

厚生労働科学研究費補助金（医療技術実用化総合事業）  
分担研究報告書

難治性 SLE に対するボルテゾミブ療法の有効性・安全性検証試験

**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

研究分担者 田中良哉 産業医科大学医学部第一内科学講座 教授  
研究協力者 中山田真吾 同 学内講師  
研究協力者 久保智史 同 助教

**研究要旨：**全身性エリテマトーデス（SLE）の発症過程には、B 細胞の自己抗体産生による多臓器障害が生ずる。しかし、病態を形成する B 細胞の分化と機能の詳細は不明である。平成 24 年度は、抗 CD20 抗体リツキシマブによる B 細胞標的治療の問題点を明らかにすることを目的とし、治療不応性、あるいは、治療後に再燃する症例では IgD<sup>+</sup>CD27<sup>high</sup> 形質細胞も再燃とともに末梢血中に検出されることが示された。平成 25 年度は、SLE における活性化 B 細胞サブセット、形質細胞の質的異常を明らかにすることを目的とした。その結果、活動期の SLE の末梢血では、CD3<sup>+</sup>CD19<sup>+</sup>CD27<sup>+</sup>CD38<sup>+</sup>の形質細胞が、健常者の 5-6 倍も著増していた。活動期の SLE では CXCR5 陰性 CXCR3 陽性の effector memory B 細胞が疾患特異的に出現していた。このサブセットの割合は B 細胞を刺激する Tfh 細胞の活性化と相関し、Tfh 細胞が産生する IL-21 と IFN- $\gamma$  の刺激が B 細胞の分化誘導とエフェクター機能を強力に誘導していた。以上から、SLE 患者の末梢血では、B 細胞は Tfh 細胞からの刺激を受容し、CXCR5 の減弱と CXCR3 の増強を介してリンパ組織から標的臓器へ遊出して、エフェクター機能を発揮するとともに、形質細胞への分化が亢進している可能性が示された。これらの結果より、形質細胞を主要な標的としたボルテゾミ

**A. 研究目的**

全身性エリテマトーデス（SLE）は代表的な膠原病で、20～30 歳代の女性に好発し、本邦でも約 10 万人の患者数が推定される。SLE の発症過程には、B 細胞の自己抗体産生による多臓器障害が生ずる。平成 24 年度は、抗 CD20 抗体リツキシマブによる B 細胞標的治療の問題点を明らかにすることを目的とし、治療不応症例、治療後に再

燃する症例では IgD<sup>+</sup>CD27<sup>high</sup> 形質細胞も再燃とともに末梢血中に検出されることが示された。平成 25 年度は、SLE における活性化 B 細胞サブセット、形質細胞の質的異常を明らかにすることを目的とし、B 細胞のサブセット分類を試み、その誘導機構と病的意義を明らかにすることを目的とした。

**B. 研究方法**

健常人、RA 患者、SLE 患者より末梢血を採取し、8 カラーフローサイトメトリー (FACSVerse)を用いて、T 細胞、B 細胞のケモカイン受容体などによる細分類を試み、各サブセット間および患者背景との相関を検討した。

### (倫理面への配慮)

臨床検体を使用する場合には、所属機関の倫理委員会、或は、IRBで承認を得た研究に限定し、患者からインフォームドコンセントを得た上で、倫理委員会の規約を遵守し、所属機関の現有設備を用いて行う。患者の個人情報が入属機関外に漏洩せぬよう、試料や解析データは万全の安全システムをもって厳重に管理し、人権擁護に努めると共に、患者は、経済的負担を始め如何なる不利益や危険性も被らない事を明確にする。

### C. 研究結果

(1) 疾患活動性の高い SLE 患者末梢血では、IgM memory B 細胞の割合が減少し、 $CD19^+IgD^-CD27^+$  effector memory B 細胞と  $CD19^+CD27^+CD38^+$  plasmablast の割合が増加した。

(2) SLE 患者 B 細胞では、健常人と比し CXCR5 の発現が有意に減少した。また、CXCR5 陰性 CXCR3 陽性の effector memory B 細胞が有意に増加し、疾患活動性と相関した。

(3) SLE 患者 T 細胞では  $CD4^+CD45RA^-CCR7^-$  effector T 細胞と  $CD4^+CD45RA^-CXCR5^+$  濾胞性ヘルパー T (T<sub>fh</sub>)細胞の割合が増加した。

(4) CXCR5 陰性 CXCR3 陽性の effector

memory B 細胞の割合は、末梢血活性化 T<sub>fh</sub> 細胞の割合と正の相関を認めた。

(5) SLE 患者の末梢血では、 $CD3^-CD19^+CD27^+CD38^+$  の形質細胞の割合が 42.3%と、健常者の 5-6 倍も著増していた。

### D. 考察

SLE 患者 B 細胞では、memory B 細胞の増加が特徴的であるが、その機能と分化の機序は不明であった。今回の検討により、活動期の SLE では CXCR5 陰性 CXCR3 陽性の effector memory B 細胞が疾患特異的に出現すること、このサブセットの割合が B 細胞を刺激する T<sub>fh</sub> 細胞の活性化と相関することが示された。また、そのメカニズムとして、T<sub>fh</sub> 細胞が産生する IL-21 と IFN- $\gamma$  の刺激が B 細胞の分化誘導とエフェクター機能を強力に誘導する可能性が考えられた。即ち、B 細胞は T<sub>fh</sub> 細胞からの刺激を受容し、CXCR5 の減弱と CXCR3 の増強を介してリンパ組織から標的臓器へ遊出して、エフェクター機能を発揮するものと考えられる。その結果、

$CD3^-CD19^+CD27^+CD38^+$  形質細胞への分化がさらに亢進し、自己抗体の過剰産生を齎している可能性が示された。

以上より、SLE のような自己反応性 B 細胞の活性化、長期生存形質細胞の増加、自己抗体産生の増加を病態の基本とする疾患の制御では、形質細胞の制御が重要な鍵を握る可能性が示唆される。ボルテゾミブは、形質細胞を主要標的とし、既に多発性骨髄腫に対

して承認されている経口薬剤であるが、上記のような病態を示す難治性 SLE に対する応用が期待される。難治性 SLE に対するボルテゾミブ療法の有効性・安全性検証試験の可及的速やかな実施が期待される。

## E . 結論

SLE 患者の末梢血では、B 細胞は Tfh 細胞からの刺激を受容し、CXCR5 の減弱と CXCR3 の増強を介してリンパ組織から標的臓器へ遊出して、エフェクター機能を発揮するとともに、形質細胞への分化が亢進している可能性が示された。これらの結果より、形質細胞を主要な標的としたボルテゾミブの難治性 SLE に対する検証試験の速やかな実施が期待される。

## F. 研究発表

### 1.論文発表

1. Tanaka Y, Hirata S. Is it possible to withdraw biologics from therapy in rheumatoid arthritis?  
Clinical Therapeutics (in press)
2. Tanaka Y, Hirata S, Kubo S, Fukuyo S, Hanami K, Sawamukai N, Nakano K, Nakayamada S, Yamaoka K, Sawamura F, Saito K.  
Discontinuation of adalimumab after achieving remission in patients with established rheumatoid arthritis: 1-year outcome of the HONOR study. Ann Rheum Dis (in press)
3. Kubo S, Yamaoka K, Kondo M, Yamagata K, Zhao J, Iwata S, Tanaka Y. The JAK inhibitor

tofacitinib reduces the T cell stimulatory capacity of human monocyte-derived dendritic cells. Ann Rheum Dis (in press)

4. Kondo M, Yamaoka K, Sonomoto K, Fukuyo S, Oshita K, Okada Y, Tanaka Y. IL-17 inhibits chondrogenic differentiation of human mesenchymal stem cells. Plos ONE (in press)
5. Tanaka Y. Next stage of RA treatment: TNF-inhibitor-free remission will be a possible treatment goal? Ann Rheum Dis (2013) 72, ii124-ii127
6. O’Shea JJ, Kontzias A, Yamaoka K, Tanaka Y, Laurence A. Janus kinase inhibitors in autoimmune diseases. Ann Rheum Dis (2013) 72, ii111-
7. Tanaka Y, Hirata S, Saleem B, Emery P. Discontinuation of biologics in patients with rheumatoid arthritis. Clin Exp Rheumatol (2013) 31 (Suppl.78): S22-S27
8. Kameda H, Kanbe K, Sato e, Ueki Y, Saito K, Nagaoka S, Hidaka T, Atsumi T, Tsukano M, Kasama T, Shiozawa S, Tanaka Y, Yamanaka H, Takeuchi T. A merged presentation of clinical and radiographic data using probability plots in a clinical trial, the JESMR study. Ann Rheum Dis (2013) 72, 310-312
9. van der Heijde D, Tanaka Y, Fleischmann R, Keystone E, Kremer

- J, Zerbini C, Cardiel MH, Cohen S, Nash P, Song YW, Tegzová D, Wyman BT, Gruben D, Benda B, Wallenstein G, Krishnaswami S, Zwillich SH, Bradley JD, Connell CA and the ORAL Scan investigators. Tofacitinib (CP-690,550) in patients with rheumatoid arthritis on methotrexate: 12 month data from a 24 month Phase 3 randomized radiographic study. *Arthritis Rheum* (2013) 65: 559-570
10. Iwata S, Saito K, Tokunaga M, Tanaka Y. Persistent memory B cell down-regulation after 6-year remission induced by rituximab therapy in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* (2013) 22, 538-540
3. Tanaka Y. A potential of human mesenchymal stem cells for the treatment of Rheumatoid Arthritis. The First ARISE WITH APLAR. Seoul, Korea. 平成 25 年 9 月
4. Tanaka Y. Certolizumab pegol and biologics for the treatment of rheumatic diseases. 12th International symposium on Sjögren's syndrome. Kyoto, Japan 平成 25 年 10 月
5. Tanaka Y, Emoto K, Tsujimoto M, Schlichting DE, Macias W. 12-week results of a phase 2b dose-ranging study of baricitinib, an oral JAK1/JAK2 inhibitor in Japanese patients with rheumatoid arthritis on background methotrexate therapy. ACR 2013. San Diego, USA. 平成 25 年 10 月

## 2.学会発表

1. Tanaka Y, Hirata S. Novel multi-biomarkers for estimating disease activity in rheumatoid arthritis. The 22nd International Rheumatology Symposium . Tokyo, Japan 平成 25 年 4 月
2. Tanaka Y. The Development of Anti-TNF Agents in Rheumatoid Arthritis. EAGOR2013, The 5th East Asian Group of Rheumatology (symposium). Seoul, Korea. 平成 25 年 5 月
6. Tanaka Y, Yamanaka Y, Ishiguro N, Miyasaka N, Kawana K, Kubo T, Kuroki A, Takeuchi T. Clinical remission after 52 weeks of treatment is a predictor of adalimumab-free disease control in patients with early rheumatoid arthritis: Hopeful 2 Study. ACR 2013. San Diego, USA. 平成 25 年 10 月

G. 知的財産権の出願・登録状況  
( 予定を含む )

1. 特許取得  
該当無し
2. 実用新案登録  
該当無し
3. その他  
該当無し

厚生労働科学研究費補助金（医療技術実用化総合事業）  
分担研究報告書

難治性 SLE に対するボルテゾミブ療法の有効性・安全性検証試験

SLE における P 糖蛋白質発現リンパ球の治療抵抗性および組織病態への  
関与に関する研究

研究分担者 齋藤和義 産業医科大学医学部第 1 内科学講座 准教授

研究要旨：SLE に対する薬物療法に於いて、薬剤抵抗性は重要な問題点である。これまで、SLE 患者リンパ球に於ける多剤抵抗性遺伝子産物 P-糖蛋白質の発現と薬剤抵抗性との関連性を検討し、P 糖蛋白質は、活動期 SLE の疾患活動性上昇に伴ってリンパ球上に発現することを明らかにしてきた。今回、P 糖蛋白質発現細胞の組織での病態形成への関与および B リンパ球を標的とした治療の抵抗性解除への有用性を検討した。P-gp<sup>+</sup>CD69<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup> cell は疾患活動性に従って増加し、ステロイド(CS)不応例、増殖性腎炎、NPSLE 合併例で増加を認めた。難治性増殖性腎炎症例では腎間質への P-gp<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup> cell 集簇を認めた。ステロイドに免疫抑制剤併用を行っても多臓器病変が進行し、リンパ球上 P 糖蛋白質発現量が 1000molecules/cell 以上かつ P 糖蛋白質高発現する症例に Rituximab 投与（500mg/body を 1 週間間隔で反復 4 回点滴静注）を行い、Rituximab 投与開始後、尿蛋白は速やかに消失して疾患活動性は低下しはじめ、末梢血中 B cell が消失したのみならず、CD4<sup>+</sup> T cell における P 糖蛋白質高発現サブグループは消失した。以上から、SLE 患者における B 細胞標的療法は多剤治療抵抗性の側面からも有用であると考えられた。SLE においては形質細胞への分化が亢進している可能性が示されており、形質細胞を主要な標的としたボルテゾミブも難治性 SLE における治療抵抗性の解除をもた

A. 研究目的

SLE に対する薬物療法に於いて、薬剤抵抗性は重要な問題点である。薬剤抵抗性は、長期間の薬剤投与による薬剤耐性（二次無効）疾患活動性が高いために薬剤に反応しない薬剤不応性に大別される。これまで、SLE 患者リンパ球に於ける多剤抵抗性遺伝子産物 P-糖蛋白質の発現と薬剤抵抗性との関連性を検討した。薬剤の細胞外排出によって治療抵抗

性を齎す P 糖蛋白質(P-gp)は、活動期 SLE の疾患活動性上昇に伴ってリンパ球上に発現する。しかし、B リンパ球を標的とした治療の抵抗性解除への有用性および P 糖蛋白質発現細胞の組織での病態形成への関与は不明である。今回、リツキシマブによる治療抵抗性の克服および P-gp 発現細胞の組織における役割を検討した。

## A. 研究方法

SLE 患者末梢血リンパ球上の P 糖蛋白、細胞機能分子の発現はフローサイトメーターで、残りのリンパ球でそのステロイド排泄能を指標とした薬剤排出能を評価した。(リンパ球に *in vitro* で dexamethasone を添加して細胞内外に均一に拡散する <sup>14</sup>C label Butanol をバックグラウンドとして細胞内に残留する <sup>3</sup>H label dexamethasone の medium に対する比を算出した。)また、組織浸潤リンパ球は免疫組織染色で評価した。

### (倫理面への配慮)

臨床検体を使用する場合には、所属機関の倫理委員会、或は、IRBで承認を得た研究に限定し、患者からインフォームドコンセントを得た上で、倫理委員会の規約を遵守し、所属機関の現有設備を用いて行う。患者の個人情報が入所機関外に漏洩せぬよう、試料や解析データは万全の安全システムをもって厳重に管理し、人権擁護に努めると共に、患者は、経済的負担を始め如何なる不利益や危険性も被らない事を明確にする。

## B. 研究結果

健常人に比して SLE では P-gp, CD69 は有意に発現増強した。P-gp は CD69+CD4+cell に有意に高発現した。P-gp+CD69+CD4+cell は疾患活動性に従って増加し、ステロイド(CS)不応例、増殖性腎炎、NPSLE 合併例で増加を認めた。難治性増殖性腎炎症例では腎間質への P-gp+CD4+cell 集簇を認めた。ステロイドに免疫抑制剤併用を行っても多臓器病変が進行し、リンパ球上 P 糖蛋白質発現

量が 1000molecules/cell 以上かつ P 糖蛋白質高発現する症例に Rituximab 投与 (500mg/body を 1 週間間隔で反復 4 回点滴静注) を行い、P 糖蛋白質発現に及ぼす効果を評価した。ステロイド増量と IVCY を併用したが、疾患活動性改善乏しく、1.0 g/日を超える高度な蛋白尿持続、BILAG A1 /B2 項目 (15 points) と多臓器病変合併、B cell 上 P 糖蛋白質発現量は低下しても依然 1000 molecules/cell を超えたままで、かつ、P 糖蛋白質高発現リンパ球が消失せず、リンパ球からのステロイド排出は亢進して細胞内残留ステロイド濃度は低下していた。

Rituximab 投与開始後、尿蛋白は速やかに消失して疾患活動性は低下しはじめ、末梢血中 B cell が消失したのみならず、CD4+ T cell における P 糖蛋白質高発現サブグループは消失した。

## C. 考察

P-gp+CD69+CD4+cell は薬剤抵抗性かつ臓器侵襲を齎しうるサブセットと考えられ、その制御が治療抵抗性克服に重要である。末梢血リンパ球上 P-gp 発現は治療抵抗性とリンパ球の臓器浸潤を反映し、治療選択において有用な指標となり得る。

また、多剤抵抗性症例に Rituximab 投与が奏効する場合、B 細胞の消失に伴い T 細胞活性化も抑制され、かつ治療抵抗性がリセットされる可能性が示唆された。

Rituximab は難治性病態の改善のみならず、治療反応性の回復を齎し、長期寛解維持を可能としうる。

## E . 結論

以上から、SLE 患者における B 細胞標的療法は多剤治療抵抗性の側面からも有用であると考えられた。SLE においては形質細胞への分化が亢進している可能性が示されており、形質細胞を主要な標的としたボルテゾミブも難治性 SLE における治療抵抗性の解除をもたらす可能性が示唆される。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

11. Iwata S, Saito K, Tokunaga M, Tanaka Y. Persistent memory B cell down-regulation after 6-year remission induced by rituximab therapy in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 22(5):538-540, 2013

### 2. 学会発表

1. Saito K, Hanami K, Hirata S, Kubo S, Nawata M, Yamaoka K, Nakayamada S, Nakano K, Tanaka Y.

Comparison of lipid profile including high molecular weight adiponectin (HMW-AN) after treatment with three different biologics in the patients with bio-naïve rheumatoid arthritis (RA)

The 14th Annual European Congress of Rheumatology(EULAR)

2013 年 6 月 Madrid, Spain

2. Saito K.

Best use of infliximab in autoimmune disease

12th International Symposium on Sjogren's syndrome (Morning Seminar)

2013 年 10 月 Kyoto, Japan

3. Tsujimura S, Saito K, Tanaka Y.

The expression of P-glycoprotein on CD4+CXCR3+ cells and its relevance to tissue damage in patients with SLE

第 42 回 日本免疫学会

2013 年 12 月 千葉

4. Nakayamada S, Kubo S, Yunoue N, Yoshikawa M, Sheau-Pey Wang, Saito K, Tanaka Y.

Involvement of transitional T follicular like helper cells bearing triple phenotypes of Tfh/Th1/Th17 in the pathogenesis of rheumatoid arthritis

第 42 回 日本免疫学会

2013 年 12 月 千葉

5. Yunoue N, Nakayamada S, Kubo S, Yamaoka K, Saito K, Tanaka Y

Phenotypic heterogeneity between Tfh cells and Th1 cells induced by interleukin-12- and interferon- $\gamma$ -mediated signaling in human T cells

第 42 回 日本免疫学会

2013 年 12 月 千葉

## G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得

該当無し

2. 実用新案登録

該当無し

3. その他

該当無し

厚生労働科学研究費補助金（医療技術実用化総合事業）  
分担研究報告書

難治性 SLE に対するボルテゾミブ療法の有効性・安全性検証試験

ループス腎炎の podocyte における CD86 分子を介した蛋白尿発現メカニズム  
に関する研究

研究分担者 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（第一内科） 教授  
研究協力者 一瀬邦弘 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科展開医療科学講  
座（第一内科） 助教

研究要旨：ループス腎炎におけるポドサイトはバリア機能を有し、蛋白尿発現との関連が示唆されている。以前、プロテアーゼ阻害薬であるボルテゾミブのループス腎炎抑制効果が報告された(Nature Medicine 14, 748 - 755 (2008))が、形質細胞制御が主なメカニズムであり、腎の構成細胞への影響については明らかにされていない。そこで今回、我々は健常人およびループス腎炎患者から分離した IgG を用いて、ヒトのポドサイトと免疫担当細胞の関与について検討した。健常人およびループス腎炎 IgG をインキュベートし、RNA を抽出した。Microarray による Gene Ontology 解析で CD86, CD80, PTPN22, PDE5A, CD47 や MALT1 などの免疫細胞の活性化、ポドサイト障害に関わる分子の発現亢進がループス腎炎 IgG でみられた。ポドサイトにも抗原提示細胞と同様に co-stimulatory pathway を介した免疫活性を有し、ボルテゾミブが形質細胞だけではなく、ポドサイトに直接、機能変化をもたらす可能性が示唆された。

A. 研究目的

SLE 患者の中で、腎障害は症例の約 40～75%に認められ、重要な予後規定因子である。しかし、これまでのところループス腎炎における蛋白尿発現のメカニズムについては明らかにされていない。ループス腎炎におけるポドサイトはバリア機能を有し、蛋白尿発現との関連が示唆されている。

B. 研究方法

今回、我々は健常人およびループス腎炎患者から分離した IgG を用いて、ヒトのポドサイトの cell line (AB8/13)における影響について検討した。健常人およびループス腎炎患者の血清から IgG purification kit を用いて IgG を分離し、IgG をポドサイト とともに 24 時間インキュベートして、Microarray による網羅的遺伝子解析を行った。

## (倫理面への配慮)

本研究では「全身性エリテマトーデスの病態を多角的に解析する臨床研究」というテーマで長崎大学病院倫理委員会に申請・承認を得て、十分にインフォームドコンセントを行い検体採取している。匿名化された検体を用い、情報管理を厳重に行っているため倫理面での問題はない。

## C. 研究結果

Microarray による Gene Ontology 解析では CD86, CD80, PTPN22, PDE5A, CD47 や MALT1 などの免疫細胞の活性化、ポドサイト障害に関わる分子の発現亢進がみられた。

## D. 考察

ループス腎炎におけるポドサイトでは抗原提示細胞と同様に co-stimulatory pathway を介した免疫活性を有し、ボルテゾミブが形質細胞だけではなく、ポドサイトにも直接、機能変化をもたらす可能性が示唆された。

## E. 結論

ボルテゾミブの SLE、ループス腎炎の病態制御には多彩な免疫学的機序を介した抑制効果が期待される。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Kawashiri SY, Ueki Y, Terada K, Yamasaki S, Aoyagi K, Kawakami A. Improvement of plasma endothelin-1

and nitric oxide in patients with systemic sclerosis by bosentan therapy. *Rheumatol Int.* 34 (2): 221-5, 2014.

- 2) Kuriya G, Uchida T, Akazawa S, Kobayashi M, Nakamura K, Satoh T, Horie I, Kawasaki E, Yamasaki H, Yu L, Iwakura Y, Sasaki H, Nagayama Y, Kawakami A, Abiru N. Double deficiency in IL-17 and IFN- $\gamma$  signalling significantly suppresses the development of diabetes in the NOD mouse. *Diabetologia.* 56 (8): 1773-1780, 2013.
- 3) Kobayashi M, Kaneko-Koike C, Abiru N, Uchida T, Akazawa S, Nakamura K, Kuriya G, Satoh T, Ida H, Kawasaki E, Yamasaki H, Nagayama Y, Sasaki H, Kawakami A. Genetic deletion of granzyme B does not confer resistance to the development of spontaneous diabetes in non-obese diabetic mice. *Clin Exp Immunol.* 173 (3): 411-8, 2013.

### 2. 学会発表

- 1) 川尻真也, 中島好一, 竇來吉朗, 鈴木貴久, 岡田覚丈, 中島宗敏, 溝上明成, 松岡直樹, 右田清志, 中村英樹, 折口智樹, 青柳 潔, 川上 純 全身性強皮症合併症と血管内皮機能検査およびバイオマーカーの関連の検討 .第 57 回日本リウマチ学会総会・学術集会 . 第 22 回国際リウマチシンポジウム . 2013/4/18-4/20 .
- 2) 一瀬邦弘, 牛草 健, 梅田雅孝,

中島好一, 鈴木貴久, 寶來吉朗, 岡田覚丈, 川尻真也, 岩本直樹, 玉井慎美, 中村英樹, 折口智樹, 川上 純. ループス腎炎における Calcium/calmodulin dependent kinase protein type IV のポドサイト機能に対する影響. 第 57 回日本リウマチ学会総会・学術集会 第 22 回国際リウマチシンポジウム. 2013/4/18-4/20.

3) 一瀬邦弘, 梅田雅孝, 中島好一, 鈴木貴久, 寶來吉朗, 岡田覚丈, 川尻真也, 岩本直樹, 玉井慎美, 有馬和彦, 中村英樹, 折口智樹, 川上 純. Neuropsychiatric systemic lupus erythematosus における脳脊髄液中サイトカインプロファイルの検討. 第 57 回日本リウマチ学会総会・学術集会 第 22 回国際リウマチシンポジウム. 2013/4/18-4/20.

4) Ichinose K, Ushigusa T, Koga T, George C. Tsokos, Kawakami A.

Role of Calcium/Calmodulin Kinase On Podocyte Function in Lupus Nephritis. 2013 ACR/ARHP Annual Meeting 13 . 2013/10/25/10/30 .

#### G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

##### 1. 特許取得

一瀬邦弘, 大山 要, 川上 純, 黒田直敬, 中嶋秀樹, 岸川直哉, 馬場雅子: 中枢神経ループス (NPSLE) 診断用バイオマーカー. 特願 2013-55543, 平成 25 年 3 月 18 日 (出願人: 国立大学法人長崎大学)

##### 2. 実用新案登録 該当なし

##### 3. その他 該当なし