、経験した興味深い症例を医局に持ち寄って発表し、指導を受ける外勤症例呈示という研修システムがあった。1993年、当時諏訪赤十字病院に外勤していた堀内朗先生（現昭和伊南総合病院）が膵悪

性リンパ腫症例を外勤症例呈示し、討論の中で膵管像より「びまん性膵管狭細型膵炎」の可能性を指摘された。堀内先生は本疾患概念を認識し、本例を膵悪性リンパ腫と鑑別困難例として論文発表した¹⁷⁾。これが信州大学関連第一例目である。堀内先生は1995年に帰局し1999年までの在籍期間中、実に精力的に県内自己免疫性膵炎症例を集積し、多くの論文を発表された¹⁸⁾⁻²⁰⁾。2000年頃には本邦で最も多い20例近くの症例が第二内科に集積され、「自己免疫性膵炎は信州の風土病ではないか」とも噂されるようになった。

高IgG4血症の発見

堀内先生と入れ替わるように関連病院から帰局した浜野英明先生が、膵臓病診療グループに所属した。浜野先生は本症の入院カルテを詳細に検討し、蛋白電気泳動所見に注目し、ほぼ全ての患者で β と γ ピークがなだらかに移行する β - γ ブリッジング所見を認め、またその要因が免疫固定法でIgG4上昇によるものである、という検査所見の指摘を見出した。浜野先生が上記検査所見を見つけ出したこと、また、信州大学中央検査室技師、沖恵子さんが β - γ ブリッジング所見を指摘し、さらに独自に免疫固定法で高IgG4血症の同定まで行ってくれたことは敬服に値する。血清IgG4は本症診断ならびに膵癌との鑑別に有用であること、疾患活動性を反映することなどが明らかになった。

NEJMへの投稿

自己免疫性膵炎と高IgG4血症に関して興味深いデータが得られたので論文にまとめ、New England Journal of Medicine (NEJM)へ2000年早々に投稿し、最終的に受理されるまでに8カ月間要した²¹⁾。NEJMは論文の質を保つために並々ならぬ努力をしており、とにかくEditorに徹底的に鍛えられた感じで、アクセプトの返事を受け取った時にはこれでやっと解放されたという安堵感があった。

その後の自己免疫性膵炎研究の進展

2001年3月8日発行のNEJMに論文が掲載されて以後、大きな反響があった。その後の研究計画として、①自己免疫性膵炎の病態の解明、②IgG4を中心とした障害機序の解明、③膵外病変ならびに全身性疾患の視点からの検討、をテーマとして積極的に推し進めてきた。第二内科膵臓病診療グループ以外に多くの臨床、基礎医学教室、関連病院の諸先生と協力して研究を進めていった²²⁾。

自己免疫性膵炎の病態の解明

自己免疫性膵炎の病態の解明については、長期予後を検討し40%で再燃を認め、その結果膵管系に後遺的な狭窄性病変を生じ、膵液鬱滞、膵石形成、さらに慢性膵炎に至ることを明らかにした²³⁾⁻²⁶⁾。また、有意に悪性腫瘍が合併することを確認した²⁷⁾。また、家族発症例についても報告した²⁸⁾。

膵外病変とIgG4関連全身性疾患

自己免疫性膵炎には種々の膵外病変が合併する。後腹膜線維症による尿管狭窄で水腎症を来した症例をLancetに報告し、IgG4陽性形質細胞浸潤が自己免疫性膵炎、後腹膜線維症などIgG4関連疾患の組織学的なhallmarkとなることを示した²⁹⁾。

膵外病変を効率的に局在診断する方法として、病変局所の著明なリンパ球浸潤に注目し、ガリウムシンチグラフィ、FDG-PET所見を検討した³⁰⁾³¹⁾。予想された如く膵臓、涙腺・唾液腺に顕著な集積を認めたが、それ以外に両側肺門部リンパ節への集積を認め、ステロイド治療後に消失した。その後、間質性肺炎など呼吸器病変については呼吸器内科中心に、涙腺・唾液腺病変については膠原病内科中心に検討が進められてきた。胆管病変については狭窄と壁肥厚を胆道系に広範に認め、原発性硬化性胆管炎(PSC)、胆道癌との鑑別の必要性と、時には膵病変が明らかでなくPSCと鑑別困難例が存在することなどを報告してきた³²⁾³³⁾。肝臓グループに協力していただき、梅村武司先生を中心に自己免疫性膵炎の肝生検所見を金沢大学病理 中沼安二教授、全陽先生と検討し、多彩な肝病変組織所見に対してIgG4 hepatopathyという疾患概念を提唱した³⁴⁾³⁵⁾。その他にも胃腸病変³⁶⁾、前立腺病変、下垂体病変、甲状腺病変³⁷⁾³⁸⁾、神経病変についても検討し、全身諸臓器に病変が及び、IgG4関連全身性疾患が存

在することを確認した³⁹⁾⁴⁰⁾。そして、2010年、2011年本邦ならびに海外の研究者とともに「IgG4関連疾患」という新しい疾患概念が提唱された⁴¹⁾。

IgG4を中心とした障害機序の解明

自己免疫性疾患であれば障害要因となる自己抗体ならびに対応抗原が存在すると考えられる。正常膵cDNAライブラリーを用いたイムノスクリーニング法やプロテオーム解析法を二階堂敏夫先生(現富山大学教授)、中山耕造先生(信州大学解剖学教室)と試み、対応抗原の解析を行った。結局、自己抗体の対応抗原は同定できなかったが、IgG4はIgG Fcと結合能を有すること、つまり、リウマトイド因子様活性を有し、結合様式はFc-Fc interactionであり、何らかの病因的な意義を有すると考えられた⁴²⁾⁴³⁾。自己免疫性膵炎患者の30~40%に補体C3、C4値の低下を認め古典的経路の関与が考えられた⁴⁴⁾。

自己免疫性膵炎は多因子性遺伝子疾患と考えられ、発症には複数の疾患感受性遺伝子の関与が考えられる。法医学教室 太田正穂准教授の指導を受け免疫遺伝学的検討を行った。HLA領域ではDRB1*04:05とDQB1*04:01が有意に高頻度で認められ、これらのHLA分子が何らかのペプチド抗原をT細胞に呈示して発症の引き金になることが予想された⁴⁵⁾⁻⁴⁹⁾。

診断基準作成委員会への参画

2001年に日本膵臓学会“自己免疫性膵炎”の検討委員会が組織され、委員に加えていただいた。翌年“日本膵臓学会自己免疫性膵炎診断規準2002年”が公表され、以後、2006年、2011年に改訂版が公表された。米国、韓国からも病態や診断規準に関する報告があり、2008年“自己免疫性膵炎アジア規準”、2011年には“自己免疫性膵炎国際コンセンサス診断基準”が提唱された。また2011年には“IgG4関連疾患包括診断基準”も公表された。これらすべての作成委員会や会議に参加させていただき、多くの研究者と意見交換の機会を与えていただいたことに対して関係者に深く感謝の意を表したい⁵⁰⁾⁻⁵²⁾。

最後に

ハリソン内科学の一行でも書き換える仕事ができることが、内科臨床医の夢である、と誰かが言っていた。IgG4研究に関して多くの先生と業績を積み重ねることができ、ハリソン内科学17版に自己免疫性膵炎の高

IgG4血症が記載され、夢をかなえることができた。また自己免疫性肝炎で有名な Ian Mackay 先生より、“The Autoimmune Disease” 第4版、第5版に執筆の機会を与えていただいた⁵³⁾⁵⁴⁾。しかし、2005年より現在の職場に移動するように命を受け、以後、臨床研究が困難な状況になったことは非常に残念であった。

臨床研究の本質は Question and Answer で、若い先生が、今後素晴らしい臨床研究を遂行するためには、日常臨床の中から魅力的な Question を見つけ出すことが肝要であり、優れた指導者がいて、研究環境が整

備され、そして何よりも研究成果を正当に評価していただける体制が整備されていることが、重要と思われる。

最後にこの40年間、指導して下さった多くの先生、共に研究を押し進めてきた研究者の皆様、色々な側面からサポートして下さった多くの協力者の方々に深く感謝致します。また、私のような立場でこのような発表の機会を与えていただくことは思いもよりませんでした。今村浩信州医学雑誌編集長のご厚情に感謝します⁵⁵⁾。

文 献

- 1) Kawa S: Immunoperoxidase detection of pancreatic oncofetal antigen in human tissues. *Gastroenterol Jpn* 20: 361-367, 1985
- 2) Hirano K, Kawa S, Oguchi H, Kobayashi T, Yonekura H, Ogata H, Homma T: Loss of Lewis antigen expression on erythrocytes in some cancer patients with high serum CA19-9 levels. *J Natl Cancer Inst* 79: 1261-1268, 1987
- 3) Kobayashi T, Kawa S, Tokoo M, Oguchi H, Kiyosawa K, Furuta S, Kanai M, Homma T: Comparative study of CA-50 (time-resolved fluoroimmunoassay), Span-1, and CA19-9 in the diagnosis of pancreatic cancer. *Scand J Gastroenterol* 26: 787-797, 1991
- 4) Kawa S, Oguchi H, Kobayashi T, Tokoo M, Furuta S, Kanai M, Homma T: Elevated serum levels of Dupan-2 in pancreatic cancer patients negative for Lewis blood group phenotype. *Br J Cancer* 64: 899-902, 1991
- 5) 長谷部修: 慢性膵炎における各種膵腫瘍マーカー偽陽性化機序の考察 内視鏡的膵胆管造影所見, 組織局在との対比による検討. *膵臓* 6: 605-620, 1991
- 6) Kawa S, Tokoo M, Oguchi H, Furuta S, Homma T, Hasegawa Y, Ogata H, Sakata K: Epitope analysis of SPan-1 and DUPAN-2 using synthesized glycoconjugates sialyllact-N-fucopentaose II and sialyllact-N-tetraose. *Pancreas* 9: 692-697, 1994
- 7) Furuya N, Kawa S, Akamatsu T, Furihata K: Long-term follow-up of patients with chronic pancreatitis and K-ras gene mutation detected in pancreatic juice. *Gastroenterology* 113: 593-598, 1997
- 8) Kawa S, Yoshizawa K, Tokoo M, Imai H, Oguchi H, Kiyosawa K, Homma T, Nikaido T, Furihata K: Inhibitory effect of 22-oxa-1,25-dihydroxyvitamin D3 on the proliferation of pancreatic cancer cell lines. *Gastroenterology* 110: 1605-1613, 1996
- 9) Kawa S, Nikaido T, Aoki Y, Zhai Y, Kumagai T, Furihata K, Fujii S, Kiyosawa K: Vitamin D analogues up-regulate p21 and p27 during growth inhibition of pancreatic cancer cell lines. *Br J Cancer* 76: 884-889, 1997
- 10) Kawa S, Nikaido T, Aoki Y, Zhai Y, Kumagaya T, Furihata K, Fujii S, Kiyosawa K: Arotinoid mofarotene (RO40-8757) up-regulates p21 and p27 during growth inhibition of pancreatic cancer cell lines. *Int J Cancer* 72: 906-911, 1997
- 11) Tokoo M, Oguchi H, Kawa S, Homma T, Nagata A: Eosinophilia associated with chronic pancreatitis: an analysis of 122 patients with definite chronic pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 87: 455-460, 1992
- 12) Maejima S, Kawa S, Hasebe O, Homma T: The relationship between drinking status and serial changes of pancreatographic findings in patients with suspected early chronic alcoholic pancreatitis. *Pancreas* 13: 209-214, 1996
- 13) Kawa S, Mukawa K, Kiyosawa K: Hypocalcemia <7.5 mg/dl: early predictive marker for multisystem organ failure in severe acute necrotizing pancreatitis, proposed by the study analyzing post-ERCP pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 95: 1096-1097, 2000
- 14) Kitahara K, Kawa S, Katsuyama Y, Umemura T, Ozaki Y, Takayama M, Arakura N, Ota M: Microsatellite scan

- identifies new candidate genes for susceptibility to alcoholic chronic pancreatitis in Japanese patients. *Dis Markers* 25 : 175-180, 2008
- 15) Kawa S, Kimura S, Hakomori S, Igarashi Y : Inhibition of chemotactic motility and trans-endothelial migration of human neutrophils by sphingosine 1-phosphate. *FEBS Lett* 420 : 196-200, 1997
 - 16) Mukawa K, Kawa S, Aoki Y, Zhai Y, Nikaido T : Reduced expression of p53 and cyclin A in intraductal mucin-hypersecreting neoplasm of the pancreas compared with usual pancreatic ductal adenocarcinoma. *Am J Gastroenterol* 94 : 2263-2267, 1999
 - 17) Horiuchi A, Kaneko T, Yamamura N, Nagata A, Nakamura T, Akamatsu T, Mukawa K, Kawa S, Kiyosawa K : Auto-immune chronic pancreatitis simulating pancreatic lymphoma. *Am J Gastroenterol* 91 : 2607-2609, 1996
 - 18) Horiuchi A, Kawa S, Akamatsu T, Aoki Y, Mukawa K, Furuya N, Ochi Y, Kiyosawa K : Characteristic pancreatic duct appearance in autoimmune chronic pancreatitis : a case report and review of the Japanese literature. *Am J Gastroenterol* 93 : 260-263, 1998
 - 19) Horiuchi A, Kawa S, Hamano H, Ochi Y, Kiyosawa K : Sclerosing pancreato-cholangitis responsive to corticosteroid therapy : report of 2 case reports and review. *Gastrointest Endosc* 53 : 518-522, 2001
 - 20) Horiuchi A, Kawa S, Hamano H, Hayama M, Ota H, Kiyosawa K : ERCP features in 27 patients with autoimmune pancreatitis. *Gastrointest Endosc* 55 : 494-499, 2002
 - 21) Hamano H, Kawa S, Horiuchi A, Unno H, Furuya N, Akamatsu T, Fukushima M, Nikaido T, Nakayama K, Usuda N, Kiyosawa K : High serum IgG4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis. *N Engl J Med* 344 : 732-738, 2001
 - 22) Kawa S : Current Concepts and Diagnosis of IgG4-Related Pancreatitis (Type 1 AIP). *Semin Liver Dis* 36 : 257-273, 2016
 - 23) Takayama M, Hamano H, Ochi Y, Saegusa H, Komatsu K, Muraki T, Arakura N, Imai Y, Hasebe O, Kawa S : Recurrent attacks of autoimmune pancreatitis result in pancreatic stone formation. *Am J Gastroenterol* 99 : 932-937, 2004
 - 24) Maruyama M, Arakura N, Ozaki Y, Watanabe T, Ito T, Yoneda S, Muraki T, Hamano H, Matsumoto A, Kawa S : Risk factors for pancreatic stone formation in autoimmune pancreatitis over a long-term course. *J Gastroenterol* 47 : 553-560, 2012
 - 25) Maruyama M, Watanabe T, Kanai K, Oguchi T, Asano J, Ito T, Ozaki Y, Muraki T, Hamano H, Arakura N, Kawa S : Autoimmune pancreatitis can develop into chronic pancreatitis. *Orphanet J Rare Dis* 9 : 77, 2014
 - 26) Kanai K, Maruyama M, Kameko F, Kawasaki K, Asano J, Oguchi T, Watanabe T, Ito T, Muraki T, Hamano H, Matsumoto A, Arakura N, Kawa S : Autoimmune pancreatitis can transform into chronic features similar to advanced chronic pancreatitis with functional insufficiency following severe calcification. *Pancreas* 45 : 1189-1195, 2016
 - 27) Asano J, Watanabe T, Oguchi T, Kanai K, Maruyama M, Ito T, Muraki T, Hamano H, Arakura N, Matsumoto A, Kawa S : Association between immunoglobulin G4-related disease and malignancy within 12 Years after diagnosis : an analysis after longterm followup. *J Rheumatol* 42 : 2135-2142, 2015
 - 28) Watanabe T, Maruyama M, Ito T, Kanai K, Oguchi T, Muraki T, Hamano H, Arakura N, Ota M, Kawa S : Two siblings with type 1 autoimmune pancreatitis. *Intern Med* 52 : 895-899, 2013
 - 29) Hamano H, Kawa S, Ochi Y, Unno H, Shiba N, Wajiki M, Nakazawa K, Shimojo H, Kiyosawa K : Hydronephrosis associated with retroperitoneal fibrosis and sclerosing pancreatitis. *Lancet* 359 : 1403-1404, 2002
 - 30) Saegusa H, Momose M, Kawa S, Hamano H, Ochi Y, Takayama M, Kiyosawa K, Kadoya M : Hilar and pancreatic gallium-67 accumulation is characteristic feature of autoimmune pancreatitis. *Pancreas* 27 : 20-25, 2003
 - 31) Ozaki Y, Oguchi K, Hamano H, Arakura N, Muraki T, Kiyosawa K, Momose M, Kadoya M, Miyata K, Aizawa T, Kawa S : Differentiation of autoimmune pancreatitis from suspected pancreatic cancer by fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *J Gastroenterol* 43 : 144-151, 2008
 - 32) Hamano H, Umemura T, Uehara T, Kawa S, Kiyosawa K : IgG4-related sclerosing cholangitis should be included as

- an exclusion criterion for the diagnosis of primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol* 102: 691–692, 2007
- 33) Watanabe T, Maruyama M, Ito T, Maruyama M, Muraki T, Hamano H, Arakura N, Hasebe O, Kawa S: Mechanisms of lower bile duct stricture in autoimmune pancreatitis. *Pancreas* 43: 255–260, 2014
 - 34) Umemura T, Zen Y, Hamano H, Kawa S, Nakanuma Y, Kiyosawa K: Immunoglobulin G4-hepatopathy: association of immunoglobulin G4-bearing plasma cells in liver with autoimmune pancreatitis. *Hepatology* 46: 463–471, 2007
 - 35) Umemura T, Zen Y, Hamano H, Ichijo T, Kawa S, Nakanuma Y, Kiyosawa K: IgG4 associated autoimmune hepatitis: a differential diagnosis for classical autoimmune hepatitis. *Gut* 56: 1471–1472, 2007
 - 36) Shinji A, Sano K, Hamano H, Unno H, Fukushima M, Nakamura N, Akamatsu T, Kawa S, Kiyosawa K: Autoimmune pancreatitis is closely associated with gastric ulcer presenting with abundant IgG4-bearing plasma cell infiltration. *Gastrointest Endosc* 59: 506–511, 2004
 - 37) Komatsu K, Hamano H, Ochi Y, Takayama M, Muraki T, Yoshizawa K, Sakurai A, Ota M, Kawa S: High prevalence of hypothyroidism in patients with autoimmune pancreatitis. *Dig Dis Sci* 50: 1052–1057, 2005
 - 38) Watanabe T, Maruyama M, Ito T, Fujinaga Y, Ozaki Y, Maruyama M, Kodama R, Muraki T, Hamano H, Arakura N, Kadoya M, Suzuki S, Komatsu M, Shimojo H, Notohara K, Uchida M, Kawa S: Clinical features of a new disease concept, IgG4-related thyroiditis. *Scand J Rheumatol* 42: 325–330, 2013
 - 39) Hamano H, Arakura N, Muraki T, Ozaki Y, Kiyosawa K, Kawa S: Prevalence and distribution of extrapancreatic lesions complicating autoimmune pancreatitis. *J Gastroenterol* 41: 1197–1205, 2006
 - 40) Fujinaga Y, Kadoya M, Kawa S, Hamano H, Ueda K, Momose M, Kawakami S, Yamazaki S, Hatta T, Sugiyama Y: Characteristic findings in images of extra-pancreatic lesions associated with autoimmune pancreatitis. *Eur J Radiol* 76: 228–238, 2009
 - 41) Stone JH, Khosroshahi A, Deshpande V, Chan JK, Heathcote JG, Aalberse R, Azumi A, Bloch DB, Brugge WR, Carruthers MN, Cheuk W, Cornell L, Castillo CF, Ferry JA, Forcione D, Kloppel G, Hamilos DL, Kamisawa T, Kasashima S, Kawa S, Kawano M, Masaki Y, Notohara K, Okazaki K, Ryu JK, Saeki T, Sahani D, Sato Y, Smyrk T, Stone JR, Takahira M, Umehara H, Webster G, Yamamoto M, Yi E, Yoshino T, Zamboni G, Zen Y, Chari S: Recommendations for the nomenclature of IgG4-related disease and its individual organ system manifestations. *Arthritis Rheum* 64: 3061–3067, 2012
 - 42) Kawa S, Kitahara K, Hamano H, Ozaki Y, Arakura N, Yoshizawa K, Umemura T, Ota M, Mizoguchi S, Shimozuru Y, Bahram S: A novel immunoglobulin-immunoglobulin interaction in autoimmunity. *PLoS One* 3: e1637, 2008
 - 43) Ito T, Kitahara K, Umemura T, Ota M, Shimozuru Y, Kawa S, Bahram S: A novel heterophilic antibody interaction involves IgG4. *Scand J Immunol* 71: 109–114, 2010
 - 44) Muraki T, Hamano H, Ochi Y, Komatsu K, Komiyama Y, Arakura N, Yoshizawa K, Ota M, Kawa S, Kiyosawa K: Autoimmune pancreatitis and complement activation system. *Pancreas* 32: 16–21, 2006
 - 45) Kawa S, Ota M, Yoshizawa K, Horiuchi A, Hamano H, Ochi Y, Nakayama K, Tokutake Y, Katsuyama Y, Saito S, Hasebe O, Kiyosawa K: HLA *DRB1 04: 05-DQB1 04: 01* haplotype is associated with autoimmune pancreatitis in the Japanese population. *Gastroenterology* 122: 1264–1269, 2002
 - 46) Ota M, Ito T, Umemura T, Katsuyama Y, Yoshizawa K, Hamano H, Kawa S: Polymorphism in the *KCNA3* gene is associated with susceptibility to autoimmune pancreatitis in the Japanese population. *Dis Markers* 31: 223–229, 2011
 - 47) Umemura T, Ota M, Hamano H, Katsuyama Y, Kiyosawa K, Kawa S: Genetic association of Fc receptor-like 3 polymorphisms with autoimmune pancreatitis in Japanese patients. *Gut* 55: 1367–1368, 2006
 - 48) Umemura T, Ota M, Hamano H, Katsuyama Y, Muraki T, Arakura N, Kawa S, Kiyosawa K: Association of autoimmune pancreatitis with cytotoxic T-lymphocyte antigen 4 gene polymorphisms in Japanese patients. *Am J Gastroenterol* 103: 588–594, 2008
 - 49) Oguchi T, Ota M, Ito T, Hamano H, Arakura N, Katsuyama Y, Meguro A, Kawa S: Investigation of susceptibility genes triggering lachrymal/salivary gland lesion complications in Japanese patients with type 1 autoimmune pan-

- creatitis. *PLoS One* 10 : e0127078, 2015
- 50) Shimosegawa T, Chari ST, Frulloni L, Kamisawa T, Kawa S, Mino-Kenudson M, Kim MH, Kloppel G, Lerch MM, Lohr M, Notohara K, Okazaki K, Schneider A, Zhang L : International Consensus Diagnostic Criteria for Autoimmune Pancreatitis : Guidelines of the International Association of Pancreatology. *Pancreas* 40 : 352-358, 2011
 - 51) 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 : Amendment of the Japanese Consensus Guidelines for Autoimmune Pancreatitis, 2013 II. Extrapancreatic lesions, differential diagnosis. *J Gastroenterol* 49 : 765-784, 2014
 - 52) Kawa S, Okazaki K, Notohara K, Watanabe M, Shimosegawa T, Study Group for Pancreatitis Complicated with Inflammatory Bowel Disease organized by The Research Committee for Intractable Pancreatic D, The Research Committee for Intractable Inflammatory Bowel Disease bowasbtMoHL, Welfare of J : Autoimmune pancreatitis complicated with inflammatory bowel disease and comparative study of type 1 and type 2 autoimmune pancreatitis. *J Gastroenterol* 50 : 805-815, 2015
 - 53) Kawa S, Hamano H, Kiyosawa K : Pancreatitis. In : Rose N, MacKay I (eds), *The autoimmune diseases*. 4th ed, pp 776-786, Academic Press, St Louis, 2006
 - 54) Kawa S, Hamano H, Kiyosawa K : Autoimmune pancreatitis and IgG4-related disease. In : Rose N, MacKay I (eds), *The autoimmune diseases*. 5th ed, pp 935-949, Academic Press, St Louis, 2013
 - 55) 川 茂幸 : 私の研究履歴書. *分子消化器病* 6 : 86-94, 2009
-