

201231021A

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患克服研究事業）

自己免疫疾患に関する調査研究

平成24年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 住田 孝之

平成25（2013）年3月

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患克服研究事業）

自己免疫疾患に関する調査研究

平成24年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 住田 孝之

平成25（2013）年3月

目 次

I	構成員名簿	1
II	平成 24 年度総括研究報告	3
	研究代表者 筑波大学医学医療系内科（膠原病・リウマチ・アレルギー）	
	住田 孝之	
III	分担研究報告	13
	1. SLE/AOSD 分科会	
	SLE/ASOD の遺伝因子解析に関する研究	13
	京都大学大学院医学研究科 山田 亮	
	成人スティル病の全国疫学調査に関する研究	15
	埼玉医科大学病院 リウマチ膠原病科 三村 俊英	
	SLE 発症に対する FcγRIIB 発現欠損の影響に関する細胞特異的解析	21
	順天堂大学大学院医学研究科分子病理病態学 広瀬 幸子	
	FcγレセプターIIB 欠損マウスにおける <i>Yaa</i> 遺伝子変異の与える影響	24
	順天堂大学膠原病内科 天野 浩文	
	SLE 病態診断法の開発、Still 病治療法の改良に関する研究	27
	国立国際医療研究センター 三森 明夫	
	全身性エリテマトーデスにおける MAIT 細胞の解析に関する研究	31
	国立精神・神経医療研究センター神経研究所免疫研究部 三宅 幸子	

JAK 阻害薬 Tofacitinib により誘導される Egr2 陽性 PD-L1 陽性 CD4 陽性 T 細胞に関する
研究 34

東京大学大学院医学系研究科内科学専攻アレルギーリウマチ学 山本 一彦

全身性エリテマトーデス難治性病態の治療標的分子探索に関する研究に関する研究 36

慶應義塾大学医学部リウマチ内科 竹内 勤

抗リン脂質抗体陽性全身性エリテマトーデスの血栓形成機序解析に関する研究 38

北海道大学大学院医学研究科 内科学講座・第二内科 渥美 達也

B 細胞を標的とした全身性エリテマトーデスの治療の開発に関する研究 42

産業医科大学医学部第一内科学講座 田中 良哉

2. PM/DM 分科会

多発性筋炎・皮膚筋炎の記述疫学－臨床調査個人票の解析－ 46

埼玉医科大学医学部公衆衛生学 太田 晶子

皮膚筋炎における microRNA 解析 58

熊本大学医学部皮膚科 神人 正寿

皮膚筋炎における自己抗体の臨床的意義に関する研究 61

金沢大学医薬保健研究域医学系皮膚科 藤本 学

悪性腫瘍合併筋炎における臨床的・血清学的特徴に関する研究 64

京都大学大学院医学研究科臨床免疫学 三森 経世

皮膚筋炎患者における疾患マーカー自己抗体の例外的併存性に関する研究 68

名古屋大学大学院医学系研究科 皮膚結合組織病態学 室 慶直

抗 SRP 抗体陽性ミオパチー患者由来 IgG は筋内小血管ペリサイトの細胞死を誘導する ... 70

山口大学大学院医学系研究科神経内科 神田 隆

抗ミトコンドリア抗体陽性筋炎の臨床病理学的特徴に関する研究 75

東京大学医部神経内科 清水 潤

Myositis Disease Activity Core Set を用いた多発性筋炎/皮膚筋炎の疾患活動性の評価に
関する研究 77

東京女子医科大学リウマチ科 川口 鎮司

多発性筋炎・皮膚筋炎の筋力改善に関する非臨床研究 79

東京医科歯科大学膠原病・リウマチ内科 上阪 等

IMCCP が提示した PM/DM の診断基準の妥当性に関する研究 81

東京医科歯科大学大学院脳神経病態学分野 石原 正一郎

3. SS 分科会

M3R を分子標的とした自己免疫性唾液腺炎に関する研究 II 84

筑波大学医学医療系内科（膠原病・リウマチ・アレルギー） 住田 孝之

シェーグレン症候群唾液腺上皮細胞における Toll-like receptor3 による細胞死調節
シグナルに関する研究 88

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科医療科学専攻展開医療科学講座 川上 純

唾液腺の病態形成に関わる T 細胞サブセットの解析に関する研究 90

九州大学院歯学研究院口腔顎顔面病態学講座 中村 誠司

シェーグレン症候群における口腔内病変と唾液中 EGF の関係に関する研究 92

兵庫医科大学医学部医学科 リウマチ・膠原病科 佐野 統

シェーグレン症候群におけるダイオキシンを介した EBV 再活性化の関与に関する研究 ... 96

鶴見大学歯学部病理学講座 斎藤 一郎

シェーグレン症候群様病態を示す慢性移植片対宿主病マウスモデルの加齢的解析に関する
研究 98

慶應義塾大学医学部眼科 坪田 一男

シェーグレン症候群の診断精度の検討 101

東京女子医科大学医学部医学科眼科 高村 悦子

	アクアポリン発現誘導によるシェーグレン症候群治療戦略の萌芽的研究	105
	金沢医科大学医学部血液免疫内科 梅原 久範	
	日本人シェーグレン症候群患者の診断における 3 つの診断基準の比較	108
	筑波大学医学医療系内科（膠原病・リウマチ・アレルギー） 坪井 洋人	
IV	研究成果の刊行に関する一覧表	113
V	平成 24 年度班会議プログラム	123
VI	研究成果刊行物・別刷	127

I 平成 24 年度構成員名簿

自己免疫疾患に関する調査研究班

区 分	氏 名	所 属 等	職 名
研 究 代 表 者	住田 孝之	筑波大学医学医療系内科（膠原病・リウマチ・アレルギー）	教授
研 究 分 担 者	山本 一彦	東京大学大学院医学系研究科内科学専攻アレルギー・リウマチ学	教授
	上阪 等	東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科膠原病・リウマチ内科学	准教授
	竹内 勤	慶應義塾大学医学部リウマチ内科	教授
	田中 良哉	産業医科大学医学部第一内科学講座	教授
	瀧美 達也	北海道大学大学院医学研究科 内科学講座・第二内科	教授
	天野 浩文	順天堂大学膠原病・リウマチ内科	准教授
	広瀬 幸子	順天堂大学大学院医学研究科分子病理病態学	准教授
	三森 明夫	国立国際医療研究センター 膠原病科	副院長
	三村 俊英	埼玉医科大学リウマチ膠原病科・リウマチ学	教授
	三宅 幸子	国立精神・神経医療研究センター神経研究所免疫研究部	室長
	山田 亮	京都大学大学院医学研究科附属ゲノム医学センター統計遺伝学分野	教授
	三森 経世	京都大学大学院医学研究科内科学講座臨床免疫学	教授
	神田 隆	山口大学大学院医学系研究科神経内科学教室	教授
	藤本 学	金沢大学医薬保健研究域医学系、皮膚科学	准教授
	川口 鎮司	東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センター	准教授
	室 慶直	名古屋大学大学院医学系研究科皮膚結合組織病態学分野、皮膚科学	准教授
	清水 潤	東京大学医学部附属病院神経内科	講師
	石原 正一郎	東京医科歯科大学大学院脳神経病態学	助教
	太田 晶子	埼玉医科大学医学部公衆衛生学教室	講師
	神人 正寿	熊本大学大学院生命科学研究部皮膚病態治療再建学分野	講師
	梅原 久範	金沢医科大学血液免疫内科学	教授
	川上 純	長崎大学大学院医歯薬学総合研究科展開医療科学講座	教授
	佐野 統	兵庫医科大学内科学講座リウマチ膠原病科	主任教授
	坪田 一男	慶應義塾大学医学部眼科学教室	教授
	斎藤 一郎	鶴見大学歯学部口腔病理学講座	教授
	中村 誠司	九州大学大学院歯学研究院	教授
高村 悦子	東京女子医科大学 眼科	准教授	
坪井 洋人	筑波大学医学医療系内科（膠原病・リウマチ・アレルギー）	講師	
事 務 局	飯田 美智子	〒305-8575	
		茨城県つくば市天王台1-1-1	
		TEL 029-853-3221	
		FAX 029-853-3222	
		e-mail riumachi@md.tsukuba.ac.jp	
経理事務担当者	大島 政江	〒305-8575	
		茨城県つくば市天王台1-1-1	
		TEL 029-853-3026	
		FAX 029-853-6309	
		e-mail oshima.masae.gm@un.tsukuba.ac.jp	

II 総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患克服研究事業）
総括研究報告書

自己免疫疾患に関する調査研究

研究代表者 住田孝之
筑波大学医学医療系内科（膠原病・リウマチ・アレルギー） 教授

研究要旨

自己免疫疾患の発症機序はいまだに明らかにされていないために、副腎皮質ホルモンや免疫抑制薬による治療が中心である。その結果、感染症、腫瘍などの副作用により、患者の生命予後やQOLの低下、医療費の高騰化が社会問題となっている。

本研究プロジェクトにおいては、自己免疫疾患である全身性エリテマトーデス(SLE)/成人ステイル病(AOSD)、皮膚筋炎・多発性筋炎(PM/DM)、シェーグレン症候群(SS)に焦点を当て、疫学調査、予防因子・予後予測因子の提唱、病因・病態解明、診断基準作成・改訂、診療ガイドライン作成、新規治療法の開発・検定を目的とした。本研究成果により、効率的で安全性の高い医療が普及することとなり、患者の予後、QOLの改善、医療費の節約化につながると期待される。

本研究プロジェクトでは、疾患ごとに三つ分科会において研究を進めた。具体的には、1)SLE/AOSD分科会：山本研究分担者をリーダーとしてSLEを中心に(1)疫学調査、(2)予防因子・予後予測因子解析、(3)ゲノムワイド関連解析、(4)分子免疫学的解析、(5)診療ガイドライン作成、(6)新規治療法の検討、などを推進した。AOSDは、同様の手法で上記(1)～(6)を推進した。2)PM/DM分科会：上阪研究分担者をリーダーとして、(1)疫学調査、(2)予防因子・予後予測因子解析、(3)ゲノム解析、(4)発症の分子機構解析、(5)国際診断基準の検定、(6)診療ガイドラインの作成、(7)新規治療戦略の開発などをめざした。3)SS分科会では住田が中心となり、(1)疫学調査、(2)予防因子・予後予測因子解析、(3)ゲノム解析、(4)分子レベルでの病因・病態解析、(5)国際診断基準の検定および一本化、(6)診療ガイドラインの作成、(7)免疫細胞、免疫分子を標的とした新規治療法の検定、などを推進した。

本研究の特色は、自己免疫疾患を疾患別に三つの研究ユニットに分けて、それぞれの専門家による体制を構築し、有効で建設的な組織構成を目指した点である。さらに、研究内容は疫学から病因・病態、診断、治療と多岐にわたり疾患特異的な総合的研究を推進することができる点である。

研究分担者

山本一彦	東京大学大学院医学系研究科 教授	三宅幸子	国立精神・神経医療研究センター 室長
上阪 等	東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 准教授	山田 亮	京都大学大学院医学研究科附属 ゲノム医学センター 教授
竹内 勤	慶應義塾大学医学部リウマチ内科 教授	三森経世	京都大学大学院医学研究科 教授
田中良哉	産業医科大学医学部第一内科学講座 教授	神田 隆	山口大学大学院医学系研究科 教授
渥美達也	北海道大学大学院医学研究科 教授	藤本 学	金沢大学医薬保健研究域医学系 准教授
天野浩文	順天堂大学膠原病・リウマチ内科 准教授	川口鎮司	東京女子医科大学附属膠原病 リウマチ痛風センター 准教授
広瀬幸子	順天堂大学大学院医学研究科 准教授	室 慶直	名古屋大学大学院医学系研究科 准教授
三森明夫	国立国際医療研究センター 副院長	清水 潤	東京大学医学部附属病院神経内科 講師
三村俊英	埼玉医科大学 教授	石原正一郎	東京医科歯科大学大学院脳神経病態学 助教

太田晶子	埼玉医科大学医学部公衆衛生学教室 講師
神人正寿	熊本大学大学院生命科学研究部 講師
梅原久範	金沢医科大学血液免疫内科学 教授
川上 純	長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 教授
佐野 統	兵庫医科大学内科学講座リウマチ膠原病科 主任教授
坪田一男	慶應義塾大学医学部眼科学教室 教授
斎藤一郎	鶴見大学歯学部口腔病理学講座 教授
中村誠司	九州大学大学院歯学研究院 教授
高村悦子	東京女子医科大学 眼科 臨床教授
坪井洋人	筑波大学医学医療系 講師

A. 研究目的

自己免疫疾患に関して、1)実態把握のために必要な疫学調査、2)疫学調査の統計学的病態解析による予防因子・予後予測因子の提唱、3)病因・病態解明のためにゲノム、ポストゲノム、免疫学的解析に関する国内・国際共同研究、4)実践的かつ国際的視野に立った診断基準の検定・改訂、5)臨床現場で活用できる治療ガイドラインの作成、6)発症機序に基づく新規治療薬の開発、などを目的とした。自己免疫疾患の医療の向上、患者のQOLの改善を目指すために必要不可欠な研究プロジェクトである。

本研究の特色は、発症機序、臨床病態の異なる自己免疫疾患を対象としているため、三つの分科会から構成されている点である。1)SLE、AOSD、2)PM/DM、3)SSを対象とし、各分野の専門家から研究体制を構築し、効率のよい建設的な研究班を組織、運営する。

具体的には、(1)SLE/AOSD分科会は山本研究分担者をリーダーとして専門医・研究者から構成され、上記研究プロジェクト1)～6)などを施行した。(2)PM/DM分科会では上阪研究分担者を軸に膠原病内科、神経内科、皮膚科の専門医から構成され、上記研究プロジェクト1)～6)などを目指した。(3)SS分科会では住田が中心に内科医、眼科医、歯科口腔外科医から構成され、上記研究プロジェクト1)～6)などを推進した。

山本らによるゲノムワイド関連解析は、すでに関節リウマチなどで多くの成果を発表し世界的

拠点の一つとなっている。国際共同研究も視野にいったSLEの病因解明が期待できる。上阪らは動物モデルを用いた自己免疫性筋炎解析の第一人者であり発症機序に基づいた治療戦略の開発が期待される。さらに国際診断基準策定(IMACCP)の委員でもあり診断基準制定に適任である。住田らは、SS発症の分子機構についてT細胞と対応抗原を中心に解析を進め世界的に高く評価されている。梅原らはSSの国際診断基準作成委員であり、国際診断基準の検定および国内診断基準の改訂を目指す。このように3つの分科会において構成員はいずれもその分野における世界の第一人者であり、ユニークかつ独創的な研究成果が期待できる。

B. 研究方法

1. SLE/AOSD分科会：山本チームリーダーのもと以下の研究を遂行した。

(1)疫学調査：

A)SLE患者の実態把握のために、2003から2010年度の合計256,999人/年のSLE患者データを臨床調査個人票の全国調査データを集計し統計解析した。(山田)

B)AOSDの全国疫学一次調査に関しては、全国内科診療科2,586施設、アレルギー・膠原病内科936施設におけるAOSDの症例数を調査した。(三村、坪井、住田)

(2)予防因子・予後予測因子の解析：

A)SLEの発症予測因子・予後予測因子等を明らかにするために、GWAS解析の遂行および2003～2010年度の臨床調査個人票を対象として、体系的集計解析を施行した。さらに、臨床所見・検査項目と遺伝因子との多因子情報が得られた際に、その情報を総合的に解釈して疾患を持つか否かの尤度判定をするための手法として、多因子空間の分布をグラフ理論的に捕捉しグラフ上での尤度比を算出する手法を考案した。(山田)

B)AOSDにおける発症予測因子・予後予測因子の解析に関しては、全国疫学二次調査を施行し、患者168症例のデータを臨床項目別について解析した。(三村、坪井、住田)

(3)ゲノムワイド解析：

日本人AOSD患者のゲノムワイド解析および疾患集積家系におけるエクソーム解析を施行するために、症例検索およびサンプル収集を開始した。(山本、山田、全班員)

(4)分子免疫学的解析：

1)B細胞の抑制分子であるFcγIIB解析(広瀬)：C57BL/6(B6)マウス由来のES細胞を用いて、全ての細胞でFcγIIB発現を欠損するマウス系

B6. CD32Null、B細胞のみで欠損するマウス系 B6. CD19CreCD32Flox、樹状細胞のみで欠損するマウス系 B6. CD11cCreCD32Flox を作製した。これら自身には、いずれも自己免疫疾患の発症は見られなかったため、Yaa 変異遺伝子を導入し自己免疫疾患の発症の有無を検討した。

2) Fc γ レセプター IIB 欠損 Yaa 遺伝子変異における SLE 病態解析 (天野) : B6. Fc γ RIIB $^{-/-}$ Yaa マウスを作製し解析し、血清中の RA 関連自己抗体、SLE 関連自己抗体を ELISA で測定、脾臓におけるサイトカインの mRNA 発現をリアルタイム PCR 法で解析した。

3) 抗 ACE2 抗体の機能解析 (三森明) : SLE 患者血清中における抗 ACE2 抗体、抗体 GABA-B1b-R 抗体を ELISA 法で解析した。

4) 第二の NKT 細胞である MAIT 細胞による SLE 制御機構 (三宅) : SLE 抹消血における MAIT 細胞数を抗 TCRV α 7.2 抗体にてフローサイトメトリーで解析した。Cell sorter を用いて、末梢血の抗 V α 7.2 抗体陽性細胞の cell sorting を行い、増殖能、細胞死、発現遺伝子の解析を行った。

5) JAK 阻害薬による Egr2+LAG3+Treg 細胞の誘導 (山本) : 1) 若齢 C57BL/6 (B6) および SLE のモデルマウスである NZB/W F1 (BWF1) マウスに tofacitinib を 4 週間持続投与し、脾臓 LAG3+Treg をフローサイトメトリーで解析した。

2) tofacitinib 添加下に CD4+T 細胞を培養し Egr-2 の発現を検討した。3) tofacitinib 添加下に培養した CD4+T 細胞の細胞内の Egr-2 発現を検討し、この細胞を腎炎発症前の BWF1 マウスに養子移入した。

6) 難治性病態における治療標的分子探索 (竹内) : SLE の末梢血を対象として、ハイスループットシーケンサー法により、トランスクリプトームワイド解析 (RNAseq) を行った。

7) 抗リン脂質抗体陽性 SLE における血栓形成機序解析 (渥美) : FLAG タグ付加リコンビナントヒトプロトロンビン (rhFLAG-PT) を用い、RAW264.7 細胞膜上のプロトロンビン結合候補タンパクを質量分析により同定した。候補蛋白とプロトロンビンとの結合は、cotransfection assay、酵素免疫測定法 (ELISA)、表面プラズモン共鳴 (SPR) で検討した。

(5) 診療ガイドライン作成 :

2010 年に本班で作製した「SLE 治療の手引き」を発展させ、さらに日常診療に役立つ「診療ガイドライン」を作成することを企画した。方法としては、2003~2010 年度の SLE 患者臨床調査個人票の統計学的解析から作成することとしてデータ解析を進めた。(山本、山田)

(6) 新規治療法の検討 (田中) :

健常人と SLE 患者から末梢血単核球を分離し、ナイーブ B 細胞 (CD19+CD27 $^{-}$) とメモリー B 細胞 (CD19+CD27 $^{+}$) における増殖、共刺激分子や Syk の発現、サイトカインや抗体産生能に対する影響を確認すると共に、特異性の高い Syk 阻害剤 (BAY61-3606) により、その効果および作用機序を検討した。また、CD19+B 細胞を BCR 架橋、sCD40L/ sBAFF、sIL-21 で活性化し、B 細胞のクラススイッチ、分化、抗体産生能に対する影響を検討した。また、Btk 特異的阻害剤 (ONO-A) を用いて、B 細胞活性化に於ける Btk の関与を検討した。

2. PM/DM 分科会 : 上阪チームリーダーのもと以下の研究を遂行した。

(1) 疫学調査 :

2010 年度の全国臨床調査個人票に基づく統計学的解析を施行し PM/DM の患者数を明らかにすることを目的とした。(太田、石原)

(2) 予防因子・予後予測因子の解析 :

PM/DM の発症予測因子、予後予測因子等を明らかにするために 2003 年~2011 年の臨床調査個人票を解析し、入力率が 80% と最も高い 2009 年度データを用いて対象として、性、年齢、発病後期間別の有所見割合、治療状況を解析した。(太田、石原、上阪)

(3) ゲノムワイド解析 :

日本人 PM/DM 患者のゲノムワイド解析および疾患集積家系におけるエクソーム解析を施行するために、症例検索およびサンプル収集を開始した。(上阪、山本、山田、全班員)

(4) 分子機構解析 :

1) microRNA 解析 (神人) : DM に特徴的な microRNA-target の組み合わせを見いだすために、DM 皮膚における microRNA 発現プロファイルと質量分析を解析した。

2) DM における自己抗体の臨床的意義に関する研究 (藤本) : DM の特異的自己抗体である抗 nuclear matrix protein -2 (NXP-2) 抗体と抗 small ubiquitin-like modifier activating enzyme (SAE) 抗体の臨床的意義について検討した。

3) 悪性腫瘍合併筋炎における臨床的・血清学的特徴に関する研究 (三森経) : 悪性腫瘍合併 PM/DM 症例を対象に臨床的特徴と筋炎特異的自己抗体との関連を明らかにすることを目的とした。悪性腫瘍と筋炎の診断時期の間隔が 0.5 年以内の同時期診断群と、0.5 年以上の間隔を持つその他の群の 2 群に分け臨床的・血清学的背景を比較検討した。

4)DM における疾患マーカー自己抗体研究(室):DM患者を対象として血清中の抗TIF1 α 抗体、抗TIF1 γ 抗体、抗Mi-2抗体をIP-Western blotting法により測定した。

5)抗SRP抗体の病因解析(神田):ヒト血液神経関門由来血管内皮細胞株(FH-BNB)とヒト筋内小血管由来ペリサイト不死化細胞株を用いて抗SRP抗体の機能解析を行った。

6)抗ミトコンドリア抗体の病因解析(清水):212例の筋炎連続症例で抗ミトコンドリア抗体(AMA)を測定し、24例のAMA陽性例と188例のAMA陰性例の臨床像、病理組織像を比較検討した。

7)MDACSによる疾患活動性評価(川口):Myositis Disease Activity Core Set(MDACS)に関して、日本人PM/DM症例で検討する事を目的とした。PM/DM患者12例を対象として、PGA、EGA、HAQ、MMT、CPK、MYOACT、MITAXを用いて加療前後でMDACS評価を行った。

8)PM/DMの筋力改善戦略(上阪):筋炎治療における筋力低下の新たな治療法を考案するために、筋萎縮の改善効果が報告されている分岐鎖アミノ酸(Branched-chain amino acids, BCAA)の有効性をC protein誘導型筋炎モデルマウス(C protein-induced myositis (CIM)マウス)を用いて検証した。

(5)国際診断基準の検定:

PM/DM患者を対象として、国際診断基準案(IMCCP案、2012年8月)の妥当性を検討することを目的とする疫学調査を開始した。対象は、本班員の施設で診断されたPM/DM患者、およびPM/DMとの鑑別を要する非PM/DM患者を対象とした。既存の臨床データ(診療録)から、患者の性別、生年月、診断時年月、診断名、診断に関する所見などを収集する。目標症例数はPM/DM患者800例(PM350例、DM400例(ADM50例含む)、その他50例)、非PM/DM患者800例。(石原、太田、神人、上阪)

(6)診療ガイドラインの作成:

PM/DMの診断基準の検定および治療ガイドラインの制定を目的とした。診断および治療の検定に関しては、2003~2010年度の全国臨床調査個人票を有効活用した。

(7)新規治療戦略の開発:

IL-6を標的とした生物学的製剤によるPM/DMの治療プロトコールを作成し、パイロット臨床試験を施行することにより、効果と安全性を確認する。(上阪)

3.SS分科会:住田のもと以下の研究を遂行した。

(1)疫学調査:

全国の4,728施設(内科、眼科、耳鼻咽喉科、アレルギー・膠原病内科、口腔外科)を対象としてSS患者症例数について調査を実施した。(坪井、住田)

(2)予防因子・予後予測因子の解析:

SSにおける発症予測因子・予後予測因子の解析に関しては、214施設を対象として全国疫学二次調査を施行し、その結果(患者数2,195症例)を用いて臨床的要素の解析をおこなった。(坪井、住田)

(3)ゲノムワイド解析:

日本人SS患者のゲノムワイド解析および疾患集積家系におけるエクソーム解析を施行するために、症例検索およびサンプル収集を開始した。(住田、坪井、山本、山田、全班員)

(4)病因・病態解析:

1)M3Rを分子標的とした自己免疫性唾液腺炎(MIS)の解析(住田):M3R $^{-/-}$ マウスにM3Rを免疫しその脾細胞をRag-1 $^{-/-}$ マウスに細胞移入することにより自己免疫性唾液腺炎が発症した。その発症機序を解明するために、移入細胞を分画する研究やM3F $^{-/-}$ xIFN- γ $^{-/-}$ マウスを使用した。さらにMISを発症するM3RのT細胞エピトープ解析を行った。

2)TLR3シグナル解析(川上):唾液腺上皮細胞におけるTLR3誘導アポトーシス機序を解析することを目的として、唾液腺上皮細胞を対象としてTRIF、下流シグナル(Rip, FADD, caspase 8)、リン酸化Akt発現についてIFおよびウエスタンブロット法を用いて解析した。

3)唾液腺組織におけるサイトカイン・ケモカイン解析(中村):SSの病態形成とIL-33との関連を明らかにする事を目的とした。SS口唇唾液腺を対象として、IL-33、ST2、Th2サイトカイン発現をIFで検討した。

4)唾液中EGF解析(佐野):SS患者唾液腺中のEGF量と口腔内QOLの関連性を明らかにするために、唾液中EGFをELISA法で測定し口腔内QOL(OHIP-J)との相関を検討した。

5)ダイオキシン受容体(AhR)を介したEBウイルスの再活性化機構解析(斎藤):ダイオキシン類によるEBウイルス再活性化の可能性を検討することを目的とし、SS患者唾液を用いてダイオキシンによるBZLF1のプロモーター活性、BZLF1mRNA発現、EBV-DNA量、AhR活性化因子(CYP1A1プロモーター)を検討した。

6)GVHDモデルマウスにおける病態解析(坪

田) : 8 週齢 B10. D2 (H-2d) マウスの全骨髄細胞を採取し、BALB/c(H-2d) マウスに移植して GVHD マウスモデルを作成した。移植後レシピエントにおける涙液産生能、涙腺組織の酸化ストレスマーカーと老化マーカーの発現を検討した。

7) SS の診断精度の検討 (高村) : 診断精度を臨床疫学的に検討するために、分文献の質が担保できた 10 論文を対象として、各診断項目の感度、特異度を抽出した。

8) 加温によるドライマウス治療の検討 (梅原) : 健常ボランティアの耳下腺周囲を加温して唾液分泌量を測定した。Wistar ラットを加温し、唾液腺組織におけるアポクリン(AQP)発現などを IF で検討した。

(5) 診断基準の検定 :

1999 年の旧厚生省診断基準 (現行)、アメリカヨーロッパ基準 (2002 年)、ACR 基準 (2012 年、旧 SICCA 基準) について、本班 SS 分科会を中心とした 10 施設の SS 患者 (476 例) および非 SS 患者 (218 例)、総計 694 症例を対象として特異度、感度等に関して比較検討した。(坪井、住田、班員全員)

(6) 診療ガイドライン作成 :

全国疫学二次調査 (214 施設) による 2,195 症例を対象とした患者データを統計解析し、SS の予防因子・予後予測因子の提唱、治療ガイドライン作成準備方針をした。(坪井、住田)

(7) 新規治療法の検討 :

T 細胞を標的とした生物学的製剤 (CTLA-4-Ig) による治療効果を検討するためにパイロット研究を開始した。(住田、坪井、川崎、田中)

(倫理面への配慮)

ヒトの検体を用いる研究に関しては、各施設における倫理委員会での承諾を得た上で、患者および健常者に十分なインフォームド・コンセントを行い、理解と同意を得る。動物実験においては、過度の苦痛や恐怖を与えないように配慮する。遺伝子改変マウスを用いた実験では、当該施設の組換え DNA 実験および動物実験の学内規定を遵守して行う。なお、ヒトゲノム・遺伝子解析研究、免疫研究、並びに臨床研究に関する倫理指針等は徹底して厳守した。

C. 研究結果

1. SLE/AOLS 分科会 :

(1) 疫学調査 :

A) SLE 患者数 57,253 人 (2009 年度)、年齢調整発生率 1.94 人/10 万人、罹患率 35.21 人/10 万人であることを明らかにした。(山田)

B) AOSD の全国疫学調査の結果、AOSD の全国症例数は 4,760 名であることが判明した。(三村、坪井、住田)

(2) 予防因子・予後予測因子の解析 :

A) 1) 男女比は 1:8.23 と女性に多い、2) 腎機能障害とデイスコイド疹は男性に多い、3) 光線過敏と血球減少は女性に多い、4) 自己抗体産生と蝶形紅斑は若年者に多い、5) 漿膜炎と関節炎は高齢者に多い、5) 光線過敏は長期罹患と関連、6) 自己抗体産生、漿膜炎、血球減少は短期罹患と関連、7) SLE 患者および分類基準項目は亜集団に分類、などが明らかにされた。(山田)

B) AOSD における疫学二次調査結果において、1) 男女比は、1:2.57 で女性に多い、2) 死亡患者は 0%、3) 過去の調査に比べて関節症状、咽頭痛、リンパ節腫脹、脾腫、筋肉痛などの頻度が少ない傾向、4) 白血球増加、肝機能障害の頻度が低い、5) 血清フェリチン最高値と LDH 値に相関が強い、6) 治療法に関しては、経口副腎皮質ステロイド使用が 96% に、ステロイドパルス療法は 28%、生物学的製剤は 18% に使用、7) 生物学的製剤の 68% がトシリズマブであった、等が明らかにされた。

本データを基に、発症予測因子・予後予測因子の解析を進める。(三村、坪井、住田)

(3) ゲノムワイド解析 :

日本人 AOSD 患者のゲノムワイド解析および疾患集積家系におけるエクソーム解析を施行するために、各施設における倫理委員会の承認後、サンプルを収集中。(山本、山田)

(4) 分子免疫学的解析 :

1) B 細胞の抑制分子である Fc γ RIIB 解析 (広瀬) : 全ての細胞系で Fc γ RIIB 発現を欠損した場合には早期に高度のループス腎炎が発症した。一方、B 細胞のみで Fc γ RIIB 発現を欠損する場合には高度に抑制されること、樹状細胞上の Fc γ RIIB は SLE 発症には関与していないこと、が明らかにされた。

2) Fc γ レセプター IIB 欠損 Yaa 遺伝子変異における SLE 病態解析 (天野) : B6.Fc γ RIIB^{-/-}Yaa マウスにおいて、RA 関連・SLE 関連両者の自己抗体の上昇を認めた。脾臓細胞では、有意に IL-6、IL-10、IL-21 発現の上昇がみられ、特に IL-10 が高値であった。

3) 抗 ACE2 抗体、抗 GABA-b-R 抗体の機能解析 (三森明) : 血清中抗 ACE2 抗体は、SLE 活動期に高率に検出され、血管病態陽性者と強く相関していた。また、抗 GABA-b-R 抗体も SLE 活動期に強陽性であったが、NP-SLE とは相関しなかった。

4) MAIT 細胞による SLE 制御機構 (三宅) : SLE において MAIT 細胞は 1%以下と著明に減少していた。IL-15 刺激による増殖反応が低下していた。SLE 患者 MAIT 細胞では、Fas、活性型カスペース 3 の発現が高く、7AAD 陽性細胞も増加していた。

5) JAK 阻害薬による Egr2+LAG3+Treg 細胞の誘導 (山本) : (1) BWF1 マウスでは B6 マウスと比較して脾臓 LAG3+ Treg が 3 分の 1 に減少しており、 tofacitinib 投与後も LAG3+ Treg 増加がみられなかった。(2) BWF1 マウス CD4+T 細胞では、Egr2 および PD-L1 発現に高濃度の tofacitinib を必要とした。(3) tofacitinib 添加下で培養した Egr2+PD-L1+CD4+T 細胞は、BWF1 マウスの抗 DNA 抗体産生と腎炎進展を抑制した。(4) tofacitinib による Egr2 誘導はシクロスポリンにより阻害された。

6) 難治性病態における治療標的分子探索 (竹内) : エキソン情報に関して UCSC RefGene (RefSeq 由来) を参照して、エキソンごと、サンプルごとにリードカバレッジを算出した結果、SLE サンプルに特異的な 9 遺伝子が抽出された。

7) 抗リン脂質抗体陽性 SLE における血栓形成機序解析 (渥美) : 質量分析により糖転移酵素である RibophorinII (RPN2) がプロトロンビン結合蛋白として同定された。プロトロンビンと RPN2 間の結合を cotransfection assay、ELISA、SPR により確認した。

(5) 診療ガイドライン作成 :

SLE 患者に関する臨床調査個人票 (2003 年～2010 年) を集計、統計解析することにより、上記 (2) の臨床情報をえる事ができた。この情報に基づき診療ガイドラインを作成する。(山本、山田)

(6) 新規治療法の検討 :

1) SLE 患者末梢血 CD19+細胞における Syk のリン酸化は有意に亢進し、SLE の疾患活動性指標 SLEDAI と有意な相関を示した。2) SLE 患者 CD19+細胞における TRAF6 発現は、リン酸化 Syk の発現、及び、疾患活動性と有意に相関した。3) SLE 患者 B 細胞を in vitro において Syk 阻害剤で処理すると、リン酸化 Syk と TRAF6 の発現が有意に抑制された。4) AICDA、BCL-6、XBP-1 の発現、IgG 抗体産生の発現は、BCR、sCD40L/sBAFF、sIL-21 の 3 者の刺激の共存により強力に誘導された。5) 誘導された AICDA、BCL-6、XBP-1、IgG 抗体産生は、Btk 特異的阻害剤により抑制された。6) Btk を knock down すると核内の Stat1 のリン酸化が認められなかった。

2. PM/DM 分科会 :

(1) 疫学調査 :

2001 年度の臨床調査個人票を解析した結果、入力患者数は 17,000 名、有病率人口 10 万対 13、2010 年の罹患率は 100 万人年あたり 14 と推計された。(太田、石原)

(2) 予防因子・予後予測因子の解析 :

1) 2009 年度の PM/DM の個人票入力件数は、13,710 (男 3,656、女 10,054)、2) 対象者の発病後期間平均値は全体 9.2 年 (男 8.2 年、女 9.6 年)、3) 皮膚症状、抗 Jo-1 抗体、間質性肺炎の合併、悪性腫瘍の合併の割合は年齢による違いが認められた、4) 皮膚症状は 18 歳未満で高い、5) 抗 Jo-1 抗体は 18 歳未満には認められない、6) 間質性肺炎の合併率は 40 歳以上で約 50% と高く、18 歳未満では約 20%、7) 悪性腫瘍の合併は 18 歳未満で認められず、40 歳以上の男に多い、8) 40 歳以上の抗 Jo-1 抗体陽性者の間質性肺炎合併率は約 90%、9) 60 歳以上の皮膚所見あり患者に悪性腫瘍合併率が約 20% と高い、10) ステロイドによる治療は、発病後 5 年以上経過すると使用割合が 90% から 80% にやや低下した、などの臨床情報を明らかにする事ができた。(太田、石原、上阪)

(3) ゲノムワイド解析 :

日本人 PM/DM 患者のゲノムワイド解析および疾患集積家系におけるエクソーム解析を施行するために、各施設における倫理委員会の承認後、サンプルを収集中。(上阪、山本)。

(4) 分子機構解析 :

1) microRNA 解析 (神人) : Versican および Aggrecan 発現が DM 表皮で増加していた。ヒアルロン酸の分子量が低く、ヘパラン硫酸の硫酸化アミノ基二糖が減少し、6 硫酸/硫酸化アミノ基二糖が増加していた。

2) DM における自己抗体の臨床的意義に関する研究 (藤本) : (1) 抗 NXP-2 抗体は、小児 DM の 18% に検出された。成人 DM/PM の 50% に悪性腫瘍の合併が認められた。(2) 抗 SAE 抗体は成人 DM の 1.6% に陽性であったが、小児 DM や PM には認められなかった。皮膚症状からの発症、間質性肺炎の合併、嚥下障害と関連していた。

3) 悪性腫瘍合併筋炎における臨床的・血清学的特徴に関する研究 (三森経) : 同時期診断群では抗 p155/140 抗体が高頻度で、皮膚掻痒感を呈する症例が多く、悪性腫瘍の病気は 1 例を除き固形癌全例で進行癌であった。その他の群では抗 ARS 抗体が高頻度となり、悪性腫瘍の病気もさまざまであった。

4)DMにおける疾患マーカー自己抗体研究(室):合併症を伴わず予後の良いDM病型のマーカー抗体である抗 Mi-2 抗体にも抗 TIF1 α 抗体が併存することが判明した。

5)抗 SRP 抗体の病因解析(神田):SRP-IgG をペリサイトに作用させるとペリサイトの突起が縮小し、死滅細胞が増加した。SRP-IgG を FH-BNB に作用させたが、FH-BNB の細胞死は誘導されず、occludin, claudin-5 の発現量に変化は無かった。

6)抗ミトコンドリア抗体の病因解析(清水):AMA陽性筋炎の中には、慢性経過、筋萎縮、心筋障害、肉芽腫性炎症を持つ症例が高頻度に含まれることが明らかになった。AMA陽性筋炎のうち原発性胆汁性肝硬変合併群で心合併症をより高頻度で認めた。

7)MDACSによる疾患活動性評価(川口):加療前後でPGA(P=0.03)、EGA(P=0.004)、HAQ(P=0.03)、CK(P=0.04)、MYOACT(P=0.02)、MITAX(P=0.0003)は統計学的に有意に改善を認めた。一方、MMT(P=0.31)は有意差が認められなかった。

8)PM/DMの筋力改善戦略(上阪):ステロイド(PSL)はCIMマウスの炎症を抑制したにも関わらず、筋萎縮と筋力低下への効果は乏しい結果であった。しかし、PSLにBCAAを併用することにより、炎症のみならず筋萎縮と筋力低下を予防できることが明らかとなった。

(5)国際診断基準の検定:

調査項目として、IMCCP data collection sheet 記載の109項目から68項目を選択した。今後、収集データを用いて、国際診断基準案(IMCCP案)他、現在わが国で使用されている診断基準等のSensitivity、Specificity、その他診断基準の性能を示す指標を求め、診断基準の妥当性を検討し、改善方法を提案する。(石原、太田、神人、上阪)

(6)診療ガイドライン作成:

PM/DM患者に関する臨床調査個人票(2003~2011年度)を集計、統計解析することにより、上記(2)の臨床情報をえる事ができた。(上阪、太田)

(7)新規治療法の検討:

IL-6を標的としたトシリズマブによる治療プロトコールを作成中。(上阪)

3. SS分科会:

(1)疫学調査:

2010年度の全国患者数調査によって、患者数

が66,317名であることが判明した。(坪井、住田)

(2)予防因子・予後予測因子の解析:

全国疫学二次調査の結果、男女比は1:17.4、一次性:二次性が1.49:1、唾液腺組織検査陽性率が約90%、シルマーシ件77.2%、ローズベンガル試験40.0%、角膜蛍光色素染色試験79.2%、耳下腺造影80.9%、ガム試験84.2%、サクソン試験83.6%、唾液腺シンチグラフィ78.8%、抗SS-A抗体77.4%、抗SS-B抗体35.4%などであった。ステロイド治療は34.3%、そのうち63.7%が二次性で約50%が腺外病変(間質性肺炎を含む肺病変18.9%、尿細管性アシドーシス18.2%、神経病変10.6%など)に対する治療であった。免疫抑制薬による治療は16.3%であり、80.8%が二次性で約60%が腺外病変(間質性肺炎を含む肺病変15.8%、神経病変10.5%など)に対する治療であった。生物学的製剤治療症例は3.1%に認められ、二次性が87%(関節リウマチの合併例72%)、製剤の内訳としてエターネルセプト31%、アバタセプト15%であった。ドライマウスに対する治療薬としては、塩酸セビメリンが67.8%、塩酸ピロカルピンが27.6%で使用されていた。ドライアイに対する治療薬として、ヒアルロン酸点眼液が37.5%、ヒアルロン酸以外の人口涙液が14.3%、涙点プラグ施行例は4.1%であった。

(3)ゲノムワイド解析:

日本人SS患者のゲノムワイド解析および疾患集積家系におけるエクソーム解析を施行するために、各施設における倫理委員会の承認後、サンプルを収集中。(住田、坪井、山本)

(4)病因・病態解析:

1)M3Rを分子標的とした自己免疫性唾液腺炎(MIS)の解析(住田):M3R反応性T細胞が自己免疫性唾液腺炎発症に必須であること、IFN- γ およびIL-17ともに唾液腺炎の発症に関与していることを明らかにした。さらに、MIS発症に係わるM3RのT細胞エピトープがN1および細胞外第一ドメインであることを明らかにした。

2)TLR3シグナル解析(川上):SSにおけるTLR3に関連する唾液腺細胞死関連蛋白のうち、TRIF、RIPK3の発現は観察されたが、p-FADD/caspase-8の発現は認められなかった。

3)唾液腺組織におけるサイトカイン・ケモカイン解析(中村):導線上皮細胞にIL-33発現、導管周囲にST2およびTh2サイトカイン発現を認めた。

4)唾液中EGF解析(佐野):唾液中EGFの低下と口腔内QOLの低下に強い相関が認められた。

5) ダイオキシン受容体 (AhR) を介した EB ウイルスの再活性化機構解析 (斎藤) : 患者唾液中には AhR を活性化し BZLF1 の転写を促進する因子が含まれていること、これらの活性と血清中の抗 SSB/La 抗体価に正の相関があることを明らかにした。

6) GVHD モデルマウスにおける病態解析 (坪田) : GVHD モデルマウスと老齢マウスの涙腺組織において、類似した線維化の進行を認めた。涙腺における酸化ストレスマーカー (8OHdG, HEL) および老化マーカー (p16, p38) の発現を認めた。

7) SS の診断精度の検討 (高村) : シルマーテストは感度 42.7~77.8、特異度は 57.3~82.5 と報告によりばらつきがみられた。また、角結膜染色も、感度 45.6~100、特異度 37.8~100 と報告により結果が異なっていた。

8) 加温によるドライマウス治療の検討 (梅原) : 加温により有意な唾液量の増加が認められた。ラット唾腺において AQP5 が腺房細胞管腔面で増加していた。

(5) 診断基準の検定 :

旧厚生省基準の感度は 79.6%、特異度は 90.4%、アメリカヨーロッパ基準の感度は 78.6%、特異度は 90.4%、ACR 基準の感度は 77.5%、特異度は 83.5%であった。その結果、日本人 SS 患者に関しては、旧厚生省基準 (現日本基準) が感度、特異度ともに最も優れている事が判明した。(坪井、住田、全班員)

(6) 診療ガイドライン作成 :

SS 患者に関する疫学二次調査結果を集計、統計解析することにより、上記(2)の臨床情報をえる事ができた。(住田、坪井)

(7) 新規治療法の検討 :

RA を合併した SS 症例を対象として、T 細胞を標的とした CTLA-4-Ig による治療効果を検討した結果、治療開始 24 週においてサクソントラスト、シャーマー試験の改善が認められた。

D. 考察

1. SLE/AOSD 分科会

(1) 疫学調査 :

A) 臨床個人調査票 (2003 年~2010 年) の解析により、SLE 患者数 57,253 人 (2009 年度)、年齢調整発生率 1.94 人/10 万人、罹患率 35.21 人/10 万人であることが判明した。(山田)

B) 疫学一次調査により AOSD の症例数が 4,760 人であることが判明した。(三村、坪井、住田)

(2) 予防因子・予後予測因子の解析 :

A) SLE: 2003~2010 年度の臨床調査個人票の解析データは貴重であり、予防因子・予後予測因

子の提唱が可能となった。(山田、山本)

B) AOSD: 疫学二次調査による患者データから症状、検査結果、治療、予後に関する統計解析がなされ、予防因子・予後予測因子の提唱に有用となろう。(三村)

(3) ゲノムワイド解析 :

日本人 SLE 患者を対象とした GWAS 解析により疾患感受性遺伝子候補が明らかとなった (ProsGene 2012)。同様の手法、戦略により、AOSD を対象とした GWAS 解析およびエクソーム解析を推進する。(山本、山田、住田)

(4) 分子免疫学的解析 :

1) 広瀬 : SLE 発症には、B 細胞及び樹上細胞以外の細胞、すなわちマクロファージ/単球系細胞上の Fc γ IIB 発現低下が重要である可能性が示唆された。

2) 天野 : RA と SLE では、共通の遺伝子背景が存在し、TLR の刺激など自然免疫系の腑活が加わることが自己免疫疾患の発症における疾患特異性を決定している可能性がある。

3) 三森明 : 抗 ACE2 抗体は SLE の活動性及び血管病変の有無に関与していた。抗 GAGA-B-R 抗体は NS-SLE との関連性は認められなかったが、SLE の活動性と関連していた。

4) 三宅 : MAIT 細胞が SLE 患者抹消血において著減しており、その原因として細胞死の亢進が考えられた。

5) 山本 : tofacitinib による Egr2+LAG3+Treg 細胞が誘導されることから、SLE の新規治療薬となる可能性が示された。

6) 竹内 : トランスクリプトームワイド解析法により、9 遺伝子が抽出された。本システムの精度を検定しながら、今後の解析を進める。

7) 渥美 : プロトロンビン結合蛋白として RPN2 が同定され、RPN2 が抗リン脂質抗体症候群における血栓形成病態に関与している可能性が示唆された。

(5) 診療ガイドライン作成 :

A) SLE 患者に関する臨床調査個人票 (2003~2010 年度) の解析データを基に診療ガイドラインを作成する。(山本、山田)

B) AOSD 患者に関する疫学二次調査 (2010 年度) の解析結果を基に診療ガイドラインを作成する。(三村)

(6) 新規治療法の検討 :

SLE の病態形成において B 細胞の Syk リン酸化と TRAF6 発現が中心的に関与している。今後、Syk 阻害薬、Btk 阻害薬による B 細胞活性化阻害を介した治療への臨床応用が期待された。(田

中)

2. PM/DM分科会：

(1) 疫学調査：

2003～2011 年度の臨床調査個人票の解析により患者数 17,000 人などの実態を明らかにする事ができた。(太田、石原)

(2) 予防因子・予後予測因子の解析：

2009 年度の臨床調査個人票の解析により、発症予測因子、間質性肺炎や悪性腫瘍の合併など予後予測因子の一部も明らかにする事ができた。本データをもとに診療ガイドラインを作成する。

(太田、石原、上阪)

(3) ゲノムワイド解析：

PM/DM を対象とした GWAS 解析およびエクソーム解析を推進する。(上阪、山本)

(4) 分子機構解析：

1) 神人：DM 皮膚では miR-124 の減少、コア蛋白の発現増加を通じてムチンの組成が異なる可能性があり、DM に特異的な変化と考えられた。

2) 藤本：抗 NXP-2 抗体および抗 SAE 抗体は筋炎の中で特徴的な臨床症状を有しており、その測定は診断及び予後・合併症の推測や治療方針の決定に有用と考えられた。

3) 三森経：抗体によって悪性腫瘍の合併頻度・時期が異なり、筋炎特異的自己抗体の測定が悪性腫瘍をフォローする上で重要であることが示唆された。

4) 室：生命予後の大きく異なる二つの DM 病型関連抗体（独立して存在する抗 TIF1 γ 抗体と抗 Mi-2 抗体）と抗 TIF1 α 抗体が併存するという結果は、DM における疾患マーカー抗体が相互に排他的であると考えられる定説を覆すものである。

5) 神田：抗 SRP 抗体がミオパチーの発症に関与している可能性が考えられた。

6) 清水：抗ミトコンドリア抗体は筋炎のうち特徴的な臨床病理像を有するサブグループのマーカーとなることが明らかになった。

7) 川口：治療後短期間において MDACS は PM/DM における疾患活動性を総合的に評価することが可能であった。

8) 上阪：ステロイド治療に BCAA を併用することにより、筋萎縮を予防して筋力改善効果が得られることが期待された。

(5) 国際診断基準の検定：

IMCCP 案の国内での検定を行い、PM/DM の新診断基準を提唱する。(石原、太田、神人、上阪)

(6) 診療ガイドライン作成：

2003～2011 年度の PM/DM 患者の臨床調査個人

票からの臨床データ解析結果を基に診療ガイドラインを作成する。(上阪、太田)

(7) 新規治療法の検討：

PM/DM に対するトシリズマブ治療のパイロット研究を開始する。(上阪)

3. SS分科会：

(1) 疫学調査：

SS の総患者数は 66,713 名であることを明らかにした。(坪井、住田)

(2) 予防因子・予後予測因子の解析：

疫学二次調査による患者データから、症状、検査結果、診断根拠、治療、予後などが明らかとなった。本データは貴重であり予防因子・予後予測因子の提唱に有用である。(坪井、住田)

(3) ゲノムワイド解析：

SS を対象とした GWAS 解析およびエクソーム解析を推進する。(住田、坪井、山本)

(4) 病因・病態解析：

1) 住田：自己免疫性唾液腺炎発症に Th1 および Th17 細胞が必須であること、M3R の主要 T 細胞エピトープを明らかにした。

2) 川上：SS 唾液腺では、細胞死を抑制する機構が働いている事を示唆した。

3) 中村：SS 唾液腺における Th2 細胞の活性化に IL-33 が関与している事を明らかにした。

4) 佐野：唾液中 EGF 低下により口腔内病変が悪化し口腔内 QOL が低下することを示した。

5) 斉藤：ダイオキシン-AhR 活性化因子を介して EBV の活性化が促進され、自己抗体産生が誘導されている可能性を示した。

6) 坪田：GVHD によるドライアイおよび涙腺炎症の経時的進展は加齢的变化と類似している。

7) 高村：SS の診断基準の精度に関して文献的に考察した結果、眼科検査においては、ばらつきが大きい事が判明した。

8) 梅原：温熱療法はシェーグレン症候群口腔乾燥症状の QOL 改善に対して有用である。

(5) 国際診断基準の検定：

3つの診断基準のうち、感度、特異度は旧厚生省基準（現日本基準）が最も優れていた。研究成果を Modern Rheumatology (2012 年) 誌上に発表した。(坪井、住田、全班員)

(6) 診療ガイドライン作成：

SS 患者の全国疫学二次調査の臨床データ解析結果を基に診療ガイドラインを作成する。(住田、坪井)

(7) 新規治療法の検討：

T 細胞を標的とした新規治療法の効果を検定する。

E. 結論

1. SLE/AOSD 分科会：

A) SLEに関する臨床調査個人票(2003～2010年度)の解析から予防因子・予後予測因子候補を提唱した。ゲノムワイド関連解析、分子免疫学的解析を推進した。診療ガイドライン作成および新規治療戦略の準備を進めた。診療ガイドライン作成および新規治療戦略の準備を進めた。

B) AOSDに対する全国疫学二次調査(2010年度)結果から予防因子・予後予測因子候補を提唱した。ゲノム解析、分子免疫学的解析を推進した。診療ガイドライン作成および新規治療プロトコルの作成を進めた。

2. PM/DM分科会：

臨床調査個人票(2003～2011年度)の解析から予防因子・予後予測因子候補を提唱した。発症の分子機構解析、ゲノム解析を推進した。診療ガイドライン作成と国際診断基準の検定を進めた。

3. SS分科会：

全国疫学二次調査(2010年度)結果から予防因子・予後予測因子候補を提唱した。分子レベルでの病因・病態解析、ゲノム解析、3つの診断基準の検定を推進した。診療ガイドライン作成および免疫細胞、免疫分子を標的とした新規治療法の評価を進めた。

F. 健康危険情報

特記すべき事項なし

G. 研究発表

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)

分担研究報告書参照

III 分担研究報告