

厚生労働科学研究委託業務 難治性疾患等克服研究事業
(難治性疾患等実用化研究事業(難治性疾患実用化研究事業))
分担研究報告書

シェーグレン症候群の病態進展と IL-33 遺伝子との関連に関する研究

研究分担者 中村 誠司 九州大学大学院歯学研究院 口腔顎顔面病態学講座 (教授)
研究協力者 森山 雅文 九州大学大学院歯学研究院 口腔顎顔面病態学講座 (助教)

研究要旨

シェーグレン症候群 (SS) の唾液腺病変では CD4 陽性ヘルパーT (Th) 細胞の浸潤が主体であることが知られている。従来の研究でわれわれは、SS の病態進展に Th2 細胞が産生するサイトカインが重要であることを見いだしたが、その産生亢進の機序については不明であった。しかし、近年 IL-33 という新規サイトカインが同定され、ST2 (IL-33 受容体) を発現している Th2 に作用し、細胞の活性化と Th2 サイトカイン産生を誘導することが報告されている。そこで本研究では、SS 患者の唾液腺および血清中の IL-33 と ST2 を検索し、SS 患者、特にリンパ球の浸潤が強い症例で IL-33 の発現亢進を認め、さらに血清 IL-33 が高値の症例では悪性リンパ腫等腺外症状を呈していた。

A. 研究目的

シェーグレン症候群 (SS) における唾液腺の初期病変では T 細胞の浸潤、特に CD4 陽性ヘルパーT (Th) 細胞が主体であるが、病態の進展に伴って B 細胞が浸潤し、自己抗体産生を誘導する。従来の SS における解析では、初期の病態では Th1 と Th17 が、eGC 形成を伴う進展した病態では Th2 と濾胞性 Th (Tfh) の浸潤が主体であることが示された。病態局所をより詳細に検討すると、eGC がない部分では Th1 と Th17 の浸潤が、eGC とその周囲では Th2 の浸潤が優位という局在の違いも認められ、SS の病態進展には Th2 細胞が重要な役割を担っていると推察される。しかし、なぜ Th2 細胞が選択的に活性化されるかはいまだ不明である。しかし最近の報告では、喘息やアトピー性皮膚炎などのアレルギー性疾患 (Th2 疾患) において、IL-33 という新規サイトカインが、ST2 (IL-33 受容体) を発現している Th2 に作用し、細胞の活性化と Th2 サイトカイン産生を誘導することが報告されている。近年、IL-33 と ST2 遺伝子領域に喘息患者と相関のある遺伝子多型が発見されたことから、IL-33 はアレルギー性疾患の増悪因子と考えられている。そこで本研究では、SS 患者の唾液腺および血清中の IL-33 と ST2 を検索した。

B. 研究方法

SS 患者 15 例、健常者 15 例を対象とし、口唇腺における IL-33、ST2、Th2 サイトカイン (IL-4、IL-13) の発現と局在については real-time PCR 法および免疫組織化学染色を行い、血清 IL-33 値については

ELISA にて濃度を測定した。また、血清 IL-33 値が高かった症例については、臨床的特徴を検索した。

(倫理面への配慮)

本研究は生体材料を使用するため、主治医が説明文書を使用して患者に説明し、患者及び家族から書面で同意書を得る。解析結果の論文などでの公表に際しては、患者の個人を識別できる情報は公表しない。個人情報保護のため、検体は符号により匿名化し、符号を結びつける対応表および個人情報は実験責任者が厳重に保管する。

C. 研究結果

SS 患者では健常者と比較して、IL-33、ST2、IL4、IL-13 のいずれの分子についても mRNA 発現の亢進を認めた。免疫組織化学染色では、健常者では IL-4、ST2 の発現はほとんど認められず、IL-33 も導管上皮内のみ弱い発現を認めた。一方 SS 患者では、リンパ球の浸潤程度が重度の症例は軽度の症例と比較して、IL-4 と IL-33 は導管上皮とその周囲に強い発現を認め、ST2 も多くの浸潤リンパ球に発現を認めた。また、血清 IL-33 の平均値は有意差を認めなかったものの、SS 患者で高値であった。SS 患者をリンパ球の浸潤程度で軽度と重度に 2 群に分けると、重度の群で IL-33 は有意に高かった。特に血清 IL-33 が高かった SS 患者 4 例は、ともに自己抗体値 (抗 SS-A/B 抗体、ANA、RF、IgG) が著明に高く、さらに 1 例は悪性リンパ腫を合併していた。

D. 考察

本研究の結果より、SS の唾液腺導管上皮から分泌された IL-33 が、ST2 を介して Th2 に作用することで、Th2 サイトカインの産生が誘導され、SS の病態進展に関与していることが示唆された。

E. 結論

IL-33 や ST2 が SS の病態把握や治療標的分子に応用できる可能性が考えられる。さらに今後は、SS 患者および健常者の血液サンプルからダイレクトシーケンス法にて IL-33 と ST2 遺伝子領域の遺伝子多型解析を行う予定である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Hayashida JN, Minami S, Moriyama M, Toyoshima T, Shinozaki S, Tanaka A, Maehara T, Nakamura S. Differences of stimulated and unstimulated salivary flow rates in the patients with dry mouth. J. Oral Maxillofac. Surg Med Pathol 2014, in press.
2. Ohyama K, Moriyama M, Hayashida JN, Tanaka A, Maehara T, Ieda S, Furukawa S, Ohta M, Imabayashi Y, Nakamura S. Saliva as a potential tool for diagnosis of dry mouth including Sjögren's syndrome. Oral Dis 2014, in press.
3. 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 51:81-88, 2014.
4. 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.
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.
6. 森山 雅文、中村 誠司 「臨床放射線 第 59 巻第 8 号 8 月号」後関 武彦 編：ミクリツ病/IgG4 関連疾患とシェーグレン症候群の新しい理解、

1033-1043 頁、金原出版株式会社、2014

2. 学会発表

1. 中村 誠司 「シェーグレン症候群と IgG4 関連疾患の病態形成と T 細胞サブセット」第 23 回 日本シェーグレン症候群学会学術集会 2014. 9. 12. 長崎
2. Masafumi Moriyama, Sachiko Furukawa, Akihiko Tanaka, Takashi Maehara, Jun-Nosuke Hayashida, Keiko Ohyama, Miho Ohta, Seiji Nakamura. "T helper subsets in Sjögren's syndrome and IgG4-related dacryoadenitis and sialoadenitis, so-called Mikulicz's disease." Kyudai Oral Bioscience 2014. 3. 1. 福岡

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究委託業務 難治性疾患等克服研究事業
(難治性疾患等実用化研究事業(難治性疾患実用化研究事業))
分担研究報告書

シェーグレン症候群唾液腺における Toll-like receptors の発現に関する研究

研究分担者 川上 純 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科医療科学専攻展開医療科学講座 (第一内科) 教授
研究協力者 中村英樹 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 (第一内科) 講師
研究協力者 寶來吉朗 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 (第一内科) 大学院生

研究要旨

シェーグレン症候群 (SS) の発症・進展には、多くの遺伝子産物の相互作用が関わっている。その中で私たちは Toll 様受容体 (TLR) に着目し、TLR3 はリガンド刺激を介してアポトーシス実行分子を活性化可能であったが、生体内ではリン酸化 Akt や HO-2/HSP-27 などと共発現することにより唾液腺上皮細胞死は免れている。唾液腺より分泌される EGF は、SS 唾液腺の恒常性を維持するのに重要な液性因子と考えられ、唾液腺細胞死を阻止する製剤としての可能性が示唆される。一方、TLR7-9 のうち、TLR7 は多くの SS 唾液腺浸潤単核球に発現しており、殆どの B 細胞や一部の形質細胞・樹状細胞にも発現が示唆された。これらのシグナルを阻害するような化合物が SS の病因に関連する抗原提示や SS 唾液腺炎の抑制に繋がる可能性がある。

A. 研究目的

シェーグレン症候群 (SS) における唾液腺細胞死に従来の Fas/Fas ligand 系以外に Toll 様受容体 (TLR) 3 が関わっていることを報告し、TLR3 下流シグナルと PI3K-Akt 経路の関係および関連する生存因子発現について検討した。また、多くの TLRs は形質細胞様樹状細胞 (pDCs) やマクロファージに発現し、病原体のセンサーとして作用することが報告されている。この中で TLR7-9 は自然免疫を介した炎症惹起においては重要な受容体であり、SS における TLR7-9 の関与について、これらの発現および機能についても検討した。

B. 研究方法

TLR3 リガンド刺激による下流シグナルおよびリン酸化 Akt の発現を、SS および正常コントロール口唇小唾液腺の免疫組織染色により確認した。SS 培養唾液腺上皮細胞を poly I:C 刺激した時の TLR3 下流分子発現を検討した。また、EGF で増加する唾液腺上皮細胞ライセートにおける生存因子発現は抗体アレイを用いて検討した。また、poly I:C で発現が誘導される分子に対する EGF の効果も蛍光染色にて確認した。次いで、SS (11 例) とコントロール (5 例) の小唾液腺における TLR7-9 の発現を免疫染色にて確認した。TLR7 については他の浸潤細胞フェノタイプとの共染色も行った。

(倫理面への配慮)

口唇唾液腺の本研究への使用にあたっては、長崎大学病院臨床研究倫理委員会の承認を得ており、全例より患者へのインフォームド・コンセントを取得し研究に参画している。

C. 研究結果

TLR3 下流シグナルについて *in vitro* では poly I:C 刺激により RIPK3 を含め、p-FADD や cleaved caspases 発現の増強が観察された。SS およびコントロール小唾液腺組織では EGFR 発現が確認されたが、培養唾液腺上皮細胞の EGF 刺激では HO-2, HSP-27 発現が増強し、これらの分子とリン酸化 Akt との共発現が確認された。Poly I:C による p-FADD および cleaved-caspase 8 発現は、EGF 濃度依存性に抑制された。

TLR7 は全ての SS 唾液腺の殆どの浸潤細胞に強く発現しており、浸潤細胞近傍の導管上皮にも強い発現が見られた。コントロール群でも導管上皮には軽度の TLR7 発現は観察された。連続切片では、浸潤単核球上の TLR7 発現が顕著であった。一方、TLR8/9 は SS 浸潤細胞や導管には有意な発現は見られなかった。TLR7 は CD4+T 細胞よりむしろ CD8+T 細胞と共に発現しており、CD20 上の TLR7 発現が特に強かった。また、一部の形質細胞や樹状細胞マーカーである CD303 との共発現も観察された。

D. 考察

SS 唾液腺の新たなアポトーシス誘導因子としての TLR3 およびその下流分子発現が明らかとなり、*in vitro*の系より EGF 刺激による TLR3 誘導性アポトーシスの制御機構の存在が示唆され、生体内と *in vitro* での細胞死誘導因子発現の差につながっていることが示唆された。

一方、TLR8/9 と比較して TLR7 が *in vivo* で大部分の浸潤単核球および多くの導管上皮に発現していた。TLR7 は pDCs, B 細胞等の発現が主体であると報告されている。SS には CD4+T 細胞が多いため、TLR7 と細胞の共発現を検討すると、T 細胞よりもむしろ CD20 陽性 B 細胞と強く共発現していた。樹状細胞にも発現していることから、抗原提示に関与していることを伺わせる。また、すでに報告されているように、TLR7 と TLR9 はお互いに相反する制御を行っている可能性がある (Fukui R et al. J Exp Med, 206: 1339-50, 2009)。TLR7 リガンド刺激による IRF7-IFN- γ および NF- κ B-IL-6/TNF- α 活性化経路が、TLR9 リガンド投与でどのような影響を受けるか *in vitro* での検討が必要である。

E. 結論

SS 唾液腺における TLR3 シグナル制御機構および TLR7 による唾液腺炎発症への関与が示された。TLR7 の発現パターンや抗原認識、炎症細胞惹起機序を検討することにより、SS の治療に有用な創薬に繋げて行く研究が必要である。

F. 健康危険情報

特記事項無し

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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-I that induces the niche of the salivary glands of Sjögren's syndrome patients. Arthritis Rheumatol, in press
- 2) Takagi Y, Sumi M, Nakamura H, Iwamoto N, Horai Y, **Kawakami A**, Nakamura T.
Ultrasonography as an additional item in the American College of Rheumatology classification of Sjögren's syndrome. Rheumatology (Oxford). 2014 Jun 6. [Epub ahead of print]
- 3) Horai Y, Koga T, Fujikawa K, Takatani A, Nishino A, Nakashima Y, Suzuki T, Kawashiri SY, Iwamoto N, Ichinose K, Tamai M, Nakamura H, Ida H,

Kakugawa T, Sakamoto N, Ishimatsu Y, Mukae H, Hamaguchi Y, Fujimoto M, Kuwana M, Origuchi T, Kohno S, **Kawakami A**. Serum interferon- α is a useful biomarker in patients with anti-melanoma differentiation-associated gene 5 (MDA5) antibody-positive dermatomyositis. Mod Rheumatol. 2014 Apr 9. [Epub ahead of print]

- 4) Nakashima Y, Nakamura H, Horai Y, Hayashi T, Takagi Y, Nakamura T, **Kawakami A**. Comorbid case of IgG4-related disease and primary Sjögren's syndrome. Mod Rheumatol. 2014 Mar 4. [Epub ahead of print]

2. 学会発表

- 1) 寶來吉朗, 中村英樹, 中島好一, 林 徳眞吉, **川上 純**: シェーグレン症候群唾液腺における TLR3 誘導性アポトーシスにおける下流分子及び生存因子の関与について 日本シェーグレン症候群学会 2014年09月
- 2) 中村英樹, 高橋良子, 寶來吉朗, 中島好一, 中村龍文, **川上 純**. シェーグレン症候群は発症における HTLV-I の関与. 2013/11/27-29. 第41回日本臨床免疫学会総会.
- 3) 向野晃弘, 中根俊成, 樋口 理, 中村英樹, **川上 純**, 松尾秀徳: シェーグレン症候群に潜む抗 ganglionic アセチルコリン受容体抗体 日本シェーグレン症候群学会 2014年09月 (発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)
- 4) Horai Y, Nakamura H, Takahashi Y, **Kawakami A**. Analysis of downstream molecular pathways of Toll-like receptor 3-induced apoptosis in the pathogenesis of Sjögren's Syndrome. 2013/10/9-10/12. 12thInternational Symposium on Sjögren's Syndrome.
- 5) Nakamura H, Nakamura T, **Kawakami A**. HTLV-1 infection and Sjögren's Syndrome. 2013/10/9-10/12. 12thInternational Symposium on Sjögren's Syndrome.

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得

無し

2. 実用新案登録

無し

3. その他

無し

厚生労働科学研究委託業務 難治性疾患等克服研究事業
(難治性疾患等実用化研究事業(難治性疾患実用化研究事業))
分担研究報告書

シェーグレン症候群患者における microRNA の発現の検討に関する研究

研究分担者 佐野 統 兵庫医科大学 リウマチ膠原病内科 (職名) 主任教授
研究協力者 角田慎一郎 兵庫医科大学 リウマチ膠原病内科 (職名) 講師
研究協力者 松井 聖 兵庫医科大学 リウマチ膠原病内科 (職名) 臨床教授

研究要旨

microRNA(miRNA)は血清、涙液や唾液などの体液中にも存在し、細胞間を移動し遺伝子、蛋白発現を調節する役割を果たしている。シェーグレン症候群(SS)の血清学的マーカーには従来の抗SS-A抗体、抗SS-B抗体に加えて限局型強皮症のマーカーとして知られている抗セントロメア抗体陽性のSSが存在し、両者は臨床的に異なる病態を呈しており、新たな診断マーカー、病態解明の糸口としてmiRNAを用いた解析検討を行う。SSの合併症としては生命予後にも関わる悪性リンパ腫は、重要な課題であり、できるだけ早期診断につながるmiRNAマーカーの検索を行う。

A. 研究目的

microRNA(miRNA)は20-24塩基対からなる蛋白をコードしないnon-coding RNAで、種々のmRNAの3'非翻訳領域の相補的配列に結合し蛋白翻訳を制御することにより正常細胞の分化、増殖、アポトーシスに関与している。好中球や樹状細胞などに作用し自然免疫に関与するだけでなくT細胞やB細胞の分化、抗原提示、免疫グロブリンのクラススイッチなど獲得免疫にも関与している。miRNAは細胞内だけでなく血清、涙液や唾液などの体液中にもエクソームと呼ばれる微小な小胞に守られた形で存在し、細胞間を移動して小胞が細胞内に取り込まれるとその細胞で遺伝子、蛋白発現を調節する役割を果たしている。自己免疫疾患におけるmiRNA研究は、診断マーカーとしての利用、発症機序の解明のためのツール、新規治療薬としての応用(創薬)の点からも極めて重要な研究課題である。これまで当科の橋本らが、抗セントロメア抗体(ACA)陽性患者では、シェーグレン症候群(SS)の症状が主となる患者と強皮症(SSc)の症状が主となる患者が存在し、両者を食道造影による食道径の経年的な変化や2013年のACR/EULAR新分類基準を用いてより適切に区別できることを報告した。また、顎下腺超音波による画像的評価によりACA陽性のSSは、抗SS-A抗体陽性や抗SS-B抗体陽性のSSと異なり、顎下腺の委縮や顔面動脈腺枝の血流低下などを認め、組織学的に線維化が強い事を反映

していることも報告した。我々は、ACA陽性のSSという一群が存在し、抗SS-A抗体陽性、抗SS-B抗体陽性SSとは発症機序、臨床病態が異なるものと考えている。

また、SS患者の約5%に悪性リンパ腫の合併が報告されているが、悪性リンパ腫を早期に発見できるマーカーはこれまで報告されていない。悪性リンパ腫は、SSの合併症としては生命予後に関わる合併症であり、できるだけ早期診断につながるようなマーカーの検索は重要な課題である。

今回、我々は、以下の課題について血清、末梢血単核細胞、涙液、唾液、口唇唾液腺生検組織を用いてmiRNAからの解析を行う。

1. ACA陽性SSとACA陰性SS(抗SS-A抗体陽性、抗SS-B抗体陽性)の発症の違い
2. SS患者において悪性リンパ腫を早期予測の可能な診断マーカーの検索

B. 研究方法

1. 対象
 - a) ACA陽性SS患者
 - b) ACA陰性SS患者(抗SS-A抗体陽性または抗SS-B抗体陽性患者)
 - c) 悪性リンパ腫合併SS患者
 - d) 健常者
2. 血清、体液中のmiRNA発現の網羅的解析
患者と健常者(年齢、性別をマッチさせた)より血清、涙液、唾液からのmiRNAをTORAYの

miRNA oligo chip を用いて約 2000 種類の miRNA 発現について網羅的解析を行う。

3. ホルマリン固定パラフィン包埋組織からの miRNA の網羅的解析

a) 小唾液腺組織のホルマリン固定パラフィン包埋サンプルより 10 μ m 厚のスライス 10 枚を用いて total miRNA を抽出し miRNA の発現について網羅的解析を行う。real-time PCR miRNA を行い、血清、PBMC、唾液、涙液、Greenspan 分類の Grade との比較、サクソテスト、唾液腺シンチグラフィとの相関について解析検討を行う。

b) 悪性リンパ腫合併 SS 患者のリンパ節のホルマリン固定パラフィン包埋サンプルより 10 μ m 厚のスライス 5-10 枚より total miRNA を抽出し miRNA の発現について網羅的解析を行う。real-time PCR miRNA を行い、血清、PBMC、唾液、涙液中の miRNA の発現について共通したものがないか解析検討を行う。

(倫理面への配慮)

本研究を進めるにあたって、兵庫医科大学ヒトゲノム・遺伝子解析研究計画書を提出し倫理委員会にて審議中である。承認後、各協力施設での倫理委員会にて審議し、本研究が承認された後、対象患者に対しインフォームドコンセントを行う。書面による同意を得る。

また、miRNA の解析には、抽出した RNA の量と質が重要な要素であり、限られた生検組織からの小さな検体からの抽出は、技量を要するため、検査会社への外注依頼で RNA 抽出を行う。この際、提供する検体には匿名化した ID をつけ、第三者からは患者が特定できないようにする。

C. 研究結果

当科ですで行っている他の疾患における血清中の miRNA の発現についての検討では、健常人との比較において、年齢による影響を大きく受けることがわかっており、患者年齢と健常人の年齢をある程度、合わせる必要がある。健常者の検体がそろわない場合は、ACA 陽性 SS と ACA 陰性 SS で直接比較することで年齢による影響を取り除く。

また、悪性リンパ腫を合併した SS の発症頻度は少なく、単独施設での miRNA の解析検討が困難であり、当科だけでは症例を十分に収集できない。そのため、現在、協力施設からの患者情報を収集中であり、多施設からの協力をお願い

している。

G. 研究発表

1. 論文発表

平成 26 年度において論文発表なし。

2. 学会発表

平成 26 年度において学会発表なし。

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得

平成 26 年度において予定はなし。

厚生労働科学研究委託業務 難治性疾患等克服研究事業
(難治性疾患等実用化研究事業(難治性疾患実用化研究事業))
分担研究報告書

膠原病患者末梢血有核細胞におけるエピジェネティック異常に関する研究

研究分担者 三村俊英 埼玉医科大学医学部リウマチ膠原病科 教授
研究協力者 相崎良美 埼玉医科大学医学部リウマチ膠原病科 助手

研究要旨

リウマチ膠原病疾患の病因・病態におけるエピゲノム変化の関与をヒストン修飾に絞って検討した。末梢血有核細胞におけるヒストン修飾を細胞表面マーカーとともにフロー・サイトメトリー法を用いて白血球亜集団におけるエピジェネティックな変化を解析した。その結果、ヒストン修飾の変化をフロー・サイトメトリー法にて解析することが可能であることが確認された。特に、ベーチェット病においては、 $\gamma\delta$ 陽性T細胞においてH3K4me3の平均蛍光強度(MFI)値が有意に上昇し、好中球と $\gamma\delta$ 陽性T細胞の両者においてH3K4me3/H3K27me3のMFI比が有意に上昇していた。また、活動期(眼病変、粘膜病変、皮膚病変などのベーチェット病特有な症状のいずれかが認められる)のベーチェット病患者では非活動期のベーチェット病患者と比較して、 $\gamma\delta$ 陽性T細胞においてH3K4me3のMFI値とH3K4me3/H3K27me3のMFI比がともに有意に上昇していた。以上の事から、膠原病領域においては未だ報告の無い、フロー・サイトメトリー法による末梢血ヒストン修飾の変化は病態に関与することが示唆され、今後さらに症例を増やして検討を行って行く。

A. 研究目的

twin studyに代表される様にリウマチ性疾患における遺伝の関与は高いものの、遺伝で全てを説明出来る訳ではない。それ以外の要素として有望視されているものの一つがエピジェネティクスである。エピジェネティックな遺伝子発現制御機構には、DNAメチル化、micro RNAなどnon-coding RNA、ヒストン修飾の存在が知られている。現時点ではこれらの解析には多大な労力を要するため、一般的な検査にはなり得ないが、疾患や病態に共通する異常を解析するためには検査の簡易化も重要である。そのため、本研究においてはヒストン修飾変化を末梢血有核細胞において検出する新規検査法を開発し、その病態の解明と治療法の開発に資することを目的とする。

B. 研究方法

当科通院中または入院中の成人ステイル病およびベーチェット病をはじめとした膠原病患者に口頭及び文書による同意取得後、末梢静脈から採血を行う。対象膠原病患者および健常者から採取した末梢血有核細胞のヒストン修飾と細胞表面マーカーをフロー・サイトメトリー法にて解析し、白血球亜集団におけるエピジェネティックな変化を検討する。そして、その変化と病態の関係を解析する。具体的には、末梢血有核細胞は、細胞表面マーカーを用いて、

好中球、CD4陽性T細胞、CD8陽性T細胞、 $\gamma\delta$ 陽性T細胞、B細胞などに分類し、ヒストン修飾の変化は、ヒストン3(H3)のトリメチル化リシン4(H3K4me3)およびトリメチル化リシン27(H3K27me3)に対する特異的抗体を用いた核内染色によりフロー・サイトメトリーにて検出する。
(倫理面への配慮)

本研究は、埼玉医科大学倫理委員会にて承認されたものであり、患者及び健常人は口頭及び文書による同意取得をなされた後に研究に参加した。検体は連結可能匿名化され、個人情報管理者によって情報は管理されている。

C. 研究結果

膠原病患者の検討において、今年度はベーチェット病患者を中心に解析を進めている。末梢血白血球亜集団毎のヒストンメチル化(H3K4me3、H3K27me3)をフロー・サイトメトリー法にて検出したところ、健常者に比してベーチェット病患者においては、 $\gamma\delta$ 陽性T細胞においてH3K4me3の平均蛍光強度(MFI)値が有意に上昇し、好中球と $\gamma\delta$ 陽性T細胞の両者においてH3K4me3/H3K27me3のMFI比が有意に上昇していた(図1)。また、活動期(眼病変、粘膜病変、皮膚病変などのベーチェット病特有な症状のいずれかが認められる)のベーチェット病患者では非活動期のベーチェット病患者と比較して、 $\gamma\delta$ 陽性T細胞においてH3K4me3のMFI値とH3K4me3/H3K27me3の

MFI 比がともに有意に上昇していた (図 2)。

D. 考察

今年度の研究により、膠原病患者の末梢白血球亜集団におけるヒストン修飾の変化の検出が可能であることを証明出来た。健常者と比較してベーチェット病患者において、末梢白血球亜集団毎のヒストン修飾に一定の変化が見られ、この変化が病態と関連する可能性が高いと考えられる結果が得られたことは大変興味深いことである。病態によってヒストン修飾の変化が見られる細胞亜集団が異なる可能性があり、本研究は各細胞集団における機能の変化を明らかにすることが可能であると予想される。刻限病領域においてはこのような試みは成されておらず、今後全身性エリテマトーデス、成人スティル病など他の膠原病においても解析を進めていくことで、この新規方法による病態の解析を行う事が出来るとともに、新規治療法への新たなアプローチが可能になる。

E. 結論

末梢白血球における、細胞亜集団のヒストン修飾変化をフロー・サイトメトリーにて検出する事が可能となった。この変化が、診断や活動性と関係している事から、病態や免疫系機能の変化を示す可能性が高く、膠原病研究の新分野になり得ると予想される。

F. 健康危険情報

該当せず。

G. 研究発表

1. 論文発表

- Asanuma YF, Mimura T, Tsuboi H, Noma H, Miyoshi F, Yamamoto K, Sumida T. Nationwide epidemiological survey of 169 patients with adult Still's disease in Japan. *Mod Rheumatol*. 2014 Nov 10:1-8. [Epub ahead of print].
- Wada TT, Araki Y, Sato K, Aizaki Y, Yokota K, Kim YT, Oda H, Kurokawa R, Mimura T. Aberrant histone acetylation contributes to elevated interleukin-6 production in rheumatoid arthritis synovial fibroblasts. *Biochem Biophys Res Commun*. 2014 21; 444(4):682-6.
- 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 α and interleukin-6 induces mouse osteoclast-like cells with bone resorption activity both in vitro and in vivo. *Arthritis Rheumatol*. 2014 ; 66(1):121-9.
- Ota M, Yanagisawa M, Tachibana H, Yokota K, Araki Y, Sato K, Mimura T. A significant induction of

neutrophilic chemoattractants but not RANKL in synoviocytes stimulated with interleukin 17. *J Bone Miner Metab*. 2014 Feb 21.[Epub ahead of print]

2. 学会発表

- 荒木靖人, 三村俊英: 関節リウマチ滑膜線維芽細胞におけるヒストンメチル化の異常. 第 42 回日本臨床免疫学会総会. 日本臨床免疫学会誌 37 巻 4 号 Page364 (2014. 08)
- Kazuhiro Yokota, Kojiro Sato, Yoshimi Aizaki, Yuji Akiyama and Toshihide Mimura : "Human CD14+ Monocytes Stimulated with a Combination of TNF α and IL-6 Differentiate into Osteoclast-like Cells with Bone-Resorption Activity" 2014 ACR/RHP Annual Meeting, Arthritis & Rheumatol.2014

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得

出願番号：特願 2014-200824

2. 実用新案登録

該当せず

3. その他

該当せず

図 1

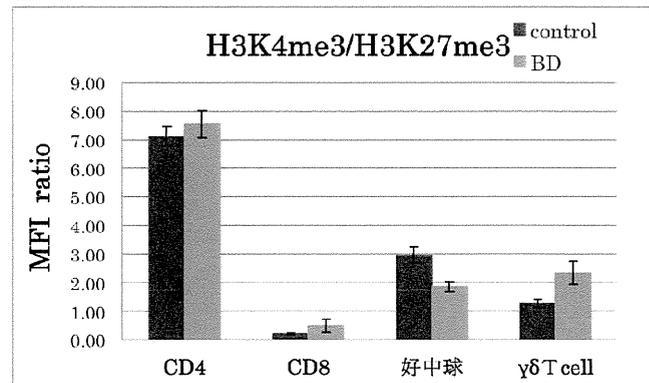
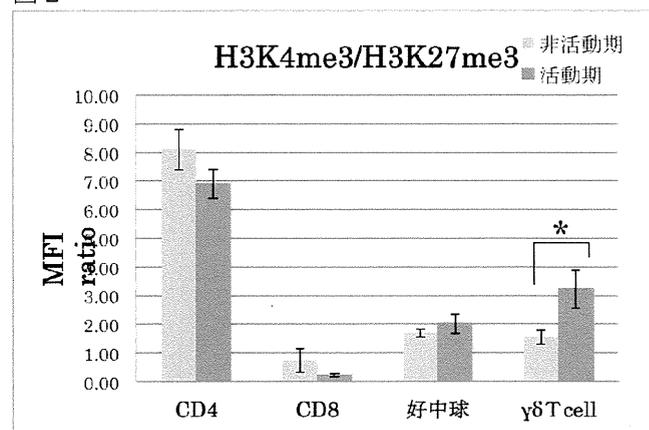


図 2



IV 学会等発表実績

委託業務題目「自己免疫疾患のイノベーション研究」

機関名 筑波大学 医学医療系

1. 学会等における口頭・ポスター発表

発表した成果（発表題目、口頭・ポスター発表の別）	発表者氏名	発表した場所（学会等名）	発表した時期	国内・外の別
Phenotype conversion from rheumatoid arthritis to systemic lupus erythematosus by introduction of Yaa mutation into FcγRIIB-deficient C57BL/6 mice. (口頭)	Kawano S, Lin Q, Amano H, Kaneko T, Nishikawa K, Tsurui H, Tada N, Nishimura H, Takai T, Shirai T, Hirose S, Takasaki Y.	第58回 日本リウマチ学会 総会・学術集会	2014. 4. 24-26	国内
IL-6 signal blockade ameliorates spontaneous occurring rheumatoid arthritis in an FcγRIIB-deficient mouse model through loss of the receptor activator of NF-κB ligand/osteoprotegerin balance. (ポスター)	Ohtsuji M, Lin Q, Nishikawa K, Okazaki H, Nishimura H, Nishimoto N, Hirose S.	第58回 日本リウマチ学会 総会・学術集会	2014. 4. 24-26	国内
B cell specific deficiency of FcγRIIB is required for autoantibody production, but not enough for early onset of lupus nephritis in B6.Yaa mice. (ポスター)	Lin Q, Nishikawa K, Ohtsuji M, Nishimura H, Amano H, Hirose S.	第59回 日本リウマチ学会 総会・学術集会	2014. 4. 24-27	国内
SLEにおける自然免疫 (口頭)	天野浩文	第58回 日本リウマチ学会 総会・学術集会	2014. 4. 24-26	国内
IRF2多型の全身性エリテマトーデス疾患感受性への寄与 (口頭)	川崎綾, 古川宏, 近藤裕也, 伊藤聡, 松本功, 草生真規雄, 天野浩文, 須田昭子, 長岡章平, 瀬戸口圭吾, 永井立夫, 廣畑俊成, 島田浩太, 杉井章二, 岡本亨, 千葉実行, 末松栄一, 岡本明子, 河野肇, 高崎芳成, 橋本博史, 住田孝之, 當間重人, 土屋尚之.	第58回 日本リウマチ学会 総会・学術集会	2014. 4. 24-26	国内
TRIM21 (Ro52) 遺伝子多型と全身性エリテマトーデスの関連 (ポスター)	日高操希, 川崎綾, 近藤裕也, 古川宏, 伊藤聡, 松本功, 草生真規雄, 天野浩文, 須田昭子, 長岡章平, 瀬戸口京吾, 永井立夫, 廣畑俊成, 高崎芳成, 橋本博史, 當間重人, 住田孝之, 土屋尚之.	第58回 日本リウマチ学会 総会・学術集会	2014. 4. 24-26	国内
免疫グロブリン様受容体LILRA3の構造的機能的欠失多型と全身性エリテマトーデスの関連研究 (ポスター)	八谷有紀, 川崎綾, 古川宏, 近藤裕也, 伊藤聡, 松本功, 草生真規雄, 天野浩文, 須田昭子, 長岡章平, 瀬戸口京吾, 岡本亨, 千葉実行, 末松栄一, 岡本明子, 河野肇, 高崎芳成, 橋本博史, 住田孝之, 當間重人, 土屋尚之.	第58回 日本リウマチ学会 総会・学術集会	2014. 4. 24-26	国内
筋炎における難治性間質性肺炎の治療 (口頭)	細野祐司, 中嶋蘭, 三森経世	第58回 日本リウマチ学会 総会・学術集会	2014. 4. 25	国内
DNAマイクロアレイを用いた血液脳関門, 血液神経関門構成内皮細胞の比較 (口頭)	安部真彰, 佐野泰照, 西原秀昭, 大石真莉子, 清水文崇, 前田敏彦, 神田 隆	第55回日本神経学会 学術大会	2014. 5. 21-24	国内
Change of anti-MDA5 antibody titer is the useful marker for predicting of resistance to therapy in dermatomyositis with interstitial pneumonia.	Hosono Y, Nakashima R, Mimori T, et al.	12th International Workshop on Autoimmunity and Autoantibodies	2014. 8. 28-30	国外
血液脳関門, 血液神経関門構成内皮細胞の遺伝子発現の比較 (口頭)	安部真彰, 佐野泰照, 西原秀昭, 大石真莉子, 佐野宏徳, 清水文崇, 前田敏彦, 神田 隆	第25回日本末梢神経学会学術集会	2014. 8. 29-30	国内
Fingolimod prevent blood-brain barrier disruption. (口頭)	Nishihara H, Shimizu F, Sano Y, Abe M, Maeda T, Oishi M, Sano H, Kanda T.	第37回日本神経科学大会	2014. 9. 11	国内
シェーグレン症候群とIgG4関連疾患の病態形成とT細胞サブセット (口頭)	中村 誠司	第23回日本シェーグレン症候群学会	2014. 9. 12	国内
シェーグレン症候群唾液腺におけるTLR3誘導性アポトーシスにおける下流分子及び生存因子の関与について (口頭)	寶來吉朗, 中村英樹, 中島好一, 林 徳真吉, 川上 純	第23回日本シェーグレン症候群学会	2014. 9. 12-13	国内
シェーグレン症候群に潜む抗 ganglionicアセチルコリン受容体抗体 (口頭)	向野晃弘, 中根俊成, 樋口 理, 中村英樹, 川上 純, 松尾秀徳	第23回日本シェーグレン症候群学会	2014. 9. 12-13	国内
DNAマイクロアレイによるシェーグレン症候群唾液腺における遺伝子解析 (口頭)	高橋広行, 坪井洋人, 中井雄治, 飯塚麻菜, 浅島弘充, 萩谷千裕, 廣田智哉, 都築清歌, 近藤裕也, 田中昭彦, 森山雅文, 松本功, 吉原俊雄, 中村誠司, 阿部啓子, 住田孝之.	第23回日本シェーグレン症候群学会	2014. 9. 13	国内
Difference between the blood-brain barrier and blood-nerve barrier: Analyses using new human in vitro blood-brain and blood-nerve barrier models. (ポスター)	Abe M, Sano Y, Nishihara H, Oishi M, Sano H, Shimizu F, Maeda T, Kanda T.	第37回日本神経科学大会	2014. 9. 11-13	国内
Role ATP-binding cassette transporters in efflux of amyloid-β at the human blood-brain barrier. (ポスター)	Sano Y, Saito K, Abe M, Nishihara H, Kanda T.	第37回日本神経科学大会	2014. 9. 11-13	国内
Endomysial capillaries in myopathy associated with anti-signal recognition particle antibody show distinct features from those of dermatomyositis. (ポスター)	Omoto M, Kanda T.	XVIII International Congress of Neuropathology.	2014. 9. 14-18	国外
関節リウマチ滑膜線維芽細胞におけるヒストンメチル化の異常 (口頭)	荒木靖人, 三村俊英	第42回日本臨床免疫学会 総会	2014. 9. 25-27	国内
Decreased Levels of SRSF1 (Serin/Arginine-Rich Splicing Factor) Induced Lower Levels of RasGRP1 in T Cells from Patients with Systemic Lupus Erythematosus. (ポスター)	Kurita T, Yasuda S, Moulton V. R., Shimizu Y, Kono M, Koide H, Oku K, Bohgaki T, Amengual O, Horita T, Tsokos G. C., Atsumi T.	The 78th Annual Meeting of American College of Rheumatology	2014. 11. 14-19	国外
Upregulation of Mx1 (Myxovirus Resistance Protein 1) in patients with Neuropsychiatric Systemic Lupus Erythematosus. (ポスター)	Shimizu Y, Yasuda S, Kurita T, Shimamura S, Nakagawa I, Noguchi A, Shida H, Watanabe T, Kono M, Oku K, Bohgaki T, Amengual O, Horita T, Atsumi T.	The 78th Annual Meeting of American College of Rheumatology	2014. 11. 14-19	国外
Human CD14+ Monocytes Stimulated with a Combination of TNFα and IL-6 Differentiate into Osteoclast-like Cells with Bone-Resorption Activity. (ポスター)	Yokota K, Sato K, Aizaki Y, Akiyama Y, Mimura T.	The 78th Annual Meeting of American College of Rheumatology	2014. 11. 14-19	国外
The early use of cyclosporine is beneficial for long-term prognosis in patients of polymyositis/dermatomyositis-associated interstitial lung disease with anti-synthetase antibodies. (ポスター)	Hosono Y, Nakashima R, Mimori T, et al.	The 78th Annual Meeting of American College of Rheumatology	2014. 11. 17	国外
he effect of Neuromyelitis optica autoantibody at the Blood-Brain Barrier. (口頭)	Takeshita Y, Obermeier B, Cotleur A, Shimizu F, Sano Y, Kanda T, Thomas K, Lennon V, Richard M, Ransohoff R.	Neuroscience 2014	2014. 11. 15-19	国外
Atherosclerotic lesion development in CD1d/MR1/apolipoprotein E-deficient mice. (口頭)	IWABUSHI K, SHIMANO K, SATOH M, GILFILLAN S, MIYAKE S, VAN KAER L, YAMAMURA T.	第43回 日本免疫学会 総会・学術集会	2014. 12. 10	国内
Involvement of MAIT cells in human autoimmune diseases. (口頭)	CHIBA A, TAMURA N, TAKASAKI Y, MIYAKE S.	第43回 日本免疫学会 総会・学術集会	2014. 12. 10	国内

Commensal bacteria regulate thymic Aire expression. (口頭)	NAKAJIMA A, NEGISHI N, TSURUI H, NANNO M, YAGITA H, OKUMURA K, MIYAKE S, HABU S.	第43回 日本免疫学会 総会・学術集会	2014.12.10	国内
Regulation of organ specific autoimmunity by gut resident T cells. (口頭)	KADOWAKI A, MIYAKE S, CHIBA A, SAGA R, AMAMURA T.	第43回 日本免疫学会 総会・学術集会	2014.12.10	国内
Inverse vaccination for autoimmune diseases by sensitization of superior dominant peptide through efficient induction of functionally stable regulatory T cells possessing high antigen-specificity. (口頭)	LIN Y, MIYAKE S, YAMAMURA T.	第43回 日本免疫学会 総会・学術集会	2014.12.10	国内
TNF α and IL-6 but not IL-17 are critical in the pathogenesis of rheumatoid arthritis spontaneously occurring in a unique Fc γ RIIB-deficient mouse model. (ポスター)	Ohtsuji M, Okazaki H, Lin Q, Nishikawa K, Nishimura H, Amano H, Nishimoto N, Toshikazu S, Hirose S.	第43回 日本免疫学会 総会・学術集会	2014.12.10-12	国内
Association of interferon regulatory factor 2 with systemic lupus erythematosus. (ポスター)	Kawasaki A, Furukawa H, Kondo Y, Ito S, Amano H, Hirohata S, Okamoto A, Kono H, Tokunaga K, Takasaki Y, Hashimoto H, Sumida T, Tsuchiya N.	第43回 日本免疫学会 総会・学術集会	2014.12.10-12	国内
Genetic dissection of Fc γ RIIB deficiency and autoimmune-type SLAM haplotype reveals the important role of Fc γ RIIB in Yaa-related lupus nephritis. (口頭)	Nishikawa K, Lin Q, Tsurui H, Amano H, Nishimura H, Shirai T, Takai T, Hirose S.	第43回 日本免疫学会 総会・学術集会	2014.12.10-12	国内
A crucial role of L-selectin in C protein-induced experimental polymyositis of mice. (口頭)	Oishi K, Hamaguchi Y, Matsushita T, Takehara K, Kohsaka H, Fujimoto M.	日本研究皮膚科学会 第39回年次学術大会	2014.12.12-14	国内

2. 学会誌・雑誌等における論文掲載

掲載した論文(発表題目)	発表者氏名	発表した場所 (学会誌・雑誌等名)	発表した時期	国内・外の別
A case of relapsing neurosarcoidosis with brain nodules and hydrocephalus successfully treated by corticosteroid and methotrexate.	Kurata I, Tsuboi H, Takahashi H, Yagishita M, Abe S, Ebe H, Takahashi H, Asashima H, Hirota T, Hagiwara S, Umeda N, Kondo Y, Ogishima H, Suzuki T, Matsumoto I, Sumida T.	Rheumatology (Oxford)	2015	国外
FDG-PET/CT can reveal subclinical prostatitis in a patient with IgG4-related disease.	Takahashi H, Tsuboi H, Ogishima H, Yokosawa M, Takahashi H, Yagishita M, Abe S, Hagiwara S, Asashima H, Umeda N, Kondo Y, Suzuki T, Matsumoto I, Sumida T.	Rheumatology (Oxford)	2015	国外
Defining disease activity rates and meaningful differences in primary Sjögren's Syndrome with EULAR primary Sjögren's Syndrome disease activity (ESSDAI) and patient reported indexes (ESSPRI).	Seror R, Bootsma H, Saraux A, Bowman S J, Theander E, Brun J G, Baron G, Leguern V, Devauchelle-Pensec V, Ramos-Casals M, Valim V, Dorner T, Tzioufas A, Gottenberg J-E, Laque R S, Mandl T, Hachulla E, Sivils K L, Ng W-F, Fauchais A-L, Bombardieri S, Valesini G, Bartoloni E, Goeb V, Praprotnik S, Sumida T, Nishiyama S, Caporali R, Kruize A A, Vollenweider C, Ravaud P, Meiners P, Brito-Zeron P, Vitali C, Mariette X.	Ann Rheum Dis	2015	国外
Successful treatment with infliximab for refractory uveitis in a patient with Behcet's disease on hemodialysis and a review of literature for infliximab use on hemodialysis.	Kurata I, Tsuboi H, Takahashi H, Inoue S, Ebe H, Hagiwara S, Umeda N, Kondo Y, Ogishima H, Suzuki T, Matsumoto I, Hoshi S, Oshika T, Sumida T.	Intern Med	2015	国外
A crucial role of ROR γ t in the development of spontaneous sialadenitis-like Sjögren's syndrome.	Iizuka M, Tsuboi H, Matsuo N, Asashima H, Hirota T, Kondo Y, Iwakura Y, Takahashi S, Matsumoto I, Sumida T.	J Immunol	2015	国外
Polarized M2 macrophages contribute to fibrosis in IgG4-related dacryoadenitis and sialoadenitis, so-called Mikulicz's disease.	Moriyama M, Furukawa S, Tanaka A, Maehara T, Tsuboi H, Iizuka M, Hayashida J, Ohta M, Saeki T, Notohara K, Sumida T, Nakamura S.	Clin Immunol	2015	国外
Usefulness of MR imaging of the parotid glands in patients with secondary Sjögren's syndrome associated with rheumatoid arthritis.	Yokosawa M, Tsuboi H, Nasu K, Hagiya C, Hagiwara S, Hirota T, Ebe H, Takahashi H, Asashima H, Kondo Y, Ogishima H, Suzuki T, Minami M, Bukawa H, Matsumoto I, Sumida T.	Mod Rheumatol	2015	国外
T-bet regulates the differentiation of Foxp3+ regulatory T cells in the deficiency of programmed cell death-1 signaling.	Tahara M, Kondo Y, Yokosawa M, Tsuboi H, Satoru T, Sibayama S, Matsumoto I, Sumida T.	Clin Exp Immunol	2015	国外
Identification of Secreted Phosphoprotein 1 Gene as a new Rheumatoid Arthritis Susceptibility Gene.	Gazal S, Saere K, Allanore Y, Teruel M, Goodall AH, Tohma S, Alfredsson L, Okada Y, Xie G, Constantin A, Balsa A, Kawasaki A, Nicaise P, Amos C, Rodriguez-Rodriguez L, Chiocchia G, Boileau C, Zhang J, Vittecoq O, Barneteche T, Gonzalez-Gay MA, Furukawa H, Cantagrel A, Le Loet X, Sumida T, Hurtado-Nedelec M, Richez C, Chollet-Martin S, Schaefferbeke T, Combe B, Khoryati L, Coustet B, El-Benna J, Siminoviitch K, Plenge R, Padyukov L, Martin J, Tsuchiya N, Dieud P.	Ann Rheum Dis	2015	国外
Predictors of the response to treatment in acute lupus 1 hemophagocytic syndrome.	Takahashi H, Tsuboi H, Kurata I, Takahashi H, Inoue S, Ebe H, Yokosawa M, Hagiwara S, Hirota T, Asashima H, Kaneko S, Kawaguchi H, Kurashima Y, Miki H, Umeda N, Kondo Y, Ogishima H, Suzuki T, Matsumoto I, Sumida T.	Lupus	2014	国外
Nationwide epidemiological survey of 169 patients with adult Still's disease in Japan.	Asanuma YF, Mimura T, Tsuboi H, Noma H, Miyoshi F, Yamamoto K, Sumida T.	Mod Rheumatol	2014	国外
Efficacy and safety of abatacept for patients with Sjögren's syndrome associated with rheumatoid arthritis: Rheumatoid Arthritis with Orencia Trial toward Sjögren's syndrome Endocrinopathy (ROSE) trial-an open-label, one-year, prospective study-Interim analysis of 32 patients for 24 weeks.	Tsuboi H, Matsumoto I, Hagiwara S, Hirota T, Takahashi H, Ebe H, Yokosawa M, Hagiya C, Asashima H, Takai C, Miki H, Umeda N, Kondo Y, Ogishima H, Suzuki T, Hirata S, Saito K, Tanaka Y, Horai Y, Nakamura H, Kawakami A, Sumida T.	Mod Rheumatol	2014	国外
Subclinical inflammation with tocilizumab treatment of rheumatoid arthritis: MRI evaluation for two years.	Suzuki T, Hirota T, Ogishima H, Umeda N, Kondo Y, Yokosawa M, Miki H, Hagiwara S, Tsuboi H, Matsumoto I, Sumida T.	Int J Rheum Dis	2014	国外
Validation of EULAR primary Sjögren's Syndrome disease activity and patient indexes.	Seror R, Theander E, Brun JG, Ramos-Casals M, Valim V, Dorner T, Bootsma H, Tzioufas A, Solans Laque R, Mandl T, Gottenberg JE, Hachulla E, Moser K, Ng WF, Fauchais AL, Bombardieri S, Valesini G, Gerli R, Bartoloni E, Saraux A, Praprotnik S, Tomsic M, Sumida T, Nishiyama S, Caporali R, Kruize AA, Vollenweider C, Ravaud P, Vitali C, Mariette X, Bowman SJ.	Ann Rheum Dis	2014	国外

Association of Functional Polymorphisms in Interferon Regulatory Factor 2 (IRF2) with Susceptibility to Systemic Lupus Erythematosus: a Case-Control Association Study.	Kawasaki A, Furukawa H, Nishida N, Warabi E, Kondo Y, Ito S, Matsumoto I, Kusaoi M, <u>Amano H</u> , Suda A, Nagaoka S, Setoguchi K, Nagai T, Hirohata S, Shimada K, Sugai S, Okamoto A, Chiba N, Suematsu E, Ohno S, Katayama M, Okamoto A, Kono H, Tokunaga K, Takasaki Y, Hashimoto H, <u>Sumida T</u> , Tohma S, Tsuchiya N.	PLoS One	2014	国外
The combined effects of iguratimod with anti-TNF α antibody on experimental arthritis models in mice.	Tanaka K, Shiota J, Mikami M, Inoue Y, <u>Sumida T</u> , Matsumoto I, Muramoto K.	Inflamm Regen	2014	国外
Suppression of collagen-induced arthritis by oral administration of transgenic rice seeds expressing altered peptide ligands of type II collagen.	Iizuka M, Wakasa Y, <u>Tsuboi H</u> , Asashima H, Hirota T, Kondo Y, Matsumoto I, Takaiwa F, <u>Sumida T</u> .	Plant Biotechnol J	2014	国外
DNA microarray analysis of labial salivary glands in IgG4-related disease. Comparison with Sjögren's syndrome.	<u>Tsuboi H</u> , Nakai Y, Iizuka M, Asashima H, Hagiya C, Tsuzuki S, Hirota T, Miki H, Hagiwara S, Kondo Y, Tanaka A, Moriyama M, Matsumoto I, Nakamura S, Yoshihara T, Abe K, <u>Sumida T</u> .	Arthritis Rheum	2014	国外
Analysis of the usefulness of magnetic resonance imaging evaluation for rheumatoid arthritis treated with biological agents in the early phase: Retrospective observation of abatacept and infliximab.	Hirota T, Suzuki T, Hagiwara S, Ogishima H, Matsumoto I, <u>Sumida T</u> .	Clin Exp Rheumatol	2014	国外
The risk of serious infection in patients with rheumatoid arthritis treated with tumor necrosis factor inhibitors decreased over time: a report from the registry of Japanese rheumatoid arthritis patients for long-term safety (REAL) database.	Sakai R, Cho SK, Nanki T, Koike R, Watanabe K, Yamazaki H, Nagasawa H, Amano K, Tanaka Y, <u>Sumida T</u> , Ihata A, Yasuda S, Nakajima A, Sugihara T, Tamura N, Fujii T, Dobashi H, Miura Y, Miyasaka N, Harigai M, the REAL study group	Rheumatol Int	2014	国外
Prophylactic effect of the oral administration of transgenic rice seeds containing altered peptide ligands of type II collagen on rheumatoid arthritis.	Iizuka M, Wakasa Y, <u>Tsuboi H</u> , Asashima H, Hirota T, Kondo Y, Matsumoto I, <u>Sumida T</u> , Takaiwa F.	Biosci Biotech Bioch	2014	国外
Anti-M3 muscarinic acetylcholine receptor antibodies in patients with primary biliary cirrhosis.	<u>Tsuboi H</u> , Ohira H, Asashima H, Tsuzuki S, Iizuka M, Matsuo N, Kondo Y, Matsumoto I, <u>Sumida T</u> .	Hepatol Res	2014	国外
Increased Syk phosphorylation leads to overexpression of TRAF6 in peripheral B cells of patients with systemic lupus erythematosus.	Iwata S, Yamaoka K, Niuro H, Jabbarzadeh-Tabrizi S, Wang S-P, Kondo M, Yoshikawa M, Akashi K, <u>Tanaka Y</u> .	Lupus	in press	国外
Antigen-specific overexpression of human cartilage glycoprotein 39 on CD4+CD25+Foxp3+ Treg cells in the generation of glucose-6-phosphate isomerase induced arthritis.	Tanaka Y, Matsumoto I, Inoue A, Umeda N, Takai C, <u>Sumida T</u> .	Clin Exp Immunol	2014	国外
Clinical features of patients with IgG4-related disease complicated with perivascular lesions.	Ebe H, Tsuboi H, Hagiya C, Takahashi H, Yokosawa M, Hagiwara S, Hirota T, Kurashima Y, Takai C, Miki H, Asashima H, Umeda N, Kondo Y, Ogishima H, Suzuki T, Chino Y, Matsumoto I, <u>Sumida T</u> .	Mod Rheumatol	2014	国外
Regulatory roles of tumor necrosis factor alpha-induced proteins (TNFAIP) 3 and 9 in arthritis.	Matsumoto I, Inoue A, Takai C, Umeda N, Tanaka Y, Kurashima Y, <u>Sumida T</u> .	Clin Immunol	2014	国外
Involvement of CD161+V δ 1 γ δ T cells in systemic sclerosis: Association with interstitial pneumonia.	Segawa S, Goto D, Horikoshi M, Kondo Y, Umeda N, Hagiwara S, Yokosawa M, Hirota T, Miki H, <u>Tsuboi H</u> , Ogishima H, Suzuki T, Matsumoto I, <u>Sumida T</u> .	Rheumatology (Oxford)	2014	国外
Pulmonary nocardiosis in patients with connective tissue disease: A report of two cases.	Hagiwara S, <u>Tsuboi H</u> , Hagiya C, Yokosawa M, Hirota T, Ebe H, Takahashi H, Ogishima H, Asashima H, Kondo Y, Umeda N, Suzuki T, Hitomi S, Matsumoto I, <u>Sumida T</u> .	Intractable Rare Dis Res	2014	国外
Highlights from the 12th International Symposium on Sjögren's Syndrome in Kyoto, Japan.	<u>Sumida T</u> , <u>Tsuboi H</u> , Asashima H, Iizuka M, Matsumoto I.	Sjogren's Quarterly	2014	国外
M3 muscarinic acetylcholine receptor reactive IL-17-producing T cells promotes development of Sjögren's syndrome like sialadenitis.	Iizuka M, <u>Tsuboi H</u> , Asashima H, Hirota T, Kondo Y, Matsui M, Matsumoto I, <u>Sumida T</u> .	Mod Rheumatol	2014	国外
Human Leukocyte Antigens and Systemic Lupus Erythematosus: A Protective Role for the HLA-DR6 alleles DRB1*13:02 and *14:03.	Furukawa H, Kawasaki A, Oka S, Ito I, Shimada K, Sugii S, Hashimoto A, Komiyama A, Fukui N, Kondo Y, Ito S, Hayashi T, Matsumoto I, Kusaoi M, Amano H, Nagai T, Hirohata S, Setoguchi K, Kono H, Okamoto A, Chiba N, Suematsu E, Katayama M, Migita K, Suda A, Ohno S, Hashimoto H, Takasaki Y, <u>Sumida T</u> , Nagaoka S, Tsuchiya N, Tohma S.	PLoS One	2014	国外
The role of M3 muscarinic acetylcholine receptor reactive T cells in Sjögren's syndrome: A Critical Review	Sumida T, <u>Tsuboi H</u> , Iizuka M, Hirota T, Asashima H, Matsumoto I.	J Autoimmunity	2014	国外
Safety and efficacy of combination therapy of iguratimod with methotrexate for patients with active rheumatoid arthritis with an inadequate response to methotrexate: An open-label extension of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial.	Hara M, Ishiguro N, Katayama K, Kondo M, <u>Sumida T</u> , Mimori T, Soen S, Nagai K, Yamaguchi T, Yamamoto K: Iguratimod-Clinical Study Group.	Mod Rheumatol	2014	国外
Ultrasound assessment of synovial pathologies in rheumatoid arthritis using comprehensive multi-plane images of the 2nd metacarpophalangeal joint.	Ikeda K, Seto Y, Natita A, Kawakami A, Kawahito Y, Ito H, Matsushita I, Ohno S, Nishida K, Suzuki T, Kaneko A, Ogasawara M, Fukae J, Henmi M, <u>Sumida T</u> , Kamishima T, Koike T, JCR-CoSMUS	Arthritis Rheum	2014	国外
Primary and secondary surveys on epidemiology of Sjögren's syndrome in Japan.	<u>Tsuboi H</u> , Asashima H, Takai C, Hagiwara S, Hagiya C, Yokosawa M, Hirota T, Unehara 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, <u>Sumida T</u> .	Mod Rheumatol	2014	国外
Clinicopathological features of IgG4-related disease complicated with orbital involvement.	Hagiya C, <u>Tsuboi H</u> , Yokosawa M, Hagiwara S, Takai C, Hirota T, Asashima H, Miki H, Umeda N, Horikoshi M, Kondo Y, Sugihara M, Ogishima H, Suzuki T, Hiraoka T, Kaji Y, Matsumoto I, Ohshika T, <u>Sumida T</u> .	Mod Rheumatol	2014	国外
Analysis of subclinical synovitis detected by ultrasonography and low-field magnetic resonance imaging in patients with rheumatoid arthritis.	Ogishima H, <u>Tsuboi H</u> , Naoto Umeda, Horikoshi M, Kondo Y, Sugihara M, Suzuki T, Matsumoto I, <u>Sumida T</u> .	Mod Rheumatol	2014	国外
Early diagnosis and treatment of steroid-induced diabetes mellitus in patients with rheumatoid arthritis and other connective tissue diseases.	Ito S, Ogishima H, Kondo Y, Sugihara M, Hayashi T, Chino Y, Goto D, Matsumoto I, <u>Sumida T</u> .	Mod Rheumatol	2014	国外
Genetics of rheumatoid arthritis in Asia-present and future	<u>Yamamoto K</u> , Okada Y, Suzuki A and Kochi Y	Nat. Rev. Rheumatol	2015	国外
Genetics of rheumatoid arthritis contributes to biology and drug discovery.	Okada Y, et al (+94人), <u>Yamamoto K</u> and Plenge RM.	Nature	2014	国外

Genetic basis of rheumatoid arthritis: a current review.	Kochi Y, Suzuki A, <u>Yamamoto K</u>	Biochem Biophys Res Commun	2014	国外
A nationwide study of SLE in Japanese identified subgroups of patients with clear signs patterns and associations between signs and age or sex.	Terao C, Yamada R, <u>Mimori I</u> , <u>Yamamoto K</u> , <u>Sumida I</u>	Lupus	2014	国外
Involvement of $\alpha E\beta 7$ (CD103) in the pathogenesis of autoimmune diseases.	Yoshimoto K, Kurasawa T, Suzuki K, <u>Takeuchi T</u>	Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi	2014	国内
IDENTIFICATION OF A TRANSCRIPTOME-WIDE GENE EXPRESSION SIGNATURE ON PERIPHERAL BLOOD FROM PATIENTS WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS AND RHEUMATOID ARTHRITIS BY HIGH-THROUGHPUT DNA SEQUENCING	Suzuki K, Yoshimoto K, Takeshita M, Kurasawa T, <u>Takeuchi T</u>	Ann Rheum Dis	2014	国外
BAFF-INDUCED IL-6 SIGNALING PLAYS A PIVOTAL ROLE IN INTERACTIONS BETWEEN MONOCYTES AND B CELLS THAT ACCELERATE IGG OVERPRODUCTION IN PATIENTS WITH PRIMARY SJÖGREN'S SYNDROME.	Yoshimoto K, Ishioka E, Nishikawa A, Suzuki K, Kameda H, T. Abe T, <u>Takeuchi T</u>	Ann Rheum Dis	2014	国外
Activation of Syk in peripheral blood B cells in patients with rheumatoid arthritis: A potential target for abatacept therapy.	Iwata S, Nakayama S, Fukuyo S, Kubo S, Yunoue N, Wang S-P, Yoshikawa M, Saito K, <u>Tanaka Y</u>	Arthritis Rheum	2014	国外
Can IL-6-targeting catch up TNF-targeting in rheumatoid arthritis: from studies of olokizumab, sarilumab and sirukumab.	<u>Tanaka Y</u> , Martin Mola E.	Ann Rheum Dis	2014	国外
The JAK inhibitor tofacitinib reduces the T cell stimulatory capacity of human monocyte-derived dendritic cells.	Kubo S, Yamaoka K, Kondo M, Yamagata K, Zhao J, Iwata S, <u>Tanaka Y</u>	Ann Rheum Dis	2014	国外
Tofacitinib, a Jak inhibitor, inhibits human B cell activation in vitro.	Wang S-P, Iwata S, Nakayama S, Sakata K, Yamaoka K, <u>Tanaka Y</u>	Ann Rheum Dis	2014	国外
Differential effects of fingolimod on B-cell populations in multiple sclerosis.	Nakamura M, Matsuoka T, Chihara N, <u>Miyake S</u> , Sato W, Araki M, Okamoto T, Lin Y, Ogawa M, Murata M, Aranami T, Yamamura T.	Mult Scler	2014	国外
Efficacy of the anti-IL-6 receptor antibody tocilizumab in neuromyelitis optica: A pilot study.	Araki M, Matsuoka T, Miyamoto K, Kusunoki S, Okamoto T, Murata M, <u>Miyake S</u> , Aranami T, Yamamura T.	Neurology	2014	国外
OX40 ligand regulates splenic CD8(-) dendritic cell-induced Th2 responses in vivo.	Kamachi F, Harada N, Usui Y, Sakanishi T, Ishii N, Okumura K, <u>Miyake S</u> , Akiba H.	Biochem Biophys Res Commun	2014	国外
A caution in the use of the NAFIC scoring system as a diagnostic screening tool for nonalcoholic steatohepatitis.	Nakamura A, Yoneda M, Sumida Y, Miyoshi H, Nakajima A, Atsumi T, Terauchi Y.	J Gastroint Dig Syst	in press	国外
Autoantibodies to IgG/HLA-DR complexes are associated with rheumatoid arthritis susceptibility.	Jin H, Arase N, Hirayasu K, Kohyama M, Suenaga T, Saito F, Tanimura K, Matsuoka K, Ebina K, Shid K, Toyama-Sorimachi N, Yasuda S, Horita T, Hiwa R, Takasugi K, Ohmura K, Yoshikawa H, Saito T, <u>Atsumi T</u> , Sasazuki T, Katayama I, Lanier LL, Arase H.	Proc Natl Acad Sci USA	2014	国外
RasGRP4 is aberrantly expressed in the fibroblast-like synoviocytes of patients with rheumatoid arthritis and controls their proliferation.	Kono M, Yasuda S, Stevens RL, Koide H, Kurita T, Oku K, Bohgaki T, Amengual O, Horita T, Shimizu T, Endo T, Takahata M, Majima T, Koike T, <u>Atsumi T</u>	Arthritis Rheum	2014	国外
IL-6 signal blockade ameliorates the enhanced osteoclastogenesis and the associated joint destruction in a novel Fc γ R1B-deficient rheumatoid arthritis mouse model.	Ohtsuji, M., Lin, Q., Nishikawa, K., Ohtsuji, N., Okazaki, H., Tsurui, H., Amano, H., Shirai, T., Nishimoto, N., Nishimura, H., and Hirose, S.	Mod Rheumatol	2014	国外
TNF α but not IL-17 is critical in the pathogenesis of rheumatoid arthritis spontaneously occurring in a unique Fc γ R1B-deficient mouse model.	Okazaki, H., Lin, Q., Nishikawa, K., Ohtsuji, N., Tsurui, H., Ohtsuji, M., Amano, H., Tad, a N., Sudo, K., Nishimura, H., Shirai, T. and Hirose, S.	Mod Rheumatol	2014	国外
Dichotomy in the Fc γ R1B deficiency and autoimmune-prone SLAM haplotype clarifies the roles of the Fc receptor in female-biased autoantibody production and glomerulonephritis.	Kanari, Y., Sugahara-Tobinai, A., Takahashi, H., Inui, M., Nakamura, A., <u>Hirose, S.</u> and Takai T.	BMC Immunology	2014	国外
Increased serum concentration of BAFF/APRIL and IgA2 subclass in patients with mixed connective tissue disease complicated by interstitial lung disease.	Kaneko T, Amano H, Kawano S, Minowa-K, Ando S, Watanabe T, Nakano S, Suzuki J, Morimoto S, Tokano Y, Takasaki Y.	Mod Rheumatol	2014	国外
Antibody against chromatin assembly factor-1 is a novel autoantibody specifically recognized in systemic lupus erythematosus.	Doe K, Nozawa K, Hiruma K, Yamada Y, Matsuki Y, Nakano S, Ogasawara M, Nakano H, Ikeda T, Ikegami T, Fujishiro M, Kawasaki M, Ikeda K, Amano H, Morimoto S, Ogawa H, Takamori K, Sekigawa I, Takasaki Y.	Lupus	2014	国外
Autocrine MMP-2/9 secretion increases the BBB permeability in neuromyelitis optica.	Tasaki, A., Shimizu, F., Sano, Y., Fujisawa, M., Takahashi, T., Haruki, H., Abe, M., Koga, M., <u>Kanda, T.</u>	J Neuro Neurosurg Psychiatry	2014	国外
Sera from patients with multifocal motor neuropathy disrupt the blood-nerve barrier.	Shimizu, F., Omoto, M., Sano, Y., Mastui, N., Miyashiro, A., Tasaki, A., Maeda, T., Koga, M., Kaji, R., <u>Kanda, T.</u>	J Neuro Neurosurg Psychiatry	2014	国外
Severity and patterns of blood-nerve barrier breakdown in patients with chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: correlations with clinical subtypes.	Shimizu, F., Sawai, S., Sano, Y., Beppu, M., Misawa, S., Nishihara, H., Koga, M., Kuwabara, S., <u>Kanda, T.</u>	PLoS One	2014	国外
The multicenter study of a new assay for simultaneous detection of multiple anti-aminocyl-tRNA synthetases in myositis and interstitial pneumonia.	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, <u>Mimori T</u>	PLoS One	2014	国外
GM-CSF but not IL-17 is critical for the development of severe interstitial lung disease in SKG mice.	Shiomi A, Usui T, Ishikawa Y, Shimizu M, Murakami K, <u>Mimori T</u>	J Immunol	2014	国外
Amypathic dermatomyositis complicated with eosinophilic pneumonia.	Iijima Y, Furusawa H, Tateishi T, Tsuchiya K, Fujie T, Tamaoka M, Sakashita H, Miyazaki Y, Sumi Y, Hosono Y, Nakashima R, <u>Mimori T</u> , Inase N.	Intern Med	2014	国外
Two patients in the same family with anti-ARS antibody-associated myositis to Rheumatology.	Ozaki T, Yamashita H, Hosono Y, Nakashima R, <u>Mimori T</u> , Takahashi Y, Kaneko H, Kano T, Mimori A.	Mod Rheumatol	2014	国外
Functional engraftment of human peripheral T and B cells and sustained production of autoantibodies in NOD/LtSzscid/IL-2R γ ^{-/-} mice.	Ishikawa Y, Usui T, Shiomi A, Shimizu M, Murakami K, <u>Mimori T</u>	Eur J Immunol	2014	国外
Antitumor necrosis factor alpha inhibitor-induced dermatomyositis and interstitial lung disease with anti-PLT2 autoantibody: Signs of antisynthetase syndrome.	Kato M, Oiso N, Nozaki Y, Inoue A, Hosono Y, Funauchi M, <u>Mimori T</u> , Matsumura I, Kawada A	J Dermatol	2014	国外

Autoantibodies to DNA mismatch repair enzymes in polymyositis/dermatomyositis and other autoimmune diseases: A possible marker of favorable prognosis.	Muro Y, Nakashima R, Hosono Y, Sugiura K, <u>Mimori T</u> , Akiyama M.	Arthritis Rheumatol	2014	国外
A crucial role of L-selectin in C protein-induced experimental polymyositis of mice.	Oishi K, Hamaguchi Y, Matsushita T, Hasegawa M, Okiyama N, Dervede J, Weinhart M, Haag R, Tedder TF, Takehara K, Kohsaka H, <u>Fujimoto M</u> .	Arthritis Rheumatol	2014	国外
Pemphigus foliaceus associated with anti-NXP2 autoantibody-positive dermatomyositis.	Fujimoto N, Takayama S, Hamaguchi Y, <u>Fujimoto M</u> , Tanaka T.	Acta Derm Venereol	2014	国外
Anti-MDA5 antibody-positive dermatomyositis with lethal progressive interstitial lung disease and advanced gastric cancer.	Yamaoka T, Doi C, Yokomi A, Tanemura A, Murota H, Saburan H, Hamaguchi Y, <u>Fujimoto M</u> , Katayama I.	Eur J Dermatol.	2014	国外
Differences of stimulated and unstimulated salivary flow rates in the patients with dry mouth.	Hayashida JN, Minami S, Moriyama M, Toyoshima T, Shinozaki S, Tanaka A, Maehara T, <u>Nakamura S</u> .	J Oral Maxillofac Surg Med Pathol	2015	国外
T helper subsets in Sjögren's syndrome and IgG4-related dacryoadenitis and sialoadenitis: A critical review.	Moriyama M, Tanaka A, Maehara T, Furukawa S, Nakashima H, <u>Nakamura S</u> .	J Autoimmun	2014	国外
Saliva as a potential tool for diagnosis of dry mouth including Sjögren's syndrome.	Ohya K, Moriyama M, Hayashida JN, Tanaka A, Maehara T, Ieda S, Furukawa S, Ohta M, Imabayashi Y, <u>Nakamura S</u> .	Oral Dis	2014	国外
Direct infection of primary salivary gland epithelial cells by HTLV-I that induces the niche of the salivary glands of Sjögren's syndrome patients.	Nakamura H, Takahashi Y, Yamamoto-Fukuda T, Horai Y, Nakashima Y, Arima K, Nakamura T, Koji T, <u>Kawakami A</u> .	Arthritis Rheumatol	2014	国外
Ultrasonography as an additional item in the American College of Rheumatology classification of Sjögren's syndrome.	Takagi Y, Sumi M, Nakamura H, Iwamoto N, Horai Y, <u>Kawakami A</u> , Nakamura T.	Rheumatology (Oxford)	2014	国外
Serum interferon- α is a useful biomarker in patients with anti-melanoma differentiation-associated gene 5 (MDA5) antibody-positive dermatomyositis.	Horai Y, Koga T, Fujikawa K, Takatani A, Nishino A, Nakashima Y, Suzuki T, Kawashiri SY, Iwamoto N, Ichinose K, Tamai M, Nakamura H, Ida H, Kakugawa T, Sakamoto N, Ishimatsu Y, Mukae H, Hamaguchi Y, Fujimoto M, Kuwana M, Origuchi T, Kohno S, <u>Kawakami A</u> .	Mod Rheumatol	2014	国外
Comorbid case of IgG4-related disease and primary Sjögren's syndrome.	Nakashima Y, Nakamura H, Horai Y, Hayashi T, Takagi Y, Nakamura T, <u>Kawakami A</u> .	Mod Rheumatol	2014	国外
Aberrant histone acetylation contributes to elevated interleukin-6 production in rheumatoid arthritis synovial fibroblasts.	Wada TT, Araki Y, Sato K, Aizaki Y, Yokota K, Kim YT, Oda H, Kurokawa R, <u>Mimura T</u> .	Biochem Biophys Res Commun	2014	国外
Combination of tumor necrosis factor α and interleukin-6 induces mouse osteoclast-like cells with bone resorption activity both in vitro and in vivo.	Yokota K, Sato K, Miyazaki T, Kitaura H, Kayama H, Miyoshi F, Araki Y, Akiyama Y, Takeda K, <u>Mimura T</u> .	Arthritis Rheumatol	2014	国外

V 平成 26 年度班会議プログラム

プログラム

1. 9:00-9:10 厚労省疾病対策課挨拶
2. 9:10-9:20 国立保健医療科学院挨拶
3. 9:20-9:30 本班の MISSION

4. 9:30-10:00 疾患特異的 iPS 細胞研究プロジェクト
 - 1) 9:30-9:40 SS、ASD
シェーグレン症候群由来 iPS 細胞を用いた疾患特異的治療戦略開発に関する研究
住田 孝之
 - 2) 9:40-9:50 SLE
全身性エリテマトーデス患者由来疾患 iPS 細胞を用いた T 細胞分化研究
山本 一彦、庄田 宏文
 - 3) 9:50-10:00 PM/DM
ヒト iPS 細胞を用いた多発性筋炎/皮膚筋炎の筋組織における自然免疫活性化機序の解明
上阪 等

5. 10:00-12:40 ゲノム研究プロジェクト
 - 1) 10:00-10:20 GWAS 研究総括 : SS, PM/DM
住田、山本、高地、上阪
シェーグレン症候群および皮膚筋炎・多発筋炎のゲノムワイド関連解析
山本 一彦、高地 雄太
 - 2) 10:20-11:20 SLE 研究
 - (1) シェーグレン症候群患者における全身性エリテマトーデスの疾患感受性遺伝子に関する研究
北海道大学大学院医学研究科 免疫・代謝内科学分野 渥美 達也
 - (2) 全身性エリテマトーデス患者の末梢血 T 細胞サブセットの可塑性・多様性とエピゲノム制御に関する研究
産業医科大学医学部第 1 内科学講座 田中 良哉

(3) ゲノム情報による全身性エリテマトーデス疾患関連遺伝子の病態への関与に関する研究
順天堂大学医学部免疫学講座 三宅 幸子

(4) 細胞特異的 Fc γ RIIb 欠損マウスの作製による新規治療法開発に向けた SLE 発症機序の解明
順天堂大学大学院医学研究科・分子病理病態学 広瀬 幸子

(5) Fc γ レセプター IIB 欠損マウス、Slam 遺伝子異常マウス、Yaa 遺伝子異常マウスを用いた
自己免疫疾患の病態におけるそれらの遺伝子の役割についての研究
順天堂大学 膠原病内科 天野 浩文

(6) 全身性エリテマトーデス病因遺伝子調節分子の検索
慶應義塾大学医学部リウマチ内科 竹内 勤

3) 11:20-11:50 PM/DM 研究

(1) ヒト筋微小血管内皮細胞株におけるバリア関連分子の遺伝子発現解析
山口大学大学院医学系研究科神経内科学 神田 隆

(2) 抗 ARS 抗体陽性間質性肺炎における早期免疫抑制薬併用の有効性に関する研究
京都大学大学院医学研究科内科学講座臨床免疫 三森 経世

(3) 皮膚筋炎特異抗体の測定系樹立に関する研究
筑波大学医学医療系皮膚科 藤本 学

4) 11:50-12:30 SS 研究

(1) DNA マイクロアレイを用いたシェーグレン症候群の口唇唾液腺における遺伝子発現解析
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

(2) シェーグレン症候群の病態進展と IL-33 遺伝子との関連についての研究
九州大学大学院歯学研究院口腔顎顔面病態学講座 中村 誠司

(3) シェーグレン症候群唾液腺における Toll-like receptors の発現に関する研究
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

(4) シェーグレン症候群患者における microRNA の発現の検討に関する研究

兵庫医科大学リウマチ膠原病内科 佐野 統

5) 12:30-12:40 ASD 研究

(1) 膠原病における機能的エピゲノム解析を介したゲノム異常の解明

埼玉医科大学リウマチ膠原病科 三村 俊英

6. 12:40-12:45 Closing

住田 孝之

VI 研究成果の刊行物・別刷



Review

The role of M3 muscarinic acetylcholine receptor reactive T cells in Sjögren's syndrome: A critical review



Takayuki Sumida*, Hiroto Tsuboi, Mana Iizuka, Tomoya Hirota, Hiromitsu Asashima, Isao Matsumoto

Department of Internal Medicine, University of Tsukuba, 1-1-1 Tennodai, Tsukuba-City, Ibaraki 305-8575, Japan

ARTICLE INFO

Article history:

Received 8 December 2013

Accepted 15 December 2013

Keywords:

anti-M3R antibodies

M3R

M3R induced sialadenitis

M3R reactive T cells

Sjögren's syndrome

ABSTRACT

CD4⁺ T cells constitute the majority of infiltrating cells in salivary glands and lacrimal glands of patients with Sjögren's syndrome (SS). The pathophysiology of SS involves T cell recognition of antigens through the T cell antigen receptor, which triggers cytokine production and chronic inflammation. The M3 muscarinic acetylcholine receptor (M3R) molecule is expressed in exocrine glands, such as salivary glands and lacrimal glands, and plays an important role in exocrine secretion. Previous studies indicated the presence of M3R reactive T cells in peripheral blood of 40% of patients with SS and autoantibodies against M3R in sera of 9–100% of the same patients. Thus, M3R is considered a candidate receptor for autoantigen recognition by T and B cells. The relationship between B cell epitopes and the function of anti-M3R antibodies has been reported, suggesting the pathogenic role of anti-M3R antibodies in xerostomia commonly seen in SS patients. We generated new experimental mouse model, M3R-induced sialadenitis (MIS), using Rag1^{-/-} mice inoculated with splenocytes from M3R^{-/-} mice immunized with M3R synthetic peptides. Mice with MIS developed severe SS-like sialadenitis. Cell transfer experiments using M3R^{-/-}xIFN γ ^{-/-} mice and M3R^{-/-}xIL-17^{-/-} mice showed that IFN γ and IL-17 are key cytokines in the pathogenesis of sialadenitis. These findings indicate the crucial roles of M3R-reactive Th1 and Th17 cells in autoimmune sialadenitis, and suggest that these cells, in addition to anti-M3R antibodies, are potential targets in new treatments for SS.

© 2013 Elsevier Ltd. All rights reserved.

1. Introduction

Sjögren's syndrome (SS) is an autoimmune disease characterized by lymphocytic infiltration in the lacrimal and salivary glands, leading to dry eyes and mouth. Similar infiltration is also found in the kidneys, lungs, thyroid, and liver. Immunohistochemical studies have shown that most infiltrating lymphocytes in the labial salivary/lacrimal glands and kidneys are CD4⁺ T cell receptor (TCR) $\alpha\beta$ T cells. The antigen specificity of T cells is governed by the expression of T cell receptor (TCR) on T cells. The usage of TCR α and TCR β genes of T cells in some organs have been examined by immunological and molecular biological methods. Autoantigens recognized by T cells infiltrating the salivary glands have been analyzed and several candidate autoantigens have been clarified.

In this review, we focus on M3 muscarinic acetylcholine receptor (M3R) in patients with SS as a salivary glands-specific

autoantigen (Fig. 1). To date, five subtypes of muscarinic acetylcholine receptors (M1R–M5R) have been identified, and M3R is expressed in exocrine glands and plays crucial roles in exocrine secretion. Acetylcholine binds to and activates M3R on salivary gland cells, causing a rise in intracellular Ca²⁺ concentration via inositol 1, 4, 5-triphosphate (IP3) and IP3 receptors. Consequently, the rise in intracellular Ca²⁺ concentration activates apical membrane Cl⁻ channels and induces salivary secretion [1]. Activation of M3R also induces trafficking of aquaporin 5 (AQP5) to the apical membrane from the cytoplasm, which causes rapid transport of water across the cell membrane [2]. M3R has four extracellular domains; the N-terminal region, the first, second, and third extracellular loops. Among these domains, the second extracellular loop is critical for receptor activation by agonists [3]. We review B cell epitopes and T cell epitopes on M3R molecule and their functions of anti-M3R antibodies (Abs) and M3R reactive T cells. Furthermore, we describe in this review mice with experimentally-induced SS. These mice were generated to determine the pathogenic role of M3R reactive T cells in autoimmune sialoadenitis. Using this model, we discuss the role of M3R reactive T cells (Th1 and Th17 cells) in the pathogenesis of SS.

* Corresponding author. Tel.: +81 29 853 3105; fax: +81 29 853 7388.
E-mail address: tsumida@md.tsukuba.ac.jp (T. Sumida).