

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）
総合研究報告書

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)/成人ステイプル病(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わけて研究を進めた。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)国際診断基準の検証と標準化、(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、治療と多岐に渡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	順天堂大学医学部免疫学 教授
上阪 等	東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 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	筑波大学医学医療系皮膚科学 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	東京女子医科大学リウマチ科 臨床教授
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	東京女子医科大学医学部医科学眼科 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)などを旨とした。(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れた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 FcγRIIB 解析(広瀬)：C57BL/6 (B6) マウス由来の ES 細胞を用いて、欠損 Fcγr2b 遺伝子および Yaa 変異遺伝子を導入して、(1)全ての細胞で FcγB 発現を欠損するマウス

系 B6.Fc RIIIB2Null.Yaa、(2)B 細胞のみで欠損するマウス系 B6.CD19CreFc RIIIBFlox.Yaa、(3)樹状細胞のみで欠損するマウス系 B6.CD11cCreFc RIIIBFlox.Yaa、(4)単球/マクロファージ系細胞のみで欠損する B6.CEBP CreFc RIIIBFlox.Yaa を作製し、自己免疫疾患の発症の有無を検討した。

2)Fc 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 RIIIB-/-Yaa(K01)マウスおよび NZW との掛け合わせマウス、(K01xNZW) F1、F2 マウスを作製し、RA 発症およびループス腎炎発症に係る遺伝子マッピングを試行した。

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 末梢血における MAIT 細胞数を抗 TCRV 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 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)SLE における Egr2+LAG3+Treg 細胞の機能解析(山本): Egr2/3 欠損マウスにおいて SLE 様病態が認められる。そこで、STAT1 欠損マウス、T 細胞特異的 STAT3 欠損マウス、T 細胞特異的 Blimp1 欠損マウスを用いて Egr2、LAG3、各種サイトカイン発現を検討した。

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、(1)DNA マイクロアレイ法、(2)ハイスループットシーケンサー法によるトランスクリプトームワイド解析(RNAseq)、(3)バイオインフォマティクス解析法で遺伝子発現異常について解析した。

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ピン(rhFLAG-PT)を用い、RAW264.7 細胞膜上のプロトロンピ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ピンの結合は、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。さらに、RPN2siRNA を用いて TF 発現への影響を検討した。

(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:
健康人と SLE 患者から末梢血単核球を分離し、8

カラーフローサイトメトリーを用いて、B 細胞、T 細胞のケモカイン受容体による細分類、分子発現等を検討した。(田中)

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)抗 MDA5 抗体と生命予後に関する研究(三森経): 抗 MDA5 抗体は、DM または CADM に特異的に検出される自己抗体であり、高率に急速進行性の間質性肺炎(IP)を合併する。抗 MDA5 抗体陽性の DM 患者 20 症例を対象として、抗体価と生命予後について検討した。

4)DM における疾患マーカー自己抗体研究(室): アミノアシル tRNA 合成酵素(ARS)二対する 6 種類の自己抗体のうち抗 EJ 抗体を ELISA で検出する方法を確立した。14 例の抗体陽性 DM 患者を対象として、抗 EJ 抗体の DM における臨床的意義を明らかにした。

5)自己抗体の筋内微小血管構成細胞に対する機能解析(神田): DM 患者血清(自己抗体)をヒト血液神経関門由来血管内皮細胞(TY10)あるいはヒト末梢神経内微小血管由来ペリサイト株(HPPCT)に加え、分子、蛋白発現を検討した。

6)自己抗体と筋炎病理組織の関連性の検討(清水): 406 例の筋炎患者を対象として、自己抗体を

RNA 免疫沈降法、Dot Blot 法、蛋白免疫沈降法で解析した。

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 72 例を対象として、PGA、EGA、HAQ、MMT、CPK、MYOACT、MITAX を評価し、疾患活動性および身体機能障害の現状について評価した。

8)PM/DM のモデルマウスにおける病態および治療開発 (上阪): 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、キラーT細胞の活性に係る CD226 に焦点をあて、CIM 発症における CD226-CD112 /CD155 相互作用の関与および治療標的の可能性について検討した。

(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、今後、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モデルを確立した。その発症機序を解明するために、M3R-/-xIFN- γ -/-マウスおよび N3R-/- xIL-17-/-マウス r を使用した。さらに MIS を発症する M3R の T 細胞エピトープおよびアナロブペプチド (APL)の解析を行った。

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, capase 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、IL-33 受容体 (ST2)、Th2 サイトカイン発現を PCR および IF で検討した。血清 IL-33 値は ELISA で測定した。

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 3 年間のデータを検討した。

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、BZLF1 mRNA 発現、EBV-DNA 量、AhR 活性化因子 (CYP1A1 プロモーター) を検討した。さらに、エストロゲンおよびエストロゲン受容体 (ER)との関連も検討した。

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): 3 つの診断基準 (AECG、JPN、ACR)におけるドライアイ検査法の比較、評価を行った。

8)唾液腺上皮細胞におけるケモカイン、サイトカイン発現(梅原):SS患者唾液腺上皮細胞を用いて、IFN- γ の存在下におけるケモカイン、サイトカイン発現をELISA法で解析した。

(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SICC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(CTLA4-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、患者および健康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)腎機能障害とディ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、6)光線過敏は長期罹患と関連、7)自己抗体産生、漿膜炎、血球減少は短期罹患と関連、8)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IIIB欠損Yaa遺伝子変異におけるSLE病態解析(天野):(K01xNZW)F1マウスにおいて、抗ds-DNA抗体の上昇を認めた。脾臓細胞では、有意にIL-10産生の増加がみられた。QLT遺伝子マッピングでは、第1、4、7、9、12、13、17番染色体の領域にループス腎炎関連遺伝子を認めた。

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、活性型カスパー3の高発現、7AAD陽性細胞も増加しており細胞死が亢進していた。

5)SLEにおけるEgr2+LAG3+Treg細胞の機能解析(山本):1)IL-27がEgr2発現を誘導する。2)STAT3の活性化によりEgr2発現は誘導された。3)STAT1の活性化ではEgr2発現は誘導されなかった。4)Egr2はIL-10産生に重要なBlimp-1プロモーターに結合してIL-10の転写を促進していた。

6)難治性病態における治療標的分子探索(竹内): SLE3 例由来の末梢血について、バイオインフォマテイクス法で解析した結果、SLE に特異的な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。RPN2siRNA により TFmRNA 発現が有意に低下した。

(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 患者では、IgM memoryB 細胞が減少し、effector B 細胞と plasmablast が増加していた。2)effector T 細胞と Tfh 細胞が増加していた。3)B 細胞上の CXCR5 発現は BCR 架橋および sCD40L 刺激により減少した。4)Bcl-6 発現は BCR/sCD40L/IL-21 刺激で誘導された。5)T-bet 発現は BCR/sCD40L/IFN- 刺激で誘導された。

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、552 検体を収集し解析中。(上阪、山本)

(4)分子機構解析:

1)microRNA 解析(神人): miR-125a-5p が低下していることと proteasome subunit type 9 (PSMB9)が増加していることが判明した。

2)DM における自己抗体の臨床的意義に関する研究(藤本): (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)抗 MDA5 抗体と生命予後に関する研究(三森経): 1)生存群(12 例)では、治療前の抗 MDA5 抗体価が死亡群(8 例)と比較して高値であった。

2)生存群では、治療開始後 8 週例以降の抗体価が有意に低下していた。

4)DM における疾患マーカー自己抗体研究(室):

1)抗 EJ 抗体の ELISA 法を確立した。2)本抗体陽性患者の 60%に間質性肺炎の合併が認められた。

5)自己抗体の筋内微小血管構成細胞に対する機能解析(神田): 1)患者血清を TY10 に作用させると occludin および ZO-1 の mRNA 発現が低下した。2)HPPCT の collagen typeIV と fibronectin の mRNA 量に変化は無かった。

6)自己抗体と筋炎病理組織の関連性の検討(清水): 1)自己抗体は 71%で検出された。2)特徴的病理像は 36%で認められた。

7)MDACS による疾患活動性評価(川口): 1)平均 PGA 25mm、2)平均 EGA5mm、3)平均 MMT8 は 77、4)平均 MYOACT は 5mm、5)J-HAQ-DI の半数が 0。身体機能障害を認めた群では、PGA が高く、MMT8 が低かった。

8)PM/DM のモデルマウスにおける病態および治療開発(上阪): 抗 CD226 抗体(TX42)の Fc 欠損抗体(Tx42F(ab')₂)により CIM は抑制された。

(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、当班 28 施設から、それぞれ PM/DM 症例 20 例、鑑別を要する非 PM/DM 症例 20 例のデータを収集、解析し、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 68,483 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-87.8%、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、644 検体を収集し解析中。(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 Th1 細胞および Th17 細胞が自己免疫性唾液腺炎発症に必須

であ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り、それぞれの APL(NAPL-5,6,7, 1APL-8)を選定した。In vivo の検討により NAPL-7 が MIS の発症を予防することも明らかにした。

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。一方、poly:IC 刺激により p-FADD や cleaved caspases 発現が見られた。

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、IL-4 発現、導管周囲に ST2 および Th2 サイトカイン発現を認めた。血清 IL-33 高値 SS 患者では、自己抗体高値、唾液腺内細胞浸潤も高度であった。

4)唾液中 EGF 解析(佐野): 3 年間の SS 患者フォローアップにおいても、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。エストロゲンが BZLF1 遺伝子発現を抑制す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(80HdG、HEL)および老化マーカー(p16、p38)の発現を認めた。老化マクロファージの関与も示唆された。

7)SS の診断精度の検討(高村): 角結膜染色スコアは 3 つの診断基準においてその評価基準は微妙に異なるが、SS 患者において角結膜染色陽性例とシルマーテスト陽性例が合致しない症例が認められた。今後、SS 患者におけるドライアイ基準の再検討が必要であろう。

8)唾液腺上皮細胞におけるケモカイン、サイトカイン発現(梅原): IFN- 添加により、TGF- の産生低下、IL-6、IP-10、Mig の過剰産生が認められた。

(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 CTLA4-Ig による治療効果を検討した結果、治療開始 24 週においてサクソテスト (Greenspan1 および 2)、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る。(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 FcγRIIB 発現低下が重要である可能性が示唆された。

2)天野: マウスの解析から、ループス腎炎関連遺伝子として、第 1、4、7、9、12、13、17 番染色体の領域が明らかにされた。

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: SLE における Egr2+LAG3+Treg 細胞野機能解析を行い、Egr2 の発現調節機構を解明した。

6)竹内: 3 つの方法により SLE 特異的遺伝子異常に関して検討した。

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 において新規 B 細胞治療戦略を検討する。増加している memoryB 細胞の増加機構について明らかにした(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-125a-5p の低下、proteasome subunit 9 の増加が皮膚病変発症と関わっていると考えられた。

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 MDA5 抗体価を積極的に低下させることにより生命予後は改善することが判明した。

4)室: DM に検出される自己抗体、特に ARS 抗体の臨床的意義を明らかにした。

5)神田: 血清(自己抗体)が血液神経関門由来血管内皮細胞に作用している事が判明した。

6)清水: 自己抗体陽性筋炎と病理学的陽性筋炎が

存在することが判明した。

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および身体機能障害を総合的に評価することが可能であった。

8)上阪：CIM 治療において、CD226 を分子標的とした場合、agonistic 作用がなく、CD226-CD112 /155 相互作用を抑制する製剤が望ましいことが判明した。

(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 68,483 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、MIS を予防する APL 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。このことから EGF 補充療法の可能性が示唆された。

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。さらに、エストロゲンがその経路を抑制している事も明らかにした。

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 症例のドライアイ基準について、3 つの診断基準で検討した。

8)梅原：SS 唾液腺上皮細胞からの TGF- β 産生の低下と IL-6 産生の増加が Treg 細胞/Th17 細胞のアンバランスを誘導している可能性が示唆された。

(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)誌上にて発表した。(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 . 研究発表

1.論文発表

(住田)

1. Sumida T, Tsuboi H, Iizuka M, Hirota T, Asashima H, Matsumoto I. : The role of M3 muscarinic acetylcholine receptor reactive T

cells in Sjogren's syndrome: A Critical Review J Autoimmunity (in press)

2. Tsuboi H, Asashima H, Takai C, Hagiwara S, Hagiya C, Yokosawa M, Hirota T, Umehara H, Kawakami A, Nakamura H, Sano H, Tsubota K, Ogawa Y, Takamura E, Saito I, Inoue H, Nakamura S, Moriyama M, Takeuchi T, Tanaka Y, Hirata S, Mimori T, Yoshifuji H, Ohta A, Matsumoto I, Sumida T.: Primary and secondary surveys on epidemiology of Sjogren's syndrome in Japan. Mod Rheumatol (in press)
3. Tsuboi H, Hagiwara S, Asashima H, Umehara H, Kawakami A, Nakamura H, Sano H, Tsubota K, Ogawa Y, Takamura E, Saito I, Inoue H, Nakamura S, Moriyama M, Takeuchi T, Tanaka Y, Hirata S, Mimori T, Matsumoto I, Sumida T.: Validation of different sets of criteria for the diagnosis of Sjogren's syndrome in Japanese patients. Mod Rheumatol 23(2):219-25,2013
4. Inoue A, Matsumoto I, Tanaka Y, Umeda N, Tanaka Y, Mihara M, Takahashi S, Sumida T.: TIARP (TNFAIP9) deficiency leads to arthritis via IL-6 overproduction with enhanced NF-kB, STAT3 signaling and dysregulated apoptosis of macrophages. Arthritis Rheum 64(12):3877-85,2012
5. Kondo Y, Iizuka M, Wakamatsu E, Yao Z, Tahara M, Tsuboi H, Sugihara M, Hayashi T, Yoh K, Takahiashi S, Matsumoto I, Sumida T.: Overexpression of T-bet gene regulates murine autoimmune arthritis. Arthritis Rheum 64(1):162-72,2012

(山本)

1. Sumitomo S, Fujio K, Okamura T, Morita K, Ishigaki K, Suzukawa K, Kanaya K, Kondo K, Yamasoba T, Furukawa A, Kitahara N, Shoda H, Shibuya M, Okamoto A, Yamamoto K. Transcription factor early growth response 3 is associated with the TGF- β 1 expression and the regulatory activity of CD4-positive T cells in vivo. J Immunol 191(5):2351-9,2013
2. Iwasaki Y, Fujio K, Okamura T, Yanai A, Sumitomo S, Shoda H, Tamura T, Yoshida H, Charnay P, Yamamoto K. Egr-2 transcription factor is required for Blimp-1-mediated IL-10 production in IL-27-stimulated CD4+ T cells. Eur J Immunol 43(4):1063-73,2013
3. Okamoto A, Fujio K, Tsuno NH, Takahashi K, Yamamoto K. Kidney-infiltrating CD4+ T-cell clones promote nephritis in lupus-prone mice. Kidney Int 82(9):969-79,2012
4. Okada Y, Terao C, Ikari K, Kochi Y, Ohmura K, Suzuki A, Kawaguchi T, Stahl EA, Kurreeman FA, Nishida N, Ohmiya H, Myouzen K, Takahashi M, Sawada T, Nishioka Y, Yukioka M, Matsubara T, Wakitani S, Teshima R, Tohma S, Takasugi K, Shimada K, Murasawa A, Honjo S, Matsuo K, Tanaka H, Tajima K, Suzuki T, Iwamoto T, Kawamura Y, Tanii H, Okazaki Y, Sasaki T, Gregersen PK, Padyukov L, Worthington J,

Siminovitch KA, Lathrop M, Taniguchi A, Takahashi A, Tokunaga K, Kubo M, Nakamura Y, Kamatani N, Mimori T, Plenge RM, Yamanaka H, Momohara S, Yamada R, Matsuda F, Yamamoto K. Meta-analysis identifies nine new loci associated with rheumatoid arthritis in the Japanese population. Nat Genet 44:511-6. PMID: 22446963,2012

5. Okada Y, Shimane K, Kochi Y, Tahira T, Suzuki A, Higasa K, Takahashi A, Horita T, Atsumi T, Ishii T, Okamoto A, Fujio K, Hirakata M, Amano H, Kondo Y, Ito S, Takada K, Mimori A, Saito K, Kamachi M, Kawaguchi Y, Ikari K, Mohammed O W, Matsuda K, Terao C, Ohmura K, Myouzen K, Hosono N, Tsunoda T, Nishimoto N, Mimori T, Matsuda F, Tanaka Y, Sumida T, Yamanaka H, Takasaki Y, Koike T, Horiuchi T, Hayashi K, Kubo M, Kamatani N, Yamada R, Nakamura Y, Yamamoto K. A genome-wide association study identified AFF1 as a susceptibility locus for systemic lupus erythematosus in Japanese. PLoS Genet 8:e1002455. PMID: 22291604,2012

(上阪)

1. Nakashima R, Imura Y, Hosono Y, Seto M, Murakami A, Watanabe W, Handa T, Mishima M, Hirakata M, Takeuchi T, Fujio K, Yamamoto K, Kohsaka H, Takasaki Y, Enomoto N, Chida K, Suda T, Hisata S, Nukiwa T, Mimori T. The multicenter study of a new assay for simultaneous detection of multiple anti-aminoacyl-tRNA synthetases in myositis and interstitial pneumonia. PLoS One (in press)
2. Ohta A, Nagai N, Nishina M, Tomimitsu H, Kohsaka H. Prevalence and Incidence of Polymyositis and Dermatomyositis in Japan. Modern Rheumatol (in press)
3. Ohta A, Nagai M, Nishina M, Tomimitsu H, Kohsaka H. Age at onset and gender distribution of systemic lupus erythematosus, polymyositis/dermatomyositis and systemic sclerosis in Japan Mod Rheumatol 23(4):759-64, 2013
4. Sugihara T, Okiyama N, Watanabe N, Miyasaka N and Kohsaka H. IL-1 and TNF- α blockade for treatment of experimental polymyositis. Arthritis Rheum 64(8): 2655-2662,2012
5. Okiyama N, Sugihara T, Oida T, Ohata J, Yokozeki H, Miyasaka N, Kohsaka H. T lymphocytes and muscle condition act like seeds and soil in a murine polymyositis model. Arthritis Rheum 64(11), 3741-49, 2012

(竹内)

1. Takeuchi T and Suzuki K. CD247 variants single nucleotide polymorphisms observed in systemic lupus erythematosus. Rheumatology(Oxford) 52(9):1551-5,2013
2. Nishi E, Kameda H, Ogawa H, Nagasawa H, Takei H, Okuyama A, Kurasawa T, Kondo T, Nishimura K, Shirai Y, Sakai R, Ito T, Takeuchi T, and Amano K. Efficacy of weekly mizoribine pulse

therapy in refractory lupus nephritis. Mod Rheum 23(1):97-103, 2013

3. Takeuchi T, Suzuki K, Kondo T, Yoshimoto K, and Tsuzaka K. CD3 \square defects in systemic lupus erythematosus. Ann Rheum Dis 71:i78-i81,2012
4. Suzuki K, Kameda H, Amano K, Nagasawa H, Takeii H, Nishi E, Okuyama A, Tsuzaka K, and Takeuchi T. Single center prospective study of tacrolimus efficacy and safety in the treatment of various manifestations in systemic lupus erythematosus. Rheumatology Int 31:757-63,2011
5. Suzuki K, Setoyama Y, Yoshimoto K, Tsuzaka K, Abe T, and Takeuchi T. Decreased mRNA expression of two Foxp3 isoforms in peripheral blood mononuclear cells from patients with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. Int J Immunopathol and Pharmacology,24:7-14, 2011

(田中)

1. 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)
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. Tanaka Y. Next stage of RA treatment: TNF-inhibitor-free remission will be a possible treatment goal ? Ann Rheum Dis 72,ii124-7,2013
4. Tanaka Y, Maeshima Y, Yamaoka K. In vitro and in vivo analysis of a Jak inhibitor in rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 71,i70-4,2012
5. Iwata S, Yamaoka K, Niino H, Nakano K, Wang S-P, Akashi K, Tanaka Y. Amplification of toll-like receptor-mediated signaling through Syk in human B cell activation. J Allergy Clin Immunol 129,1594-601,2012

(渥美)

1. Oku K, Amengual O, Zigon P, Horita T, Yasuda S, Atsumi T. Essential role of the p38 mitogen-activated protein kinase pathway in the tissue factor gene expression by the phosphatidylserine-dependent antiprothrombin antibody. Rheumatol (in press)
2. Kato M, Atsumi T, Oku K, Amengual O, Nakagawa H, Fujieda Y, Otomo K, Horita T, Yasuda S, Koike T. The involvement of CD36 in the monocyte activation by antiphospholipid antibodies. Lupus 22:761-71,2013
3. Amengual O, Atsumi T, Oku K, Suzuki E, Hor

ita T, Yasuda S, Koike T. Phospholipid scramblase 1 expression is enhanced in patients with antiphospholipid syndrome. Mod Rheumatol 23:81-8,2013

4. Fujieda Y, Atsumi T, Amengual O, Odani T, Otomo K, Kato M, Oku K, Kon Y, Horita T, Yasuda S, Koike T. Predominant prevalence of arterial thrombosis in Japanese patients with the Antiphospholipid Syndrome Lupus 21:1506-14,2012
5. Otomo K, Atsumi T, Amengual O, Fujieda Y, Kato M, Oku K, Horita T, Yasuda S, Koike T. The efficacy of Antiphospholipid Score for the diagnosis of antiphospholipid syndrome and its predictive value for thrombotic events. Arthritis Rheum 64: 504-12,2012

(天野)

1. Kaneko T, Amano H, Kawano S, Minowa-K, Ando S, Watanabe T, Nakano S, Suzuki J, Morimoto S, Tokano Y, Takasaki Y. Increased serum concentration of BAFF/APRIL and IgA2 subclass in patients with mixed connective tissue disease complicated by interstitial lung disease. Mod Rheumatol (in press)
2. Kawano S, Lin Q, Amano H, Kaneko T, Nishikawa K, Tsurui H, Tada N, Nishimura H, Takai T, Shirai T, Takasaki Y, Hirose S. Phenotype conversion from rheumatoid arthritis to systemic lupus erythematosus by introduction of *Yaa* mutation into Fc γ RIIB-deficient C57BL/6 mice. Eur J Immunol 43:1-9,2013
3. Ogasawara M, Tamura N, Kageyama M, Onuma S, Kusaoi M, Toyama S, Sekiya F, Matsudaira R, Nawata M, Tada K, Matsushita M, Kempe K, Amano H, Morimoto S, Yamaji K, Takasaki Y. Single-center, retrospective analysis of efficacy and safety of tacrolimus as a second-line DMARD in combination therapy and the risk factors contributing to adverse events in 115 patients with rheumatoid arthritis. Clin Rheumatol 31(2):251-7, 2012
4. Ikeda T, Toyama S, Ogasawara M, Amano H, Takasaki Y, Morita H, Ishizuka T. Rheumatoid arthritis complicated with immunodeficiency-associated lymphoproliferative disorders during treatment with adalimumab. Mod Rheumatol 22(3):458-62,2012
5. Minowa K, Amano H, Nakano S, Ando S, Watanabe T, Nakiri Y, Amano E, Tokano Y, Morimoto S, Takasaki Y. Elevated serum level of circulating syndecan-1 (CD138) in active systemic lupus erythematosus. Autoimmunity 44(5):357-62,2011

(広瀬)

1. Kawano S, Lin Q, Amano H, Kaneko T, Nishikawa K, Tsurui H, Tada N, Nishimura H, Takai T, Shirai T, Takasaki Y and Hirose S. Phenotype conversion from rheumatoid arthritis to systemic lupus erythematosus by introduction of *Yaa* mutation into Fc γ RIIB-deficient

- C57BL/6 mice. Eur J Immunol 43:770-8,2013
- Xu M, Hou R, Sato-Hayashizaki A, Man R, Zhu C, Wakabayashi C, Hirose S, Adachi T and Tsubata T. Cd72^c is a modifier gene that regulates Fas^{lpr}-induced autoimmune disease. J Immunol 190:5436-45,2013
 - Kitabatake M, Toda T, Kuwahara K, Igarashi H, Ohtsui M, Tsurui H, Hirose S, and Sakaguchi N. Transgenic overexpression of G5PR that is normally augmented in centrocytes impairs the enrichment of high-affinity antigen-specific B cells, increases peritoneal B-1a cells, and induces autoimmunity in aged female mice. J Immunol 189:1193-201,2012
 - Fujii T, Hou R, Sato-Hayashizaki A, Obata M, Ohtsui M, Ikeda K, Mitsui K, Koderu Y, Shirai T, Hirose S and Nishimura H. Susceptibility loci for the defective foreign protein-induced tolerance in NZB mice: Implication of epistatic effects of *Fcgr2b* and *Slam* family genes. Eur J Immunol 41:2333-40,2011
 - Sato-Hayashizaki A, Ohtsui M, Lin Q, Hou R, Ohtsui N, Nishikawa K, Tsurui H, Sudo K, Ono M, Izui S, Shirai T, Takai T, Nishimura H, and Hirose S. Presumptive role of 129 strain-derived *Slc16* locus for rheumatoid arthritis in a new mouse model with FcγRIIB-deficient C57BL/6 genetic background. Arthritis Rheum 63:2930-38,2011

(三森明)

- Tsuchiya H, Haga S, Takahashi Y, Ishizaka Y, Mimori A Identification of novel autoantibodies to GABA-B receptors in patients with neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. Rheumatology (Oxford) (in press)
- Yoshida Y, Takahashi Y, Yamashita H, Kano T, Mimori A The incidence of methotrexate-related lymphoproliferative disorders in RA patients. Mod Rheumatol (in press)
- Yamashita H, Takahashi H, Kubota K, Ueda T, Ozaki T, Yorifuji H, Bannai E, Minamimoto, R, Morooka M, Miyata Y, Okazaki M, Takahashi Y, Kaneko H, Kano T, Mimori A Utility of fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography for early diagnosis and evaluation of disease activity of relapsing polychondritis: a case series and literature review. Rheumatology (Oxford) (in press)
- Ueda Y, Yamashita H, Takahashi Y, Kaneko H, Kano T, Mimori A Refractory Hemophagocytic Syndrome in Systemic Lupus Erythematosus Successfully Treated with Intermittent Intravenous Cyclophosphamide: three case reports and literature review. Clin Rheumatol (in press)
- Bannai E, Yamashita H, Kaneko S, Ueda Y, Ozaki T, Tsuchiya H, Takahashi Y, Kaneko H, Kano T,

Mimori A Successful Tocilizumab Therapy in Seven Patients with Refractory Adult-onset Still's Disease. Mod Rheumatol (in press)

(三村)

- Yokota K, Sato K, Miyazaki T, Kitaura H, Kayama H, Miyoshi F, Araki Y, Akiyama Y, Takeda K, Mimura T. Combination of tumor necrosis factor and interleukin 6 induces osteoclast-like cells with bone-resorption activity both in vitro and in vivo. Arthritis Rheum (in press)
- Shimada Y, Asanuma YF, Yokota K, Yoshida Y, Kajiyama H, Sato K, Akiyama Y, Mimura T. Pentraxin 3 is associated with disease activity but not atherosclerosis in patients with systemic lupus erythematosus. Mod Rheumatol,2013 [Epub ahead of print]
- Asanuma YF, Shimada Y, Kouzu N, Yokota K, Nakajima K, Sato K, Akiyama Y, Isozaki M, Mikami AS, Kobayashi H, Mimura T. Serum osteoprotegerin concentration is associated with carotid atherosclerotic plaque in patients with rheumatoid arthritis. Mod Rheumatol,2012 [Epub ahead of print]
- Yokota K, Miyazaki T, Hemmatazad H, Gay RE, Kolling C, Fearon U, Suzuki H, Mimura T, Gay S, Ospelt C. The pattern-recognition receptor NOD1 promotes production of inflammatory mediators in rheumatoid arthritis synovial fibroblasts. Arthritis Rheum 64(5):1329-37,2011
- Sato K, Miyoshi F, Yokota K, Araki Y, Asanuma Y, Akiyama Y, Yoh K, Takahashi S, Aburatani H, Mimura T. Marked induction of c-Maf protein during Th17 cell differentiation and its implication in memory Th cell development. J Biol Chem 286(17):14963-71, 2011

(三宅)

- Noto D, Sakuma H, Takahashi K, Yamada M, Yamamura T, Miyake S. Development of a culture system to induce microglia-like cells from hematopoietic cells. Neuropathol Appl Neurobiol(in press)
- Chihara N, Aranami T, Oki S, Matsuoka T, Nakamura M, Kishida H, Yokoyama K, Kuroiwa Y, Hattori N, Okamoto T, Murata M, Toda T, Miyake S, Yamamura T. Plasmablasts as migratory IgG-producing cells in the pathogenesis of neuromyelitis optica. PLoS One(in press)
- Di Penta A, Chiba A, Alloza I, Wyssenbach A, Yamamura T, Villoslada P, Miyake S, Vandenberg K. A trifluoromethyl analogue of celecoxib exerts beneficial effects in neuroinflammation. PLoS One(in press)
- Araki M, Matsuoka T, Miyamoto K, Kusonoki S, Okamoto T, Murata M, Miyake S, Aranami T, Yamamura T. Efficacy of the anti-IL-6 receptor antibody tocilizumab in neuromyelitis optica: A pilot study.

Neurology(in press)

5. Sato W, Tomita A, Ichikawa D, Lin Y, Kishida H, Miyake S, Ogawa M, Okamoto T, Murata M, Kuroiwa Y, Aranami T, Yamamura T. CCR2+CCR5+ T cells producing matrix metalloproteinase-9 and osteopontin in the pathogenesis of multiple sclerosis. J Immunol 189:5057-65, 2012

(山田)

1. Narahara M, Tamaki K and Yamada R. Application of permanents of square matrices for DNA identification in multiple-fatality cases. BMC Genet 14 72,2013
2. Hamaguchi Y, Fujimoto M, Matsushita T, Kaji K, Komura K, Hasegawa M, Kodera M, Muroi E, Fujikawa K, Seishima M, Yamada H, Yamada R, Sato S, Takehara K, Kuwana M. Common and Distinct Clinical Features in Adult Patients with Anti-Aminoacyl-tRNA Synthetase Antibodies: Heterogeneity within the Syndrome. PLoS One 8(4):e60442,2013
3. Shimane K, Kochi Y, Suzuki A, Okada Y, Ishii T, Horita T, Saito K, Okamoto A, Nishimoto N, Myouzen K, Kubo M, Hirakata M, Sumida T, Takasaki Y, Yamada R, Nakamura Y, Kamatani N, Yamamoto K. An association analysis of HLA-DRB1 with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis in a Japanese population: effects of *09:01 allele on disease phenotypes. Rheumatology (Oxford) 52(7):1172-8,2013
4. Terao C, Yoshifuji H, Kimura A, Matsumura T, Ohmura K, Takahashi M, Shimizu M, Kawaguchi T, Chen Z, Naruse TK, Sato-Otsubo A, Ebana Y, Maejima Y, Kinoshita H, Murakami K, Kawabata D, Wada Y, Narita I, Tazaki J, Kawaguchi Y, Yamanaka H, Yurugi K, Miura Y, Maekawa T, Ogawa S, Komuro I, Nagai R, Yamada R, Tabara Y, Isobe M, Mimori T, Matsuda F. Two susceptibility loci to Takayasu arteritis reveal a synergistic role of the IL12B and HLA-B regions in a Japanese population. Am J Hum Genet 93(2):289-97,2013
5. Onuki R, Yamada R, Yamaguchi R, Kanehisa M, Shibuya T. Population model-based inter-diplotype similarity measure for accurate diplotype clustering. J Comput Biol 19(1):55-67,2012

(三森経)

1. Nakashima R, Imura Y, Hosono Y, Seto M, Murakami A, Watanabe K, Handa T, Mishima M, Hirakata M, Takeuchi T, Fujio K, Yamamoto K, Kohsaka H, Takasaki Y, Enomoto N, Suda T, Chida K, Hisata S, Nukiwa T, Mimori T: The multicenter study of a new assay for simultaneous detection of multiple anti-aminoacyl-tRNA synthetases in myositis and interstitial pneumonia. PLoS ONE,2013 (in press)

2. Tanizawa K, Handa T, Nakashima R, Kubo T, Hosono Y, Aihara K, Ikezoe K, Watanabe K, Taguchi Y, Hatta K, Oga T, Chin K, Nagai S, Mimori T, Mishima M. The prognostic value of HRCT in myositis-associated interstitial lung disease. Respir Med 107(5):745-52, 2013
3. Mimori T, Nakashima R, Hosono Y: Interstitial Lung disease in myositis: Clinical subsets, biomarkers, and treatment. Curr Rheumatol Rep 14(3):264-74, 2012
4. Tanizawa K, Handa T, Nakashima R, Kubo T, Hosono Y, Watanabe K, Aihara K, Oga T, Chin K, Nagai S, Mimori T, Mishima M: HRCT features of interstitial lung disease in dermatomyositis with anti-CADM-140 antibody. Respir Med 105(9):1380-7, 2011
5. Watanabe K, Handa T, Tanizawa K, Hosono Y, Taguchi Y, Noma S, Kobashi Y, Kubo T, Aihara K, Chin K, Nagai S, Mimori T, Mishima M: Detection of antisynthetase syndrome in patients with idiopathic interstitial pneumonias. Respir Med 105(8):1238-47, 2011

(神田)

1. Shimizu F, Omoto M, Sano Y, Mastui N, Miyashiro A, Tasaki A, Maeda T, Koga M, Kaji R, Kanda T. Sera from patients with multifocal motor neuropathy disrupt the blood-nerve barrier. J Neurol Neurosurg Psychiatry 7,2013 (in press)
2. Kanda T. Biology of the blood-nerve barrier and its alteration in immune mediated neuropathies. J Neurol Neurosurg Psychiatry 84:208-212,2013
3. Abe M, Sano Y, Maeda T, Shimizu F, Kashiwamura Y, Haruki H, Saito K, Tasaki A, Kawai M, Terasaki T, Kanda T. Establishment and characterization of human peripheral nerve microvascular endothelial cell lines: a new in vitro blood-nerve barrier (BNB) model. Cell Struct Funct 37: 89-100, 2012
4. Shimizu F, Sano Y, Saito K, Abe MA, Maeda T, Haruki H, Kanda T. Pericyte-derived glial cell line-derived neurotrophic factor increase the expression of claudin-5 in the blood-brain barrier and the blood-nerve barrier. Neurochem Res 37: 401-9,2012
5. Sano Y, Kanda T. Isolation and properties of endothelial cells forming the blood-nerve barrier. Methods Mol Biol 686: 417-25,2011

(藤本)

1. Fujimoto M, Matsushita M, Hamaguchi Y, Kaji K, Asano Y, Ogawa F, Yamaoka T, Fujikawa K, Tsukada T, Sato K, Echigo T, Hasegawa M, Takehara K. Autoantibodies to small ubiquitin-like modifier activating enzymes in Japanese patients with dermatomyositis: Comparison with a UK Caucasian cohort. Ann Rheum Dis72:151-53,2013
2. Hamaguchi Y, Fujimoto M, Matsushita T, Kaji K, Komura K, Hasegawa M, Kodera M, Muroi E,

Fujikawa K, Seishima M, Yamada H, Yamada R, Sato S, Takehara K, Kuwana M. Common and distinct clinical features in adult patients with anti-aminoacyl tRNA synthetase antibodies: heterogeneity within the syndrome. PLoS ONE 8:e60442,2013

3. Fujimoto M, Hamaguchi Y, Kaji K, Matsushita T, Ichimura Y, Kodera M, Ishiguro N, Ueda-Hayakawa I, Asano Y, Ogawa F, Fujikawa K, Miyagi T, Mabuchi E, Hirose K, Akimoto N, Hatta N, Tsutsui K, Higashi A, Igarashi A, Seishima M, Hasegawa M, Takehara K. Myositis-specific anti-155/140 autoantibodies target transcriptional intermediary factor family proteins. Arthritis Rheum 64:513-22,2012
4. Ichimura Y, Matsushita T, Hamaguchi Y, Kaji K, Hasegawa M, Tanino Y, Inokoshi Y, Kawai K, Kanekura T, Habuchi M, Igarashi A, Sogame R, Hashimoto T, Koga T, Nishino A, Ishiguro N, Sugimoto N, Aoki R, Ando N, Abe T, Kanda T, Kuwana M, Takehara K, Fujimoto M. Anti-NXP2 autoantibodies in adult patients with idiopathic inflammatory myopathies: possible association with malignancy. Ann Rheum Dis 71:710-13,2012
5. Hamaguchi Y, Kuwana M, Hoshino K, Hasegawa M, Kaji K, Matsushita T, Komura K, Nakamura M, Kodera M, Suga N, Higashi A, Ogusu K, Tsutsui K, Furusaki A, Tanabe H, Sasaoka S, Muro Y, Yoshikawa M, Ishiguro N, Ayano M, Muroi E, Fujikawa K, Umeda Y, Kawase M, Mabuchi E, Asano Y, Sodemoto K, Seishima M, Yamada H, Sato S, Takehara K, Fujimoto M. Clinical correlations with dermatomyositis-specific autoantibodies in adult Japanese patients with dermatomyositis. Arch Dermatol 147:391-8,2011

(川口)

1. Sugiura T, Kawaguchi Y, Goto K, Hayashi Y, Tsuburaya R, Furuya T, Gono T, Nishino I, Yamanaka H. Positive association between STAT4 polymorphisms and polymyositis/dermatomyositis in a Japanese population. Ann Rheum Dis 71:1646-50,2012

(室)

1. Muro Y, Sugiura K, Akiyama M. Low prevalence of anti-small ubiquitin-like modifier activating enzyme antibodies in dermatomyositis patients. Autoimmunity 46:279-84,2013
2. Muro Y, Ishikawa A, Sugiura K, Akiyama M. Clinical features of anti-TIF1-antibody-positive dermatomyositis patients are closely associated with coexistent dermatomyositis-specific autoantibodies and anti-TIF1- or anti-Mi-2 autoantibodies. Rheumatology (Oxford). 51:1508-13,2012
3. Ishikawa A, Muro Y, Sugiura K, Akiyama M. Development of an ELISA for detection of autoantibodies to nuclear matrix protein

2. Rheumatology (Oxford). 51:1181-87,2012

4. Muro Y, Sugiura K, Hoshino K, Akiyama M. Disappearance of anti-MDA-5 autoantibodies in clinically amyopathic DM/interstitial lung disease during disease remission. Rheumatology (Oxford). 51:800-4,2012
5. Muro Y, Sugiura K, Hoshino K, Akiyama M, Tamakoshi K. Epidemiologic study of clinically amyopathic dermatomyositis and anti-melanoma differentiation-associated gene 5 antibodies in central Japan. Arthritis Res Ther. 13:R214,2011

(清水)

1. Naruse H, Nagashima Y, Maekawa R, Etoh T, Hida A, Shimizu J, Kaide K, Shio Y. Successful treatment of infliximab-associated immune-mediated sensory polyradiculopathy with intravenous immunoglobulin. J Clin Neurosci 20(11):1618-9,2013
2. Nakamoto F, Matsukawa T, Tanaka M, Miyagawa T, Yamamoto T, Shimizu J, Ikemura M, Shibahara J, Tsuji S. Successful treatment of an unresectable inflammatory myofibroblastic tumor of the frontal bone using a cyclooxygenase-2 inhibitor and methotrexate. Intern Med 52(5):623-8,2013
3. Kubota A, Shimizu J, Iwata A, Tsuji S. Aberrant expression of myogenin in inclusion body myositis: Immunohistochemical studies of transcription factors regulating myogenesis in inflammatory myopathies. Clinical and Experimental Neuroimmunology 3:129-37,2012
4. Maeda MH, Tsuji S, Shimizu J. Inflammatory myopathies associated with anti-mitochondrial antibodies. Brain 135(Pt 6):1767-77,2012
5. Suga H, Asano Y, Tamaki Z, Yamamoto M, Sugaya M, Shimizu J, Sato S. A case of systemic sclerosis with sarcoidosis. Acta Derm Venereol 91(6):718-20,2011

(太田)

1. Ohta A, Nagai M, Nishina M, Tomimitsu H, Kohsaka H. Prevalence and Incidence of Polymyositis and Dermatomyositis in Japan. Mod Rheumatol (in press)
2. Ohta A, Nagai M, Nishina M, Tomimitsu H, Kohsaka H. Age at onset and gender distribution of systemic lupus erythematosus polymyositis/dermatomyositis and systemic sclerosis in Japan. Mod Rheumatol 23:759-64, 2013

(神人)

1. Makino K., Jinnin M., Hirano A., Yamane K., Eto M., Kusano T., Honda N., Kajihara I., Makino T., Sakai K., Masuguchi S., Fukushima S. & Ihn H. The downregulation of microRNA let-7a contributes to the excessive expression of type I collagen in systemic and localized scleroderma. J Immunol

190:3905-15,2013

2. Honda N., Jinnin M., Kira-Etoh T., Makino K., Kajihara I., Makino T., Fukushima S., Inoue Y., Okamoto Y., Hasegawa M., Fujimoto M. & Ihn H. miR-150 down-regulation contributes to the constitutive type I collagen overexpression in scleroderma dermal fibroblasts via the induction of integrin α 3. Am J Pathol 82:206-6,2013
3. Inoue K., Jinnin M., Yamane K., Makino T., Kajihara I., Makino K., Honda N., Nakayama W., Fukushima S. & Ihn H. Down-regulation of miR-223 contributes to the formation of Gottron's papules in dermatomyositis via the induction of PKC ϵ . Eur J Dermatol 23:160-7,2013
4. Shimada S., Jinnin M., Ogata A., Makino T., Kajihara I., Makino K., Honda N., Nakayama W., Inoue K., Fukushima S. & Ihn H. Serum miR-21 levels in patients with dermatomyositis. Clin Exp Rheumatol 31:161-2,2013
5. Arakawa H., Jinnin M., Muchemwa F.C., Makino T., Kajihara I., Makino K., Honda N., Sakai K., Fukushima S., Ihn H. Adiponectin expression is decreased in the involved skin and sera of diffuse cutaneous scleroderma patients. Exp Dermatol 20:764-66,2011

(梅原)

1. Dong L, Chen Y, Masaki Y, Okazaki T, Umehara H: Possible Mechanisms of Lymphoma Development in Sjögren's Syndrome. Curr Immunol Rev 9(1):13-22,2013
2. Sugimoto N, Shido O, Matsuzaki K, Ohno-Shosaku T, Hitomi Y, Tanaka M, Sawaki T, Fujita Y, Kawanami T, Masaki Y, Okazaki T, Nakamura H, Koizumi S, Yachie A, Umehara H.: Cellular heat acclimation regulates cell growth, cell morphology, mitogen-activated protein kinase activation, and expression of aquaporins in mouse fibroblast cells. Cell Physiol Biochem 30(2):450-457,2012
3. Shiboski SC, Shiboski CH, Criswell L, Baer A, Challacombe S, Lanfranchi H, Schiødt M, Umehara H, Vivino F, Zhao Y et al: American College of Rheumatology classification criteria for Sjogren's syndrome: a data-driven, expert consensus approach in the Sjogren's International Collaborative Clinical Alliance cohort. Arthritis Care Res (Hoboken) 64(4):475-487,2012
4. Malladi AS, Sack KE, Shiboski SC, Shiboski CH, Baer AN, Banushree R, Dong Y, Helin P, Kirkham BW, Li M et al: Primary Sjogren's syndrome as a systemic disease: a study of participants enrolled in an international Sjogren's syndrome registry. Arthritis Care Res (Hoboken) 64(6):911-918,2012
5. Kawanami T, Sawaki T, Sakai T, Miki M, Iwano H, Nakajima A, Nakamura T, Sato T, Fujita Y, Tanaka M et al: Skewed production of IL-6 and TGFbeta by cultured salivary gland epithelial cells from patients with Sjogren's syndrome. PLoS One 7(10):e45689,2012

(川上)

1. Nakamura H, Horai Y, Tokuyama A, Yoshimura S, Nakajima H, Ichinose K, Yamasaki S, Nakamura T, Hayashi T, Kawakami A. HTLV-I virological and histopathological analysis in two cases of anti-centromere-antibody-seropositive Sjögren's syndrome. Mod Rheumatol 23(1):133-9,2013
2. Nakamura H, Horai Y, Suzuki T, Okada A, Ichinose K, Yamasaki S, Koji T, Kawakami A. TLR3-mediated apoptosis and activation of phosphorylated Akt in the salivary gland epithelial cells of primary Sjögren's syndrome patients. Rheumatol Int 33(2):441-50,2013
3. Ohyama K, Kawakami A, Tamai M, Baba M, Kishikawa N, Kuroda N. Serum immune complex containing thrombospondin-1: a novel biomarker for early rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 71(11):1916-7,2012
4. Hida A, Akahoshi M, Takagi Y, Imaizumi M, Sera N, Soda M, Maeda R, Nakashima E, Ida H, Kawakami A, Nakamura T, Eguchi K. Lipid infiltration in the parotid glands: a clinical manifestation of metabolic syndrome. Exp Clin Endocrinol Diabetes 120(2):110-5,2012
5. Iwamoto N, Kawakami A, Arima K, Tamai M, Nakamura H, Kawashiri SY, Kita J, Okada A, Koga T, Kamachi M, Yamasaki S, Ichinose K, Ida H, Origuchi T, Eguchi K. Contribution of an adenine to guanine single nucleotide polymorphism of the matrix metalloproteinase-13 (MMP-13) -77 promoter region to the production of anticyclic citrullinated peptide antibodies in patients with HLA-DRB1*shared epitope-negative rheumatoid arthritis. Mod Rheumatol 21(3):240-3,2011

(佐野)

1. Azuma N, Katada Y, Kitano S, Sekiguchi M, Kitano M, Nishioka A, Hashimoto N, Matsui K, Iwasaki T, Sano H. Correlation between salivary epidermal growth factor levels and refractory intraoral manifestations in patients with Sjögren's syndrome. Mod Rheumatol (In press)

(坪田)

1. Ogawa Y, Kim SK, Dana R, Clayton J, Jain S, Rosenblatt MI, Perez VL, Shikari H, Riemens A, Tsubota K: International Chronic Ocular Graft-vs-Host-Disease (GVHD) Consensus Group: Proposed Diagnostic Criteria for Chronic GVHD (Part I). Sci Rep 3:3419,2013
2. Hirayama M, Ogawa M, Oshima M, Sekine Y, Ishida K, Yamashita K, Ikeda K, Shimmura S, Kawakita T, Tsubota K, Tsuji T: Functional lacrimal gland regeneration by transplantation of a bioengineered organ

- germ. Nat Commun 4:2497,2013
3. Kawai M, Ogawa Y, Shimmura S, Ohta S, Suzuki T, Kawamura N, Kuwana M, Kawakami Y, Tsubota K: Expression and localization of aging markers in lacrimal gland of chronic graft-versus-host disease. Sci Rep 3:2455,2013
 4. Yaguchi S, Ogawa Y, Shimmura S, Kawakita T, Hatou S, Satofuka S, Nakamura S, Imada T, Miyashita H, Yoshida S, Yaguchi T, Ozawa Y, Mori T, Okamoto S, Kawakami Y, Ishida S, Tsubota K: Angiotensin II type 1 receptor antagonist attenuates lacrimal gland, lung, and liver fibrosis in a murine model of chronic graft-versus-host disease. PLoS One 8:e64724,2013
 5. Uchino Y, Kawakita T, Miyazawa M, Ishii T, Onouchi H, Yasuda K, Ogawa Y, Shimmura S, Ishii N, Tsubota K: Oxidative stress induced inflammation initiates functional decline of tear production. PLoS One 7:e45805,2012

(齋藤)

1. Yamamura Y., Yamada H., Sakurai T., Ide F., Inoue H., Muramatsu T., Mishima K., Hamada Y., Saito I.: Treatment of salivary gland hypofunction by transplantation with dental pulp cells. Arch Oral Biol 58: 935-42,2013
2. Mishima K., Inoue H., Nishiyama T., Mabuchi Y., Amano Y., Ide F., Matsui M., Yamada H., Yamamoto G., Tanaka J., Yasuhara R., Sakurai T., Lee M., Chiba K., Sumimoto H., Kawakami Y., Matsuzaki Y., Tsubota K., Saito I.: Transplantation of side population cells restores the function of damaged exocrine glands through clusterin. Stem Cells 30: 1925-37,2012
3. Inoue H., Mishima K., Yamamoto S., Nakayama R., Nakagawa Y., Yamamoto K., Ryo K., Ide F., Saito I.: Aryl Hydrocarbon Receptor-Mediated Induction of Epstein-Barr Virus Reactivation as a Risk Factor for Sjogren's Syndrome. J Immunol 188:4654-62,2012
4. Imai K., Inoue H., Tamura M., Cueno ME., Inoue H., Takeichi O., Kusama K., Saito I., Ochiai K.: The periodontal pathogen Porphyromonas gingivalis induces the Epstein-Barr Virus lytic switch transactivator ZEBRA by histone modification. Biochimie 94:839-46,2012

(中村)

1. Moriyama M, Tanaka A, Maehara T, Furukawa S, Nakashima H, Nakamura S. T helper subsets in Sjögren's syndrome and IgG4-related dacryoadenitis and sialoadenitis: A critical review. J Autoimmun(in press)
2. Maehara T, Moriyama M, Nakashima H, Miyake K, Hayashida JN, Tanaka A, Shinozaki S, Kubo Y, Nakamura S. Interleukin-21 contributes to germinal centre formation and immunoglobulin G4 production in IgG4-related dacryoadenitis and sialoadenitis, so-called Mikulicz's

- disease. Ann Rheum Dis 71:2011-20,2012
3. Moriyama M, Hayashida JN, Toyoshima T, Ohyama Y, Shinozaki S, Tanaka A, Maehara T, Nakamura S. Cytokine/chemokine profiles contribute to understanding the pathogenesis and diagnosis of primary Sjögren's syndrome. Clin Exp Immunol 169(1):17-26, 2012
 4. Tanaka A, Moriyama M, Nakashima H, Miyake K, Hayashida JN, Maehara T, Shinozaki S, Kubo Y, Nakamura S. Th2 and regulatory immune reactions contribute to IgG4 production and the initiation of Mikulicz disease. Arthritis Rheum 64(1):254-63, 2012
 5. Maehara T, Moriyama M, Hayashida JN, Tanaka A, Shinozaki S, Kubo Y, Matsumura K, Nakamura S. Selective localization of T helper subsets in labial salivary glands from primary Sjögren's syndrome patients. Clin Exp Immunol 169(2):89-99,2012

(坪井)

1. Yokosawa M, Tsuboi H, Nasu K, Hagiya C, Hagiwara S, Ogishima H, Hirota T, Horikoshi M, Kondo Y, Sugihara M, Suzuki T, Minami M, Bukawa H, Matsumoto I, Sumida T.: Usefulness of MR imaging of the parotid glands in patients with Sjogren's syndrome. Rheumatology(Oxford) (in press)
2. Tsuboi H, Matsuo N, Iizuka M, Tsuzuki S, Kondo Y, Tanaka A, Moriyama M, Matsumoto I, Nakamura S, Sumida T.: Analysis of IgG4 class switch-related molecules in IgG4-related disease. Arthritis Res Ther 14(4):R171, 2012
3. Tsuboi H, Nakamura Y, Iizuka M, Matsuo N, Matsumoto I, Sumida T.: Generation and functional analysis of monoclonal antibodies against the second extracellular loop of human M3 muscarinic acetylcholine receptor. Mod Rheumatol 22(2):264-71, 2012

G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得

出願

2012年2月6日 日本国特許出願 特発性炎症性筋疾患の予防または治療剤 (出願番号:特願2012-023521) (上阪)

2012年3月21日 日本国特許出願 特発性炎症性筋疾患の予防又は治療剤 (出願番号:特願2012-063595) (上阪)

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし