

## . 分 担 研 究 報 告

# 厚生労働科学研究費補助金

## 医療技術実用化総合研究事業（臨床研究・治験推進研究事業）

### 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 齋藤和義 同 准教授

研究協力者 中山田真吾 同 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 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解析し、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。平成 26 年度には、疾患活動性の高い SLE 患者に対してボルテゾミブが投与された。3 回皮下注射後から発熱、胸膜炎、クレアチニン上昇を認め（因果関係は否定できない）、本薬剤の投与は中止となった。しかし、ステロイド大量療法等にて疾患活動性が制御された治療半年後に、memory B cells は変化がなかったが、CD19<sup>+</sup>CD20<sup>-</sup>CD38<sup>+</sup> plasmablasts は 43% から 7% へと著明に低下した。memory B 細胞が変化しないのにも関わらず、plasmablasts が低下したのはボルテゾミブの影響の可能性が示唆された。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、及び、安全性を検証するための

#### 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た。平成 26 年度は、ボルテゾミブで治療した

患者の末梢血のリンパ球サブセットの推移を解析し、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。ボルテゾミブ 1.3 mg/m<sup>2</sup> または、プラセボを 1、4、8、11 日に投与するサイクルを 1 サイクルとして、4 週目に第 2 サイクルをいずれも皮下注射にて計 8 回の投与が実施された。

## (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) 症例は 35 歳女性。2011 年に紅斑、尿蛋白、ds-DNA 抗体上昇などから SLE と診断。腎生検にてループ腎炎 IV/S と診断され、ステロイド大量療法 + IV-CY 15mg/kg で治療された。経過中に TMA を発症し、血漿交換療法などが実施された。2014 年 1 月、PSL 10mg にて血管炎、発疹、尿蛋白、dsDNA 抗体高値などが持続し、前治療期間としてボルテゾミブ (プラセボ) が投与された。2014 年 7 月、下肢浮腫、尿蛋白を認め、SLEDA=12 点と高疾患活動性であり、本研究期

間としてボルテゾミブ (実薬) が投与された。しかし、3 回皮下注射後から発熱、胸膜炎、クレアチニン上昇を認めて (因果関係は否定できない) 本薬剤中止となり、ステロイド大量療法が実施された。

(2) ボルテゾミブによる治療前 (2014 年 7 月) は、CD19<sup>+</sup>IgD<sup>+</sup>CD27<sup>-</sup> naive B cells は 16%、CD19<sup>+</sup>IgD<sup>-</sup>CD27<sup>+</sup> central memory B cells は 75%、CD19<sup>+</sup>IgD<sup>-</sup>CD27<sup>-</sup> effector memory B cells は 4%、CD19<sup>+</sup>CD20<sup>-</sup>CD38<sup>+</sup> plasmablasts は 43% と plasmablasts の増加が顕著であった。また、CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>CXCR5<sup>+</sup>ICOS<sup>+</sup> の follicular helper T 細胞が 1.8% と増加していた。

(2) ボルテゾミブによる治療後 (2015 年 1 月) には、疾患活動性は制御され、SLEDAI=0 となった。また、末梢血リンパ球の解析に於ては、CD19<sup>+</sup>IgD<sup>+</sup>CD27<sup>-</sup> naive B cells は 9%、CD19<sup>+</sup>IgD<sup>-</sup>CD27<sup>+</sup> central memory B cells は 69%、CD19<sup>+</sup>IgD<sup>-</sup>CD27<sup>-</sup> effector memory B cells は 9% と顕著な変化を認めなかったが、CD19<sup>+</sup>CD20<sup>-</sup>CD38<sup>+</sup> plasmablasts は 43% から 7% へと著明に低下しており、memory B 細胞が変化しないのにも関わらず、plasmablasts が低下したのはボルテゾミブの影響の可能性が示唆された。なお、CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>CXCR5<sup>+</sup>ICOS<sup>+</sup> の follicular helper T 細胞も 1.8% から 0.5% へ減少していた。

## D. 考察

これまで、SLE 患者では effector memory B 細胞や plasmablasts の割合が B 細胞を刺激する Tfh 細胞の活性化と相関することを示し、CD3<sup>-</sup>CD19<sup>+</sup>CD27<sup>+</sup>CD38<sup>+</sup> 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を示してきた。今回、ボルテゾミブを使用した患者において、ステロイド大量療法等にて疾患活動性が制御された治療半年後に、CD19<sup>+</sup>IgD<sup>+</sup>CD27<sup>-</sup> naive B cells、CD19<sup>+</sup>IgD<sup>-</sup>CD27<sup>+</sup>

central memory B cells、CD19<sup>+</sup>IgD<sup>-</sup>CD27<sup>-</sup> effector memory B cells は治療により変化がなかったが、CD19<sup>+</sup>CD20<sup>-</sup>CD38<sup>+</sup> plasmablasts は43%から7%へと著明に低下していた。また、CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>CXCR5<sup>+</sup>ICOS<sup>+</sup>の follicular helper T 細胞 (Tfh) も 1.8%から 0.5%へ減少していた。ボルテゾミムの投与は有害事象のために中止となり、ステロイド大量療法が施行されたが、memory B 細胞が変化しないのにも関わらず、plasmablasts が低下したのはボルテゾミブの影響の可能性が示唆された。

一方、本症例では、3 回皮下注射後から発熱、胸膜炎、クレアチニン上昇を認め（因果関係は否定できない）、本薬剤の投与は中止となった。また、別の症例でも有害事象のために初回投与のみで中止となった。本薬剤の安全性については十分に検討していく必要がある。しかし、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り、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

疾患活動性の高い SLE 患者に対してボルテゾミブが投与された。3 回皮下注射後から発熱、胸膜炎、クレアチニン上昇を認め（因果関係は否定できない）、本薬剤の投与は中止となった。しかし、ステロイド大量療法等にて疾患活動性が制御された治療半年後に、memory B cells は変化がなかったが、CD19<sup>+</sup>CD20<sup>-</sup>CD38<sup>+</sup> plasmablasts は 43%から 7%へと著明に低下した。memory B 細胞が変化しないのにも関わらず、plasmablasts が低下したのはボルテゾミブの影響の可能性が示

唆された。

## F. 研究発表

### 1.論文発表

1. Iwata S, Nakayamada S, Fukuyo S, Kubo S, Yunoue N, Wang S-P, Yoshikawa M, Saito K, Tanaka Y. Activation of Syk in peripheral blood B cells in patients with rheumatoid arthritis: A potential target for abatacept therapy. Arthritis Rheum [Epub ahead of print]
2. Iwata S, Yamaoaka K, Niuro H, Jabbarzadeh-Tabrizi S, Wang S-P, Kondo M, Yoshikawa M, Akashi K, Tanaka Y. Increased Syk phosphorylation leads to overexpression of TRAF6 in peripheral B cells of patients with systemic lupus erythematosus. Lupus (in press)
3. Kondo M, Yamaoaka K, Sakata K, Sonomoto K, Lin L, Nakano K, Tanaka Y. IL-6/STAT3 signaling pathway contributes to chondrogenic differentiation of human mesenchymal stem cells. Arthritis Rheum [Epub ahead of print]
4. Tanaka Y, Hirata S, Kubo S, Fukuyo S, Hanami K, Sawamukai N, Nakano K, Nakayamada S, Yamaoaka 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 [Epub ahead of print]
5. Ishizaki J, Saito K, Nawata M, Mizuno Y, Tokunaga M, Sawamukai N, Tamura M, Hirata S, Yamaoaka K, Hasegawa H, Tanaka Y. Low complements and high titer of anti-Sm antibody as predictors of histopathologically proven silent lupus nephritis without abnormal urinalysis in patients with systemic lupus erythematosus.

- Rheumatology [Epub ahead of print]
6. Tanaka Y, Martin Mola E. IL-6 targeting compared to TNF targeting in rheumatoid arthritis: studies of olokizumab, sarilumab and sirukumab. Ann Rheum Dis (2014) 73, 1395-1397
  7. 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 (2014) 73, 2192-2198
  8. Fukuyo S, Yamaoka K, Sonomoto K, Oshita K, Okada Y, Saito K, Yoshida Y, Kanazawa T, Minami Y, Tanaka Y. IL-6-accelerated calcification by induction of ROR2 in human adipose tissue-derived mesenchymal stem cells is STAT3-dependent. Rheumatology (2014) 53:1282-90
  9. Wang S-P, Iwata S, Nakayamada S, Sakata K, Yamaoka K, Tanaka Y. Tofacitinib, a Jak inhibitor, inhibits human B cell activation in vitro. Ann Rheum Dis (2014) 73, 2213-2215

## 2.学会発表

1. 田中良哉. 全身性自己免疫疾患に於けるリンパ球サブセット研究とテイラーメイド分

子標的治療. 第 58 回日本リウマチ学会総会・学術集会 (シンポジウム) 東京, 平成 26 年 4 月 24-27 日

2. Y. Tanaka, H. Yamanaka, N. Ishiguro, N. Miyasaka, K. Kawana, T. Kubo, A. Kuroki, T. Takeuchi. Initial adalimumab plus methotrexate treatment prevents joint destruction irrespective of treatment duration in Japanese patients with early rheumatoid arthritis: post-hoc analysis of Hopeful 1 and 2 studies. The Annual European Congress of Rheumatology 2014, Paris, France, 平成 26 年 6 月 10 - 14 日
3. Tanaka Y. Current concepts in the management of rheumatoid arthritis. 32<sup>nd</sup> World Congress of Internal Medicine 2014 (教育講演) Seoul, South Korea, 平成 26 年 10 月 24 日～10 月 28 日

## 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研究事業（臨床研究・治験推進研究事業）

### 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

#### Silent lupus nephritis の臨床的特徴の解析

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:** 全身性エリテマトーデス(SLE)の 31-65%が、ループス腎炎(Lupus nephritis, 以下 LN)を発症するが早期診断、治療が重要である。早期には尿異常や腎機能障害を伴わない Silent lupus nephritis (SLN)が存在する。当院で診断した SLN の臨床的特徴を解析、特に非 LN 例との臨床的相違を検証した。SLE 分類基準(1997 年改訂)で診断された SLE 症例のうち、腎生検施行、尿沈渣異常なし、尿蛋白 0.3g/day、24 時間 Ccr 70ml/min/1.73m<sup>2</sup> を満たした症例 37 例を対象とした。光学顕微鏡、蛍光抗体法、電子顕微鏡で腎病理診断(ISN/RPS 分類を使用)し、ループス腎炎ありを Silent lupus nephritis 群、なしを非 LN 群とした。SLN では補体価 CH50 が有意に低値であった。CH50 のカットオフ値 30U/ml で、SLN の存在は感度 74%、特異度 90%であった。年齢/罹病期間、SLE 主要症状や活動性の指標である SLEDAI、抗 ds-DNA 抗体に関して 2 群間に相違はなかったが、SLN では抗 Sm 抗体高値であった。検討した 31 例において、腎生検後 5 年間で尿異常を呈した症例は 6 例ですべて SLN 群であった。主に LN class , , の症例に尿異常が出現した。5 年の経過で両群ともに腎機能低下は認めなかった。以上から、CH50 30U/ml 以下、抗 Sm 抗体高値の症例では Silent lupus nephritis の存在が示唆されるため、腎生検を考慮すべきであると考えられた。

#### A. 研究目的

全身性エリテマトーデス(SLE)の 31-65% が、ループス腎炎 (Lupus nephritis, 以下 LN) を発症、特に ISN/RPS class / の早期診断、治療が重要である。尿異常や腎機能障害を伴わない SLE において、腎生検で LN と

診断される = “ Silent lupus nephritis ” (SLN)が 1976 年以降に報告され、より高確率な LN の存在が指摘されている。LN の診断には腎生検が gold standard であるが、SLN の存在もあり、SLE における腎生検の適応基準は定かでない。

今回、当院で診断した SLN の臨床的特徴を解析、特に非 LN 例との臨床的相違を検証する。また、尿異常のない SLE における SLN の存在予測、治療方針検討のための腎生検の推奨症例を明らかにする。

#### E. 研究方法

当科入院患者で米国リウマチ学会 (ACR) の SLE 分類基準 (1997 年改訂) で診断された SLE 症例のうち、腎生検施行、尿沈渣異常なし、尿蛋白 0.3g/day、24 時間 Ccr 70ml/min/1.73m<sup>2</sup> を満たした症例 37 例を対象とした。

光学顕微鏡、蛍光抗体法、電子顕微鏡で腎病理診断 (ISN/RPS 分類を使用) し、ループス腎炎ありを Silent lupus nephritis 群、なしを非 LN 群に分け、腎生検施行時の ACR の診断基準項目、SLEDAI、BILAG、1 日尿蛋白量、24hCcr、血清 Alb、血清 Cre、血算、CRP、ESR、C3、C4、CH50、IgG、抗 dsDNA 抗体、抗 RNP 抗体、抗 Sm 抗体の項目について比較検討した。

#### (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。

#### F. 研究結果

SLN では補体価 CH50 が有意に低値であった。

CH50 のカットオフ値 30U/ml で、SLN の存在は感度 74%、特異度 90% であった。

年齢/罹病期間、SLE 主要症状や活動性の指標

である SLEDAI、抗 ds-DNA 抗体に関して 2 群間に相違はなかった。一方、SLN 群では抗 Sm 抗体高値であった。検討した 31 例において、腎生検後 5 年間で尿異常を呈した症例は 6 例すべて SLN 群であった。主に LN class , , の症例に尿異常が出現した。5 年の経過で両群ともに腎機能低下は認めなかった。

#### G. 考察

CH50 の一般的基準値である 30U/ml を下回る症例では SLN の存在が疑われる。(SLEDAI、抗 dsDNA 抗体高値は SLN を疑う所見ではない)

SLN は、他の臓器障害も評価し適切にステロイド大量療法や免疫抑制剤での加療を行うことで、少なくとも 5 年間は腎機能低下の出現リスクは低い。しかし、約 20% に尿異常が出現するため、再生検や治療強化を検討する必要がある。

#### E. 結論

CH50 30U/ml 以下の症例、抗 Sm 抗体高値症例では Silent lupus nephritis の

存在が示唆されるため、腎生検を考慮すべきである。今後、上記をもとに更に多くの症例で検討を行い、SLNの治療指針、長期経過での腎予後の解析を進める。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

10. Ishizaki J, Saito K, Nawata M, Mizuno Y, Tokunaga M, Sawamukai N, Tamura M, Hirata S, Yamaoka K, Hasegawa H, Tanaka Y . Low complements and high titre of anti-Sm antibody as predictors of histopathologically proven silent lupus nephritis without abnormal urinalysis in patients with systemic lupus erythematosus. Rheumatology 54(3):405-412, 2015

### 2. 学会発表

1. 辻村静代、齋藤和義、田中良哉  
SLEにおけるP糖蛋白質発現CD69+CD4+cellの治療抵抗性および増殖性腎炎への関与  
第58回日本リウマチ学会  
2014年4月 東京
2. 湯之上直樹、中山田真吾、久保智史、好川真以子、齋藤和義、田中良哉  
濾胞性ヘルパーT細胞の可塑性と全身性エリテマトーデスにおける病因的役割  
第58回日本リウマチ学会  
2014年4月 東京
3. Saito K, Miyagawa I, Yamaoka K, Nakayamada S, Nakano K, Hirata S,

Fukuyo S, Kubo S, Hanami K, Sawamukai N, Tanaka Y

The three-year outcome of Infliximab (IFX), an anti-TNF- $\alpha$  antibody, in patients with refractory intestinal-Behçet's disease (BD)

The 15th Annual European Congress of Rheumatology(EULAR)

2014年6月 Paris, France

4. 辻村静代、齋藤和義、田中良哉  
RA患者CD4+ cellのケモカイン受容体解析とP糖蛋白質(P-gp)発現CXCR5+CD4+cellの病態での役割  
第42回日本臨床免疫学会  
2014年9月 東京
  5. 辻村静代、齋藤和義、田中良哉  
The expression of P-glycoprotein on CD4+CD69+cells and its relevance to proliferative lupus nephritis and treatment-resistance in systemic lupus erythematosus.  
第43回日本免疫学会  
2014年12月 京都
- ## G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)
4. 特許取得  
該当無し
  5. 実用新案登録  
該当無し
  6. 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研究事業（臨床研究・治験推進研究事業）

#### 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

ループス腎炎のポドサイトにおける 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 長崎大学病院第一内科 教授  
研究協力者 (一瀬邦弘 長崎大学病院第一内科 講師)

**研究要旨：**ループス腎炎におけるポドサイトは糸球体基底膜の上に存在し、蛋白尿のバリア機能を有している。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、ポドサイト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 とポドサイトとをインキュベートし、その機能変化を調べた。Microarray による Gene Ontology 解析ではポドサイトのアクチンフィラメント再構成や CD86, CD80 などの免疫細胞の活性化に関与する signal pathway の亢進がループス腎炎 IgG でみられた。ポドサイトにも免疫活性を有し、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、その足突起の構造変化と蛋白尿発現との関

連が示唆されている。最近、生物学的製剤アバタセプト(CTLA-Ig 製剤)が T 細胞のみならず、ポドサイトにも直接的な効果を示すことが報告されている(N Engl J Med. 2013 Dec 19;369(25):2416-23.)。一方で、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、ポドサイトへの影響については明らかにされていない。

#### 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24-48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。さらにSLEのモデルマウスであるMRL/lprマウスの腎組織を用いて、ポドサイトにおけるCD86発現を*in situ* hybridizationにて検討を行った。

#### (倫理面への配慮)

本研究は「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」、「自己免疫疾患におけるT細胞分化シグナル制御機構の解明」および「難治性全身性エリテマトーデスに対するボルテゾミブの有効性・安全性探索試験に対する追加クロスオーバー試験」というテーマで長崎大学病院倫理委員会および長崎大学先端生命科学研究支援センター動物実験施設より承認を得て、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無い。

#### H. 研究結果

蛍光抗体法にて健常人およびループス腎炎患者由来のIgGはneonatal Fc receptor(FcRn)を介してポドサイトの細胞質に局在することが確認された。MicroarrayによるGene Ontology解析ではポドサイトのアクチンフィラメント再構成やCD86, CD80などの免疫細胞の活性化に関するsignal pathwayの

亢進がループス腎炎IgGでみられた。またSLEのモデルマウスであるMRL/lprマウスの腎組織ではコントロールであるMRL/MPJマウスに比して、ポドサイトマーカーであるnephrin mRNA中のCD86 mRNAの発現の増強を認めた。

#### 考察

ループス腎炎由来のIgGはポドサイトにおけるアクチンフィラメントの再構成をもたらす、細胞骨格変化に関与し、病的状態にみられる足突起の癒合などをもたらす可能性がある。また、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CD86分子の発現増強がみられ、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形質細胞だけでなく、多彩な細胞をターゲットとするmultiple pathway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) Ichinose K, Arima K, Ushigusa T, Nishino A, Nakashima Y, Suzuki T, Horai Y, Nakajima H, Kawashiri SY, Iwamoto N, Tamai M, Nakamura H, Origuchi T, Motomura M, **Kawakami A**. Distinguishing the cerebrospinal fluid cytokine profile in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus from other autoimmune neurological diseases. Clin Immunol. 2015 Feb 3;157(2):114-120.

- 2) Nakamura H, Takahashi Y, Yamamoto-Fukuda T, Horai Y, Nakashima Y, Arima K, Nakamura T, Koji T, and **Kawakami A**. Direct infection of primary salivary gland epithelial cells by HTLV-1 that induces the niche of the salivary glands of sjogren's syndrome patients. Arthritis Rheumatol. 2014 Dec 29 [Epub ahead of print].
- 3) 岩本 直樹, **川上 純**. 【自己免疫性血液疾患:診断と治療の進歩】 病態の基礎 自己抗体の産生機序. 日本内科学会雑誌. 2014.103(7):1564-1569.
- 4) 一瀬邦弘, **川上 純**. 最新関節リウマチ学 寛解・治癒を目指した研究と最新治療 関節リウマチの発症要因と発症メカニズム Th17 細胞. 日本臨床. 2014.72(3):53-58.
- 5) 一瀬邦弘, 古賀智裕, **川上 純**. 特集: キナーゼ阻害によるリウマチ性疾患の治療—現在と未来—. 分子リウマチ. 2014.7(4):23-27.

## 2. 学会発表

- 1) Ichinose K, Ushigusa T, Koga T, Tsokos GC, **Kawakami A**. Role of calcium/calmodulin -dependent kinase type IV in podocyte function in lupus nephritis. EULAR 2014. 2014/6/11~6/14.
- 2) 古賀智裕, **川上 純**, Tsokos, G.C.

CaMK 4 阻害による Akt/mTOR 経路および CREM- $\alpha$  を介した TA17 関連自己免疫疾患の制御. 第 58 回日本リウマチ学会総会・学術集会 2014/4/24~4/26.

- 3) 一瀬邦弘, 牛草 健, 古賀智裕, Tsokos, G.C., **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 2 報). 第 58 回日本リウマチ学会総会・学術集会 2014/4/24~4/26.

## G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

### 7. 特許取得

発明の名称: 中枢神経ループス(NPSLE) 診断用バイオマーカー、出願番号: 特願 2013-055543、公開番号: 特開 2014-181967、発明者: 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、出願日: 平成 25 年 3 月 18 日(2013.3.18)、公開日: 平成 26 年 9 月 29 日(2014.9.29)

### 8. 実用新案登録

該当無し

### 9. その他

該当無し