

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

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

平成26年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 張替 秀郎

平成 27 (2015) 年 5 月

目 次

I . 総括研究報告

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

張替秀郎 ----- 1

II . 分担研究報告

1. 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
田中良哉、齋藤和義、中山田真吾、久保智史 ----- 11
 2. SLEにおける治療抵抗性におけるP糖蛋白質発現リンパ球の関与および早期診断のためのSilent lupus nephritis検出に関する研究
齋藤和義 ----- 15
 3. 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
川上純、一瀬邦弘 ----- 18
-
- III . 研究成果の刊行に関する一覧表 ----- 21
- I . 研究成果の刊行物、別冊 ----- 23

· 總 括 研 究 報 告

研究要旨

SLEは皮膚、中枢神経、腎臓など多臓器障害を伴う代表的自己免疫疾患で、自己抗体産生等の免疫異常がその原因である。根本的治療はなく、発症ピークが20 - 30歳代であることから長期のステロイドによる治療を余儀なくされ、感染症・動脈硬化・骨粗鬆症等合併症により長期的予後は不良である。さらに重症例、難治症例においてはステロイドのみでの病勢制御が困難である。長期ステロイド投与の回避や制御不良例に対してはステロイド以外の治療薬が必要であるが、現時点ではその選択肢が乏しく新規治療法の開発が強く望まれている。ボルテゾミブは形質細胞腫瘍である多発性骨髓腫に対し高い有効性を有する分子標的薬であり、形質細胞腫瘍だけでなく形質細胞が産生する抗体が発症原因である自己免疫疾患に対しても高い効果を発揮することが期待される。

これらの背景から、平成24年度より申請者らは厚生労働省科学研究補助金のもとに難治性SLEに対するボルテゾミブ療法の確立を目指した医師主導治験を進めている。平成24年度は治験プロトコールの作成、およびPMDAとのdiscussionを行い、実薬7例、プラセボ7例を目標症例数とするRCTとしてプロトコールを確定し、平成25年度から治験を開始した。平成26年は最終年度として目標症例数の治験を終了し、治験総括書を作成した。この治験総括書については、3年の総合研究報告書にまとめる予定である。

研究分担者

石井智徳	東北大学大学院医学系研究科	血液・免疫病学分野	准教授
田中良哉	産業医科大学医学部	第一内科学講座	教授
川上純	長崎大学病院	第一内科	教授
斎藤和義	産業医科大学医学部	第一内科学講座	准教授
石澤賢一	山形大学大学院医学系研究科 血液・細胞治療内科学講座		教授
山口拓洋	東北大学大学院医学系研究科	医学統計学分野	教授
井上彰	東北大学病院 臨床研究推進センター		特任准教授

A. 研究目的

膠原病の代表的疾患である全身性エリテマトーデス(systemic lupus erythematosus : SLE)は、男女比1:9、発症年齢のピークが20-40歳と若年女性が主体となる疾患である。頬部紅斑、円盤状皮疹、日光過敏などの皮膚病変、口腔潰瘍などの粘膜病変、関節炎などの症状に加え、溶血性貧血、免疫性血小板減少症などの血液異常、更に漿膜炎、腎臓、中枢神経、肺、心、腸、膀胱、末梢神経、膵臓、眼など多彩な内臓病変が出現する。根本的治療がなく、炎症の病態に合わせてステロイドホルモンを中心とした免疫抑制療法があこなわれるが、治癒することは期待できず、一生涯継続的な診察、治療を必要とされる難治性疾患である。特に、重症例、難治性症例においては標準的治療薬であるステロイド剤のみでは病勢をコントロールすることが難しく、またステロイド剤が有効であっても一定量以下に減量する事が出来ず治療に難渋することが珍しくない。SLEは形質細胞により産生された自己抗体が免疫複合体を形成し、組織に沈着して補体系の活性化などを介して炎症性変化並びに組織障害が惹起され発症すると考えられている。したがってSLEの特異的治療として、自己抗体産生を長期に渡り、かつ、効果的に阻止するためにB細胞から形質細胞に至る抗体産生細胞の制御が有用であることが期待され、抗CD20抗体(リツキシマブ)やB細胞共刺激因子であるBLySに対する抗体等の生物学的製剤が開発されてきた。しかしながら、これら新規治療薬による臨床試験の結果も満足できる結果ではなく、更に抗体産生に特化した細胞を標的とした新たな治療が必要であると考えられる。

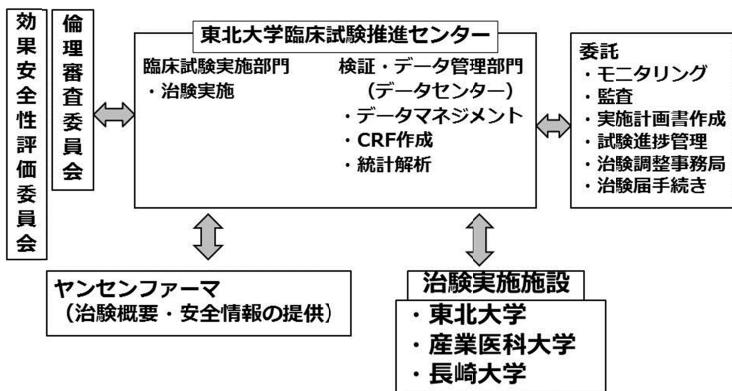
ボルテゾミブは可逆的かつ特異的プロテアソーム阻害薬で多発性骨髄腫に対する有効性が確立している。ボルテゾミブのプロテアソーム阻害によるユビキチン化タンパクの蓄積は小胞体ストレスを誘導しアポトーシスを惹起するが、タンパク質合成の盛んな形質細胞は小胞体ストレスを起こしやすくプロテアソーム阻害剤の感受性が高い。このようなボルテゾミブの作用機序から、SLEをはじめとする抗体関連良性疾患に対してもボルテゾミブが有効であることが予想される。実際ループス腎炎(LN)モデルマウスにおいて、ボルテゾミブの投与によりdsDNA抗体産生形質細胞が消失し、LNの発症が抑制され生存期間が延長することが報告されている。また、SLE合併多発性骨髄腫症例にボルテゾミブを投与した際に速やかに自己抗体が消失したとの報告がある。

そこで今回、平成24年度より厚生労働省科学研究費のもと、難治性SLEに対するボルテゾミブ療法の確立を目指した医師主導治験を進めてきた。本研究の独創性は形質細胞腫瘍に対し有効であるボルテゾミブを、形質細胞による病的自己抗体産生を原因として発症するSLEに適用し、臨床応用を目指す点にある。腫瘍性疾患に対する薬剤を良性疾患であるSLEに対し用いる倫理的妥当性・安全性については、すでにアルキル化剤であるシクロフォスファミドがループス腎炎に対し承認されていること、本薬剤が従来の抗がん剤とは異なる分子標的薬であること、多発性骨髄腫に対する治療プロトコールより少ない投与コース数を設定することにより担保されると考えている。

B. 研究方法

本研究は「難治性SLEに対するボルテゾミブ療法」の医師主導治験を行うことが目的である。この医師主導治験の実施体制を右に示す。本治験は東北大学臨床研究推進センターを中心に行い、実施施設は東北大学、産業医科大学、長崎大学の3施設である。

難治性SLEに対するボルテゾミブの有効性・安全性探索試験実施体制



また、SLEモデルマウスを用いてボルテゾミブの薬効を追試する研究を実施する。

(倫理面への配慮)

本研究は医師主導治験であり、厚生労働省の「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令（GCP）」に準拠して行う。

具体的には以下のように行う。

- 1) 東北大学および治験参加施設の治験審査委員会（IRB）の承認を得る。
- 2) 被験者については連結可能匿名化を行う。
- 3) 被験者に対しては説明文書を用いて試験の意義、目的、方法等の内容を説明し、文書による同意を得てインフォームドコンセントを行う。

なお、以下の点を明記し人権擁護に配慮する。

- ・参加は自由意志に基づくこと、
- ・同意の撤回は可能であること、
- ・同意を撤回しても何ら不利益を受けないこと、
- ・試料等の取り扱いについて、
- ・結果の公表について

また、実験動物については、動物実験等の実施に関する基本指針にのっとって実験を進める。

C. 結果

平成26年度

1) 治験実施

ボルテゾミブのSLEに対する薬事承認までのロードマップは右の通りである。この中で本研究は最初のPOC試験の実施に該当する。

試験デザイン：

多施設共同プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験

選択基準：

難治性SLEとしての症例選択は以下の条件を満たす患者とする。

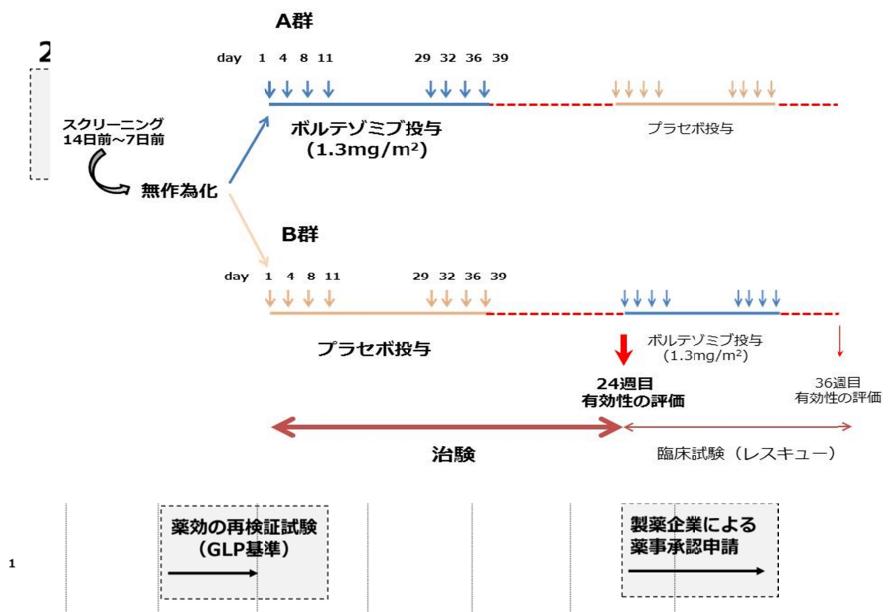
- 1)20 歳以上65 歳未満の患者（同意取得時）
- 2)アメリカリウマチ協会（ACR）クライテリア11項目中4項目を満たすもの
- 3)一日あたりプレドニゾロン換算10mg以上のステロイドホルモン製剤を6カ月以上継続して使用している。
- 4)一剤以上の免疫抑制剤*の使用歴がある、あるいは現在も一剤以上の免疫抑制剤を併用している。
- 5)SLEDAI SLEDAIスコアにて6点以上31点以下である
- 6)投与開始前28日以内の検査で免疫学的活動性を有する。
(抗dsDNA IgG抗体 13IU/ml以上)

投与スケジュール：

多発性骨髄腫で承認されている投与量(1.3mg/m²)、投与法(d1, 4, 8, 11の4回投与、2週間の休薬で1コース)を基本とする。

良性疾患であるSLEを対象とすること、多発性骨髄腫に対する治療においてボルテゾミブの治療効果が1カ月で発現することから、治療サイクルは2コースと限定し治療効果を評価する。

主要評価項目：



投与開始より24週後におけるdsDNA抗体値の低下。

副次評価項目：

投与開始より12週後、24週後における以下の項目とする。

1. 抗dsDNA抗体の低下、補体の上昇
2. 治療反応率 SLEDAI response index (SRI) *
3. BILAG AまたはBの臓器障害スコアの改善度
4. SLICC/ACR damage indexによる臓器障害度の変化
5. プレドニン投与量の変化率

* SRIに関しては以下の全てを満たす症例を治療反応があった症例として定義した。

1. SELENA SLEDAI 4点以上の改善
2. 医師によるPGAで悪化なし
3. BILAG A 1項目あるいはBILAG B2項目の出現がない

以上の概要に従い、平成25年に引き続き、治験を実施した。本治験参加に文書同意した19例の被験者のうち、組み入れ基準に該当しない等の理由により前観察期に脱落した5例を除く14例をボルテゾミブ群に8例、プラセボ群に6例無作為に割り付けた。割り付けられた全例を有効性解析対象集団および安全性解析対象集団に採用した。ボルテゾミブの投与量は、 $1.3 \text{ mg}/\text{m}^2$ （体表面積）を投与1、4、8、11日目（1サイクル目）に皮下注射にて投与し、休薬後、投与29、32、36、39日目（2サイクル目）に同様に投与した。その後、後観察期を設けて、投与169日目（投与24週）まで観察した。

その結果、有効性は、主要評価項目および副次評価項目のいずれにおいても両群間に有意差は認められず、ボルテゾミブ群の効果は確認されなかった。

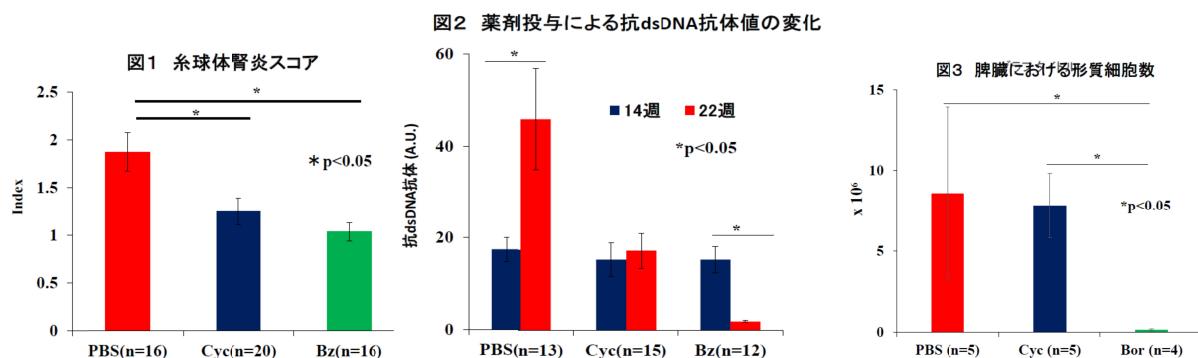
有効性副次評価項目に関する追加解析で、ボルテゾミブ群で12週のSELENA-SLEDAIスコアが0週と比べ有意に低下し、疾患活動性の低下が認められた。

また、SLICC/ACR damage indexによる臓器障害度は両群間に有意差はみられなかつたが、ボルテゾミブ群では投与24週で0週と比較して低下した。

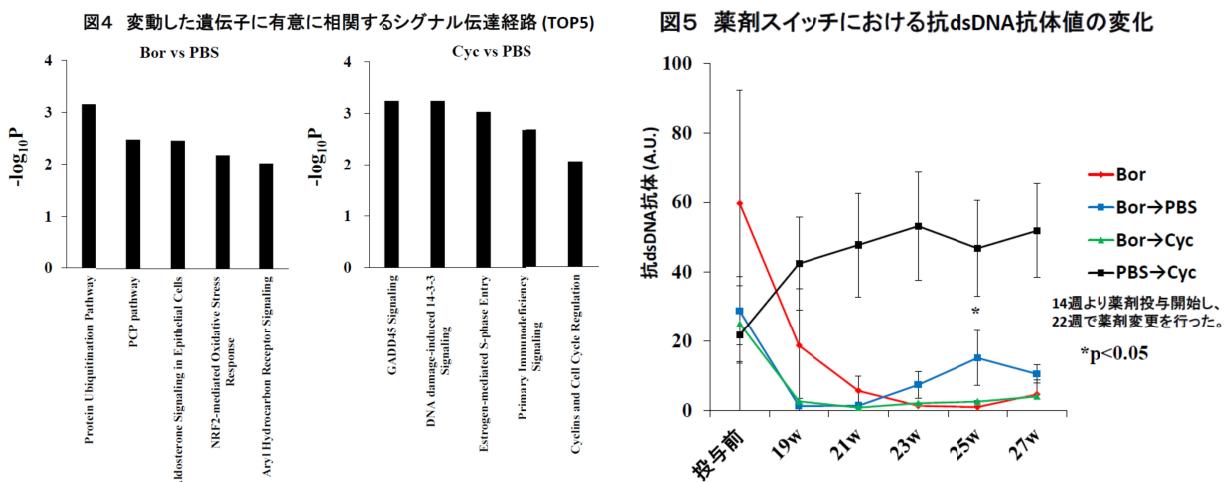
安全性に関しては、プラセボ群に比しボルテゾミブ群で有害事象の発現件数が多く、重篤な有害事象発現例数も多かった。ほとんどの有害事象はボルテゾミブ製剤（ベルケイド[®]注射用3mg）でみられる事象であったが、血栓性微小血管症は発現した時点ではボルテゾミブの有害事象としては未知であった。血栓性微小血管症の主な臨床症状は血小板減少症、溶血性貧血、腎機能障害であるとされており、これらの症状はボルテゾミブに発現する事象であることから、血栓性微小血管症の発現は予測可能と思われる。

2) SLE モデルマウスに対するボルテゾミブ薬効の再検証

モデルマウスを用いて、SLE におけるボルテゾミブの治療効果の検証とシクロフォスファミドとの組み合わせによる寛解維持療法の検証を行った。SLE モデルマウスである MRL/lpr マウス(14 週齢)に対して、1. コントロール(PBS 注)、2. ボルテゾミブ 750ug/kg 週 2 回皮下注、3. シクロフォスファミド 1mg/body 2 週に 1 回腹腔内注 の 3 群を設定し薬剤投与実験を行った。糸球体腎炎スコアはコントロール群に比べて、シクロフォスファミド、ボルテゾミブ投与群で有意な改善を示したが(図 1)、投与前後の血中抗 dsDNA 抗体値(図 2)と脾臓の形質細胞数(図 3) は、ボルテゾミブ群のみにおいて有意な低下を示した。



ボルテゾミブ、シクロフォスファミド投与後 6 時間の脾臓細胞の遺伝子変化をマイクロアレイにて解析したところ、各々 177 個、52 個の遺伝子が有意に変動していたが、両薬剤に共通して変動している遺伝子はなかった。各々変動した遺伝子に対して有意に相關するシグナル伝達経路は認められたものの、共通する経路はなかった(図 4)。これらのことからボルテゾミブによるループスモデルマウスの治療効果は、シクロフォスファミドと異なる機序によると考えられた。また、14 - 22 週にボルテゾミブ投与後、薬剤中止群、ボルテゾミブ投与継続群、シクロフォスファミドへの薬剤変更群の 3 群についての抗 dsDNA 抗体値の比較を行った。薬剤中止群と比較して、シクロフォスファミドへの変更群で抗 dsDNA 抗体値の有意な低下が認められた(図 5)。



D. 考察

SLE は多彩な自己抗体の産生とそれら抗体の臓器沈着にともなう障害が病態の主体である。したがって SLE の特異的加療として、自己抗体産生を長期に渡り、かつ、効果的に阻止するために B 細胞から形質細胞に至る抗体産生細胞の制御が有用であることが期待される。ボルテゾミブは可逆的かつ特異的なプロテアソーム阻害薬であり、多発性骨髄腫に対する有効性が確立している。ボルテゾミブのプロテアソーム阻害によるユビキチン化タンパクの蓄積は、小胞体ストレスを誘導し（UPR: unfold protein response）アポトーシスを惹起するが、免疫グロブリンをはじめとするタンパク質合成の盛んな形質細胞は UPR を起こしやすく、このため他の細胞よりプロテアソーム阻害剤の感受性が高い。このようなボルテゾミブの作用機序から、多発性骨髄腫だけでなく、自己免疫疾患をはじめとする抗体関連型良性疾患に対しても、ボルテゾミブが有効であることが予想される。実際に、ボルテゾミブの投与により、SLE およびループス腎炎モデルマウスにおいて UPR 活性化により dsDNA 抗体を產生する形質細胞が消失し、ループス腎変の発症が抑制され、生存期間が延長することが報告されている。また、腎移植拒絶症例において、ボルテゾミブは抗胸腺グロブリン、Rituximab に比べ、拒絶反応の原因である抗 HLA 抗体を產生する形質細胞を有意に高くアポトーシスへと導くことが確認されている。

これらの背景をもとに難治性 SLE に対するボルテゾミブの有効性・安全性探索試験を実施した。本治験では、有効性の評価を 8、16、24 週または 12、24 週に行っており、それぞれの項目についてその推移をみると、抗 dsDNA 抗体値ではボルテゾミブ群のプラセボ群に対する変化量、変化率はいずれも投与 8 週、16 週までは増加しているが、ボルテゾミブの投与終了からの後観察期間の長かった 24 週では低下した。一方、補体 C3 および補体 C4 では抗 dsDNA 抗体値の低下とは逆に、活動性の低下を示す上昇傾向を示した。治療反応率は、ボルテゾミブ群の有効例がプラセボ群を上回り、また、ボルテゾミブ群では投与 12 週に SELENA-SLEDAI スコアが低下し、疾患活動性の低下しており、抗 DNA 抗体といった血清学的效果だけでなく、臨床症状を改善させる可能性も示している。再燃（SELENA-SLEDAI SLE Flare Index）では、24 週においてプラセボ群で軽度または中等度の再燃例が 2 例（50%）認められたが、ボルテゾミブ群には再燃例はなかった（0/4 例）。また、主要評価項目（投与 24 週における抗 dsDNA 抗体値の投与前からの変化量および変化率）について補足的に行った LOCF 解析では、24 週の両群間の変化率の差は 33.77% と大きく、ボルテゾミブ群の効果を考えさせるデータである。このことは中止せざるを得なかった症例で効果がでている可能性があり、主要評価項目（抗 dsDNA 抗体値）の解析では効果不十分例のみを解析している可能性がある。

また、有害事象については 2 サイクル目の発現件数が 1 サイクル目より著しく減少していることからも 2 サイクル目以降の投与が可能であると推察できるが、これは 1 サイクル目で中止に至った症例が除かれた影響も考えられる。中止例でみると、治療

中の有害事象の発現のため投与期間中に中止した症例がボルテゾミブ群で多い一方で、後観察期間においては中止例がプラセボ群で 6 例中 2 例と多く、疾患コントロール不十分による治療強化を目的で中止になっているのに対し、ボルテゾミブ群では疾患コントロール不十分での中止例はいなかった。

以上、難治性 SLE に対する、ボルテゾミブ療法については、その有効性を示唆する所見が得られたが、一方で多くの有害事象が認められた。有害事象については投与法の変更により対処できる可能性があり、今後主要評価項目や投与スケジュールを見直すことで次の治験フェーズに進める可能性があると考えている

E. 結論

医師主導治験である「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：第 II 相多施設共同プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験」を実施した。治験総括報告書の完成を待って、次の治験ステップに進むかどうか検討する予定である。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 学会発表.

なし

2. 論文発表

1) Sampei S, Watanabe R, Ishii T, **Harigae H.**

Granulomatosis with polyangiitis preceded by central diabetes insipidus.

Intern Med. 2014;53(15):1725-6.

2) Takada N, Watanabe R, Fujii H, Kamogawa Y, Fujita Y, Shirota Y, Saito S, Ishii T, **Harigae H.**

Pseudothrombocytosis caused by cryoglobulin crystals in a patient with primary Sjögren's syndrome.

Mod Rheumatol. 2014 Jun 20:1-2.

3) Watanabe R1, Ishii T, Kobayashi H, Asahina I, Takemori H, Izumiyama T, Oguchi Y, Urata Y, Nishimaki T, Chiba K, Komatsuda A, Chiba N, Miyata M, Takagi M, Kawamura O, Kanno T, Hirabayashi Y, Konta T, Ninomiya Y, Abe Y, Murata Y, Saito Y, Ohira H, **Harigae H.**, Sasaki T.

Prevalence of hepatitis B virus infection in patients with rheumatic diseases in Tohoku area: a retrospective multicenter survey.

Tohoku J Exp Med. 2014;233(2):129-33.

4) Watanabe R, Fujii H, Shirai T, Saito S, Ishii T, Harigae H.

Autophagy plays a protective role as an anti-oxidant system in human T cells and represents a novel strategy for induction of T-cell apoptosis.

Eur J Immunol. 2014 Aug;44(8):2508-20.

H . 知的財産権の出願・登録状況

なし

. 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 斎藤和義 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⁺CD20⁻CD38⁺ 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⁺CD27^{high} 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/m² 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。患者の個人情報が所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。腎生検にてループス腎炎 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、前治験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⁺IgD⁺CD27⁻ naive B cells は 16%、CD19⁺IgD⁻CD27⁺ central memory B cells は 75%、CD19⁺IgD⁻CD27⁻ effector memory B cells は 4%、CD19⁺CD20⁻CD38⁺ plasmablasts は 43% と plasmablasts の増加が顕著であった。また、CD3⁺CD4⁺CXCR5⁺ICOS⁺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 となつた。また、末梢血リンパ球の解析に於では、CD19⁺IgD⁺CD27⁻ naive B cells は 9%、CD19⁺IgD⁻CD27⁺ central memory B cells は 69%、CD19⁺IgD⁻CD27⁻ effector memory B cells は 9% と顕著な変化を認めなかつたが、CD19⁺CD20⁻CD38⁺ 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⁺CD4⁺CXCR5⁺ICOS⁺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 細胞の活性化と相關することを示し、CD3⁺CD19⁺CD27⁺CD38⁺形質細胞への分化がさらに亢進し、自己抗体の過剰産生を齎している可能性を示してきた。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⁺IgD⁺CD27⁻ naive B cells、CD19⁺IgD⁻CD27⁺

central memory B cells、CD19⁺IgD⁻CD27⁻ effector memory B cells は治療により変化がなかったが、CD19⁺CD20⁻CD38⁺ plasmablasts は43%から7%へと著明に低下していた。また、CD3⁺CD4⁺CXCR5⁺ICOS⁺のfollicular helper T細胞(Tfh)も1.8%から0.5%へ減少していた。ボルテゾミブ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⁺CD20⁻CD38⁺ 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, Yamaoka K, Niilo 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, Yamaoka 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, 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* [Epub ahead of print]
5. 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 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
- 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. 32nd 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

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ィラーメイド分

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/1.73m² 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 では補体値 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/1.73m² 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。患者の個人情報が所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 では補体値 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、腎生検を考慮するべきである。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+ell 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- α antibody, in patients with refractory intestinal-Behcet'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(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導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ない。

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与する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し、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-
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
自己抗体の產生機序. 日本国内科学会雑
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. 日本臨牀.
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- α 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 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

. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
一瀬邦弘, 川上 純	関節リウマチの発症 要因と発症メカニズム Th17細胞	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	日本臨牀	大阪市	2014	53-58

雑誌【欧文】

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号,ページ	出版年
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 & Rheumatology	67(1):63-73	2015
Iwata S, Yamaoka K, Niijo 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)	
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 titer of anti-Sm antibody as predictors of histopathologically proven silent lupus nephritis without abnormal urinalysis in patients with systemic lupus erythematosus.	Rheumatology (Oxford).	54(3):405-12	2015
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.	Clinical Immunology	157(2):114-120	2015
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 & Rheumatology	67(4):1096-106	2015

Tanaka Y, Martin Mola E.	IL-6 targeting compared to TNF targeting in rheumatoid arthritis: studies of olokizumab, sarilumab and sirukumab.	Annals of the Rheumatic Diseases	73 1395-1397	2014
Watanabe R, Ishii T, Kobayashi H, Asahina I, Takemori H, Izumiya T, Oguchi Y, Urata Y, Nishimaki T, Chiba K, Komatsuda A, Chiba N, Miyata M, Takagi M, Kawamura O, Kanno T, Hirabayashi Y, Konta T, Ninomiya Y, Abe Y, Murata Y, Saito Y, Ohira H, Harigae H, Sasaki T.	Prevalence of hepatitis B virus infection in patients with rheumatic diseases in Tohoku area: a retrospective multicenter survey.	The Tohoku Journal of Experimental Medicine	233(2): 129-33.	2014
Takada N, Watanabe R, Fujii H, Kamogawa Y, Fujita Y, Shirota Y, Saito S, Ishii T, Harigae H.	Pseudothrombocytosis caused by cryoglobulin crystals in a patient with primary Sjögren's syndrome.	Modern Rheumatology	20:1-2	2014
Sampei S, Watanabe R, Ishii T, Harigae H.	Granulomatosis with polyangiitis preceded by central diabetes insipidus.	Internal medicine	53(15):1725-6. 2014	2014
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.	Annals of the Rheumatic Diseases	73 2192-2198	2014
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 (Oxford).	53 1282-90	2014
Wang S-P, Iwata S, Nakayama S, Sakata K, Yamamoto K, Tanaka Y.	Tofacitinib, a Jak inhibitor, inhibits human B cell activation in vitro.	Annals of the Rheumatic Diseases	73 2213-2215	2014

雑誌【和文】

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ
岩本 直樹, <u>川上 純</u>	【自己免疫性血液疾患:診断と治療の進歩】病態の基礎 自己抗体の產生機序.	日本内科学会雑誌	103(7)	1564-1569
一瀬邦弘,古賀智裕, <u>川上 純</u>	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	7(4)	23-27