

令和 2 年 6 月 4 日現在

機関番号：11501

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K10995

研究課題名(和文) 関節リウマチの発症早期と薬剤耐性期における自然免疫系の検討

研究課題名(英文) The role of innate immunology in the patients with early rheumatoid arthritis and resistant-anti rheumatic drugs

研究代表者

高窪 祐弥 (Takakubo, Yuya)

山形大学・医学部・准教授

研究者番号：80431641

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：関節リウマチ(RA; rheumatoid arthritis)の慢性炎症を引き起こしている病因の一つとして、RA滑膜組織において自然免疫反応のリガンドを認識するパターン認識受容体であるToll様受容体陽性細胞が報告されていた。本研究の目的は、薬剤未投与の早期RA、薬剤投与後の晩期RAと特に薬剤抵抗性RA患者における自然免疫系の関与を明らかにするため、Toll様受容体陽性細胞の局在とその役割を検討することであった。解析の結果、早期群では、自然免疫、獲得免疫が炎症度に応じて残存している症例が多くみられ、晩期群では、T細胞、B細胞と比較し、多くのTLR陽性細胞が残存していたことが明らかとなった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

関節リウマチに対する適切な治療介入により、自然免疫、獲得免疫とも抑制され、制御性免疫細胞が増加する傾向がみられたが、Toll様受容体陽性細胞を中心に、自然免疫系反応が残存しやすいことが示唆された。今後、従来型の疾患修飾性抗リウマチ薬や生物学的製剤、分子標的型合成抗リウマチ薬を用いても症状の寛解が得られない患者では、自然免疫系反応をターゲットとした治療が重要になると結論づけられた。

研究成果の概要(英文)：The aim of this study was to investigate the immune-inflammatory cells, including Toll-like receptors (TLRs)-equipped cells, in synovial tissue and fluid samples from the patients with early and established rheumatoid arthritis (RA) with/without treatment of synthetic disease-modifying antirheumatic drug (sDMARD) including biologics. T and B cell counts were lower in the biologics than in the csDMARD group ( $p < 0.05$ ). In contrast, the C-reactive protein (CRP) and disease activity score DAS28-CRP did not show clear-cut correlations with the inflammatory grade of the synovitis. Similar numbers of cells immunoreactive for TLR-1 to TLR-9 were found in synovitis in both groups. Patients clinically responding to biologics might still have the potential of moderate/severe local joint inflammation, composed in particular of and possibly driven by the autoinflammatory TLR+ cells.

研究分野：関節リウマチ

キーワード：関節リウマチ 薬剤耐性 自然免疫 Toll様受容体 制御性免疫

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

免疫難病の一つである関節リウマチ (RA; rheumatoid arthritis)の慢性炎症を引き起こしている病因として自然免疫と獲得免疫における細胞間相互作用の重要性が指摘され、RA 滑膜組織において自然免疫反応のリガンドを認識するパターン認識受容体である Toll 様受容体陽性細胞の存在が報告されていた。従来、未知の自己抗原が提示され、T細胞、マクロファージなどが互いに刺激し合いながら RA を発症すると考えられていたが、近年は、それぞれの炎症性細胞に発現している Toll 様受容体を介した自然免疫反応も RA の病態形成に深く関与していると考えられていた。

### 2. 研究の目的

本研究の目的は、薬剤未投与の早期 RA、薬剤投与後の晚期 RA と特に薬剤抵抗性 RA 患者の末梢血と関節液、滑膜組織における自然免疫系の関与を明らかにするため、自然免疫反応に重要なパターン認識受容体のひとつである、Toll 様受容体陽性細胞の局在とその役割を検討することであった。

### 3. 研究の方法

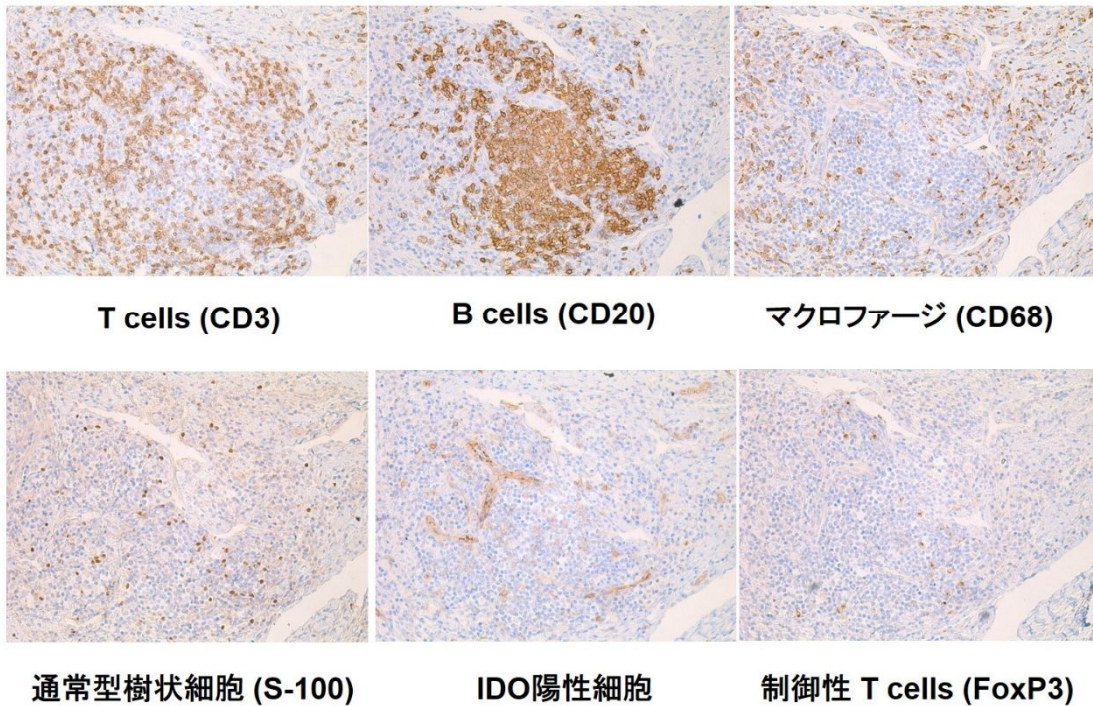
薬剤未投与の早期 RA と薬剤投与後の晚期 RA から得られた末梢血と滑膜組織、関節液の病理組織学的検討により Toll 様受容体陽性細胞の局在部位を明らかにした。次に、Toll 様受容体 1-9 の RNA を定性的、定量的に検出するため RT-PCR 法を行った。FACS aria により Toll 様受容体陽性単球系血球細胞を分離し、抗 Toll 様受容体抗体を添加した系と RA 患者から分離した微小粒子と健常人単球系血球細胞を共培養し、そのサイトカイン産生や Toll 様受容体の発現を比較、検討した。

### 4. 研究成果

RAの発症早期と晚期RA患者、特に薬剤抵抗性RA患者と対照となる変形性関節症患者から手術時に採取可能であったヒト滑膜組織を4%パラホルムアルデヒド固定し、パラフィン薄切切片、凍結薄切切片を作製した。それぞれの患者から、十分な説明のもとインフォームドコンセントを得た。

組織学的局在分類のために滑膜組織をT細胞マーカーであるCD3を用いて5つの部位に分け、臨床病理学的分類としてHarrisのステージ分類、炎症度評価としてKrenn のグレード分類を使用し、それぞれ評価した。組織学的局在、ステージ分類、グレード分類別に、TLRやNLR陽性細胞とT細胞、B細胞、マクロファージ、樹状細胞の分布、比率、分化度、成熟度を検討した。Toll様受容体は1-9、T細胞マーカーとしてCD3、B細胞マーカーとしてCD20、マクロファージマーカーとしてCD68、樹状細胞マーカーとしてDC-LAMP、DC-SIGN、CD123、BDCA2、線維芽細胞様細胞マーカーとして5B5を用いた。対照として、変形性関節症群を用いた (図: CTLA4Ig製剤 (ABT)投与例の滑膜組織像)。

## ABT 投与例の滑膜組織 (Grade 3)



Harrisのステージ分類, Krenn のグレード分類は, 疾患活動性評価 disease activity score と関連が見られなかったが, CD3陽性T細胞, CD20陽性B細胞, CD68陽性マクロファージ, 5B5陽性線維芽細胞様細胞と相関がみられた。Toll様受容体は, 各炎症組織にその陽性像が見られたが, 特に, 薬剤抵抗性関節リウマチにおける炎症の残存を示すグレード分類と相関がみられた。DC-LAMP陽性, DC-SIGN陽性の通常型樹状細胞は炎症度に比例していたが, CD123陽性, BDCA2陽性形質細胞様樹状細胞は, 比例していなかった。

前述の詳細な組織学的検討結果をもとに, 蛍光二重染色法によるToll様受容体陽性細胞の同定を行った。Toll様受容体1-9, T細胞マーカー (CD3), B細胞マーカー (CD20), マクロファージマーカー (CD68), 樹状細胞マーカー (DC-LAMP, CD123) の蛍光二重染色法により, 共焦点レーザー蛍光顕微鏡を用い, Toll様受容体陽性細胞を同定した。薬剤耐性RA群では, 早期発症RA群と比較してToll様受容体陽性細胞の割合が高く, 特に, TLR-2, TLR-4, TLR-6, TLR-9の割合が高かった。

次に, RT-PCR法によるToll様受容体陽性細胞の検出を行った。Toll様受容体1-9のRNAを定性的, 定量的に検出した。プライマーからリバーストランスクリプターゼ法によりcDNAを作製し, cDNAをテンプレートとしてLight-Cyclerで定量的なPCRを行った。

さらに, 発症早期と薬剤耐性期のRA患者における末梢血と滑膜組織, 関節液を用い, Toll様受容体1-9, T細胞マーカー (CD3), B細胞マーカー (CD20), マクロファージマーカー (CD68), 樹状細胞マーカー (DC-LAMP, CD123) 各細胞のFACS sortingを行い, その発現強度, 炎症性メディエーター (IL-1, IL-2, IL-6, IL-17, IL-21, IL-23, TNF- $\alpha$ , INF- $\gamma$ , VEGF-A, EGF, VCAM-1, MMP-1, MMP-3)の発現を解析し, IL-6, TNF- $\alpha$ , INF- $\gamma$  などの炎症性サイトカインの発現がそれぞれ増加していることを明らかにした。

次に, 早期群, 晩期群において, FACS ariaにより Toll 様受容体陽性単球系血球細胞を分離し, 抗 Toll 様受容体抗体を添加した系と RA 患者から分離した微小粒子と健常人単球系血球細胞を共培養し, そのサイトカイン産生や Toll 様受容体の発現を比較, 検討した。また晩期群で

は、TNF 阻害薬、IL-6 受容体抗体製剤、CTLA-4Ig 製剤投与群に分け、それぞれの自然免疫系、獲得免疫系の役割を明らかにした。

早期群では、自然免疫、獲得免疫が炎症度に応じて残存している症例が多くみられ、晚期群では、T 細胞、B 細胞と比較し、多くの TLR 陽性細胞が残存していた。

一方、抗原提示細胞と T 細胞の第 2 シグナルを抑制する CTLA-4Ig 群では、リンパ球集簇において制御性 T 細胞や制御性樹状細胞が増加していた。適切な治療介入により、自然免疫、獲得免疫とも抑制され、制御性免疫細胞が増加する傾向がみられたが、Toll 様受容体陽性細胞を中心に、自然免疫系反応が残存しやすいことが示唆された（表）。

### ABT群の各マーカーにおける Spearman's rank correlation値

	CD3	CD14	CD20	CD68	S-100	FoxP3	IDO	5B5
DAS	-0.0172	0.07894	0.2737	0.32872	-0.1569	0.77366	0.63477	0.61201
CRP	-0.3864	-0.3087	-0.6134	-0.596	-0.4468	-0.6304	-0.6203	-0.9399
MMP3	-0.149	-0.3781	-0.2718	-0.3266	0.39325	-0.6064	-0.6309	0.01428
Grade	0.86015	0.74162	0.8005	0.71056	0.7462	0.14625	0.4264	0.44791

	TLR1	TLR2	TLR3	TLR4	TLR5	TLR6	TLR7	TLR8	TLR9
DAS	0.16368	-0.0104	0.35749	0.00985	0.31473	-0.1545	0.78171	0.60699	0.90699
CRP	-0.3714	-0.5271	-0.6238	-0.724	-0.8496	-0.3336	-0.9844	-0.9211	-0.9211
MMP3	-0.4362	0.01062	0.14446	0.40932	0.13535	-0.046	-0.1065	-0.2511	-0.2511
Grade	0.73855	0.95065	0.26968	0.89468	0.76553	0.94388	0.30151	0.07313	0.07313

今後、従来型の疾患修飾性抗リウマチ薬や生物学的製剤、分子標的型合成抗リウマチ薬を用いても症状の寛解が得られない RA 患者では、自然免疫系反応をターゲットとした治療が重要になると結論づけられた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計13件（うち査読付論文 13件／うち国際共著 2件／うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Yang S, Ohe R, Aung NY, Kato T, Kabasawa T, Utsunomiya A, Takakubo Y, Takagi M, Yamakawa M	4. 巻 12
2. 論文標題 Comparative Study of H0-1 Expressing Synovial Lining Cells Between RA and OA.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Mod Rheumatol.	6. 最初と最後の頁 1-18
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1080/14397595.2019.1704976.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Nemoto N, Takeda Y, Nara H, Araki A, Gazi Y, Takakubo Y, Naganuma Y, Takagi M, Asao H	4. 巻 32
2. 論文標題 Analysis of intestinal immunity and flora in a collagen-induced mouse parthritis model: differences during arthritis progression.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Int Immunol.	6. 最初と最後の頁 49-56
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1093/intimm/dxz058.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Takakubo Y, Imamura Y, Tezuka H, Okada S, Naganuma Y, Ito J, Sugawara M, Yang S, Oki H, Sasaki A, Sasaki K, Takagi M	4. 巻 4
2. 論文標題 Rapid disappearing of gouty tophi of foot due to reducing urate pool by resection of huge gouty tophi of opposite foot in the patient with hyperuricemia; a case of report.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Modern Rheumatology Case Reports	6. 最初と最後の頁 1-6
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1080/24725625.2019.1680135	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 2.Narita A, Suzuki A, Nakajima T, Takakubo Y, Ito J, Sasaki A, Takagi M	4. 巻 4
2. 論文標題 Assessing an alpha-defensin lateral flow device for diagnosing septic arthritis: reporting on a false-negative case and a false-positive case.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Modern Rheumatology Case Reports.	6. 最初と最後の頁 156-160
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） org/10.1080/24725625.2019.1683134	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Ito J, Takakubo Y, Monma R, Oki H, Sasaki K, Takagi M	4. 巻 4
2. 論文標題 Disassembly of bilateral bipolar heads within 10 years after hip hemiarthroplasties for avascular necrosis of femoral heads: a case report.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Modern Rheumatology Case Reports.	6. 最初と最後の頁 148-151
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/24725625.2019.1662596	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Ainola M, Porola P, Takakubo Y, et al.	4. 巻 191
2. 論文標題 Activation of plasmacytoid dendritic cells by apoptotic particles - mechanism for the loss of immunological tolerance in Sjögren's syndrome	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Clin Exp Immunol	6. 最初と最後の頁 301-310
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cei.13077.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Suzuki T, Takakubo Y, et al.	4. 巻 37
2. 論文標題 Immunohistochemical Analysis of Inflammatory Rheumatoid Synovial Tissues Using Anti-Human Podoplanin Monoclonal Antibody Panel.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Monoclon Antib Immunodiagn Immunother.	6. 最初と最後の頁 12-19
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1089/mab.2017.0047	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 高窪祐弥, 大木弘治, 長沼靖, 梁秀蘭, 高木理彰	4. 巻 45
2. 論文標題 生物学的製剤使用関節リウマチ患者における整形外科手術の検討.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 関節の外科	6. 最初と最後の頁 101-104
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Takakubo Y, Yuki H, Ito J, et al.	4. 巻 23
2. 論文標題 Comment on Imai et al.: Manual calf massage and passive ankle motion reduce the incidence of deep vein thromboembolism after total hip arthroplasty.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Orthop Sci.	6. 最初と最後の頁 23
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jos.2018.01.016.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Takagi M, Takakubo Y, et al.	4. 巻 10
2. 論文標題 Danger of frustrated sensors: Role of TLR and NOD-like receptors in aseptic and septic inflammations around failed total hip replacements	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 J Orthop Translat	6. 最初と最後の頁 68-85
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jot.2017.05.004	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Takakubo Y, et al.	4. 巻 13
2. 論文標題 Distribution of podoplanin in synovial tissues in rheumatoid arthritis patients using biologic or conventional disease-modifying anti-rheumatic drugs.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Curr Rheumatol Rev.	6. 最初と最後の頁 72-78
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2174/1573397112666160331143607	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Takakubo Y, et al.	4. 巻 242
2. 論文標題 The Incidence of Atypical Femoral Fractures in Patients with Rheumatic Disease: Yamagata Prefectural Committee of Atypical Femoral Fractures (YamaCAFe) Study.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Tohoku J Exp Med.	6. 最初と最後の頁 327-334
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1620/tjem.242.327.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Maruyama M, Takakubo Y, et al.	4. 巻 45
2. 論文標題 Comparison of the Effects of Osteochondral Autograft Transplantation With Platelet-Rich Plasma or Platelet-Rich Fibrin on Osteochondral Defects in a Rabbit Model.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Am J Sports Med.	6. 最初と最後の頁 3280-3288
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1177/0363546517721188	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計30件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 17件)

1. 発表者名 1.Takakubo Y, Oki H, Yang S, Sasaki A, Sasaki K, Naganuma Y, KatoY, Takagi M
2. 発表標題 Distribution of Toll-like receptors expressing immune-cells in rheumatoid synovial tissues of the patients who received CTLA4-Ig agent.
3. 学会等名 ORS 2019 Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Takakubo Y, Suzuki Y, Yang S, Oki H, Takagi M
2. 発表標題 Anti-tumor necrosis factor agents influence the apoptosis of inflammatory synovial cells in the patients with rheumatoid arthritis.
3. 学会等名 The 2nd International Combined Meeting of Orthopaedic Reserch Societies (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Takakubo Y, Narita A, Takano M, Suzuki Y, Sasaki K, Ito J, Sagae H, Kanauchi Y, Kobayashi S, Takagi M
2. 発表標題 Rehabilitation of the salvege arthrodesis with bone auto- and allografts for failed total ankle arthroplasties in the patient with rheumatoid arthritis.
3. 学会等名 56th Annual Meeting of Japanese Association of Rehabilitation Medicine (国際学会)
4. 発表年 2019年



1 . 発表者名 Honma R, Maruyama M, Liu X, Oki H, Takakubo Y, Takagi M
2 . 発表標題 Induction of podoplanin in synovial lining cell of lipopolysaccharide-induced rabbit arthritis model.
3 . 学会等名 The 2nd International Combined Meeting of Orthopaedic Reserch Societies ( 国際学会 )
4 . 発表年 2019年

1 . 発表者名 Suzuki T, Liu X, Takakubo Y, Oki H**, Honma R, Takagi M
2 . 発表標題 Podoplanin is a potential biomarker in lipopolysaccharide-induced inflamed human fibroblast-like synoviocytes.
3 . 学会等名 The 2nd International Combined Meeting of Orthopaedic Reserch Societies ( 国際学会 )
4 . 発表年 2019年

1 . 発表者名 Nagai J, Takakubo Y, Yang S, Suzuki Y, Sasaki A**, Oki H**, Naganuma Y**, Sasaki K**, Takagi M
2 . 発表標題 Radiographic joint destruction in the patients with rheumatoid arthritis who have withdrawn, spaced or continued biologics after reaching remission from local biologics registry.
3 . 学会等名 The 92nd Annual Meeting of the Japanese Orthopaedic Association
4 . 発表年 2019年

1 . 発表者名 Narita A, Suzuki A, Nakajima, Takakubo Y, Ito J, Yuki I, Oki H, Naganuma Y, Takagi M
2 . 発表標題 Utility of alpha-defesin lateral flow device for periprosthetic joint onfection and septic arthritis.
3 . 学会等名 ORS 2019 Annual Meeting ( 国際学会 )
4 . 発表年 2019年

1 . 発表者名 Takakubo Y, Oki H, Sasaki K, et al:
2 . 発表標題 The Value of Serum Interleukin-6 Before First Biologics Are Predicted to Clinical Response in The Patients of Rheumatoid Arthritis One Year After The Treatment.
3 . 学会等名 ORS 2018 ( 国際学会 )
4 . 発表年 2018年

1 . 発表者名 Takakubo Y, Oki H, Yang S, et al:
2 . 発表標題 Distribution of Toll-like receptors expressing immune-cells in rheumatoid synovial tissues of the patients who received CTLA4-Ig agent.
3 . 学会等名 ORS 2019 ( 国際学会 )
4 . 発表年 2019年

1 . 発表者名 Takakubo Y, Nagai J, Naganuma Y, et al.
2 . 発表標題 Analysis of radiographic joint destruction in rheumatoid patients who have withdrawn, spaced and continued of biologics after achieving sustained remission from local biologics registry.
3 . 学会等名 European League Against Rheumatism 2018 ( 国際学会 )
4 . 発表年 2018年

1 . 発表者名 Takakubo Y, Ito J, Oki H, et al
2 . 発表標題 Changing of Orthopaedics Surgeries for the Patients with Rheumatoid Arthritis in BIO-era.
3 . 学会等名 91th Annual Meeting of JOA
4 . 発表年 2018年

1 . 発表者名 Takakubo Y, Ito J, Oki H, et al
2 . 発表標題 The trend of primary total hip arthroplasties for the patients with osteoarthritis in super-aging area in last thirteen years.
3 . 学会等名 91th Annual Meeting of JOA
4 . 発表年 2018年

1 . 発表者名 Takakubo Y, Kawaji H, Ito J, et al
2 . 発表標題 Mid- and long-term results of revision THA with KT-plate for acetabular reconstruction.
3 . 学会等名 91th Annual Meeting of JOA
4 . 発表年 2018年

1 . 発表者名 Takakubo Y, Oki H, Sasaki K
2 . 発表標題 Tumor necrosis factor inhibitors influence the apoptosis of inflammatory cells in rheumatoid synovial tissues.
3 . 学会等名 62th Annual Meeting of Japan College of Rheumatology
4 . 発表年 2018年

1 . 発表者名 Takakubo Y, Oki H, Sasaki K
2 . 発表標題 Foot and ankle surgeries for the patients with rheumatoid arthritis in BIO-era.
3 . 学会等名 62th Annual Meeting of Japan College of Rheumatology
4 . 発表年 2018年

1 . 発表者名 Takakubo Y, Miyaji T, Ota D, et al.
2 . 発表標題 Bone healing of atypical femoral fractures which were treated by teriparatide and low intensity pulsed ultrasound therapy in the patients with rheumatic diseases in the highly super aging area of North Japan.
3 . 学会等名 Scandinavian Congress of Rheumatology ( 国際学会 )
4 . 発表年 2018年

1 . 発表者名 Takakubo Y, Ito J, Oki H, et al
2 . 発表標題 Infections are increased as the cause of revision total hip arthroplasties in the super-aging area in Northern Japan.
3 . 学会等名 EORS ( 国際学会 )
4 . 発表年 2018年

1 . 発表者名 Takakubo Y, Ainola M, Oki H, et al
2 . 発表標題 Expression of inflammatory cytokines from plasmacytoid dendritic cells by stimulation of microparticles
3 . 学会等名 33th Annual Research Meeting of JOA
4 . 発表年 2018年

1 . 発表者名 Takakubo Y, Suzuki T, Oki H, et al
2 . 発表標題 Toll-like receptors and immune-cells in rheumatoid synovial tissues treated by tocilizumab (TCZ)
3 . 学会等名 4th Japan Society of Osteoimmunology
4 . 発表年 2018年

1. 発表者名 Takakubo Y, et al.
2. 発表標題 The role of innate sensors in aseptic and septic loosening of total joint arthroplasty.
3. 学会等名 Orthopaedic surgery meeting at UCSF (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Takakubo Y, et al.
2. 発表標題 The role of innate sensors in aseptic and septic loosening of total joint arthroplasty.
3. 学会等名 Orthopaedic surgery meeting at Stanford University (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Takakubo Y, et al.
2. 発表標題 The role of innate sensors in aseptic and septic loosening of total joint arthroplasty.
3. 学会等名 Ground raound of Orthopaedic surery at Utah University (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Takakubo Y, et al.
2. 発表標題 High-Molecular-Weight adiponectin is correlated with disease activity in the patients with rheumatoid arthritis.
3. 学会等名 Orthopaedic Research Society 2017 Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Takakubo Y, et al.
2. 発表標題 Is increasing the trend of primary total hip arthroplasties for the patients with osteoarthritis, but decreasing the rate of female in super-aging area of Japan in last twelve years?
3. 学会等名 EULAR 2017 (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Takakubo Y, et al.
2. 発表標題 Postoperative rehabilitation of atypical femoral fractures in patients with rheumatic diseases.
3. 学会等名 The 54th Annual meeting of the Japanese association of rehabilitation medicine
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Takakubo Y, et al.
2. 発表標題 Expression of podoplanin in synovial tissue of rheumatoid arthritis.
3. 学会等名 The 61th Annual General Assembly and Scientific Meeting of the Japan College of Rheumatology
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Takakubo Y, et al.
2. 発表標題 Trend of atypical femoral fractures in rheumatic patients in the highly super aging area of North Japan.
3. 学会等名 The 61th Annual General Assembly and Scientific Meeting of the Japan College of Rheumatology
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Takakubo Y, et al.
2. 発表標題 Trend of orthopaedic surgeries for the patients with rheumatoid arthritis who are received biologic agents in our institute.
3. 学会等名 The 90th Annual Meeting of the Japanese Orthopaedic Association
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Takakubo Y, et al.
2. 発表標題 The incidence of atypical femoral fractures in patients with rheumatic disease in our prefectural area of north Japan in the super-aging society: YamaCAFe study.
3. 学会等名 The 90th Annual Meeting of the Japanese Orthopaedic Association
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Takakubo Y, et al.
2. 発表標題 Trend of total hip arthroplasties in the super-aging area in Northern Japan.
3. 学会等名 ISTA 2017 (国際学会)
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 高窪祐弥, 佐々木幹, 高木理彰	4. 発行年 2017年
2. 出版社 Pharma Medica	5. 総ページ数 9
3. 書名 変形性関節症(股関節)の手術療法 ~骨切り術から人工股関節置換術まで~	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

## 6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	高木 理彰  (Takagi Michiaki)  (40241707)	山形大学・医学部・教授    (11501)	
研究分担者	佐々木 幹  (Sasaki Kan)  (00444034)	山形大学・医学部・非常勤講師    (11501)	
研究分担者	長沼 靖  (Naganuma Yasushi)  (10463811)	山形大学・医学部・客員研究員    (11501)	
研究分担者	大木 弘治  (Oki Hiroharu)  (20463812)	山形大学・医学部・非常勤講師    (11501)	