

平成 30 年 6 月 14 日現在

機関番号：17102

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K09528

研究課題名(和文) 自己免疫疾患の病態におけるエフェクターB細胞と制御性B細胞の役割

研究課題名(英文) Role of effector B cells and regulatory B cells in the pathogenesis of autoimmune diseases

研究代表者

新納 宏昭 (NIIRO, HIROAKI)

九州大学・医学研究院・教授

研究者番号：20380636

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)におけるB細胞標的療法の結果によって、B細胞の抗体非依存性機能が着目されるようになった。本研究では、RAにおけるRANKL産生性エフェクターB細胞(Beff)とIL-10産生性制御性B細胞(Breg)を同定し、これらのサブセット誘導の分子機構ならびに病態における役割について明らかにした。

研究成果の概要(英文)： The advent of B cell-targeting therapy underscores a novel Ab-independent role of B cells in the pathogenesis of rheumatoid arthritis (RA). In this study we identified two distinct B cell subsets, RANKL-producing effector B cells (Beff) and IL-10-producing regulatory B cells (Breg), and elucidated the molecular mechanisms of induction of these subsets and their roles played in RA.

研究分野：リウマチ学

キーワード：自己免疫疾患 B細胞 免疫学

1. 研究開始当初の背景

自己免疫疾患における B 細胞は、T 細胞の指令のもとで単に自己抗体を産生するエフェクター細胞と長い間認識されてきた。ところが、抗 CD20 抗体などの殺 B 細胞療法の臨床応用に伴い、本疾患の病態における B 細胞の多彩な役割が判明した。ここで注目すべき点は、B 細胞は、自己抗体産生に加え、抗体非依存性に抗原提示、共刺激分子発現、サイトカイン・ケモカイン産生、エフェクター分子発現などを介して免疫・炎症細胞と相互作用を行っている病原性エフェクター細胞 (Beff) である。また一方で、殺 B 細胞療法にて悪化する病態も判明し、B 細胞は制御性細胞 (Breg) としても機能しうる。CD4⁺ T 細胞においてもエフェクター細胞 (Teff) と制御性細胞 (Treg) が存在するが、以上から、個々の自己免疫疾患の病態においては、T 細胞と B 細胞はエフェクター細胞と制御性細胞の比重が異なるものと予想される。

CD4⁺ Teff には Th1, Th2, Th17 などサイトカイン産生の異なるサブセットが存在し、特異的マーカーを用いて各サブセットの純化が可能である (Zhu et al. Annu Rev Immunol 2010)。一方、Beff については、炎症性サイトカイン産生・抗原提示・共刺激分子発現の亢進など機能的側面から解析されていることは多い (Finnegan et al. Auto-immunity 2012) が、特異的マーカーには乏しいことから不明な部分が多い。

ヒト末梢血 B 細胞には主に 3 つのサブセット (naïve, unswitched memory, switched memory) が存在するが、我々はこれらのサブセットにおける活性化機構について明らかにしてきた (Jabbarzadeh-Tabrizi et al. J Immunol 2009)。では、これらの中の特定のサブセットが特定の刺激による活性化に伴い Beff になるのか? この興味ある疑問に対して、最近我々は、国外のグループ同様 (Yeo et al. Ann Rheum Dis 2014)、RA 患者の switched memory サブセットにおいて骨破壊のエフェクター分子 RANKL が高発現し、Beff の組織 (関節) 破壊への直接的関与が示唆されることを見いだした。すなわち、これらの結果は特定のサブセットで Beff 誘導へのポテンシャルが高いことを強く支持するが、その分子機構については明らかにされていない。

Breg は、IL-10 産生を介した免疫制御として主に機能していることから、別名 IL-10 産生 B 細胞 (B10) とも呼ばれる (Candando et al. Immunol Rev 2014)。我々は、IL-10 がマクロファージ・好中球の活性化抑制を介して炎症反応を制御することを報告した (Niironen et al. Blood 1995; Niironen et al. Blood 1997) が、このサイトカインは樹状細胞、T 細胞などにも直接的に作用して免疫反応も制御する。B10 も Beff 同様に特異的マーカーは明確ではないが、我々はヒト B10 が TLR9 リガンド刺激下で上記 unswitched memory サブセ

ットにおいて強力的に誘導され、全身性エリテマトーデス (SLE) 患者においては B10 の量的・質的異常があることを見いだした。ただ、Beff 同様、Breg 誘導の分子機構については不明な部分が多い。

以上のように、ヒト Beff と Breg の研究は国内外ともにまだまだ未熟な段階と言える。

2. 研究の目的

本研究では、自己免疫疾患の中で特に RA における RANKL 発現 Beff と IL-10 産生 Breg (B10) に着目し、1) Beff 純化のための新規マーカーの同定、2) Beff における RANKL/OPG 発現バランス、3) Beff 誘導の分子機構、4) Beff による破骨細胞分化・活性化の誘導、5) Breg (B10) 誘導の分子機構、6) RA 患者における Beff や Breg (B10) 機能異常の分子機構を明らかにすることを目的とする。

3. 研究の方法

(1) Beff の RANKL 発現 (新納、赤司)

RANKL は生理的に骨芽細胞などに発現し、RA では病的に滑膜細胞や T 細胞での発現が見られる (Schett and Gravallese. Nat Rev Rheumatol 2012) が、本研究では Beff での発現に着目する。まずは、RANKL を高発現する Beff を絞り込むため、純化ヒト末梢血 B 細胞サブセット (naïve, unswitched memory, switched memory) を用い、Toll 様受容体 (TLR)、抗原受容体 (BCR)、CD40 などの刺激下、RANKL 発現を mRNA レベル (real-time PCR) や蛋白レベル (フローサイトメトリー) で評価を行う。我々の予備実験結果では、BCR と CD40 による共刺激が switched memory サブセットに RANKL 分子を強く誘導したが、発現誘導の dose や time course について詳細に検討する。

(2) Beff の RANKL 発現へのサイトカインの作用 (新納、赤司)

Beff の RANKL 発現における CD40 の作用は T 細胞の関与を示唆する。T 細胞にはサイトカイン産生パターンの異なる様々なサブセットが存在することが知られているため、これらに参与するサイトカインが Beff の RANKL 発現に影響を与えるかについて mRNA レベルや蛋白レベルで評価を行う。

(3) Beff の特異的マーカーの同定 (新納、赤司)

サブセット内の一部は RANKL を発現しているため、CD80/86、CD69 などを含む表面マーカーと RANKL との二重染色を用いて、さらに純度の高い RANKL 発現 Beff を同定する。また、上記 (2) で作用を示すサイトカインが同定できた際には、そこに参与する表面マーカーなども検討を行う。ただ、このアプローチでは限界があるため、ある程度純度の高まった Beff を使用しマイクロアレイ解析 (Ishikawa, Niironen et al. Blood 2007) を行うことで新規の Beff 特異的マーカーの同定を行う。

(4) Breg (B10) 誘導の分子機構 (新納)

我々は H26 年度までの研究において B10 誘導能が高いヒト B 細胞サブセットを同定した。

ここでは、B10 誘導の分子機構についてさらに解析を進める。我々は予備実験結果として、B10 の IL-10 と Blimp-1 遺伝子発現が平行であることを見いだした。Blimp-1 は形質細胞分化に重要な転写抑制因子のため、Blimp-1 以外の形質細胞分化関連分子と IL-10 発現との相関についても検討を行う。また、Blimp-1 を含む相関を認めた分子についてはノックダウンなどにより機能的な検証を行い、B10 誘導に最も重要な分子を同定する。

(5) Beff における RANKL と OPG 発現 (新納、赤司)

B 細胞は decoy 受容体として osteoprotegerin(OPG)も発現 (Yun et al. J Immunol 1998) し、RANKL-RANK 結合を阻害する。よって、RANKL / OPG 発現のバランスが破骨細胞の分化・活性化には重要である。Beff における OPG 発現について mRNA レベルや蛋白レベルで評価を行い、上記(2)で作用を示すサイトカインについては、RANKL / OPG 発現のバランスに影響を与えるかについて検討を行う。

(6) Beff における RANKL 発現の分子機構 (新納)

B 細胞内シグナル伝達経路として重要なものに PKC, calcium, PI3K, Jak-STAT, MAPK(ERK, JNK, p38 MAPK), NF κ B 経路などがあり、これらの経路の阻害薬を使用し、Beff の RANKL 発現に参与する経路をスクリーニングする。次に阻害薬の off-target 効果を否定するため、標的分子のノックダウン(Nihiro et al. Blood 2012)を行い機能的な検証を行う。また、これらのシグナル伝達経路の最下流において RANKL 発現誘導に重要な転写因子(TF)の同定も試みる。

(7) Beff による破骨細胞分化・活性化の誘導 (新納)

Beff は RANKL 以外の様々な分子を発現している可能性があるため、Beff 自体が破骨細胞の分化・活性化を誘導できるかは検証が必要である。そこで、Beff と単球由来の破骨前駆細胞との共培養を行い、破骨細胞の分化・活性化に参与する cathepsin K や NFAT 発現の検討や TRAP 染色などにて形態学的にも評価を行う。また、RANKL を介しているか確認のため、骨粗鬆症の治療薬である抗 RANKL 抗体(デノスマブ)が上記 Beff を介した破骨細胞の分化・活性化を阻害するか検討を行う。

(8) RA 患者 Beff の機能異常ならびに分子機構 (新納、赤司)

我々は RA 患者の switched memory サブセットで RANKL 発現が高いことを確認しているが、(3)で同定したマーカーなどを使用し、さらに純化した Beff で RANKL 発現についての評価を行う。また、(5)と同様、患者 Beff で RANKL と OPG 発現について評価を行い、RANKL/OPG バランスについて検討を行う。さらに、患者 Beff において(6)で同定した分子の発現・機能の評価を行い、RA 患者 Beff にお

ける機能異常の分子機構を明らかにする。

(9) RA 患者 Breg(B10)の機能異常ならびに分子機構 (新納、赤司)

我々の予備実験結果では RA 患者の memory B 細胞では Breg 誘導能が低下していた。Memory B 細胞内には unswitched と switched のサブセットがあるため、これらのサブセットに分けて Breg 誘導能について評価を行う。また、そのサブセットにおいて(4)で明らかとなった分子の発現・機能の評価を行い、RA 患者 B10 における機能異常の分子機構を明らかにする。

4. 研究成果

(1) Beff の RANKL 発現

フローサイトメトリーを用いてヒト末梢血から naïve, IgD+memory, switched-memory (Sw-m) B 細胞サブセットを分離・純化し、Toll 様受容体(TLR)、抗原受容体(BCR)、CD40 などの刺激下にて RANKL mRNA ならびに蛋白レベルを解析した結果、BCR と CD40 による共刺激にて Sw-m B 細胞が最も強く RANKL を産生することが判明した。

(2) Beff の RANKL 発現へのサイトカインの作用

RANKL 産生に CD40, CD80/CD86 の必要性を示す上記の知見は T 細胞の関与を強く示唆するため、活性化 T 細胞サイトカインの RANKL 産生への効果について検討した。その結果、Sw-m B 細胞の BCR/CD40 誘導 RANKL 発現を IFN γ は増強し、一方 IL-21 は抑制することが判明した。また、IFN γ は B 細胞の CXCR3 発現も増強させ、CXCR3⁺Sw-m B 細胞では RANKL 産生が高く、さらに CXCR3 リガンド CXCL10 も RANKL 産生を増強した。

(3) Beff の特異的マーカーの同定

RANKL 産生は、未刺激状態でわずかに見られる T 細胞共刺激分子(CD80⁺CD86⁺)発現 B 細胞において高いことが判明した。さらに、BCR/CD40 刺激にて CD80⁺CD86⁺B 細胞分画は著明に増加し、同時に RANKL を強く産生していた。

(4) Breg(B10)誘導の分子機構

非 B 細胞の IL-10 産生に参与する種々の転写因子について、ヒト Breg 誘導での関与について検討を行った。まずは、BCR/TLR9 刺激による IL-10 発現と平行な発現パターンを示す転写因子に絞り込んだ後、これらの各転写因子について siRNA によるノックダウンを行うことで評価を行った。その結果、B 細胞の形質細胞分化に参与する IRF-4 と Blimp-1 が候補として残り、この中でも Blimp-1 が Breg 誘導に最も関与していることが示唆された。

(5) Beff における RANKL と OPG 発現

ヒト switched-memory (Sw-m) B 細胞が RANKL を主に発現することが判明したが、B 細胞は RANKL-RANK 結合を阻害する osteoprotegerin (OPG)も発現しうる。よって、RANKL/OPG 発現のバランスが破骨細胞の分化・活性化に重要といえる。抗原受容体

(BCR)/CD40 による共刺激下で Sw-mB 細胞は RANKL に加えて OPG を発現するが、IFN γ が併存すると RANKL 発現増加と逆に OPG 発現は著明に低下し、RANKL/OPG 比が上昇することで破骨細胞の分化・活性化に傾くことが判明した。一方、RANKL 発現を抑制する BCR/CD40/IL-21 刺激下では OPG 発現も低下するが、形質細胞分化に重要な転写因子 Blimp-1 発現は著明に増加することが判明した。

(6) Beff における RANKL 発現の分子機構

B 細胞の RANKL 発現に重要な BCR/CD40 下流のシグナル経路を明らかにするために、MAPK (ERK, JNK, p38 MAPK)、NF κ B、CyA などの選択的阻害薬を使用し、RANKL mRNA の発現変化を評価した。その結果、ERK と NF κ B 経路の阻害薬では濃度依存的に RANKL 発現の抑制を認めた。一方、JNK 阻害薬と CyA では抑制効果を認めず、p38 MAPK 阻害薬ではごくわずかの抑制であった。以上より、RANKL 発現には BCR/CD40 下流の Ca²⁺非依存性経路の重要性が示唆されるが、これらのシグナル経路は OPG 発現にも作用する可能性があり、RANKL/OPG 発現比という形でさらなる検討が必要である。

(7) Beff による破骨細胞分化・活性化の誘導

Beff は RANKL 以外にも様々な分子(サイトカインなど)を産生しているため、Beff の RANKL 自体が破骨細胞分化を誘導できるかを検討した。RAW-Venus1 細胞にて破骨細胞分化を簡便にモニターできる系を使用し、BCR/CD40 刺激、さらには IFN γ 追加による活性化 B 細胞との共培養が破骨細胞分化を誘導し、この現象は抗 RANKL 抗体(デノスマブ)で阻害できた。以上より、Beff 由来の RANKL が直接破骨細胞分化を誘導することが判明した。

(8) RA 患者 Beff の機能異常ならびに分子機構

RA 患者滑液においては末梢血に比べて CD80⁺CD86⁺ならびに CXCR3⁺B 細胞が多く存在し、これらの分画では RANKL 発現が高いことをフローサイトメトリーで確認した。さらに、この RANKL 発現が高いサブセットは Sw-mB と double-negative (DN)B 細胞であることも判明した。

(9) RA 患者 Breg(B10)の機能異常ならびに分子機構

RA 患者の Breg 機能について検討した。RA 患者由来 B 細胞の CpG 刺激による IL-10 産生能は健常人と比較して低下し、その変化は memory B 細胞で著明に見られた。また、共培養による活性化 T 細胞の IFN γ 産生変化として Breg 機能の評価した結果、RA 患者由来 B 細胞では Breg 機能が著明に低下していた。今後、この機能低下の分子機構のさらなる解明が必要である。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 10 件)

(1) Ono N, Niuro H, Ueda A, Sawabe T, Nishizaka H, Furugo I, Yoshizawa S, Yoshizawa S, Tsukamoto H, Kiyohara C, Tada Y, Horiuchi T: Characteristics of MPO-ANCA-positive granulomatosis with polyangiitis: a retrospective multi-center study in Japan. *Rheumatol Int.* 査読有 2014 35(3): 555-559, 2015

doi: 10.1007/s00296-014-3106-z

(2) Tanaka A, Tsukamoto H, Mitoma H, Kiyohara C, Ueda N, Ayano M, Ohta S, Kimoto Y, Akahoshi M, Arinobu Y, Niuro H, Tada Y, Horiuchi T, Akashi K: Serum progranulin levels are elevated in dermatomyositis patients with acute interstitial lung disease, predicting prognosis. *Arthritis Res Ther.* 査読有 17: 27, 2015

doi: 10.1186/s13075-015-0547-z

(3) Ayano M, Tsukamoto H, Kohno K, Ueda N, Tanaka A, Mitoma H, Akahoshi M, Arinobu Y, Niuro H, Horiuchi T, Akashi K: Increased CD226 Expression on CD8⁺ T Cells is associated with upregulated cytokine production and endothelial cell injury in patients with systemic sclerosis. *J Immunol.* 査読有 195(3): 892-900, 2015

doi: 10.4049/jimmunol.1403046

(4) Kikushige Y, Miyamoto T, Yuda J, Jabbarzadeh-Tabrizi S, Shima T, Takayanagi S, Niuro H, Yurino A, Miyawaki K, Takenaka K, Iwasaki H, Akashi K: A TIM-3/Gal-9 Autocrine Stimulatory Loop Drives Self-Renewal of Human Myeloid Leukemia Stem Cells and Leukemic Progression. *Cell Stem Cell.* 査読有 17(3): 341-352, 2015

doi: 10.1016/j.stem.2015.07.011

(5) Tsuru T, Tanaka Y, Kishimoto M, Saito K, Yoshizawa S, Takasaki Y, Miyamura T, Niuro H, Morimoto S, Yamamoto J, Lledo-Garcia R, Shao J, Tatematsu S, Togo O, Koike T: Safety, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Epratuzumab in Japanese Patients with Moderate-to-Severe Systemic Lupus Erythematosus: Results from a Phase 1/2 Randomized Study. *Mod Rheumatol.* 査読有 26(1):87-93, 2016.

doi: 10.3109/14397595.2015.1079292

(6) Nakagawa H, Niuro H, Ootaki K Japanese brodalumab study group: Brodalumab, a human anti-interleukin-17-receptor antibody in the treatment of Japanese patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: Efficacy and safety results from a phase II randomized controlled study. *J Dermatol Sci.* 査読有 81(1):44-52, 2016.

doi: 10.1016/j.jdermsci.2015.10.009

(7)Ota Y, Niuro H, Ota S-I, Ueki N, Tsuzuki H, Nakayama T, Mishima K, Higashioka K, Jabbarzadeh-Tabrizi S, Mitoma H, Akahoshi M, Arinobu Y, Kukita A, Yamada H, Tsukamoto H, Akashi K: Generation mechanism of RANKL⁺ effector memory B cells: its relevance to the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 査読有 16;18(1):67, 2016.

doi: 10.1186/s13075-016-0957-6

(8)Umezawa Y, Nakagawa H, Niuro H, Ootaki K the Japanese Brodalumab Study Group: Long-term clinical safety and efficacy of brodalumab in the treatment of Japanese patients with moderate-to-severe plaque psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 査読有 30(11):1957-1960, 2016.

doi: 10.1111/jdv.13785

(9)Tsuzuki H, Arinobu Y, Miyawaki K, Takaki A, Ota S-I, Ota Y, Mitoma H, Akahoshi H, Mori Y, Iwasaki H, Niuro H, Tsukamoto H, Akashi K: Functional IL-33 receptors are expressed in early progenitor stages of allergy-related granulocytes.

Immunology 査読有 150 (1):64-73, 2017

(10)Wakasaki T, Niuro H, Jabbarzadeh-Tabrizi S, Ohashi M, Kimitsuki T, Nakagawa T, Komune S, Akashi K: Musashi-1 is the candidate of the regulator of hair cell progenitors during inner ear regeneration. *BMC Neurosci* 査読有 18:64, 2017

doi: 10.1186/s12868-017-0382-z

〔学会発表〕(計 19 件)

(1)新納宏昭

ADAMTS13 活性低下を伴わない TMA

第 59 回日本リウマチ学会総会・学術集会

2015 年 4 月 24 日 名古屋国際会議場

(2)新納 宏昭、塚本 浩、有信 洋二郎、赤星 光輝、三苫 弘喜、押領司 健介、井上 靖、澤部 琢哉、永野 修司、西坂 浩明、吉澤 誠司、多田 芳史、吉澤 滋、大塚 毅、上田 章、中島 衡、堀内 孝彦、赤司 浩一

関節リウマチ患者におけるトシリズマブの有効性および酸化ストレスマーカー変化量の検討 - 52 週解析から得られた知見 -

第 59 回日本リウマチ学会総会・学術集会

2015 年 4 月 23 日 名古屋国際会議場

(3)廣崎友里、新納宏昭、大田俊一郎、植木尚子、中山剛志、三嶋耕司、猪口翔一郎、高木綾子、中川仁、中野翔太、押領司大助、綾野雅宏、上田彰、久本仁美、田中淳、三苫弘喜、赤星光輝、有信洋二郎、山田久方、久木田明子、塚本浩、赤司浩一

関節リウマチの骨破壊に寄与する RANKL 発現エフェクター B 細胞の機能解析

第 59 回日本リウマチ学会総会・学術集会

2015 年 4 月 23 日 名古屋国際会議場

(4)Shun-ichiro Ota, Hiroaki Niuro, Naoko Ueki, Yuri Hirosaki, Hirofumi Tsuzuki,

Siamak Jabbarzadeh-Tabrizi, Tsuyoshi Nakayama, Koji Mishima, Ayako Takaki, Hiroki Mitoma, Mitsuteru Akahoshi, Yojiro Arinobu, Hiroshi Tsukamoto, Koichi Akashi Role of the chemokine receptor CXCR3 in the function of regulatory B cells in patients with SLE

2015 ACR/ARHP annual meeting, San Francisco, CA 2015 年 11 月 9 日

(5)Hiroaki Niuro, Hiroshi Tsukamoto, Yojiro Arinobu, Mitsuteru Akahoshi, Hiroki Mitoma, Kensuke Oryoji, Yasushi Inoue, Takuya Sawabe, Shuji Nagano, Hiroaki Nishizaka, Seiji Yoshizawa, Yoshifumi Tada, Shigeru Yoshizawa, Takeshi Otsuka, Akira Ueda, Hitoshi Nakashima, Takahiko Horiuchi, Koichi Akashi

Correlation between efficacy of tocilizumab and levels of oxidative stress markers in patients with rheumatoid arthritis: the 52-week analysis.

2015 ACR/ARHP annual meeting, San Francisco, CA 2015 年 11 月 8 日

(6)三嶋 耕司、新納 宏昭、大田 俊一郎、井上 靖、吉澤 誠司、吉澤 滋、永野 修司、西坂 浩明、澤部 琢哉、押領司 健介、多田 芳史、小山 芳伸、三苫 弘喜、赤星 光輝、有信 洋二郎、大塚 毅、上田 章、大田 俊行、中島 衡、塚本 浩、堀内 孝彦、赤司 浩一 関節リウマチの免疫学的異常に対するアバタセプトの経時的効果

第 60 回日本リウマチ学会総会・学術集会 2016 年 4 月 23 日 パシフィコ横浜

(7)大田 友里、古川 祥子、中山 剛志、三嶋 耕司、東岡 和彦、高木 綾子、猪口 翔一郎、中川 仁、中野 翔太、押領司 大助、三苫 弘喜、赤星 光輝、有信 洋二郎、森山 雅文、中村 誠司、新納 宏昭、塚本 浩、赤司 浩一 IgG4 関連疾患における末梢血および組織リンパ球の免疫学的解析

第 60 回日本リウマチ学会総会・学術集会 2016 年 4 月 22 日 パシフィコ横浜

(8)新納 宏昭

サイトカイン産生性エフェクター B 細胞

第 44 回日本臨床免疫学会総会

2016 年 9 月 8 日 京王プラザホテル

(9)Ayako Takaki, Yojiro Arinobu, Kensuke Irino, Hirofumi Tsuzuki, Yuri Ota, Daisuke Oryoji, Masahiro Ayano, Yashutaka Kimoto, Hiroki Mitoma, Mitsuteru Akahoshi, Hiroaki Niuro, Hiroshi Tsukamoto, Takahiko Horiuchi, and Koichi Akashi.

Functional and quantitative changes of CCR6⁺ type 3 innate lymphoid cells in murine collagen-induced arthritis.

2016 ACR/ARHP annual meeting, Washington, DC 2016 年 11 月 13 日

(10)新納 宏昭、綾野 雅宏、木本 泰孝、三苫 弘喜、赤星 光輝、有信 洋二郎、押領司 健

介、井上 靖、澤部 琢哉、永野 修司、西坂 浩明、吉澤 誠司、多田 芳史、吉澤 滋、大塚 毅、中島 衡、赤司 浩一、堀内 孝彦

トシリズマブ治療による関節リウマチ患者の酸化ストレスマーカーの評価-52 週解析-
第 61 回日本リウマチ学会総会・学術集会
2017 年 4 月 20 日 福岡国際会議場

(11)中川 仁、小山 芳伸、川上 純、植木 幸孝、塚本 浩、永野 修司、内野 愛弓、大田 俊行、赤星 光輝、綾野 雅宏、三苫 弘喜、木本 泰孝、有信 洋二郎、赤司 浩一、堀内 孝彦、新納 宏昭

一般血液検査値による関節リウマチに対する生物製剤治療効果予測の可能性

第 61 回日本リウマチ学会総会・学術集会
2017 年 4 月 20 日 福岡国際会議場

(12)Qiaolei Wang, Hiroki Mitoma, Yasutaka Kimoto, Masahiro Ayano, Mituteru Akahoshi, Yojiro Arinobu, Hiroaki Niuro, and Takahiko Horiuchi.

Rho activation plays an important role in the additive effect between methotrexate and anti-TNF agents in TNF-producing cells

第 61 回日本リウマチ学会総会・学術集会

2017 年 4 月 20 日 福岡国際会議場

(13)東岡 和彦、大田 友里、三嶋 耕司、中山 剛志、綾野 雅宏、木本 泰孝、三苫 弘喜、赤星 光輝、有信 洋二郎、赤司 浩一、堀内 孝彦、新納 宏昭

全身性強皮症における GM-CSF 産生性エフェクターB 細胞の役割

第 61 回日本リウマチ学会総会・学術集会

2017 年 4 月 21 日 福岡国際会議場

(14)三嶋 耕司、大田 俊一郎、井上 靖、吉澤 誠司、吉澤 滋、永野 修司、西坂 浩明、澤部 琢哉、押領司 健介、多田 芳史、小山 芳伸、綾野 雅宏、木本 泰孝、三苫 弘喜、赤星 光輝、有信 洋二郎、大塚 毅、上田 章、大田 俊行、中島 衡、塚本 浩、赤司 浩一、堀内 孝彦、新納 宏昭

関節リウマチ患者のリンパ球サブセットに対するアバタセプトの経時的作用

第 61 回日本リウマチ学会総会・学術集会

2017 年 4 月 21 日 福岡国際会議場

(15)高木 綾子、有信 洋二郎、大塚 恭子、入野 健佑、押領司 大助、大田 友里、久本 仁美、綾野 雅宏、木本 泰孝、三苫 弘喜、赤星 光輝、塚本 浩、赤司 浩一、堀内 孝彦、新納 宏昭

コラーゲン誘導関節炎モデルマウスにおける自然リンパ球の分化と機能に関する検討

第 61 回日本リウマチ学会総会・学術集会

2017 年 4 月 22 日 福岡国際会議場

(16)猪口 翔一郎、綾野 雅宏、河野 正太郎、三苫 弘喜、木本 泰孝、赤星 光輝、有信 洋二郎、赤司 浩一、堀内 孝彦、新納 宏昭

関節リウマチに対するイグラチモド投与における腎障害の検討

第 54 回九州リウマチ学会

2017 年 9 月 2 日 北九州国際会議場

(17)東岡 和彦、綾野 雅宏、柏戸 佑介、猪口 翔一郎、木本 泰孝、三苫 弘喜、赤星 光輝、有信 洋二郎、赤司 浩一、堀内 孝彦、新納 宏昭

MTX-LPD を発症した関節リウマチ患者の治療経過および活動性推移に関する検討

第 54 回九州リウマチ学会

2017 年 9 月 2 日 北九州国際会議場

(18)新納 宏昭

大型血管炎の病態とサイトカインの役割

第 45 回日本臨床免疫学会総会

2017 年 9 月 28 日 京王プラザホテル

(19)東岡 和彦、大田 友里、三嶋 耕司、中山 剛志、綾野 雅宏、木本 泰孝、三苫 弘喜、赤星 光輝、有信 洋二郎、赤司 浩一、堀内 孝彦、新納 宏昭

全身性強皮症における GM-CSF 産生性エフェクターB 細胞の役割

第 45 回日本臨床免疫学会総会

2017 年 9 月 29 日 京王プラザホテル

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.med.kyushu-u.ac.jp/intmed1/immune/>

6 . 研究組織

(1)研究代表者

新納 宏昭 (NIURO HIROAKI)

九州大学・医学研究院・教授

研究者番号：20380636

(2)研究分担者

赤司 浩一 (AKASHI KOICHI)

九州大学・医学研究院・教授

研究者番号：80380385