

令和 4 年 6 月 15 日現在

機関番号：37116

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K08617

研究課題名(和文)免疫チェックポイント阻害薬投与患者における自己抗体の意義

研究課題名(英文)Significance of autoantibodies in patients treated with immune checkpoint inhibitors

研究代表者

佐藤 実 (Minoru, Satoh)

産業医科大学・産業保健学部・教授

研究者番号：90162487

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)：免疫チェックポイント阻害薬(ICI)は、新たな機序による癌治療薬として多用されている。自己免疫学的機序による有害事象が起こるが、その発症を予測する因子は明らかでない。本研究では肺がん患者でICI投与前後に各種自己抗体を測定し、甲状腺疾患、間質性肺炎発症との関連を調べた。ICI投与前の甲状腺自己抗体陽性は、ホルモン補充を要する甲状腺機能低下症の発症と関連していた。膠原病関連で、間質性肺炎合併や重症、治療抵抗性、予後不良との関連が報告される抗Ro52抗体は、ICI投与後の間質性肺炎発症と関連していた。ICI投与前の自己抗体が、免疫関連有害事象を予測するバイオマーカーとなり得る可能性がある。

研究成果の学術的意義や社会的意義

新たな機序による抗癌剤の免疫チェックポイント阻害薬(ICI)は、自己免疫学的機序を介した有害事象が問題であるが、その発症を予測する因子は不明である。本研究ではICIによる重篤な有害事象である間質性肺炎と治療前の抗Ro52抗体陽性との関連が示唆された。抗Ro52抗体が、臨床的に有用なバイオマーカーとなるのに加え、間質性肺炎の病態解明、将来の新規治療の開発にも結びつく可能性がある。ICIは高価な薬であるが、全例に有効ではなく有害事象も少なくないので、適切に用いることが重要である。ICIによる有害事象、効果を予測するバイオマーカーの発見は、患者予後の改善、医療費の抑制にもつながると考えられる。

研究成果の概要(英文)：Immune checkpoint inhibitors (ICI) is an anti-neoplastic drug with a new mechanism and has been used extensively. Adverse events via autoimmune mechanism have been reported, however, there is no established biomarkers to predict them. In the present study, various autoantibodies were tested prior to the administration of ICI in patients with lung cancer and their association with the development of thyroid disease and interstitial lung disease (ILD) were analyzed. Positive anti-thyroid autoantibodies prior to the ICI was associated with the development of hypothyroidism. Among the autoantibodies seen in connective tissue diseases, anti-Ro52 autoantibodies, which has been reported to be associated with the presence of ILD, severe and treatment resistance, and poor prognosis of ILD, was associated with the development of ILD after ICI therapy. These results suggest that testing autoantibodies before ICI treatment can be biomarkers to predict immune related adverse events.

研究分野：自己免疫

キーワード：自己抗体 自己免疫 免疫チェックポイント阻害薬 肺がん 抗核抗体 免疫療法

1. 研究開始当初の背景

抗 PD-1/PD-L1 抗体などの免疫チェックポイント阻害薬は、新たな機序による抗癌剤として注目を集めているが、免疫反応を抑制する PD-1 - PD-L1 の結合を抑え、T リンパ球による癌細胞への攻撃を増強させる機序のため、癌以外に対する免疫も増強することが考えられる。これらの薬剤特有の有害事象として、自己免疫学的機序を介した重篤な間質性肺炎、重症筋無力症、甲状腺機能低下症、1 型糖尿病、血小板減少症などが報告されているが、これら自己免疫疾患を発症する危険因子は不明である。また、抗 PD-1/PD-L1 抗体は ~20% 程度の症例で長期間奏功するがその有効性を予測する方法はない。肺癌や免疫チェックポイント阻害薬の有害事象としての自己免疫疾患は重篤な疾患であり、高価な薬剤であるにも関わらず無効例も少なくないため、有害事象、有効性を予測するバイオマーカーの同定は極めて重要である。肺癌診断時に既に自己免疫疾患の診断がついている患者では、免疫チェックポイント阻害薬でその増悪の可能性が懸念され、投与の是非が慎重に考慮されるが、無症状の患者において自己免疫疾患の発症を予測する方法はない。

肺癌では癌組織における ALK 融合遺伝子、EGFR 遺伝子変異を調べ、その結果に基づいて治療薬を選択することが一般的に行われている。抗 PD-1/PD-L1 抗体が有効な症例として腫瘍組織の PD-L1 発現が治療反応性と関連する可能性が考えられ、臨床効果との関連が分析されているが、PD-L1 発現のない症例でも奏功する例もあり、その有用性は限られている。抗 PD-1/PD-L1 抗体で治療された患者において免疫関連有害事象として、甲状腺炎、甲状腺機能低下症、間質性肺炎、関節リウマチ、シェーグレン症候群、血小板減少症、など様々な自己免疫疾患が記載されており、それぞれの疾患に関連する自己抗体が陽性の例もみられる。甲状腺機能低下症に関しては、薬剤投与前に甲状腺自己抗体陽性例で発症のリスクが高いことが示唆されているが、その他には、治療効果や自己免疫疾患発症などの有害事象の予測に役立つバイオマーカーの研究はほとんどない。従って、自己抗体を網羅的に解析し、その自己免疫学的機序による有害事象、有効性との関連を追求する本研究は独自性があり将来、臨床的に有用となる可能性のある研究と言える。

2. 研究の目的

本研究では抗 PD-1/PD-L1 抗体による治療を受ける肺癌患者血清の自己抗体を網羅的かつ経時的に分析して、その特異性と自己免疫学的有害事象、有効性との関連を追求する。肺癌患者で抗 PD-1/PD-L1 抗体の治療前後の自己抗体の産生が 1) 自己免疫疾患の発症を予測するバイオマーカーになるかどうか、2) 治療効果予測のバイオマーカーになり得るか、を明らかにする。

膠原病の診断基準に含まれる SLE に特異的な抗 dsDNA、Sm 抗体、強皮症に特異的な抗 Scl-70 抗体、抗 RNA ポリメラーゼ III 抗体、抗セントロメア抗体、PM/DM の抗 Jo-1 抗体などは商業ベースでの検査が診療で行われており、抗セントロメア抗体 (~0.5%) を除き、一般人口ではほとんど (0.04% 以下) 検出されない。疾患特異性のない抗 Ro52、Ro60、Su/Ago2 抗体などは一般人でも比較的高率 (0.5-1%) に検出されるが測定は一般的でない。免疫沈降法は ³⁵S-メチオニンで標識した細胞抽出液を用いて、患者抗体と反応する抗原を検出する方法である。既知の限られた抗原を用いる免疫アッセイとは異なり、未知、未同定の抗原に対する自

己抗体も網羅的に検出可能であるが、手技が煩雑で熟練を要すること、放射性同位元素の使用、などの理由で一般的ではなく、世界でも限られたいくつかの施設でしか行われていない。新しい癌免疫療法として注目されている免疫チェックポイント阻害薬は従来の治療で効果が十分でない症例で著効する例があるが、高価であるのに加え、重篤な自己免疫疾患を誘発する症例が報告されている。どの患者に有効か、どの患者で自己免疫有害事象が出現するリスクが高いかを予測した上で適切な症例に投与することは極めて重要な課題である。本研究では、新しい癌免疫療法として注目されている抗 PD-1/PD-L1 抗体を有効かつ安全に用いる第一歩として、有害事象、有効性と関連するバイオマーカーとしての特異的自己抗体を網羅的、経時的に追求することを目的とした。

3 . 研究の方法

産業医科大学呼吸器内科で肺がん、あるいは特発性間質性肺炎と診断された患者で研究参加に同意した患者を対象とした。自己抗体の検索は、免疫沈降法 (³⁵S-メチオニン標識 K562 細胞を用いた蛋白の分析、銀染色を用いた RNA 成分の分析)、蛍光抗体法 (HEp-2 細胞スライド)、酵素免疫測定法 (ELISA) (Ro60, Ro52, CENP-A/B, DFS70, Jo-1, topo I, MDA5, EJ, PL-7, PL-12, KS, Ki/SL, RPA2 など)、免疫プロット法で行った。

臨床情報は、医療記録より抽出し、間質性肺炎、自己免疫性甲状腺炎、I 型糖尿病、重症筋無力症などの自己免疫疾患スクリーニングを含む。肺癌の治療効果判定は RECIST ver 1.1 によった。解析では、自己抗体の有無、特異性と自己免疫学的有害事象、効果の関連を統計解析した。

4 . 研究成果

肺がん、特発性間質性肺炎 (IIP) における免疫沈降法および ELISA による膠原病関連自己抗体の頻度を示す (表 1)。参照として同じ方法でスクリーニングした米国 NHANES (National Health and Nutrition Survey) の 4754 例の自己抗体検査の頻度を示す。IIP では間質性肺炎合併筋炎で高頻度の抗 ARS 抗体の頻度が高いが、肺癌では筋炎、強皮症などと関連する自己抗体は稀であった。一方、各種自己免疫疾患と関連するが特定の疾患とは関連せず、抗 Ro60, Ro52, Su/Ago2 抗体は IIP, 肺癌どちらでも高頻度であった。特に抗 Ro52 抗体が最も高い頻度で検出された。

免疫チェックポイント阻害薬投与後の、免疫関連有害事象としては、甲状腺疾患が最多であり、ICI 投与前の甲状腺自己抗体陽性が、ICI 投与後の自己免疫性甲状腺疾患発症と関連するとの報告がある。当科で ICI 投与前後の甲状腺自己抗体を測定された症例 9 例の結果をまとめた (表 2)。9 例中 2 例は ICI 投与前から抗体陽性で投与後も陽性であったが、2 例とも甲状腺ホルモンの補充を必要とする甲状腺機能低下症を発症した。1 例は ICI 投与前に陰性で、投与後に陽性化し、補充療法を必要とする甲状腺機能低下症を発症した。ICI 投与前の甲状腺自己抗体陽性が、ICI 投与後の、補充療法を必要とするような甲状腺機能低下症と関連することが示された。

表 1. 肺がんの特異性間質性肺炎における自己抗体

関連疾患	特異性	IIP	肺癌	一般人
		N=310	N=46	N=4754
PM/DM	ARS	7.4%	2%	~0 (<0.04%)
	TIF1 γ/α	0	2%	~0 (<0.04%)
	TIF1 β	0.7%	0%	~0 (<0.04%)
	MDA5	0.7%	0%	~0 (<0.04%)
SSc	Scl-70/topo I	1.0%	0	~0 (<0.04%)
	centromere	1.0%	2%	~0.5%
	RNA polymerase III	0.3%	2%	~0 (<0.04%)
SLE, MCTD overlap	U1RNP	0.3%	2%	~0.05%
	Ki/SL	1.6%	0	~0 (<0.04%)
	Replication protein A	1.3%	0	~0 (<0.04%)
疾患非特異的	Ro60/SS-A	5.5%	6%	~0.5%
	Ro52	8.4%	11%	~0.5%
	Su/Ago2	6.8%	2%	~0.5%

PM/DM, 多発性筋炎/皮膚筋炎; SSc, 強皮症; SLE, 全身性エリテマトーデス; MCTD, 混合性結合組織病; IIP, 特異性間質性肺炎;

表 2. 免疫チェックポイント阻害薬投与肺がん患者における、甲状腺自己抗体と甲状腺疾患

甲状腺自己抗体		例数	機能低下 補充療法	一過性障害	障害なし
ICI 前	ICI 後				
+	+	2	2	0	0
—	+	1	1	0	0
—	—	6	0	2	4

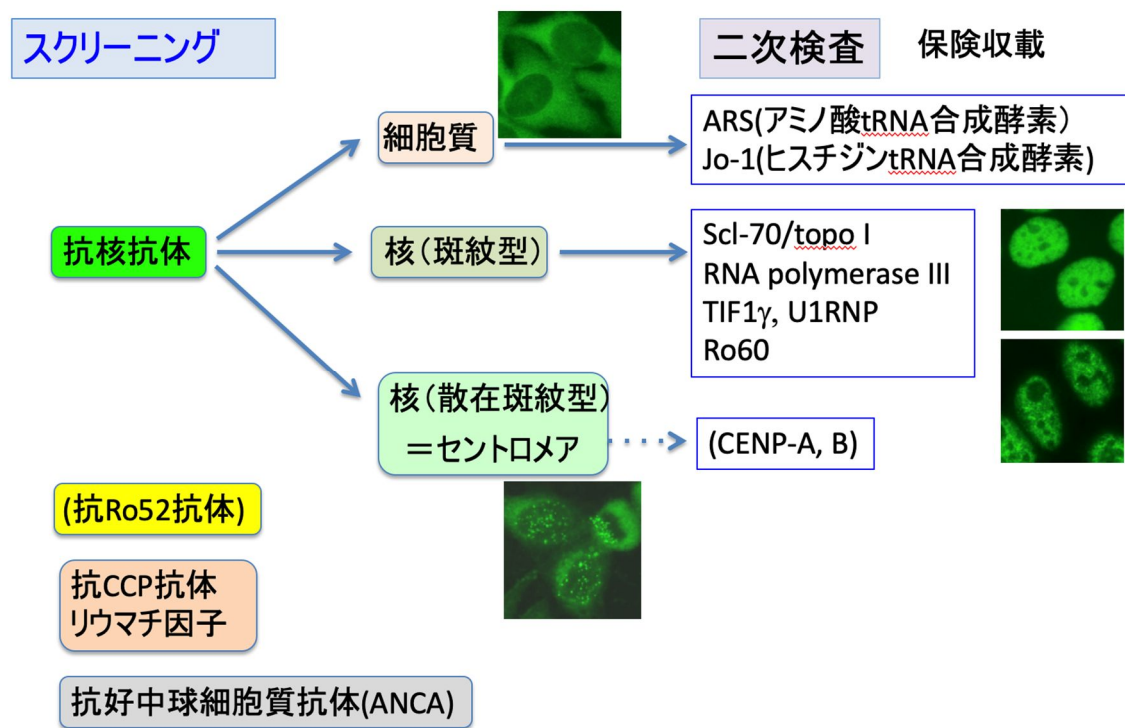
ICI 投与後の間質性肺炎は甲状腺疾患のように頻度は高くないが、生命に関わることのある重篤な合併症である。ICI 投与後の間質性肺炎は 5 例に見られたが、5 例中 2 例は抗 Ro52 抗体が陽性、あるいは境界領域であったが、抗 Ro60, CENP-A/B などの抗体は、ICI 投与前後とも陰性であった。1 例は甲状腺自己抗体が ICI 投与前から陽性で、補充療法を必要とする甲状腺機能低下症を発症した。抗 Ro52 抗体は、PM/DM, SSc, MCTD, 抗 ARS 症候群など、各種膠原病関連疾患で間質性肺炎の合併、また、治療抵抗性、重症、予後不良の間質性肺炎との関連を示す報告が多くみられるほか、IIP でも頻度が高いことが報告されている。本研究では ICI 投与後の間質性肺炎との関連が示唆され、ICI 投与例での免疫関連有害事象を予測するバイオマーカーとなり得る可能性があると考えられる。

表 3. 免疫チェックポイント阻害薬投与中に間質性肺炎を発症した肺がん患者の自己抗体

性	年齢	全身性リウマチ疾患関連			甲状腺自己抗体	
		Ro52/TRIM21	Ro60	CENP-A/B	TPO(甲状腺ペルオキシダーゼ)	Tg(サイログロブリン)
男	76	-	-	-	+	+
男	67	+	-	-	-	-
男	75	+-	-	-	-	-
男	57	- +	-	-	-	-
女	61	-	-	-	-	-

ICI 投与がん患者の、免疫関連有害事象、特に膠原病、間質性肺炎の発症と関連する自己抗体のスクリーニングの方法、自己抗体特異性をまとめた(図 2)。全身性自己免疫のスクリーニングとして、蛍光抗体法による抗核抗体が一般的である。必ずしも、全例が陽性となるわけではないが、間質性肺炎を伴う筋炎、特発性間質性肺炎と関連する抗 ARS 抗体の大半の例では、抗細胞質抗体が陽性となり、保険収載の二次検査として、抗 ARS 抗体(Jo-1, EJ, PL-7, PL-12, KS)および抗 Jo-1 抗体がある。抗核抗体が斑紋型陽性であれば、対応する二次検査として IIP でも低頻度で検出される抗 Scl-70/topoisomerase I, RNA polymerase, U1RNP 抗体などが検査可能である。抗 Ro60 抗体は一般健常人でも比較的高頻度であり、二次検査は広く行われている。核の散在斑紋型は抗セントロメア抗体に特異的であり、通常二次検査なしで判定可能である。抗 Ro52 抗体は、蛍光抗体法による抗核抗体検査では陽性に出ないので、抗核抗体検査の結果に関わらず、別途、検査が必要である。IIP で検出されることのある、抗 CCP 抗体、RF, 抗好中球細胞質抗体も抗核抗体検査ではカバーされず、別途の検査が必要となる。これらの検査により、膠原病関連の自己抗体のスクリーニングが可能であり、免疫関連有害事象、特に膠原病あるいは間質性肺炎の発症予測に有用な可能性がある。

図 2. 免疫チェックポイント阻害薬投与時の間質性肺炎関連自己抗体のスクリーニング(案)



結論

ICI 投与がん患者の免疫関連有害事象の予測に、ICI 投与前に関連する自己抗体の検査をすることが有用な可能性がある。甲状腺疾患発症の予測には、抗サイログロブリン、マイクロゾーム抗体など、間質性肺炎には抗 Ro52 抗体の検出が有用である可能性が示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計28件（うち査読付論文 28件／うち国際共著 19件／うちオープンアクセス 8件）

1. 著者名 Iriki J, Yamamoto K, Senju H, Nagaoka A, Yoshida M, Iwasaki K, Ashizawa N, Hirayama T, Tashiro M, Takazono T, Imamura Y, Miyazaki T, Izumikawa K, Yanagihara K, Tsujino A, Fukuoka J, Uetani M, Satoh M, Mukae H.	4. 巻 103
2. 論文標題 Influenza A(H3N2) infection followed by anti-signal recognition particle antibody-positive necrotizing myopathy: A case report.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Int J Infect Dis	6. 最初と最後の頁 33-36
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.ijid.2020.11.153.	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 Mahler M, Satoh M, Fritzler M	4. 巻 80
2. 論文標題 Anti-Ku antibodies: Important points to consider	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Ann Rheum Dis	6. 最初と最後の頁 e182
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1136/annrheumdis-2019-216535	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 Mahler M, Malyavantham K, Fritzler MJ, Satoh M	4. 巻 60
2. 論文標題 The reliability of immunoassays to detect autoantibodies in patients with myositis is dependent on autoantibody specificity	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Rheumatology	6. 最初と最後の頁 e35-e37
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1093/rheumatology/keaa729	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 Mahler M, Satoh M, Fritzler MJ	4. 巻 73
2. 論文標題 Anti-Th/To antibodies: Association with lung disease and potential protection from systemic sclerosis related cancer?	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Arthritis Rheumatol	6. 最初と最後の頁 545-6
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/art.41560	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 Tanaka Y, Sato-Kanda Y, Yoshinari H, Nakano K, Shimajiri S, Satoh M	4. 巻 60
2. 論文標題 Lung-transplantation resulted in marked improvement of autoimmunity and scleroderma in diffuse cutaneous systemic sclerosis: A case report	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Rheumatology	6. 最初と最後の頁 e129-e131
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/rheumatology/keaa736	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 Vazquez-Del Mercado M, Martinez-Garcia EA, Daneri-Navarro A Gomez-Banuelos E, Martin-Marquez BT, Pizano-Martinez O, Wilson-Manriquez EA, Corona-Sanchez EG, Navarro-Hernandez RE, Chavarria-Avila E, Sandoval-Garcia F, Satoh M	4. 巻 43
2. 論文標題 Presence of anti-TIF-1g antibodies in invasive ductal carcinoma breast cancer	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Immunopharmacol Immunotoxicol	6. 最初と最後の頁 328-33
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/08923973.2021.1910833	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 Lefebvre F, Giannini M, Ellezam B, Leclair V, Troyanov Y, Hoa S, Bourre-Tessier J, Satoh M, Fritzler MJ, Senecal JL, Hudson M, Meyer A, Landon-Cardinal O	4. 巻 20
2. 論文標題 Histopathological features of systemic sclerosis-associated myopathy: A scoping review	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Autoimmun Rev	6. 最初と最後の頁 102851.2021
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.autrev.2021.102851	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 Fritzler MJ, Choi MY, Satoh M, Mahler M	4. 巻 12
2. 論文標題 Autoantibody discovery, assay development and adoption: Death Valley, the sea of survival and beyond	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Front Immunol	6. 最初と最後の頁 679613
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fimmu.2021.679613	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 Muro Y, Yamano Y, Yoshida K, Oto Y, Nakajima K, Mitsuma T, Kikuchi S, Matsumae A, Ogawa-Momohara M, Takeichi T, Kondoh Y, Katayama M, Todoroki Y, Tanaka Y, Satoh M, Akiyama M	4. 巻 122
2. 論文標題 Immune recognition of lysyl-tRNA synthetase and isoleucyl-tRNA synthetase by anti-OJ antibody-positive sera	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Autoimmun	6. 最初と最後の頁 102680
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jaut.2021.102680	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 Kawabata H, Satoh M, Yatera K.	4. 巻 14
2. 論文標題 Development of rheumatoid arthritis in a patient with refractory chronic eosinophilic pneumonia during anti-interleukin 5 therapy	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Asthma Allergy	6. 最初と最後の頁 1425-30
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2147/JAA.S342993	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 von Muhlen CA, Garcia-De La Torre I, Infantino M, Damoiseaux J, Andrade LEC, Carballo OG, Conrad K, Francescantonio PLC, Fritzler MJ, Herold M, Klotz W, de Melo Cruvinel W, Mimori T, Satoh M, Musset L, Chan EKL	4. 巻 69
2. 論文標題 How to report the antinuclear antibodies (anti-cell antibodies) test on HEp-2 cells: guidelines from the ICAP initiative.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Immunol Res	6. 最初と最後の頁 594-608
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12026-021-09233-0	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 Martin-Marquez BT, Satoh M, Hernandez-Pando R, Martinez-Garcia EA, Petri MH, Sandoval-Garcia F, Pizano-Martinez O, Garcia-Iglesias T, Corona-Meraz FI, Vazquez-Del Mercado M	4. 巻 16
2. 論文標題 The DNA co-vaccination using Sm antigen and IL-10 as prophylactic experimental therapy ameliorates nephritis in a model of lupus induced by pristane	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 PLoS One	6. 最初と最後の頁 e0259114
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0259114	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 串田 久子、寺尾 秀樹、仁平 幸恵、大藤 正和、大塚 正之、東出 正人、佐藤 碧美、佐藤 実	4. 巻 78
2. 論文標題 蛍光酵素免疫測定法を用いたエリアSS-A/Ro・エリアSS-B/La測定試薬と二重免疫拡散法の比較検討	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 医薬と薬学	6. 最初と最後の頁 607-614
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 Trimova G, Yamagata K, Iwata S, Hirata S, Zhang T, Uemura F, Satoh M, Biln N, Zaharik M, Nakayama S, Maksymowych WP, Tanaka Y	4. 巻 22
2. 論文標題 Tumor necrosis factor alpha promotes secretion of 14-3-3 by inducing necroptosis in macrophages	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Arthritis Res Ther	6. 最初と最後の頁 24
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13075-020-2110-9	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 Ogawa-Momohara M, Muro Y, Goto K, Obuse C, Satoh M, Kono M, Akiyama M	4. 巻 47
2. 論文標題 Subacute cutaneous lupus erythematosus with melanocyte elimination induced by pembrolizumab	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Dermatol	6. 最初と最後の頁 e001357
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1346-8138.15316	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 Zheng B, Mora RA, Fritzler MJ, Satoh M, Bloch DB, Garcia-De La Torre I, Boylan K, Kohl K, Wener MH, Andrade LEC, Chan EKL	4. 巻 59
2. 論文標題 Establishment of international autoantibody reference standards for the detection of autoantibodies directed against NuMA, multiple nuclear dots, and GW bodies	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Clin Chem Lab Med	6. 最初と最後の頁 197-207
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1515/ccIm-2020-0981	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 Ceribelli A, Isailovic N, De Santis M, Gorlino C, Satoh M, Selmi C	4. 巻 3
2. 論文標題 Autoantibodies as biomarkers for interstitial lung disease in idiopathic inflammatory myositis and systemic sclerosis : The case of anti-eIF2B antibodies	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Transl Autoimmun	6. 最初と最後の頁 100049
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jtauto.2020.100049	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 Landon-Cardinal O, Baril-Dionne A, Troyanov Y, Meyer A, Leclair V, Hoa S B-T, Josiane; Mansour A-M, Zarka F, Makhzoum, J-P, Nehme J, Rich E, Goulet J-R, Grodzicky T, Koenig M, France J, Richard I, Hudson M, Targoff I, Satoh M, Fritzler MJ, Senecal J-L.	4. 巻 6
2. 論文標題 Recognizing the spectrum of scleromyositis: HEp-2 ANA patterns allow identification of a novel clinical subset with anti-SMN autoantibodies	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 RMD Open	6. 最初と最後の頁 e001357
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/rmdopen-2020-001357	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 加藤貴彦、佐藤実	4. 巻 75
2. 論文標題 環境と免疫 アレルギー、自己免疫疾患：疫学研究を中心として-	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 日本衛生学会誌	6. 最初と最後の頁 20005
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1265/jjh.20005	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 Sakamoto N, Ishimoto H, Nakashima S, Yura H, Miyamura T, Okuno D, Hara A, Kitazaki T, Kakugawa T, Ishimatsu Y, Satoh M, Mukae H	4. 巻 58
2. 論文標題 Clinical features of Anti-MDA5 antibody-positive rapidly progressive interstitial lung disease without signs of dermatomyositis.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Intern Med	6. 最初と最後の頁 837-841
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2169/internalmedicine.1516-18	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 Kubo S, Todoroki Y, Nakayamada S, Nakano K, Satoh M, Nawata A, Satoh Y, Miyagawa I, Saito K, Smith V, Cutolo M, Tanaka Y	4. 巻 58
2. 論文標題 Significance of nailfold videocapillaroscopy with idiopathic inflammatory myopathies	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Rheumatology	6. 最初と最後の頁 120-130
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/rheumatology/key257	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 Aritomi T, Kido T, Nakano K, Satoh Y, Noguchi S, Jotatsu T, Hanaka T, Satoh M, Tanaka Y, Yatera K	4. 巻 58
2. 論文標題 Small cell lung cancer patient with anti-transcriptional intermediary factor 1 antibody who developed dermatomyositis after successful chemoradiotherap	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Intern Med	6. 最初と最後の頁 427-431
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2169/internalmedicine.1007-18	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 Vulsteke JB, Satoh M, Malyavantham K, Bossuyt X, De Langhe E, Mahler M	4. 巻 18
2. 論文標題 Anti-OJ autoantibodies: Rare or underdetected?	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Autoimmun Rev	6. 最初と最後の頁 658-664
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.autrev.2019.05.002	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 Koenig M, Bentow C, Satoh M, Fritzler MJ, Senecal J-L, Mahler M	4. 巻 58
2. 論文標題 Antibodies to a novel Th/To derived B-cell epitope are specific for systemic sclerosis and associate with a distinct clinical phenotype	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Rheumatology	6. 最初と最後の頁 1784-1793
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/rheumatology/kez123	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 Dellavance A, Baldo DC, Zheng B, Mora RA, Fritzler MJ, Hiepe F, Ronnelid J, Satoh M, Garcia-De La Torre I, Wener MH, Chan EKL, Andrade LEC	4. 巻 57
2. 論文標題 Establishment of an international autoantibody reference standard for human anti-DFS70 antibodies: Proof-of-concept study for a novel megapool strategy by pooling individual specific sera	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Clin Chem Lab Med	6. 最初と最後の頁 1754-1763
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1515/ccIm-2019-0087	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 Damoiseaux J, Andrade LEC, Carballo OG, Conrad K, Francescantonio PLC, Fritzler MJ, Garcia de la Torre I, Herold M, Klotz W, Cruvinel WM, Mimori T, von Muhlen C, Satoh M, Chan EK	4. 巻 78
2. 論文標題 Clinical relevance of HEp-2 indirect immunofluorescent patterns: the International Consensus on ANA patterns (ICAP) perspective	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Ann Rheum Dis	6. 最初と最後の頁 979-889
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/annrheumdis-2018-214436	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 Kubo S, Nakayama S, Miyazaki Y, Yoshikawa M, Yoshinari H, Satoh Y, Todoroki Y, Nakano K, Satoh M, Smith V, Cutolo M, Tanaka Y	4. 巻 58
2. 論文標題 Distinctive association of peripheral immune cell phenotypes with capillaroscopic microvascular patterns in systemic sclerosis.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Rheumatology	6. 最初と最後の頁 2273-2283
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/rheumatology/kez244	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 Cavazzana I, Richards M, Giudizi MG, Bentow C, Seaman A, Pratesi F, Migliorini P, Ceribelli A, Satoh M, Franceschini F, Mahler M	4. 巻 474
2. 論文標題 Evaluation of a novel particle-based assay for detection of autoantibodies in idiopathic inflammatory myopathy	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Immunol Methods	6. 最初と最後の頁 11266
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jim.2019.112661	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1件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Minoru Satoh
2. 発表標題 Autoantibodies in lung cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors
3. 学会等名 14th Dresden Symposium on Autoantibodies (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計2件

1. 著者名 Satoh M, Fritzler MJ, Chan EKL	4. 発行年 2020年
2. 出版社 Elsevier	5. 総ページ数 694
3. 書名 Systemic Lupus Erythematosus 2nd Edition Basic, Applied and Clinical Aspects	

1. 著者名 Jotatsu T, Oda K, Yatera K, Hasegawa T, Tanaka S, Satoh M	4. 発行年 2019年
2. 出版社 Pabst Science Publishers	5. 総ページ数 700
3. 書名 “ Autoantigens, Autoantibodies, Autoimmunity vol 12, Precision Medicine in the Care of Autoimmune Disease	

〔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	矢寺 和博 (Yatera Kazuhiro) (40341515)	産業医科大学・医学部・教授 (37116)	

6. 研究組織（つづき）

	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	田中 晋 (Tanaka Shin) (70280253)	産業医科大学・産業保健学部・講師 (37116)	
研究分担者	丈達 陽順 (Jotatsu Takanobu) (90793175)	産業医科大学・医学部・助教 (37116)	

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