

令和 3 年 5 月 12 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K09103

研究課題名(和文) 体軸性脊椎関節炎に対する新規治療法の開発及び本邦での疾患関連遺伝子検索

研究課題名(英文) Development of a therapeutic vaccine targeting IL17A for treatment of spondyloarthritis.

研究代表者

富田 哲也 (Tomita, Tetsuya)

大阪大学・医学系研究科・寄附講座准教授

研究者番号：30283766

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：本課題において我々はIL17Aに対するワクチンを開発し、ラットの関節炎モデルにおいてその抗体価測定と治療効果について検討を行った。ワクチンは2週間おきに3回投与を行い、その後数日おきに関節炎スコアと関節の腫脹を測定した。その結果、ワクチンによってIL17Aに対する抗体が誘導されていることが確認され、関節の腫脹は対照群と比較して有意に抑制され、末梢関節、体軸関節とも画像的、病理学的にも関節破壊が抑制されていた。ワクチンによる組織障害など毒性は認められなかった。今回の検討において、IL17Aをターゲットとしたワクチンは強直性脊椎炎を抑制できる治療オプションになりうる可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

強直性脊椎炎は10-20代に発症し、炎症性背部痛のため就学・就労に大きな支障が生じる。治療として生物学的製剤が使用され、その有効性が高いが、高価であり、頻回の投与が必要である。我々が本研究課題で開発したIL-17A治療ワクチンは疾患モデルではその有効性、安全性が確認できた。今後実用化されれば安価であり、投与回数も半減できることから、同疾患で苦しむ患者には学術的また経済的にもその社会的意義は大きいと考えられる。

研究成果の概要(英文)：Ankylosing spondylitis is major disease of spondyloarthritis (SpA), resulting in ankylosis of the spine with bone erosion and new bone formation. Recently, interleukin (IL) 17A has been focused as a strong mediator for bone disruption and formation. We have been focusing on therapeutic vaccines, by which therapeutic antibodies could be produced individually for long term. In this study, we developed a therapeutic vaccine for ankylosing spondylitis by targeting IL17A and evaluated its pharmacological effect by using SpA model in rats. In this study, we found that IL17A peptide-based vaccine with adjuvant successfully induced antibody production, and suppressed arthritis clinically. X-ray and histological analysis showed that enthesitis, bone destruction were inhibited by vaccine, compared with control. We confirmed that vaccine has no toxic effect on tissues. These suggested that therapeutic vaccine targeting IL17A could be a fascinating therapeutic option for SpA.

研究分野：整形外科、脊椎関節炎

キーワード：脊椎関節炎 HLA B-27 IL-17A 療法 強直性脊椎炎 ワクチン

1. 研究開始当初の背景

強直性脊椎炎(Ankylosing spondylitis; AS)は、10代-30代の若年者に発症する原因不明で、体軸関節である脊椎・仙腸関節を中心に慢性進行性の炎症を生じる疾患であり、進行期には脊椎のみならず四肢関節の骨性強直や関節破壊により重度の身体障害を引き起こす疾患である。進行性であり、発症後は生涯にわたり疼痛と機能障害が持続し、日常生活に多大な支障をきたす。様々な介助や支援が必要になり患者本人、家族の物理的、経済的、精神的負担は多大なものになる重篤な疾患である。複数回の手術が必要となる場合もあり、医療経済学的に、また青年期に発症することから、就学者では学業の継続に支障をきたし、就労者では労働能力の低下を来し労働経済学的にも大きな問題となっている。

骨強直をきたす病態は完全には解明されていないが、IL-17の関与が示唆されており、抗IL-17治療の有用性が世界中で示されている。近年世界的にASは脊椎関節炎(Spondyloarthritis; SpA)という疾患概念の下で捉える方向性が示されている。

SpAはASに代表される体軸性と乾癬性関節炎、反応性関節炎、炎症性腸疾患関連関節炎、分類不能脊椎関節炎やSAPHO症候群などが含まれる末梢性に大別される。ASは1970年代からHLA-B*27陽性との強い関連が示され、HLA-B*27陽性者が諸外国に比べ極端に少ないわが国では稀な疾患とされている。

以上の背景を踏まえ本研究では“ワクチン”という手法を用い、生体が所持する免疫応答を活用することにより、IL-17分子標的創薬に代わる新治療法、“液性免疫を主導とするワクチン”を開発する。また本邦でのAS患者のHLA-B*27陽性率について様々な報告があり見解が一定ではない。診断には画像所見(単純X線、MRI)が大きなウェイトを占めているが、その読影結果にはばらつきが大きく、正確な診断の妨げになっており、臨床現場ではmisdiagnosis、over-diagnosisによる治療介入の遅れやover-treatmentが大きな問題となっている。我が国におけるASに代表される体軸性脊椎関節炎の疾患関連遺伝子を明らかにすることができれば、本邦での診断、治療介入、治療効果モニタリングなどに大きく貢献しうると考えられる。

2. 研究の目的

本研究の目的は次の2点である。

- ・DNAワクチンを使用した強直性脊椎炎に対する抗IL-17A治療効果を検討すること
- ・日本人強直性脊椎炎疾患関連遺伝子の検索を行うこと。

1)強直性脊椎炎に対する新規治療法の確立

我が国をはじめ世界中の国々では高分子タンパク製剤である抗体医薬に対する医療費の高騰が大きな問題になっている。特に我が国では国民皆保険という非常に優れた医療保険システムが存在するため、医療費高騰が支出予算に占める割合も高い。我々は強直性脊椎炎に代表される体軸性脊椎関節炎に対する、より効果的な治療法と医療費削減の両面より、アカデミア創薬という視点で“ワクチン”という手法を用い、生体が所持する免疫応答を活用することにより、強直性脊椎炎に代表される難治性疾患に対する分子標的創薬に代わる新治療法、“液性免疫を主導とするワクチン”を提案する。2008年に世界で初めての高血圧に対するアンジオテンシ II を標的としたワクチン治療の臨床試験(フェーズ I)で血圧の有意な低下が報告されたが、臨床試験でペプチドワクチンでは十分な薬効が得られず開発中止となった。近年の免疫学の進歩によりワクチンに対する免疫応答の仕組みが解明され我々はDNAワクチンの基盤技術を確認してきた(特願2011-091493, PCT JP2012/60099)。技術的には高効率な抗体産生のためB型肝炎ウイルスのコア蛋白(HBc)のB cell エピトープにAng II を挿入することで分泌蛋白となるようにし、HBcの自己凝集能を生かしAng II が球表面に多数提示されることで免疫系に認識されやすくする工夫を施した。またワクチンにはアジュバントが必要とされるが、DNAワクチンは不要であり製剤化を単純化できる長所がある。このDNAワクチンを自然高血圧発症ラットに投与したところ、Ang II に対する抗体価の上昇と血圧の有意な低下を約6か月間維持できることも分かった。本研究成果は独創的かつ新規的な試みであり、関連特許もすでに出願中である(特願2011-091493, PCT JP2012/60099)。DNAワクチンの期待される効果として、従来のペプチドワクチンに比較して抗原提示期間が長いこと免疫反応がより長く持続して長期間の薬効が期待できる。本研究ではIL-17Aという体軸性脊椎関節炎の病態形成に重要な役割を果たすサイトカインをターゲットにした液性免疫主導DNAワクチンを本基盤技術の基礎に設計し、実験的脊椎関節炎モデルに対して本ワクチンの効果を検討することを目的としている。IL-17Aを標的としたDNAワクチン療法が確立されればこれを機に整形外科領域難治性疾患である強直性脊椎炎に対す

る治療は効果面経済面の両面で画期的な新展開を見せると考えられる。本研究では強直性脊椎炎の病態形成に関する基礎的研究成果を基に、整形外科領域で問題となっている骨強直に対する治療効果の検討を行い臨床の場へ実現させることを目的とする。

2)日本人強直性脊椎炎疾患関連遺伝子の検索

強直性脊椎炎は1970年代よりHLA-B27との強い関連が示されており、HLA-B27の陽性率が0.3%程度と諸外国に比べ極端に少ない我が国では、強直性脊椎炎は稀な疾患として捉えられてきた。近年ヨーロッパを中心に単純X線では明らかな仙腸関節での所見を認めないが、MRIで同部位に炎症が認められるいわゆるnon-radiographic axial SpAの概念が提唱され、より早期に診断し治療介入が勧められる時代になりつつある。一方で画像所見の読影にはばらつきが多く、臨床現場ではmis-diagnosis、over-diagnosisの増加が指摘される。本邦の強直性脊椎炎患者ではHLA-B27の陽性率が低いとの報告も散見されるが詳細は不明である。これらの現状を踏まえ本研究では、強直性脊椎炎に代表される体軸性脊椎関節炎の診断・治療に資する質の高いエビデンスを得るため、ゲノム解析および血中バイオマーカー解析を行なう。わが国ではこれまで患者数が極端に少ないことからこれまでゲノム解析を含めた総合的な解析が行われてこなかった。本研究成果より日本人強直性脊椎炎疾患関連遺伝子が明らかになれば診断治療介入の精度が格段に向上することが期待される。

3. 研究の方法

1)DNAワクチンを使用した強直性脊椎炎に対する抗IL-17A治療

我々はすでにアンジオテンシンIIや血管新生促進因子(VEGF:vascular Endothelial Growth Factor)を標的とした液性免疫主尊のDNAワクチンを設計し、その効果を実験動物で確認してきた。同様の基盤技術を用いIL-17Aを標的としたDNAワクチンの開発にも着手しており関節リウマチの実験的モデルコラーゲン関節炎ラットではIL-17A抗体の産生を確認している。

本研究では、まず脊椎関節炎モデル動物であるHI(A-B27 TGラットモデルの確立を行う。UT Southwestern MedのKD Tauro博士より本ラットの使用許可を得て国内輸入を行いSPF化したのちHLA-B27およびミクログロブリンのダブルトランスジェニックラットを作成する。本モデルラットでは尾骨を中心に骨新生による骨強直が観察される。本ラットにこのDNAワクチン手法を用い、ワクチン接種し、ワクチン接種によるin vivoでの抗IL-17A抗体の産生の確認および骨新生、骨強直抑制治療効果を検討する。骨新生骨強直抑制効果は画像(単純X線、マイクロCT)および組織学的検討、同部でのIL-17関連サイトカインの発現レベルを遺伝子、蛋白レベルで解析する。脊椎関節炎モデルラット系の樹立と同時に、薬効試験の準備としてIL-17AワクチンのDNAワクチン及びペプチドワクチンを用いたラットでの抗体価上昇に関する基礎実験を行う。健常ラットに定期的にワクチンを投与しIL-17Aに対する抗体価の上昇変化を観察する。投与方法も皮下、皮下、筋肉内と条件を変え、IL-17Aに対する抗体価を指標に至適なワクチン投与量を決定する。

2)日本人強直性脊椎炎疾患関連遺伝子の検索

大阪大学医学部附属病院に通院加療中の強直性脊椎炎患者を対象に説明文書・同意書にて同意を得て血液(20-30mL)を採取し、血液(組織)よりDNAを抽出する。次世代シーケンサー、SNPマイクロアレイ、サンガー法、HLAアレルタイピング等の手法を用いて全ゲノム領域のゲノム配列を解読する。ゲノム解析はHLAを中心にした解析を行い、併せて血中のバイオマーカーの探索を行う。本研究から得られるデータ解析を通じて、臨床的重症度、画像的重症度など臨床所見と比較し、日本人強直性脊椎炎のゲノム情報と臨床情報との関係を明らかにする。

4. 研究成果

脊椎関節炎モデルであるHLA-B27と β_2 ミクログロブリンのトランスジェニックラット(B27tgラット)は約100日齢くらいで脊椎炎の症状が出現し始め(Taurog et al, Arth Rheum, 2012)、結核死菌を投与することにより関節炎の発症率がほぼ100%になることが報告されている(van Tok MN, et al, Front Immunol, 2017)。我々はまずこのB27tgラットを用いてIL17Aワクチンの予防的効果について検討を行った。IL17Aワクチン(KLH-IL17Aワクチン)を2週間おきに3回接種し(0、2、4週目)、2回接種後の一週間後に結核死菌を接種し、抗体価、関節炎スコア、関節腫脹、さらにX線解析より骨破壊、病理組織解析によるアキレス腱付着部炎を評価した。末梢関節として足関節を体軸関節として尾部を対象とした。コントロール群としてKLHキャリアのみ投与を用いた。その結果、ワクチンによる抗体価は4週目には上昇を認め6週目には最大となった。そして関節炎スコアはワクチン接種群において抑制され、同様に関節腫脹についても関節腫脹が抑制されていることがわかった。X線解析によりKLHコントロール群で見られていた骨・関節破壊はワクチン群では有意に程度は軽症であり、体軸関節と考えられる

尾部でも付着部炎および関節破壊、骨新生は有意に軽症であった。さらに病理解析の結果からワクチン群では炎症性細胞の浸潤が抑制されており（CD68+細胞）腱付着部炎が抑制されていることがわかった。また肝臓、腎臓そして肺の組織染色よりワクチンによる組織毒性は認められなかった。これらにより IL17A ワクチンには脊椎関節炎関節炎抑制効果がある可能性が示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計19件（うち査読付論文 9件 / うち国際共著 8件 / うちオープンアクセス 8件）

1. 著者名 Kameda Hideto, Kobayashi Shigeto, Tamura Naoto, Kadono Yuho, Tada Kurisu, Yamamura Masahiro, Tomita Tetsuya	4. 巻 31
2. 論文標題 Non-radiographic axial spondyloarthritis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Modern Rheumatology	6. 最初と最後の頁 277 ~ 282
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/14397595.2020.1830512	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 Furer Victoria, Kishimoto Mitsumasa, Tsuji Shigeyoshi, Taniguchi Yoshinori, Ishihara Yoko, Tomita Tetsuya, Helliwell Philip S., Elkayam Ori	4. 巻 7
2. 論文標題 The Diagnosis and Treatment of Adult Patients with SAPHO Syndrome: Controversies Revealed in a Multidisciplinary International Survey of Physicians	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Rheumatology and Therapy	6. 最初と最後の頁 883 ~ 891
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s40744-020-00235-2	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 該当する
1. 著者名 Genovese Mark C, Mysler Eduardo, Tomita Tetsuya, Papp Kim A, Salvarani Carlo, Schwartzman Sergio, Gallo Gaia, Patel Himanshu, Lisse Jeffrey R, Kronbergs Andris, Leage Soyli Liu, Adams David H, Xu Wen, Marzo-Ortega Helena, Lebwohl Mark G	4. 巻 59
2. 論文標題 Safety of ixekizumab in adult patients with plaque psoriasis, psoriatic arthritis and axial spondyloarthritis: data from 21 clinical trials	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Rheumatology	6. 最初と最後の頁 3834 ~ 3844
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/rheumatology/keaa189	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 該当する
1. 著者名 Tomita Tetsuya, Sato Masayo, Esterberg Elizabeth, Parikh Rohan C., Hagimori Kohei, Nakajo Ko	4. 巻 31
2. 論文標題 Treatment patterns and health care resource utilization among Japanese patients with ankylosing spondylitis: A hospital claims database analysis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Modern Rheumatology	6. 最初と最後の頁 431 ~ 441
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/14397595.2020.1775927	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 該当する

1. 著者名 Dougados Maxime, Wei James Cheng-Chung, Robert Landew, Sieper Joachim, Baraliakos Xenofon, Van den Bosch Filip, Maksymowych Walter P, Ermann Joerg, Walsh Jessica A, Tomita Tetsuya, Deodhar Atul, van der Heijde D, Li Xiaoqi, Zhao Fangyi, Bertram Clinton C, Gallo Gaia, Carlier Hilde, Gensler Lianne S	4. 巻 79
2. 論文標題 Efficacy and safety of ixekizumab through 52 weeks in two phase 3, randomised, controlled clinical trials in patients with active radiographic axial spondyloarthritis (COAST-V and COAST-W)	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Annals of the Rheumatic Diseases	6. 最初と最後の頁 176 ~ 185
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/annrheumdis-2019-216118	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 該当する

1. 著者名 Deodhar Atul, van der Heijde D, Gensler Lianne S, Kim Tae-Hwan, Maksymowych Walter P, Mikkel Ostergaard, Poddubnyy Denis, Marzo-Ortega Helena, Bessette Louis, Tomita Tetsuya, Leung Ann, Hojnik Maja, Gallo Gaia, Li Xiaoqi, Adams David, Carlier Hilde, Sieper Joachim, COAST-X Study Group	4. 巻 395
2. 論文標題 Ixekizumab for patients with non-radiographic axial spondyloarthritis (COAST-X): a randomised, placebo-controlled trial	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The Lancet	6. 最初と最後の頁 53 ~ 64
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/S0140-6736(19)32971-X	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 該当する

1. 著者名 辻成佳、富田哲也	4. 巻 7
2. 論文標題 "総説 特集：脊椎関節炎 診療のABCから最新の話まで乾癬性関節炎 治療"	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 日本脊椎関節炎学会誌	6. 最初と最後の頁 35-45
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 無
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 富田哲也、辻成佳	4. 巻 7
2. 論文標題 "総説 特集：脊椎関節炎 診療のABCから最新の話まで体軸性脊椎関節炎 診療と診断"	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 日本脊椎関節炎学会誌	6. 最初と最後の頁 3-7
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 無
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 多田久里守、萩森恒平、許斐綾子、中條航、富田哲也	4. 巻 69
2. 論文標題 総説 体軸性脊椎関節炎に対するイクセキズマブの薬理学的特性ならびに有効性・安全性	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 新薬と臨牀	6. 最初と最後の頁 1046-1065
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 無
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 辻成佳、野口貴明、橋本淳、富田哲也	4. 巻 62
2. 論文標題 SAPHO症候群/慢性再発性多発性骨髄炎(CRMO)	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 リウマチ科	6. 最初と最後の頁 148-156
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 無
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 富田 哲也	4. 巻 5013
2. 論文標題 治療法の再整理とアップデートのために 専門家による私の治療 強直性脊椎炎	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 WEB医事新報	6. 最初と最後の頁 148-156
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 無
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 富田哲也、辻成佳、玉城雅史	4. 巻 39
2. 論文標題 脊椎関節炎の分類	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 関節外科	6. 最初と最後の頁 364-369
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 無
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 辻成佳、岸本暢将、森田明理、富田哲也、野口貴明、橋本 淳	4. 巻 39
2. 論文標題 SAPHO症候群の診断と治療	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 関節外科	6. 最初と最後の頁 387-393
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 無
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 富田哲也、辻成佳、玉城雅史	4. 巻 63
2. 論文標題 Filgotinibの強直性脊椎炎に対する効果	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 リウマチ科	6. 最初と最後の頁 443-448
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 無
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 Deodhar A, van der Heijde D, Gensler LS, Kim TH, Maksymowych WP, &stergaard M, Poddubnyy D, Marzo-Ortega H, Bessette L, Tomita T, Leung A, Hojnik M, Gallo G, Li X, Adams D, Carlier H, Sieper J; COAST-X Study Group.	4. 巻 395
2. 論文標題 Ixekizumab for patients with non-radiographic axial spondyloarthritis (COAST-X): a randomised, placebo-controlled trial.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Lancet	6. 最初と最後の頁 53-64
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/S0140-6736(19)32971-X	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 該当する

1. 著者名 Kishimoto M, Yoshida K, Ichikawa N, Inoue H, Kaneko Y, Kawasaki T, Matsui K, Morita M, Suda M, Tada K, Takizawa N, Tamura N, Taniguchi A, Taniguchi Y, Tsuji S, Haji Y, Rokutanda R, Yanaoka H, Cheung PP, Gu J, Kim TH, Luo SF, Okada M, Lopez Medina C, Molto A, Dougados M, Kobayashi S, van der Heijde D, Tomita T.	4. 巻 46
2. 論文標題 Clinical Characteristics of Patients with Spondyloarthritis in Japan in Comparison with Other Regions of the World.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Rheumatol.	6. 最初と最後の頁 896-903
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3899/jrheum.180412.	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 該当する

1. 著者名 富田哲也、辻成佳	4. 巻 77
2. 論文標題 強直性脊椎炎	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 日本臨床	6. 最初と最後の頁 510-515
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 無
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 富田哲也	4. 巻 37
2. 論文標題 炎症性腸疾患に伴う脊椎関節炎	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Pharma Medica	6. 最初と最後の頁 63-65
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 無
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 van der Heijde D, Cheng-Chung Wei J, Dougados M, Mease P, Deodhar A, Maksymowych WP, Van den Bosch F, Sieper J, Tomita T, Landewé R, Zhao F, Krishnan E, Adams DH, Pangallo B, Carlier H; COAST-V study group.	4. 巻 392
2. 論文標題 xekizumab, an interleukin-17A antagonist in the treatment of ankylosing spondylitis or radiographic axial spondyloarthritis in patients previously untreated with biological disease-modifying anti-rheumatic drugs (COAST-V): 16 week results of a phase 3 randomised, double-blind, active-controlled and placebo-controlled trial.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Lancet	6. 最初と最後の頁 2441-2451
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/S0140-6736(18)31946-9.	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

〔学会発表〕 計21件（うち招待講演 15件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 富田哲也、松原優里、中村好一
2. 発表標題 X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎に対する抗TNF製剤の治療成績
3. 学会等名 第30回日本脊椎関節炎学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 富田哲也
2. 発表標題 強直性脊椎炎と類縁疾患 生物学的製剤未使用又はTNF阻害薬で効果不十分又は忍容不良(TNFi-IR)の活動性の強直性脊椎炎(AS、X線所見のある体軸性脊椎関節炎)患者に対するイクセキズマブ(IXE)52週投与時の有効性及び安全性 COAST-V試験、COAST-W試験
3. 学会等名 第64回日本リウマチ学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 多田久里守、許斐綾子、中條航、Leung AnnAdams David、Carlier Hilde、富田哲也
2. 発表標題 強直性脊椎炎と類縁疾患 X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎患者でのイクセキズマブの有効性及び安全性 COAST-X、第3相、無作為化、プラセボ対照試験
3. 学会等名 第64回日本リウマチ学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 富田哲也
2. 発表標題 体軸性脊椎関節炎の課題
3. 学会等名 第7回JCRベーシックリサーチカンファレンス(招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 富田哲也
2. 発表標題 日本における体軸性SpA診断の現状と課題
3. 学会等名 第93回日本整形外科学会学術集会(招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 富田哲也
2. 発表標題 脊椎関節炎の診療IBD関連SpAの治療
3. 学会等名 第64回日本リウマチ学会総会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 富田哲也
2. 発表標題 脊椎関節炎の診断と治療
3. 学会等名 第64回日本リウマチ学会総会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 富田哲也
2. 発表標題 本邦における体軸性脊椎関節炎診療の課題
3. 学会等名 第41回日本炎症・再生医学会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 富田哲也、孫嬌、柳田結花、林宏樹、森下竜一、中神啓徳
2. 発表標題 強直性脊椎炎に対する抗体産生誘導型ワクチンの開発
3. 学会等名 第41回日本炎症・再生医学会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 富田哲也、松原優里、辻成佳、玉城雅史、中村好一
2. 発表標題 体軸性脊椎関節炎の最近の動向と今後の展開
3. 学会等名 第134回中部日本整形外科災害外科学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 富田哲也
2. 発表標題 non-radiographic(X線基準を満たさない)axialSpAの本邦での現状
3. 学会等名 第63回日本リウマチ学会総会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 富田哲也
2. 発表標題 活動性の強直性脊椎炎(X線所見のある体軸性脊椎関節炎)患者に対するｲﾝﾌﾙｸﾞﾗﾌﾞの有効性及び安全性(16週):第3相無作為化ﾌﾟﾗセﾎﾞ・実薬対照COAST-V試験
3. 学会等名 第63回日本リウマチ学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 富田哲也
2. 発表標題 強直性脊椎関節炎全国疫学調査
3. 学会等名 第132回中部日本整形外科災害外科学会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 富田哲也
2. 発表標題 体軸性脊椎関節炎におけるTNF の重要性
3. 学会等名 第92回日本整形外科学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 富田哲也
2. 発表標題 体軸性脊椎関節炎治療の最前線
3. 学会等名 第5回日本骨免疫学会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 富田哲也
2. 発表標題 脊椎関節炎に対するIL-17A拮抗剤の開発
3. 学会等名 第19回日本Men's Health医学会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 富田哲也、松原優里、中村好一
2. 発表標題 日本におけるSpA診断の現状と課題
3. 学会等名 第29回日本脊椎関節炎学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 富田哲也
2. 発表標題 Treatment Patterns Among Japanese Patients With Ankylosing Spondylitis(AS):Hospital Claims Database Analysis
3. 学会等名 第29回日本脊椎関節炎学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 富田哲也
2. 発表標題 脊椎関節炎に対するIL/23阻害薬
3. 学会等名 第34回日本整形外科学会基礎学術集会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 富田哲也
2. 発表標題 本邦における体軸性脊椎関節炎の診断の現状と課題
3. 学会等名 第30回日本リウマチ学会 中国・四国支部学術集会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Tetsuya Tomita, Hiroki Hayashi, Sun Jiao, Hironori Nakagami
2. 発表標題 Confirmation of HLA-B27 Transgenic Rats as a spondyloarthritis model
3. 学会等名 26th annual meeting European Orthopaedic Reseach Society
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 富田哲也	4. 発行年 2020年
2. 出版社 診断と治療社	5. 総ページ数 150
3. 書名 脊椎関節炎診療の手引き2020	

〔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	中神 啓徳 (Nakagami Hironori) (20325369)	大阪大学・医学系研究科・寄附講座教授 (14401)	
研究分担者	二井 数馬 (Futai Kazuma) (30588380)	大阪大学・医学系研究科・助教 (14401)	2018年4月～2018年7月迄
研究分担者	吉川 秀樹 (Yoshikawa Hideki) (60191558)	大阪大学・医学系研究科・理事・副学長 (14401)	2018年4月～2019年8月迄
研究分担者	岡田 随象 (Okada Yukinori) (70727411)	大阪大学・医学系研究科・教授 (14401)	
研究分担者	玉城 雅史 (Tamaki Masashi) (90837535)	大阪大学・キャンパスライフ健康支援センター・助教 (14401)	2018年12月～2021年3月迄

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------