

令和 4 年 5 月 25 日現在

機関番号：32612

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K08890

研究課題名(和文) シェーグレン症候群根治を目指したBAFF-Navチャンネルクロストーク機構の解明

研究課題名(英文) Elucidation of the regulatory mechanisms of the crosstalk between BAFF signaling and Nav channel in monocytes aiming at development of radical therapy for Sjögren's syndrome.

研究代表者

吉本 桂子 (Yoshimoto, Keiko)

慶應義塾大学・医学部(信濃町)・研究員

研究者番号：20383292

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は、指定難病であるシェーグレン症候群(SS)の新規治療標的の探索のため、研究代表者が独自に探索し所有しているBAFFシグナル阻害作用を有する化合物の作用機序を明らかにすることを目的としている。研究代表者はこれらの化合物がBAFF受容体を介したBAFFによる単球の活性化と単球が寄与するB細胞の機能亢進を抑制する知見を得た。さらにこれらの化合物がNav1.7チャンネル阻害活性を有しており、SS患者末梢血単球でのNav1.7チャンネルの発現亢進とBR3発現の相関を示した。これらの結果は単球の活性化におけるBAFFおよびNavチャンネルシグナルのクロストーク機構の関与を示唆している。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は、指定難病のシェーグレン症候群(SS)に対する根治療法の開発を最終目標として、研究代表者が独自に所有するBAFFシグナル阻害作用を有する化合物の作用機序の詳細と新規治療薬標的の探索を目的とする。これらの化合物はin vitroおよびin vivoの検討により、単球やB細胞の活性化を抑制し、Navチャンネル阻害活性も有していることが明らかとなった。これは全く新規な発見であり、単球におけるBAFFシグナルとNavチャンネルシグナルのクロストーク機構を中心とした取り組みは世界でも報告が無く、独創性および新規性が極めて高く、治療法のない難病分野への新規治療法の提案は社会的意義が極めて高い。

研究成果の概要(英文)：The purpose of this study is to search a novel therapeutic target to treat Sjogren's syndrome (SS), one of the intractable autoimmune diseases. We discovered efficacious compounds, which inhibited binding of BAFF to a BAFF receptor (BR3). We found that these compounds inhibited activation of monocytes triggered by BAFF and IgG production by B cells co-cultured with BAFF stimulated monocytes. Notably, we found that our compounds showed inhibitory activity against Nav1.7 channel, which is involved in IL-6 production by monocytic lineage. Moreover, specific inhibitor against Nav1.7 suppressed IL-6 and IgG production by BAFF-stimulated monocytes and B cells co-cultured with BAFF-stimulated monocytes, respectively. In addition, the expression level of Nav1.7 in monocytes was elevated and positively correlated with BR3 expression in the cells of SS patients. Our results suggest that the crosstalk between BAFF signaling and sodium channel contributes to activation of monocytes.

研究分野：免疫学 細胞生物学

キーワード：B細胞活性化因子(BAFF) BAFF受容体 単球 自己免疫疾患 シェーグレン症候群 イオンチャンネル

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、研究者個人に帰属します。

## 様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

#### (1) シェーグレン症候群の現状

シェーグレン症候群 (SS) は厚生労働省により指定難病と定められた自己免疫疾患である。SS は慢性唾液腺炎や乾燥性角結膜炎などに加え、関節炎、間質性肺炎など多彩な症状が出現し、生命予後が不良なケースも稀ではない。このような症状は患者の QOL を著しく害し、重要なアンメットメディカルニーズが存在する疾患である。しかしながら病態形成機序が未だに不明であるため、根治につながる治療薬が存在せず、その開発が強く求められている。現在の SS に対する治療は人口涙液、人工唾液、ステロイド剤など対症療法が主であり、その効果は限定的で根治療法の確立には至っていない。近年、BAFF に対する抗体製剤であるベリムマブを用いた SS を対象疾患とする治験が欧米で実施されたが、これまでのところベリムマブは腺外症状を改善したものの、腺症状の改善には至らず (Marrone et al. 2015)、BAFF のみを治療標的とする戦略には限界があると考えられる。

#### (2) シェーグレン症候群の病態形成における BAFF の関与

これまでの研究代表者の研究を含む多くの研究から、SS の発症原因の一つは B 細胞の機能異常によって起こる多様な炎症と考えられている。特に B 細胞の分化増殖および生存に必須の分子である B 細胞活性化因子 (BAFF) については、SS 患者の血清中の濃度や病変腺組織での発現が高値であることや、血中の BAFF 濃度と疾患特異的自己抗体の血清中濃度や疾患活動性 (ESSDAI) の間に正の相関関係があるなどが報告されている。また病変腺組織には多くの BAFF 陽性細胞が浸潤しており、これらが SS の病態形成に重要な役割を担っている可能性がある。

### 2. 研究の目的

本研究は、国の定める指定難病であり、代表的なアンメットメディカルニーズであるシェーグレン症候群 (SS) に対する根治療法の開発のため、申請者が独自に所有する化合物 A (図 1) の作用機序の詳細を明らかにし、その機序に基づく新規な治療薬標的を探索することを目的としている。BAFF 受容体 (BR3) を介した BAFF シグナル経路に寄与する別の経路や分子を見いだせれば、両者を阻害することにより相乗的な阻害効果が現れ、結果として有効性の高い SS の治療薬の開発が可能となると考えた。そこで、BAFF シグナルとクロストークするシグナルの探索とその機序の解明を本研究の「問い」として設定した。

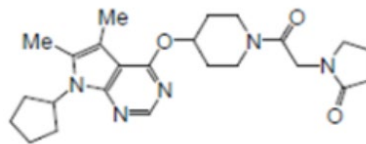


図1：化合物Aの構造式

### 3. 研究の方法

#### (1) THP-1 を用いた既承認薬のリポジショニング

ヒト単球由来細胞株である THP-1 に IFN $\gamma$  (200ng/ml) 刺激を加え 24 時間培養後に BAFF (2 $\mu$ g/ml) と既承認薬ライブラリーから得た薬剤 (20 および 2 $\mu$ M) 存在下で 4 日間培養した。培養上清中の IL-6 量について ELISA 法を用いて定量した。

#### (2) 化合物の Nav1.7 チャンネル阻害活性

Nav1.7 チャンネル (SCN9A gene) 遺伝子を導入し、Nav1.7 を発現させた CHO 細胞を用いてパッチクランプ法 (QPatch HT $\text{\textcircled{R}}$  Sophion Bioscience A/S, Denmark) により化合物 A の Nav1.7 阻害活性を測定した。

#### (3) BAFF 刺激単球での Nav1.7 と NF- $\kappa$ B 発現増強

SS 患者および健常人末梢血より CD14 マイクロビーズ (Miltenyi Biotech 社) を用いて autoMACS pro separator $\text{\textcircled{R}}$  (Miltenyi Biotech) により単球を単離し、5X10 $^5$ /well 2ml/well で rhBAFF (recombinant human BAFF 2 $\mu$ g/ml) 存在下で 4 日間培養した。回収した細胞より RNA を抽出し、Nav1.7 および NF- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B1、NF- $\kappa$ B2) 発現について定量 PCR 法を用いて解析した。

#### (4) SS 患者および健常人末梢血単球における BAFF 受容体 (BR3) と Nav1.7 チャンネル発現の検討

①SS 患者および健常人末梢血を用いて、単球での BR3 および Nav1.7 発現についてフローサイトメトリー法で解析した。具体的には、PE 標識抗ヒト BR3 抗体、PE-Cy5.5 標識抗ヒト Nav1.7 抗体、PE-Cy7 標識抗ヒト CD14 抗体 (いずれも BD Bioscience) を用いて末梢血細胞を染色し、MACSQuant Analyzer (Miltenyi Biotech 社) でそれぞれの分子の単球での発現率について解析した。

②SS 患者および健常人末梢血より CD14 マイクロビーズ (Miltenyi Biotech 社) を用いて autoMACS pro separator $\text{\textcircled{R}}$  (Miltenyi Biotech) により単球を単離し、RNA 抽出、cDNA 変換を経て、BR3 および Nav1.7 発現について定量 PCR 法を用いて解析した。

#### (5) BAFF 活性化単球からの IL-6 産生と BAFF を含んだ B 細胞活性化による IgG 産生に対する化合

## 物 A および Nav1.7 阻害剤の抑制効果

①末梢血単球からの IL-6 産生に対する化合物 A もしくは Nav1.7 選択的阻害剤の効果  
 健常人および患者末梢血より CD14 マイクロビーズ (Miltenyi Biotech) を用いて、autoMACS separator (Miltenyi Biotech) により単球を分離した。5 X 10<sup>5</sup>/well 2ml/培養プレートで rhBAFF (2μg/ml) 存在下で 4 日間培養し、培養上清中の IL-6 を ELISA 法にて定量した。培養開始時より化合物 A もしくは Nav1.7 選択的阻害剤を 10μM より段階希釈を行い加え、BAFF による単球からの IL-6 産生に対する影響を検討した。

②B 細胞からの IgG 産生に対する化合物 A および Nav1.7 選択的阻害剤の効果  
 健常人および患者末梢血より末梢血単核球 (PBMC) を Ficoll 比重遠心法を用いて分離し、B 細胞刺激カクテル (抗 IgM 抗体、抗 CD40 抗体、rhBAFF、rhIL-21) と Nav1.7 選択的阻害剤あるいは化合物 A 存在下で 96 well 培養プレートに 1 X 10<sup>6</sup>/well 200μl/well で播種し 7 日間培養した。培養上清中の IgG 量について ELISA 法を用いて定量した。

## 4. 研究成果

(1) THP-1 細胞を用いた BAFF 誘導 IL-6 産生阻害作用を有する既承認薬のスクリーニング  
 THP-1 を用いたスクリーニングの結果いくつかのイオンチャンネル阻害薬が BAFF 誘導 IL-6 産生抑制作用を示すことが明らかとなった (図 2)。これらの結果は単球における BAFF 誘導 IL-6 産生機構への Nav1.7 の関与を示唆するものである。

(2) 化合物 A の Nav1.7 阻害活性検証  
 パッチクランプ法により化合物 A の Nav1.7 阻害活性を検証した (図 3)。この結果、化合物 A は

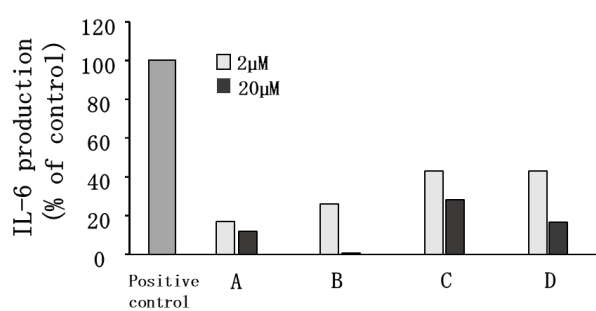


図2: THP-1からのBAFF誘導IL-6産生に対するNaチャンネル阻害剤の抑制効果  
 A、B、C、DはNaチャンネル阻害剤 (既承認薬)

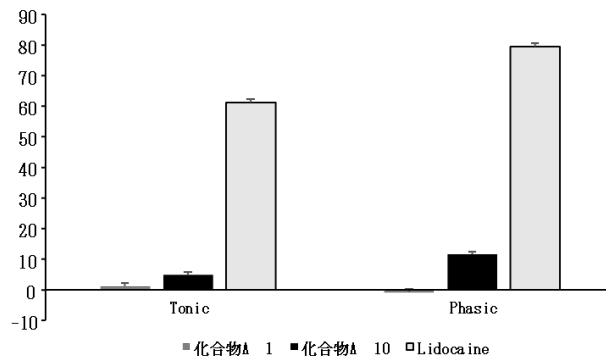


図3: 化合物AのNav1.7阻害作用

Nav1.7 阻害活性を有することが明らかとなった。陽性コントロールとして Lidocaine を用いた。

(3) BAFF 刺激末梢血単球での Nav1.7

および NF-κB (NF-κB1、NF-κB2) 発現  
 SS 患者および健常人末梢血より単離した単球を BAFF 存在下で 4 日間培養し、細胞における Nav1.7 および NF-κB1 NF-κB2 発現について定量 PCR 法を用いて解析した (図 4; 患者、健常人非刺激単球での各遺伝子発現を 100 とした場合の比で示す)。この結果、患者単球では BAFF により Nav1.7 および NF-κB2 発現の亢進が認められることが明らかとなった。NF-κB2 は B 細胞では BAFF シグナル経路で機能することが知られている転写因子であることから、単球でも BAFF シグナルと Nav1.7 にはクロストーク機構の存在が推測された。

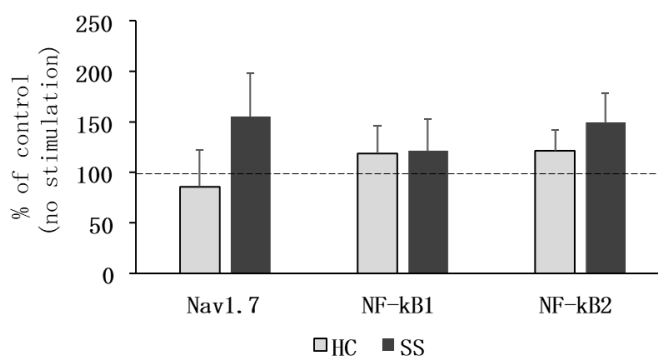


図4: BAFF刺激単球におけるNav1.7 NF-κB1 NF-κB2発現

(4) SS 患者および健常人末梢血単球における BR3 と Nav1.7 発現の検証

①SS 患者 (n=38) および健常人 (n=19) の末梢血を用いて、単球における BR3 及び Nav1.7 発現について FACS 法を用いて解析した (図 5)。この結果、SS 患者末梢血単球における BR3 及び Nav1.7 発現は健常人と比較して有意に亢進していることが明らかとなった。さらに SS 患者末梢血単球における BR3 と Nav1.7 の陽性率は有意な正の相関があることが明らかとなった (図 6)。健常人末梢血単球では両者の陽性率に有意な相関は認められなかった。これらの結果から、SS 患者単

球では BR3 発現亢進に伴い、BAFF による単球活性化が促進され、炎症性サイトカインなどの産生を引き起こす過程に Nav1.7 が関与する可能性が示唆された。

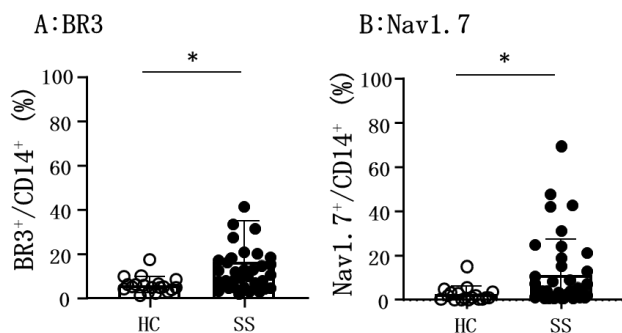


図5：SS患者および健康人(HC)末梢血単球におけるBR3 (A) およびNav1.7 (B)発現

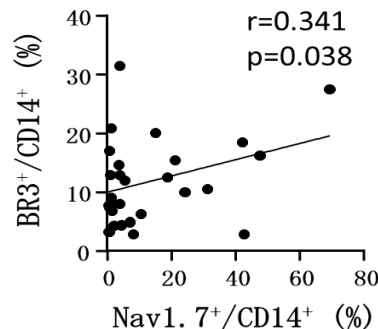


図6：SS末梢血単球におけるBR3とNav1.7の発現相関

②SS患者および健康人末梢血単球におけるBR3およびNav1.7の遺伝子発現

SS患者および健康人末梢血単球におけるBR3およびNav1.7発現について定量PCR法を用いて解析した(図7)。その結果BR3およびNav1.7とも患者単球での発現亢進が確認された。

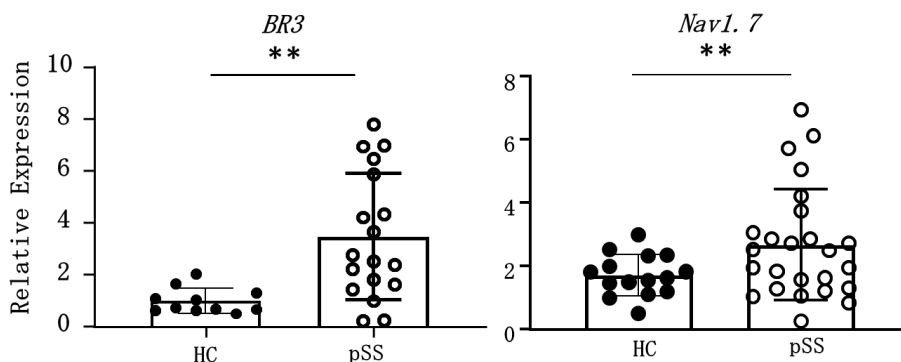


図7：SS患者および健康人末梢血単球におけるBR3およびNav1.7遺伝子発現

(5)BAFF 活性化単球からのIL-6産生と活性化B細胞からのIgG産生に対する化合物AおよびNav1.7選択的阻害剤の抑制作用

①BAFFにより刺激を受けた末梢血単球からのIL-6産生に対する化合物AおよびNav1.7選択的阻害剤の抑制効果

BAFF刺激と共に化合物AもしくはNav1.7選択的阻害剤存在下で末梢血単球を培養し、細胞からのIL-6産生を定量した。化合物AおよびNav1.7選択的阻害剤は濃度依存的にIL-6産生を抑制することが明らかとなった(図8)。

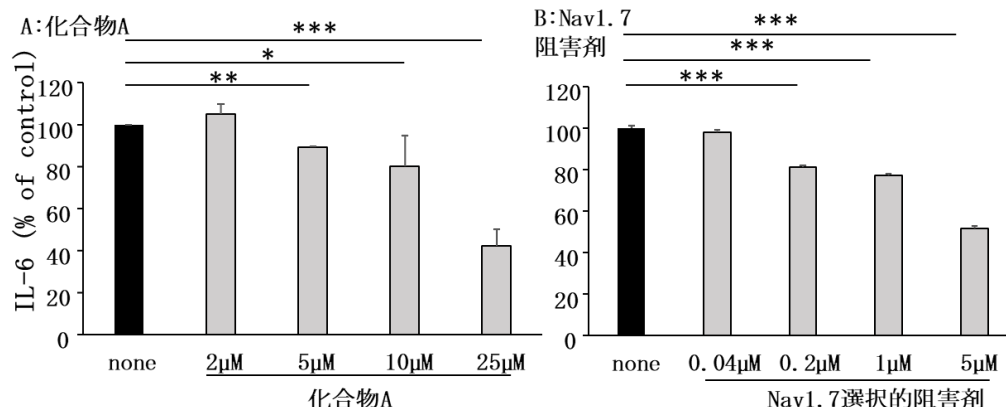


図8：末梢血単球からのBAFF誘導IL-6産生に対する化合物AおよびNav1.7選択的阻害剤の抑制作用

②B細胞からのIgG産生に対する化合物AおよびNav1.7選択的阻害剤の効果

SS患者末梢血より末梢血単核球(PBMC)を単離し、B細胞に特化した刺激(抗IgM抗体、抗CD40抗体、rhBAFF、rhIL-21)を加え産生されるIgG量に対する化合物AおよびNav1.7選択的阻害剤の影響を検討した。その結果、化合物AおよびNav1.7阻害剤とも濃度依存的にB細胞からのIgG産生を抑制したが、化合物Aの方がその効果が強い傾向にあった(図9)。これらの結果よ

り、B細胞からのIgG産生に対してもNav1.7阻害による抑制作用が認められたが、化合物AはBAFFシグナル阻害作用も有しているため、よりB細胞からのIgG産生を抑制する傾向にあると考えられる。

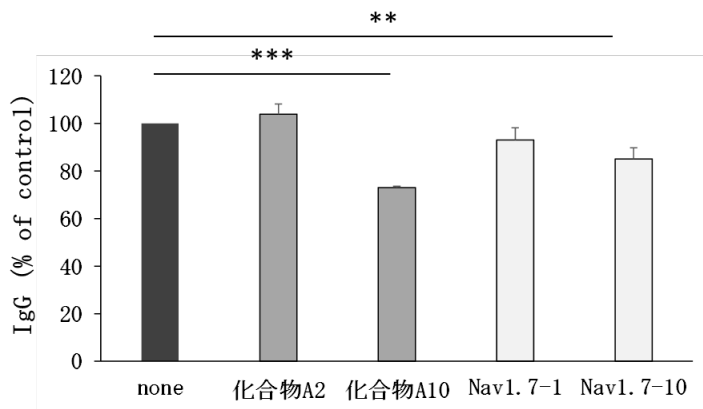
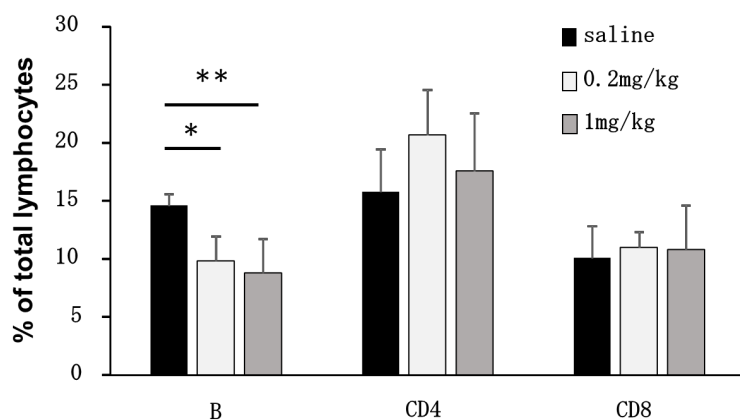


図9：SS患者末梢血単核球に対するB細胞刺激によるIgG産生へのNav1.7選択的阻害剤と化合物Aの抑制作用

(6) 補助資料

化合物Aについて試験的に自己免疫疾患病態モデルマウスに対し、腹腔内投与を実施した。マウスは自己免疫疾患病態モデルマウスとして知られているMRL/lprメスを用いて、1mg/kg



補助資料1：化合物Aを24週間腹腔内投与したMRL/lprマウス脾臓における細胞分布

0.2mg/kg salineの3群(5匹/群 3回投与/週)を設定し、9週齢より24週間投与を実施した。その結果、化合物Aを腹腔内投与することにより、血清中抗dsDNA抗体価の上昇の抑制や脾臓におけるB細胞の割合を抑制することが明らかとなった。これらの結果は化合物Aがin vivoでもB細胞機能抑制を有することを示している(補助資料1)。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計10件（うち査読付論文 10件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 9件）

1. 著者名 Matsumoto Kotaro, Suzuki Katsuya, Yoshimoto Keiko, Ishigaki Sho, Yoshida Hiroto, Magi Mayu, Matsumoto Yoshihiro, Kaneko Yuko, Takeuchi Tsutomu	4. 巻 10
2. 論文標題 Interleukin 1 pathway in active large vessel vasculitis patients with a poor prognosis: a longitudinal transcriptome analysis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Clinical and Translational Immunology	6. 最初と最後の頁 e1307
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/cti2.1307	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 Matsumoto Kotaro, Kurasawa Takahiko, Yoshimoto Keiko, Suzuki Katsuya, Takeuchi Tsutomu	4. 巻 23
2. 論文標題 Identification of neutrophil 2-integrin LFA-1 as a potential mechanistic biomarker in ANCA-associated vasculitis via microarray and validation analyses	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Arthritis Research and Therapy	6. 最初と最後の頁 136
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13075-021-02510-1	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 Akiyama Mitsuhiro, Suzuki Katsuya, Yoshimoto Keiko, Yasuoka Hidekata, Kaneko Yuko, Takeuchi Tsutomu	4. 巻 12
2. 論文標題 Peripheral TIGIT+ T Follicular Helper Cells That Produce High Levels of Interleukin-21 via OX40 Represent Disease Activity in IgG4-Related Disease	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Frontiers in Immunology	6. 最初と最後の頁 651357
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fimmu.2021.651357	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 Yoshimoto Keiko, Suzuki Katsuya, Takei Eriko, Ikeda Yumi, Takeuchi Tsutomu	4. 巻 22
2. 論文標題 Elevated expression of BAFF receptor, BR3, on monocytes correlates with B cell activation and clinical features of patients with primary Sjogren's syndrome	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Arthritis Research & Therapy	6. 最初と最後の頁
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13075-020-02249-1	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 Matsumoto Kotaro, Suzuki Katsuya, Yoshimoto Keiko, Seki Noriyasu, Tsujimoto Hideto, Chiba Kenji, Takeuchi Tsutomu	4. 巻 22
2. 論文標題 Longitudinal immune cell monitoring identified CD14++ CD16+ intermediate monocyte as a marker of relapse in patients with ANCA-associated vasculitis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Arthritis Research & Therapy	6. 最初と最後の頁
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13075-020-02234-8	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 Sakai Ryota, Ito Minako, Yoshimoto Keiko, Chikuma Shunsuke, Kurasawa Takahiko, Kondo Tsuneo, Suzuki Katsuya, Takeuchi Tsutomu, Amano Koichi, Yoshimura Akihiko	4. 巻 9
2. 論文標題 Tocilizumab monotherapy uncovered the role of the CCL22/17 CCR4+Treg axis during remission of crescentic glomerulonephritis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Clinical & Translational Immunology	6. 最初と最後の頁
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/cti2.1203	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 Matsumoto Kotaro, Yasuoka Hidekata, Yoshimoto Keiko, Suzuki Katsuya, Takeuchi Tsutomu	4. 巻 11
2. 論文標題 Platelet CXCL4 mediates neutrophil extracellular traps formation in ANCA-associated vasculitis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-80685-4	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 Takei Hiroshi, Yasuoka Hidekata, Yoshimoto Keiko, Takeuchi Tsutomu	4. 巻 22
2. 論文標題 Aryl hydrocarbon receptor signals attenuate lung fibrosis in the bleomycin-induced mouse model for pulmonary fibrosis through increase of regulatory T cells	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Arthritis Research & Therapy	6. 最初と最後の頁 20
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13075-020-2112-7	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 Matsumoto Kotaro, Suzuki Katsuya, Yoshimoto Keiko, Seki Noriyasu, Tsujimoto Hideto, Chiba Kenji, Takeuchi Tsutomu	4. 巻 21
2. 論文標題 Significant association between clinical characteristics and changes in peripheral immunophenotype in large vessel vasculitis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Arthritis Research & Therapy	6. 最初と最後の頁 304
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13075-019-2068-7	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 Matsumoto Kotaro, Suzuki Katsuya, Yoshimoto Keiko, Seki Noriyasu, Tsujimoto Hideto, Chiba Kenji, Takeuchi Tsutomu	4. 巻 59
2. 論文標題 Significant association between clinical characteristics and immuno-phenotypes in patients with ANCA-associated vasculitis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Rheumatology	6. 最初と最後の頁 545-553
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/rheumatology/kez327	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 8件)

1. 発表者名 吉本桂子、鈴木勝也、池田由美、武井江梨子、竹内 勤
2. 発表標題 原発性シェーグレン症候群患者末梢血単球におけるBAFFシグナルとイオンチャンネルのクロストーク機構の解析
3. 学会等名 第65回日本リウマチ学会総会・学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 池田由美、吉本桂子、鈴木勝也、武井江梨子、竹内 勤
2. 発表標題 原発性シェーグレン症候群患者末梢血単球ではTLR4シグナル経路の活性化がBAFF受容体発現亢進に寄与する
3. 学会等名 第65回日本リウマチ学会総会・学術集会
4. 発表年 2021年



1. 発表者名 吉田 広人、間木 麻友、玉井 博也、菊池 潤、吉本 桂子、大友 耕太郎、松本 義弘、竹内 勤
2. 発表標題 関節リウマチ患者のトシリズマブ治療によるregulatory T細胞分画の挙動解析
3. 学会等名 第65回日本リウマチ学会総会・学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Mitsuhiro Akiyama, Katsuya Suzuki, Keiko Yoshimoto, Hidekata Yasuoka, Yuko Kaneko, Tsutomu Takeuchi
2. 発表標題 The proportion of interleukin-21 producing TIGIT+ T follicular helper cells represents disease activity in IgG4-related disease.
3. 学会等名 第65回日本リウマチ学会総会・学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 峯岸 恵美、田中 祐樹、吉本 桂子、池田 由美、大友 耕太郎、鈴木 勝也、竹内 勤
2. 発表標題 病態モデルマウスを用いた全身性エリテマトーデスにおけるB細胞異常に関する解析
3. 学会等名 第65回日本リウマチ学会総会・学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 田中 祐樹、峯岸 恵美、吉本 桂子、池田 由美、大友 耕太郎、鈴木 勝也、竹内 勤
2. 発表標題 全身エリテマトーデス病態モデルマウスにおけるT細胞機能異常に関する検討
3. 学会等名 第65回日本リウマチ学会総会・学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 関 則靖、種村 修平、齋藤 俊太郎、菊池 潤、菅原 邦夫、吉本 桂子、鈴木 勝也、金子 祐子、千葉 健治、竹内 勤
2. 発表標題 SLEにおけるTph細胞とI型およびIII型インターフェロンの関連性
3. 学会等名 第65回日本リウマチ学会総会・学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 種村 修平、関 則靖、齋藤 俊太郎、菊池 潤、菅原 邦夫、吉本 桂子、鈴木 勝也、金子 祐子、千葉 健治、竹内 勤
2. 発表標題 型およびIII型インターフェロンはPD-1hi CXCR5- Tph細胞の誘導を促進する。
3. 学会等名 第65回日本リウマチ学会総会・学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Keiko Yoshimoto, Katsuya Suzuki, Yumi Ikeda, Eriko Takei, Tsutomu Takeuchi
2. 発表標題 BAFF-BAFF receptor, BR3, axis is involved in activation of monocytes via NF-kB pathways and assists B cell activation in patients with primary Sjogren 's syndrome.
3. 学会等名 23rd APLAR Asia-Pasific League of Associations of Rheumatology Congress (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Yumi Ikeda, Keiko Yoshimoto, Katsuya Suzuki, Eriko Takei, Tsutomu Takeuchi
2. 発表標題 Activation of signaling pathways of Toll-like receptor 4 promotes expression of BAFF receptor, BR3 in CD14+CD16+ human monocytes.
3. 学会等名 23rd APLAR Asia-Pasific League of Associations of Rheumatology Congress (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 池田由美、吉本桂子、鈴木勝也、武井江梨子、竹内 勤、金子 祐子
2. 発表標題 原発性シェーグレン症候群患者末梢血単球でのBAFF受容体発現亢進におけるTLR4シグナルの関与
3. 学会等名 第8回JCRベーシックリサーチカンファレンス
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Keiko Yoshimoto, Katsuya Suzuki, Yumi Ikeda, Eriko Takei, Tsutomu Takeuchi
2. 発表標題 Possible involvement of the voltage-gated sodium channel 1.7 in activation of BAFF signaling in monocytes of patients with primary Sjogren ' s syndrome.
3. 学会等名 第50回日本免疫学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Yumi Ikeda, Keiko Yoshimoto, Katsuya Suzuki, Eriko Takei, Tsutomu Takeuchi
2. 発表標題 Signaling pathways via Toll-like receptor 4 are involved in enhanced expression of BAFF receptor in CD14+CD16+ human monocytes.
3. 学会等名 第50回日本免疫学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 吉本桂子、鈴木勝也、池田由美、武井江梨子、竹内 勤
2. 発表標題 シェーグレン症候群末梢血単球でのBAFF誘導IL-6産生機構におけるNav1.7チャンネルの関与
3. 学会等名 第29回日本シェーグレン症候群学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 池田由美、吉本桂子、鈴木勝也、武井江梨子、竹内 勤
2. 発表標題 原発性シェーグレン症候群患者末梢血単球でのBAFF受容体発現亢進にはTLR4シグナル経路が関与する
3. 学会等名 第29回日本シェーグレン症候群学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 吉本桂子、鈴木勝也、武井江梨子、池田由美、竹内 勤
2. 発表標題 原発性シェーグレン症候群患者末梢血単球でのBAFF受容体発現亢進はB細胞活性化および臨床的特徴に関与する
3. 学会等名 第64回日本リウマチ学会総会・学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 吉本桂子、鈴木勝也、関 則靖、齋藤俊太郎、菊池 潤、竹内 勤
2. 発表標題 末梢血CD14++CD16+単球におけるフラクタルカイン-CX3CR1経路はSLE の病態と関連する
3. 学会等名 第64回日本リウマチ学会総会・学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 池田由美、吉本桂子、鈴木勝也、武井江梨子、竹内 勤
2. 発表標題 原発性シェーグレン症候群患者末梢血単球ではTLR4シグナル経路の活性化がBAFF受容体発現亢進に寄与する
3. 学会等名 第64回日本リウマチ学会総会・学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Keiko Yoshimoto, Katsuya Suzuki, Noriyasu Seki, Kunio Sugahara, Kenji Chiba and Tsutomu Takeuchi
2. 発表標題 A pyrrolopyrimidine derivative, which targets BAFF binding to its receptor, BR3, suppresses B cell activation in vitro and in vivo.
3. 学会等名 22nd Asia-Pacific League of Associations for Rheumatology Congress (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Yumi Ikeda, Keiko Yoshimoto, Katsuya Suzuki, Eriko Takei, Tsutomu Takeuchi
2. 発表標題 Signaling pathways via Toll-like receptor 4 are involved in elevated expression of BAFF receptor in monocytes.
3. 学会等名 22nd Asia-Pacific League of Associations for Rheumatology Congress (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Keiko Yoshimoto, Katsuya Suzuki, Noriyasu Seki, Shuntaro Saito, Jun Kikuchi, Tsutomu Takeuchi
2. 発表標題 Possible involvement of Fractalkine/CX3CR1 axis in peripheral CD14++CD16+ monocytes in disease development of patients with systemic lupus erythematosus.
3. 学会等名 American college of Rheumatology Annual Meeting 2020 (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 吉本桂子、鈴木勝也、齋藤俊太郎、菊池 潤、竹内 勤
2. 発表標題 SLE病態におけるCX3CR1陽性CD14++CD16+単球の関与
3. 学会等名 第63回日本リウマチ学会総会・学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Keiko Yoshimoto, Yumi Ikeda, Katsuya Suzuki and Tsutomu Takeuchi
2. 発表標題 Elevated expression levels of the voltage-gated sodium channel 1.7 and BAFF receptor in peripheral monocytes contribute to activation of monocytes of patients with primary Sjogren ' s syndrome
3. 学会等名 Immunology 2019 ( 国際学会 )
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Keiko Yoshimoto, Katsuya Suzuki, Noriyasu Seki, Kunio Sugahara, Kenji Chiba and Tsutomu Takeuchi
2. 発表標題 Innovative drug discovery for autoimmune diseases aiming at BAFF signaling pathway
3. 学会等名 Immunology 2019 ( 国際学会 )
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Keiko Yoshimoto, Katsuya Suzuki, Yumi Ikeda, Eriko Takei, Tsutomu Takeuchi
2. 発表標題 ELEVATED EXPRESSION OF BAFF-RECEPTOR IN PERIPHERAL MONOCYTES PROMOTES B CELL ACTIVATION AND CORRELATES WITH CLINICAL MANIFESTATIONS OF PRIMARY SJOGREN ' S SYNDROME
3. 学会等名 EULAR 2019 ( 国際学会 )
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 吉本桂子、鈴木勝也、武井江梨子、竹内 勤
2. 発表標題 原発性シェーグレン症候群患者末梢血単球でのBAFF受容体発現亢進とB細胞活性化の関与
3. 学会等名 第28回日本シェーグレン症候群学会・学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 安岡秀剛、坂田康明、吉本桂子、竹内 勤
2. 発表標題 活性型血小板は関節リウマチの活動性のバイオマーカーになる
3. 学会等名 第5回日本骨免疫学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 太田裕一朗、吉本桂子、山岡邦宏、竹内 勤
2. 発表標題 C57BL/6マウスにおけるコラーゲン誘発関節炎の発症プロトコルに関する検討
3. 学会等名 第5回日本骨免疫学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 玉井博也、仁科 直、太田裕一朗、菊池 潤、泉 啓介、金子祐子、吉本桂子、竹内 勤
2. 発表標題 関節リウマチ患者における生物学的製剤使用時の骨マーカー動態
3. 学会等名 第5回日本骨免疫学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 松本紘太郎、安岡秀剛、吉本桂子、鈴木勝也、竹内 勤
2. 発表標題 ANCA関連血管炎における血小板Toll様受容体シグナルを介したNETosis誘導の分子機構解明
3. 学会等名 第5回日本骨免疫学会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 ピロロピリミジン化合物を有効成分とする炎症性疾患の予防及び / 又は治療	発明者 竹内 勤、鈴木勝也、吉本桂子	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、PCT/JP2019/018710	出願年 2019年	国内・外国の別 外国

〔取得〕 計0件

〔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
---------------------------	-----------------------	----

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
---------	---------