

令和元年6月13日現在

機関番号：32713

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K09919

研究課題名(和文) 自然免疫を制御する新規胸腺由来CD200+T細胞に着目した膠原病の病態解明と治療

研究課題名(英文) CD200+ peripheral B-helper T cells in autoimmune diseases

研究代表者

川畑 仁人 (Kawahata, Kimito)

聖マリアンナ医科大学・医学部・教授

研究者番号：70334406

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：多くの膠原病では、未だ治療はステロイドが中心であり副作用の問題が大きい。その代替のためには、病態に関わる細胞群の同定が有用と考える。我々は自己反応性T細胞産生マウスの解析を通して、新たに自己反応性T細胞がCD200+PD-1+CXCR5-CD4+T細胞(TPH細胞)に分化することを解明しており、今回マウスモデルを用いてB細胞ヘルプ能を有すること、腸内細菌により分化が促進されること、更にTPH細胞は健常者末梢血中にはほとんど認めないが、関節リウマチや全身性エリテマトーデス、ANCA関連血管炎においては高率に存在することを示した。本細胞群は自己抗体産生疾患の新たな治療標的であることが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

膠原病治療は現在でもステロイド治療が中心であり、現在の生物学的製剤では十分な効果が得られていないことから、新たな治療標的が必要とされている。本研究は、自己抗体産生を認める複数の膠原病で健常者ではほとんど認めないCD200+TPH細胞を同定することができたことより、選択的治療に際し有用な成果であると考えられる。また、この細胞群はPD-1が陽性であり自己免疫に関わることから、抗PD-1抗体を中心とした免疫チェックポイント阻害薬の副作用である免疫関連有害事象への関りも推察され、この細胞群の同定の意義は大きい。さらに、基礎免疫学においても自己反応性T細胞の分化の観点からも重要な知見を今後与えると考えられる。

研究成果の概要(英文)：We recently identified CD200+PD-1+CXCR5-CD4+T cells(peripheral helper T (TPH) cells) that promotes B cell differentiation and antibody production in autoimmune mouse models. Peripheral blood mononuclear cells collected from rheumatoid arthritis, lupus and ANCA-associated vasculitis patients and healthy individuals were analysed. TPH cells were identified as CD200+PD-1+CXCR5-CD4+T cells. Circulating TPH cells were increased in the peripheral blood of rheumatoid arthritis, lupus and ANCA-associated vasculitis patients compared with controls. TPH cells might be a novel therapeutic target in autoantibody-producing autoimmune diseases.

研究分野：リウマチ、膠原病

キーワード：T細胞 胸腺 免疫学的寛容

## 様式 C-19、F-19-1、Z-19、CK-19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

(1) 全身性エリテマトーデスや多発性筋炎・皮膚筋炎などの膠原病の病態形成には獲得免疫および自然免疫の両者が重要な役割を担っている。実際にこれらの疾患では、獲得免疫を主な標的とするカルシニューリン阻害薬単独での治療は困難であり、未だ獲得免疫および自然免疫に作用するステロイド治療が必要である。しかし、ステロイドには骨粗鬆症や白内障、高血糖など免疫系以外の副作用も強く、ステロイドの代替となりうる治療法の開発が急務である。現在、幾つかの生物学的製剤によるサイトカイン標的治療が開発されているが、現状では単一サイトカイン標的ではステロイドの代替薬とはなっていない。一方、複数の生物学的製剤併用は副作用が多いことが指摘され現実的ではない。自己免疫病態に関わる細胞を同定することができれば、その細胞を標的とすることで、その細胞の有する多面的な機能を阻害し治療効果を得ることが可能と考える。

(2) 近年、我々は自己反応性 T 細胞を生み出すマウスの解析を通して、新たな自己反応性 T 細胞の分化経路である CD200+PD-1+CD4+T 細胞への分化を明らかにした。CD200-CD200R は主に自然免疫に関わる細胞の負の制御に重要であるとともに、この細胞群は獲得免疫系に対しては B 細胞ヘルプ能を有している。また、この細胞群は自己反応性であることから自己免疫疾患の病態に深くかかわっている可能性がある。そこで、この細胞に着目しヒト膠原病の病態を解析することで、病態との関連が明らかになれば、新たな治療標的の創出につながる知見をうることが可能となる。これまでの研究から本細胞群は CD200+PD-1+CXCR5-CD25-CD4+T 細胞として検出するのが最も適切と考えている。このほか、IL-21 や、Bcl-6 および Helios 等の転写因子の発現も確認している。

### 2. 研究の目的

本研究では、我々が近年解明した新たな自己反応性 T 細胞の分化経路である CD200+PD-1+CD4+T 細胞への分化に着目し、

(1) 自己免疫誘導マウスモデルを用いて、本細胞群の自己免疫病態形成に関わる役割を明らかにする。

我々は自己免疫誘導モデルとして、リンパ球減少マウス、特にヌードマウスへの CD4+CD25-T 細胞移入による自己免疫マウスモデルを用い preliminary に本細胞群の関りを認めている。そこで、本系における自己免疫現象や病態への CD200+PD-1+CD4+T 細胞の関りを検討する。

(2) ヒト膠原病における本細胞群の動態を明らかにする。

ヒト膠原病として、関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、ANCA 関連血管炎などを対象として、末梢血リンパ球における本細胞群の存在につき検討を行う。B 細胞ヘルプ能を有していることが推察されているため、自己抗体産生疾患における本細胞群の関与を作業仮説に、これらの疾患を主な対象として、ヒト膠原病における CD200+PD-1+CD4+T 細胞の動態を検討する。

### 3. 研究の方法

(1) 自己免疫誘導マウスモデルにおける本細胞群の病態形成における役割の解析

ヌードマウスに CD4+CD25-T 細胞を移入し、4 週間より抗核抗体、8 週間後より胃炎や腸炎が生じる自己免疫誘導マウスモデルを用いて、CD200+PD-1+CD4+T 細胞の動態を以下の方法で検討する。

1、フローサイトメトリー

移入後一週目より経時的に、レシピエント脾細胞を用いて、CD200+PD-1+CXCR5-CD4+T 細胞の検出を行う。

2、組織染色

移入後一週目より経時的に、レシピエント脾臓を用いて、PD-1+CXCR5-CD4+T 細胞の検出を行う。

3、腸管滅菌下での検討

腸内細菌が本マウスモデルの病態形成に関わっている可能性が示唆されていることから、腸内細菌と本細胞群との関連につき検討を行う。

(2) 膠原病における CD200+PD-1+CXCR5-CD4+T 細胞の動態および機能の解析

1、膠原病患者末梢血における CD200+PD-1+CXCR5-CD4+T 細胞の同定

膠原病患者（関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、ANCA 関連血管炎、多発性筋炎・皮膚筋炎）および健康者末梢血におけるヒト CD200+PD-1+CXCR5-CD4+T 細胞の同定をフローサイトメトリーを用いて行う。従来より知られている CXCR5+CD4+濾胞ヘルパー T 細胞も同時に観察し検討を行う。

2、CD200+PD-1+CXCR5-CD4+T 細胞の機能や発現遺伝子解析

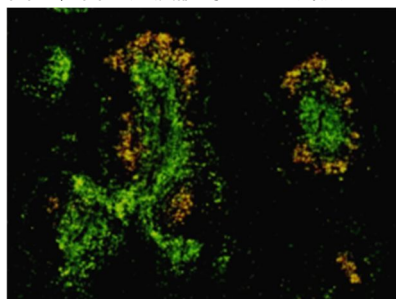
FACS を用いて CD200+PD-1+CXCR5-CD4+T 細胞を分離し、mRNA を抽出し遺伝子発現につき検討を行う。遺伝子発現は RNA 次世代シーケンシングにて検討する。

### 4. 研究成果

(1) 自己免疫誘導マウスモデルにおける CD200+PD-1+CXCR5-CD4+T 細胞の自己免疫病態形成における役割の解析

ヌードマウスへの CD4+CD25-T 細胞移入後 1 週間での脾臓を採取し CD4 や PD-1、胚中心を染める PNA で染色をおこなった。その結果、PD-1+CD4+T 細胞が T 細胞エリアに接して（図 1）出現していることが判明した。この細胞は PNA で染色される部位に存在していることから胚中心に存在していることも明らかとなった。

図 1、自己免疫誘導マウス脾臓における PD-1+CD4+T 細胞の局在

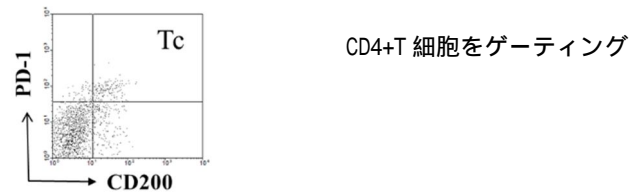


赤 ; PD-1

緑 ; CD4

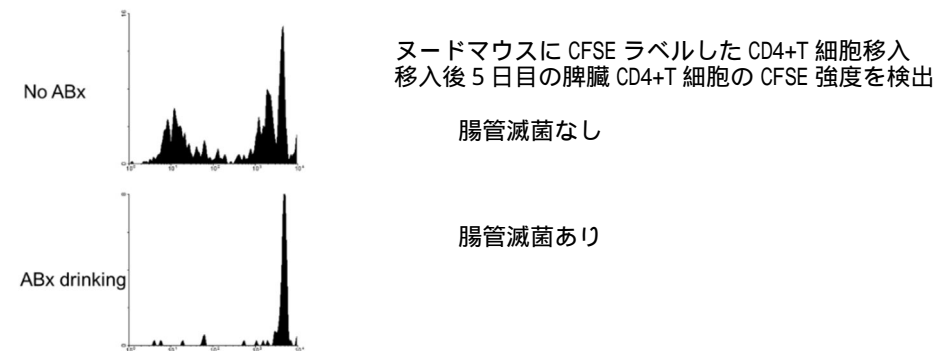
移入 T 細胞の表面分子を更にフローサイトメトリーで検討したところ、CXCR5 陰性の一方で、CD200 および PD-1 が陽性であることが判明した（図 2）。この細胞は B 細胞をヘルプする能力があることを、in vitro での T 細胞、B 細胞の共培養による免疫グロブリン産生の検討により明らかとなった。

図 2、自己免疫誘導マウス脾臓における CD200+PD-1+CD4+T 細胞の局在



更に、CD200+PD-1+CXCR5-CD4+T 細胞の分化機序を明らかにするために、腸内細菌の影響を検討すべく、腸管滅菌下に自己免疫誘導を行った。分裂し分化していくことはリンパ球の CFSE 強度の低下で明らかとなる。その結果、滅菌により本細胞群が出現していないことが明らかとなった（図 3）。

図 3、CD200+PD-1+CD4+T 細胞分化における腸内細菌の影響



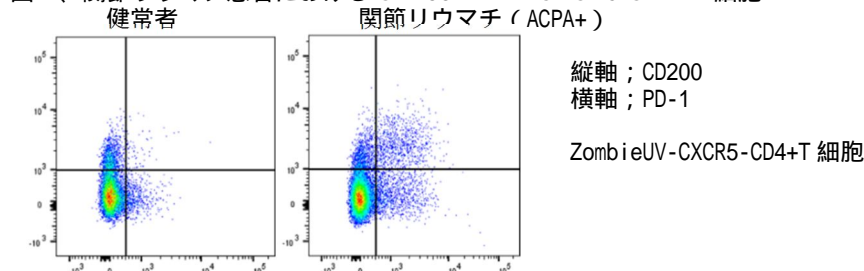
この自己免疫誘導モデルでは、抗核抗体や抗胃壁抗体などの自己抗体が出現すること、CD200+PD-1+CXCR5-CD4+T 細胞は B 細胞ヘルプ能を有していることから、この細胞群が自己抗体産生をはじめとする B 細胞反応の亢進に影響を与えていることが明らかとなった。この研究の背景となった自己反応性 T 細胞産生マウスの研究から明らかになったように自己反応性 T 細胞からの分化とともに、腸内細菌による末梢性分化も存在していることが明らかとなった。

この結果は論文として発表ができた（Sci Rep. 2017.7:46037）。我々が明らかにしたこの細胞群と同様の細胞群が関節リウマチで認めるとする報告がほぼ同時期に Nature に発表され、自己免疫に関わり特に B 細胞ヘルプ能を有する PD-1+CXCR5-CD4+T 細胞として、ヒトとマウスで明らかになった。その後、Trends in Immunology などでは本細胞群は TPH 細胞として呼ばれている。

(2) 膠原病における CD200+PD-1+CXCR5-CD4+T 細胞の動態および機能の解析

膠原病患者（関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、ANCA 関連血管炎、多発性筋炎・皮膚筋炎）および健康者末梢血にけるヒト CD200+PD-1+CXCR5-CD4+T 細胞の同定をフローサイトメトリーを用いて行った。ZombieUV にて死細胞を除去したのち、CD200、PD-1、CXCR5、CD4 の発現を検討した。その結果、図 4 のように ACPA 陽性関節リウマチでは高頻度に CD200+PD-1+CXCR5-CD4+T 細胞を末梢血に認めた。

図 4、関節リウマチ患者における CD200+PD-1+CXCR5-CD4+T 細胞



更に全身性エリテマトーデスや ANCA 関連血管炎でも高頻度に CD200+PD-1+CXCR5-CD4+T 細胞を末梢血に認めた（図 5）。Nature で報告された細胞群は PD-1+CXCR5-CD4+T 細胞と記載されているが、我々は、全身性エリテマトーデスでは、CD200 陽性細胞群として更に本細胞群を同定することで、より健康者との差が明らかとなった（図 6）。一方、従来から B 細胞をヘルプする細胞群として知られている濾胞ヘルパー T 細胞である CXCR5 + CD4+T 細胞は、患者では減っていることが判明した。自己抗体が検出されない関節リウマチやパーチエット病、成人発症スティル病では本細胞群は検出されなかった。

以上より、CD200+PD-1+CXCR5-CD4+T 細胞はマウスと同様に B 細胞をヘルプし、自己抗体産生をみとめる自己免疫疾患の病態に関わっている新たな T 細胞サブセットであることが明らかとなった。自己抗体産生疾患の新たな治療標的としても有力な候補であることを示しており、重要な結果を創出することができた。

図5、全身性エリテマトーデス・ANCA関連血管炎における CD200+PD-1+CXCR5-CD4+T細胞

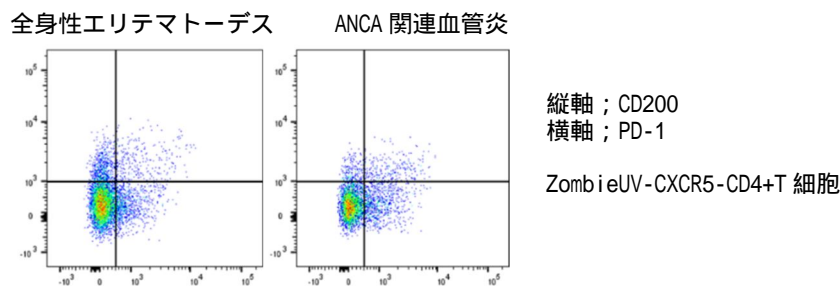
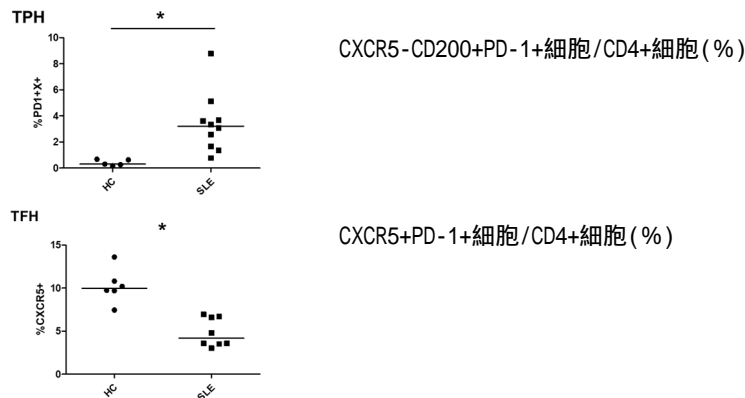


図6、全身性エリテマトーデスにおける CD200+PD-1+CXCR5-CD4+T細胞および濾胞ヘルパーT細胞



## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 24 件)

1. Takakuwa Y, Kawahata K. (他 6 名、8 番目) Low-dose Rituximab as induction therapy for ANCA-associated vasculitis. Clin Rheumatol 査読有 doi:10.1007/s10067-019-04443-2 (in press)
2. Iida H, Kawahata K. (他 7 名、9 番目) A low perfusion-metabolic mismatch in 99mTl and 123I-BMIPP scintigraphy predicts worse prognosis in systemic sclerosis patients with asymptomatic cardiac involvement. Int J Rheum Dis 査読有 doi: 10.1111/1756-185X.13508 (in press)
3. Takakuwa Y, Kawahata K. (他 6 名、8 番目) Adult-onset Still disease-associated interstitial lung disease represents severe phenotype of the disease with higher rate of hemophagocytic syndrome and relapse. Clin Exp Rheumatol 査読有 (in press)
4. Shimizu J, Kawahata K. (他 2 名、3 番目) Relapsing polychondritis patients were divided into three subgroups: patients with respiratory involvement (R subgroup), patients with auricular involvement (A subgroup), and overlapping patients with both involvements (O subgroup), and each group had distinctive clinical characteristics. Medicine (Baltimore). 査読有 2018 ;97:e12837. doi: 10.1097/MD.00000000000012837.
5. Hanaoka H, Kawahata K. (他 3 名、5 番目) A positive direct Coombs' test in the absence of hemolytic anemia predicts high disease activity and poor renal response in systemic lupus erythematosus. Lupus. 査読有 2018;27:2274-2278. doi: 10.1111/1756-185X.13418
6. Hanaoka H, Kawahata K. (他 3 名、5 番目) Low additive effect of hydroxychloroquine on Japanese patients with systemic lupus erythematosus taking calcineurin inhibitor. Int J Rheum Dis. 2018. 査読有 doi: 10.1111/1756-185X.13418.
7. Sasaki H, Kawahata K. (他 4 名、3 番目) Peripheral blood lymphocyte subset repertoires are biased and reflect clinical features in patients with polymyositis and dermatomyositis. Scand J Rheumatol. 査読有 2018;5:1-5. doi:10.1080/03009742.2018.1530371
8. Hanaoka H, Kawahata K. (他 3 名、5 番目) Mycophenolate mofetil treatment with or without a calcineurin inhibitor in resistant inflammatory myopathy. Clin Rheumatol. 2018. 査読有 doi: 10.1007/s10067-018-4294-9. doi: 10.1007/s10067-018-4294-9.
9. Asari Y, Kawahata K. (他 7 名、9 番目) Hemodynamic heterogeneity of connective tissue disease patients with borderline mean pulmonary artery pressure and its distinctive characters from those with normal pulmonary artery pressure: a retrospective study. Clin Rheumatol. 査読有 2018;37:3373-3380. doi: 10.1007/s10067-018-4142-y
10. Hanaoka H, Kawahata K. (他 6 名、8 番目) Renal protective effect of antiplatelet therapy in antiphospholipid antibody-positive lupus nephritis patients without antiphospholipid syndrome. PLoS One. 査読有 2018;13(5):e0196172. doi: 10.1371/journal.pone.0196172.
11. Hanaoka H, Kawahata K. (他 3 名、5 番目) Early achievement of deep remission predicts low incidence of renal flare in lupus nephritis class III or IV. Arthritis Res Ther. 査読有 2018. 2;20(1):86. doi: 10.1186/s13075-018-1576-1.
12. Umezawa N, Kawahata K. (他 5 名、2 番目) Interleukin-23 as a therapeutic target for inflammatory myopathy. Sci Rep. 査読有 2018. 8:5498. doi: 10.1038/s41598-018
13. Kiyokawa T, Kawahata K. (他 7 名、9 番目) Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion (SIADH) in a patient with microscopic polyangiitis following low-dose intravenous cyclophosphamide: a possible pathogenic link with disease activity. Modern Rheumatology Case Reports. 査読有 2018, In press
14. Shinagawa S, Kawahata K. (他 7 名、8 番目) T cells upon activation promote endothelin 1 production

- in monocytes via IFN- and TNF- . Sci Rep. 査読有 2017. 7:14500. doi: 10.1038/s41598-017-14202-5
15. Ooka S, Kawahata K, (他 9 名、10 番目) Effects of iguratimod on protein profiles of chondrosarcoma cells. Integr Mol Med. 査読有 2017: 4: 1-8 doi: 10.15761/IMM.315
  16. Takada H, Kawahata K, (他 3 名、4 番目) Discoid Lupus Erythematosus Complicated with Pregnancy-induced Hemophagocytic Syndrome. Intern Med. 査読有 2017. 56:1581-1583. doi: 10.2169/internalmedicine.56.8156
  17. Toshiki E, Kawahata K, (他 11 名、2 番目) Intestinal microbiota link lymphopenia to murine autoimmunity via PD-1+CXCR5-/dim B-helper T cell induction. Sci Rep. 査読有 2017. 7:46037. doi: 10.1038/Srep46037
  18. Ohshima M, Kawahata K, (他 2 名、2 番目) Sinus bradycardia after intravenous pulse methylprednisolone therapy in patients with systemic lupus erythematosus. Mod Rheumatol. 査読有 2017. 25:1-9. doi: 10.1080/14397595
  19. Hasegawa H, Kawahata K, (他 4 名、2 番目) Direct suppression of autoaggressive CD8+ T cells with CD80/86 blockade in CD8+ T cell-mediated polymyositis models of mice. Clin Exp Rheumatol. 査読有 2017. 35:593-597.
  20. Takada H, Kawahata K, (他 3 名、4 番目) Successful use of rituximab in a patient with refractory thrombotic thrombocytopenic purpura complicated by polymyositis. Scand J Rheumatol. 査読有 2017. 46:163-165.
  21. Matsuo Y, Kawahata K, (他 7 名、4 番目) Local fibroblast proliferation but not influx is responsible for synovial hyperplasia in a murine model of rheumatoid arthritis. Biochem Biophys Res Commun. 査読有 2016. 470:504-509. doi: 10.1016/j.bbrc.2016.01.121
  22. Yoshihashi-Nakazato Y, Kawahata K, (他 3 名、2 番目) Interferon-gamma but not interleukin-4 restrains experimental polymyositis. Arthritis Rheumatol. 査読有 2016. 68:1505-1510. doi: 10.1002/art.39592
  23. Hosoya T, Kawahata K, (他 4 名、4 番目) Cell cycle regulation therapy combined with cytokine blockade enhances antiarthritic effects without increasing immune suppression. Ann Rheum Dis. 査読有 2016. 75:253-259. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205566
  24. Tagawa Y, Kawahata K, (他 3 名、4 番目) Successful treatment of severe refractory lupus hepatitis with mycophenolate mofetil. Lupus. 査読有 2016. 25:543-546.

【学会発表】(計 47 件)

1. 飯田春信, 川畑仁人. (他 4 名、6 番目) 間質性肺疾患を合併する臨床的無筋症性皮膚筋炎(CADM)において心筋代謝血流ミスマッチは予後不良因子の一つである. 第 115 回日本内科学会講演会, 2018.
2. 川畑仁人. がん免疫治療に伴う自己免疫疾患. 第 62 回リウマチ学会総会・学術集会, 2018.
3. 神谷麻里, 木村直樹, 高村聡人, 溝口史高, 川畑仁人, 上阪等. 多発性筋炎 in vitro モデルを用いた細胞傷害性リンパ球による筋障害メカニズムの解析. 第 62 回日本リウマチ学会総会・学術集会, 2018.
4. 花岡洋成, 川畑仁人. (他 4 名、5 番目) 肺限局型顕微鏡的多発血管炎の腎予後は良好なのか. 第 62 回日本リウマチ学会総会・学術集会, 2018.
5. 飯田春信, 川畑仁人. (他 4 名、6 番目) 間質性肺疾患を合併する臨床的無筋症性皮膚筋炎(CADM)において心筋代謝血流ミスマッチは予後不良因子の一つである. 第 62 回日本リウマチ学会総会・学術集会, 2018.
6. 永淵裕子, 川畑仁人. (他 7 名、9 番目) 当科における SAPHO 症候群の臨床的検討と生物学的製剤による治療経験. 第 62 回日本リウマチ学会総会・学術集会, 2018.
7. 大岡正道, 川畑仁人. (他 7 名、9 番目) HLA-B7 交差反応性抗原陽性ベーチェット疾患の長期観察. 第 62 回日本リウマチ学会総会・学術集会, 2018.
8. 山崎宜興, 川畑仁人. (他 2 名、4 番目) 左心疾患に伴う肺高血圧症の臨床的特徴と生命予後: 強皮症と非強皮症での比較. 第 62 回日本リウマチ学会総会・学術集会, 2018.
9. 安藤貴泰, 川畑仁人. (他 14 名、16 番目) 実臨床におけるトシリズマブの関節リウマチ患者に対する有効性予測因子の解析. 第 62 回日本リウマチ学会総会・学術集会, 2018.
10. 鈴木豪, 川畑仁人. (他 3 名、5 番目) 臨床的寛解達成関節リウマチ患者におけるメトトレキサートの減量. 第 62 回日本リウマチ学会総会・学術集会, 2018.
11. 高桑由希子, 川畑仁人. (他 4 名、6 番目) 顕微鏡的多発血管炎に伴う間質性肺炎に対するリツキシマブとシクロフォスファミドの有効性と安全性の比較. 第 62 回日本リウマチ学会総会・学術集会, 2018.
12. 品川尚志, 川畑仁人. (他 12 名、14 番目) 膠原病が疑われたが、血管内リンパ腫 (IVL) と判明した 2 例. 第 62 回日本リウマチ学会総会・学術集会, 2018.
13. 清川智史, 川畑仁人. (他 3 名、5 番目) 型ループス腎炎において寛解導入早期からハイドロキシクロロキンを併用することは治療反応性を向上させるのか. 第 62 回日本リウマチ学会総会・学術集会, 2018.
14. 松下広美, 川畑仁人. (他 2 名、4 番目) 日本人における間質性肺炎合併顕微鏡的多発血管炎患者の臨床的特徴と長期予後: 非合併例との比較検討. 第 62 回日本リウマチ学会総会・学術集会, 2018.
15. 大岡正道, 川畑仁人. (他 7 名、7 番目) 軟骨細胞の蛋白質プロファイルに対するイグラチモドの影響. 第 62 回日本リウマチ学会総会・学術集会, 2018.
16. 川畑仁人. 膠原病治療の最近のトピックス. 第 62 回日本リウマチ学会総会・学術集会, 2018.
17. 山本飛翔, 川畑仁人. (他 3 名、5 番目) ポリコナゾール (VRCZ) 耐性が認められ、外科的治療及びミカファンギン (MCFG) 投与にて改善が得られた *Scedosporium apiospermum* 肺感染症の一例. 第 92 回日本感染症学会総会・学術講演会, 2018.
18. 佐藤利行, 川畑仁人. (他 9 名、9 番目) イグラチモドが軟骨肉腫細胞の蛋白質プロファイルに与える影響. 第 91 回日本生化学会大会, 2018.
19. 山本晃央, 川畑仁人. (他 3 名、3 番目) CDK4/6 阻害薬は全身性強皮症モデルの皮膚線維化を抑制する. 第 46 回日本臨床免疫学会総会, 2018.
20. 今村充, 川畑仁人. (他 7 名、9 番目) TPH と自己免疫疾患. 第 46 回日本臨床免疫学会総会, 2018.
21. 神谷麻理, 川畑仁人. (他 4 名、5 番目) ネクロトシス阻害は炎症性筋疾患モデルを改善させる. 第 46 回日本臨床免疫学会総会, 2018.
22. 川畑仁人. 関節リウマチ治療におけるサリルマブの役割. 第 46 回日本臨床免疫学会総会, 2018.
23. 安藤貴泰, 川畑仁人. (他 11 名、13 番目) 生物学的製剤非ナイーブ関節リウマチ症例におけるトシリズマブ有効性予測因子の検討. 第 33 回日本臨床リウマチ学会, 2018.

24. 川畑仁人. 膠原病治療の基礎から最新知識まで. JCR2018 全国中央教育研修会大阪大会, 2018.
25. 鈴木可奈子, 川畑仁人. (他 4 名, 6 番目) 複合的な心肺病変による肺高血圧症を合併し診断・治療に難渋した強皮症の一例. 第 29 回リウマチ学会関東支部学術集会, 2018.
26. 鈴木可奈子, 川畑仁人. (他 4 名, 6 番目) 複合的な心肺病変による肺高血圧症を合併し診断・治療に難渋した強皮症の一例. 第 29 回リウマチ学会関東支部学術集会, 2018.
27. Ando T, Kawahata K. (他 16 名, 18 番目) Early response predicts sustained response to tocilizumab switched from abatacept. APLAR 2018, 2018.
28. Suzuki T, Kawahata K. (他 4 名, 6 番目) Half dose reduction of methotrexate in patient with RA who achieved clinical remission. 2018ACR/ARHP Annual Meeting, 2018.
29. Iida H, Kawahata K. (他 4 名, 6 番目) Myocardial fatty acid metabolism and perfusion mismatch in scintigraphy predicts worse prognosis in clinically amyopathic dermatomyositis. 2018 ACR/ARHP Annual Meeting, 2018.
30. Matsushita H, Kawahata K. (他 5 名, 7 番目) Impact of interstitial lung disease on the long-term survival in 76 Japanese patients with microscopic polyangiitis. 2018ACR/ARHP Annual Meeting, 2018.
31. 大島美穂, 川畑仁人. (他 2 名, 2 番目) ステロイドパルス療法後に徐脈性の心不全を来した全身性エリテマトーデスの 2 例. 第 61 回日本リウマチ学会総会・学術集会, 2017.
32. 川畑仁人. 関節リウマチの分類基準を再考する. 第 61 回日本リウマチ学会総会・学術集会, 2017.
33. 神谷麻里, 川畑仁人. (他 3 名, 4 番目) 多発性筋炎における細胞傷害性 T 細胞による金傷害の in vitro 解析. 第 61 回日本リウマチ学会総会・学術集会, 2017.
34. 川畑仁人. NinJa でみる関節リウマチ患者高齢化の実態と問題点. 第 61 回日本リウマチ学会総会・学術集会 Luncheon Seminar 20, 2017.
35. 坂内穎, 川畑仁人. (他 5 名, 6 番目) 全身性自己免疫マウスモデルにおける NETs の関与と治療応用の検討. 第 61 回日本リウマチ学会総会・学術集会, 2017.
36. 梅澤夏佳, 川畑仁人. (他 3 名, 2 番目) 炎症性筋疾患モデルの病変局所で産生される IL-23 は治療標的として有用である. 第 61 回日本リウマチ学会総会・学術集会, 2017.
37. 佐々木広和, 川畑仁人. (他 3 名, 2 番目) IFN $\gamma$  は筋管細胞において免疫抑制性タンパクである PD-L1 を誘導する. 第 61 回日本リウマチ学会総会・学術集会, 2017.
38. Hanaoka H, Kawahata K. (他 6 名, 8 番目) Renal Protective Effect of Antiplatelet Therapy in Antiphospholipid Antibody-positive Lupus Nephritis Patients without the Antiphospholipid Syndrome. 81st Annual Scientific Meeting of American College of Rheumatology, 2017.
39. Kiyokawa T, Kawahata K. (他 3 名, 5 番目) Early exposure to hydroxychloroquine predicts good renal response in Japanese patients with lupus nephritis class III or IV. , 2017. 81st Annual Scientific Meeting of American College of Rheumatology, 2017.
40. Hanaoka H, Kawahata K. (他 3 名, 5 番目) Positive direct Coomb's test in the absence of hemolytic anemia predicts high disease activity and poor renal response in systemic lupus erythematosus. 81st Annual Scientific Meeting of American College of Rheumatology, 2017.
41. Hanaoka H, Kawahata K. (他 3 名, 5 番目) Mycophenolate mofetil treatment with or without a calcineurin inhibitor in resistant inflammatory myopathy. 81st Annual Scientific Meeting of American College of Rheumatology, 2017.
42. 徳永郁香, 川畑仁人. (他 7 名, 5 番目) 発症年代別に見た成人若年性特発性関節炎患者と関節リウマチ患者の予後比較. 第 26 回日本小児リウマチ学会総会・学術集会, 2016.
43. 戸倉 雅, 川畑 仁人. (他 2 名, 3 番目) ステロイド抵抗性心筋炎, 心膜炎を呈したシェーグレン症候群. 第 624 回内科学会関東地方会, 2016.
44. 松尾 祐介, 川畑 仁人. (他 4 名, 4 番目) コラーゲン誘導性関節炎において, 滑膜線維芽細胞は関節外から流入しない. 第 60 回日本リウマチ学会総会・学術集会, 2016.
45. 松井 利浩, 川畑 仁人. (他 4 名, 4 番目) NinJa2014 における 16 歳未満発症関節炎患者 128 名の成人期医療の実態と予後. 第 60 回日本リウマチ学会総会・学術集会, 2016.
46. 梅澤 夏佳, 川畑 仁人. (他 3 名, 2 番目) 多発性筋炎・皮膚筋炎 IL-23 を標的とした新たな炎症性筋疾患の治療戦略. 第 60 回日本リウマチ学会総会・学術集会, 2016.
47. 佐々木 広和, 川畑 仁人. (他 2 名, 3 番目) 多発性筋炎・皮膚筋炎 memory CD4 T 細胞と memory B 細胞は多発性筋炎・皮膚筋炎の病態に關与する. 第 60 回日本リウマチ学会総会・学術集会, 2016.

〔図書〕(計 4 件)

1. 川畑仁人. 添付文書及びガイドラインに基づく薬剤と疾患の対応表, リウマチ・膠原病治療薬ハンドブック エキスパートが教える極意 (第 1 版) 文光堂 2018. :18-21.
2. 川畑仁人. リウマチ・膠原病治療総論, リウマチ・膠原病治療薬ハンドブック エキスパートが教える極意 (第 1 版) 文光堂 2018. 2-6.
3. 川畑仁人. セルトリズマブ ベゴル, リウマチ・膠原病治療薬ハンドブック エキスパートが教える極意 (第 1 版) 文光堂 2018. 100-106.
4. 川畑仁人. 混合性結合組織病, 今日の治療指針 2018 医学書院 2018. 847-849.

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

取得状況 (計 0 件)

〔その他〕

なし

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。