

令和 4 年 6 月 21 日現在

機関番号：22701

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2019～2021

課題番号：19K08914

研究課題名（和文）全身性エリテマトーデスにおける自己抗体の病的役割の解明と新規治療戦略の構築

研究課題名（英文）The pathological role of autoantibodies in systemic lupus erythematosus

研究代表者

吉見 竜介（YOSHIMI, Ryusuke）

横浜市立大学・医学部・講師

研究者番号：70585265

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：全身性エリテマトーデスにおいて自己抗体の病態形成における役割は不明である。本研究では血清中の抗TRIM21抗体が細胞に取り込まれ、細胞内のTRIM21の機能を修飾しうるかを検討した。その結果、TRIM21がB細胞の形質芽細胞への分化や抗体産生を調節する機能を持ち、血清中の抗TRIM21抗体が免疫細胞内に移行してTRIM21の機能を阻害する可能性があることが示された。抗体の細胞内への移行はToll様受容体リガンドやインターフェロンの刺激によって促進されることが観察され、この現象が感染症による全身性自己免疫疾患の発症や増悪の機序の一端を示してい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

全身性エリテマトーデスにおいては病因が不明であることから現状においてまだ根本的な治療はなく、ステロイドや免疫抑制薬による対症療法に依存している。本研究によりTRIM21がB細胞の形質芽細胞への分化や抗体産生を調節する機能を持ち、血清中の抗TRIM21抗体が免疫細胞内に移行してTRIM21の機能を阻害する可能性があることが示されたため、TRIM21とその関連分子が新規治療薬の標的分子として、創薬に繋がる可能性が生まれた。抗TRIM21抗体と同様に、他の細胞内抗原に対する自己抗体の病原性についても細胞内での自己抗原と自己抗体の相互作用で説明できる可能性も生まれた。

研究成果の概要（英文）：The role of autoantibodies in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus is unknown. In this study, we investigated whether serum anti-TRIM21 antibodies are taken up by cells and modulate the function of TRIM21 in cells. The results showed that TRIM21 regulates the differentiation of B cells into plasmablasts and the production of antibodies and that anti-TRIM21 antibodies in serum may be transferred into immune cells and inhibit TRIM21 function. The intracellular trafficking of antibodies was observed to be promoted by stimulation with Toll-like receptor ligands and interferons, suggesting that this phenomenon may be part of the mechanism underlying the onset and exacerbation of systemic autoimmune diseases caused by infectious diseases.

研究分野：医歯薬学

キーワード：膠原病学 自己抗体 TRIM21 抗SS-A抗体

1. 研究開始当初の背景

全身性エリテマトーデス (SLE) やシェーグレン症候群 (SS) などの全身性自己免疫疾患において、自己抗体が病態形成にどのような役割をもつのかは不明である。これらの全身性自己免疫疾患においては自己抗体に対応する抗原の多くが細胞質や核内に存在するため、血清中の自己抗体がこれらの自己抗原と反応して病態を形成する要因になると考えるのは困難であった。そのため、自己抗体は主に自己寛容が選択的に破綻した結果の二次的な産物に過ぎず、診断的意義はあっても病態への関与はないとする考え方が主流である。一方、SLE 患者において臨床症状が発現する数年前から自己抗体が陽性化することや、無症候の血清抗 SS-A 抗体陽性の母親から生まれた新生児に房室ブロックを含めた新生児ループスが出現しうる事実は、自己抗体そのものの病原性を疑わせるものである。かつて自己抗体が生細胞の細胞内に移行するとする報告が散見されたが¹⁾、実験手技に伴う非特異的な結果として懐疑的な見方が多かった。最近になり、血清中で抗体と複合体を形成した病原体が細胞質内に取り込まれてプロテアソームにより分解される機構について複数の研究グループから報告された^{2),3)}。それが本当であれば、全身性自己免疫疾患において血清中の自己抗体が何らかの条件下で細胞内に侵入し、細胞内の自己抗原と会合し、自己抗原の機能を修飾することが病因となっている可能性が十分にある。

TRIM21 (別名 Ro52 あるいは SSA1) は SLE や SS において血清中に検出される抗 SS-A 抗体に対応する自己抗原タンパクである。TRIM ファミリーは E3 ユビキチンリガーゼ活性をもつことが多いRING ドメインを共通に有しており、TRIM21 も I 型インターフェロン (IFN) の産生に重要な転写因子群である IFN regulatory factor (IRF) ファミリーをユビキチン化する作用をもつ⁴⁾。また、TRIM21 自身も I 型 IFN 誘導遺伝子産物であることから、SLE 病態の中核と考えられる I 型 IFN 産生の亢進 (IFN signature) との関連も注目されている。これまでに我々は、全身性自己免疫疾患における TRIM ファミリーの役割を様々な角度から検討してきた。その成果の一つとして、健常者の末梢血単核球 (PBMC) において TRIM21 と I 型 IFN の mRNA 発現量が逆相関することを発見した⁵⁾。この知見は細胞レベルや動物個体で報告された TRIM21 による IRF ファミリー蛋白のユビキチン化を介する I 型 IFN 産生の抑制機構とよく合致する。一方、健常者でみられた TRIM21 と I 型 IFN の発現量の逆相関は SLE 患者においては成立せず、血清抗 TRIM21 抗体陽性の患者では両者の発現量はむしろ正の相関を示した。これらの事実は、SLE 患者においては抗 TRIM21 抗体が細胞内の TRIM21 蛋白がもつ I 型 IFN 産生抑制作用を阻害して IFN signature をさらに増強し、TRIM21 の発現増加につながる可能性を強く示唆している。

2. 研究の目的

以上の知見を踏まえ、本研究では実際に血清中の抗 TRIM21 抗体が細胞内に取り込まれ、細胞内の TRIM21 の機能を修飾しうるかどうかを検討した。具体的には以下の3点について解析することを目的とした。

- (1) 抗体が血球細胞内へ取り込まれる条件
- (2) SLE の B 細胞異常における TRIM21 の役割
- (3) 抗 TRIM21 抗体による TRIM21 の機能の修飾

SLE において病因が不明であることから現状においてまだ根本的な治療はなく、ステロイドや免疫抑制薬による対症療法に依存している。しかし、上記の仮説が証明できれば SLE の病態解明につながり、TRIM21 とその関連分子を標的とした創薬への展開が期待できる。また、本研究で抗 TRIM21 抗体による TRIM21 タンパクの機能の修飾が証明されれば、同様に他の細胞内抗原に対する自己抗体の病原性についても細胞内での自己抗原と自己抗体の相互作用で説明できる可能性が生まれる。すなわち、「血清中の自己抗体が細胞内の自己抗原と反応して自己抗原の機能を変化させる」という本研究における仮説は、証明されれば全身性自己免疫疾患の病因論においてこれまでにないまったく新しい概念をもたらす可能性が生まれる。

3. 研究の方法

- (1) 抗体が血球細胞内へ取り込まれる条件

血清中の抗体がどのような条件下で効率よく血球細胞に取り込まれるかを検討するため、ヒト単球系細胞株である THP-1 細胞の培養液中にヒト IgG を加えて 24 時間培養し、蛍光免疫染色を行った。次に、THP-1 細胞の培養液中にヒト IgG とともに Toll 様受容体 (TLR) リガンド

である lipopolysaccharide (LPS) を加えて、ヒト IgG の取り込みの変化を観察した。さらに、THP-1 細胞を TLR リガンド (LPS, CpG ODN, poly (I:C), imiquimod) あるいは IFN (IFN- α , IFN- γ) で刺激した後、ヒト IgG を培養液に加え、フローサイトメトリー (FCM) を用いて細胞内のヒト IgG の蛍光強度を測定し、ヒト IgG が細胞内に取り込まれる至適条件を検討した。また、これらの刺激をそれぞれ 0, 2, 5, 12, 24 時間与え、ヒト IgG の取り込み刺激時間依存性があるかどうかを FCM によって調べた。さらに、刺激を与える時間を一定とした上でヒト IgG を細胞に暴露する時間を 0~120 分の間で変化させたり、ヒト IgG の濃度を変えたりして、ヒト IgG の取り込みに時間依存性および濃度依存性がみられるかどうかを FCM で検討した。また、上記の実験において FCM で検出したヒト IgG の蛍光が、THP-1 細胞の細胞膜表面に付着したヒト IgG ではなく細胞内のヒト IgG によることを確かめるため、FCM での細胞内染色における膜透過処理を行った場合と行わなかった場合でヒト IgG の蛍光強度を比較した。

(2) SLE の B 細胞異常における TRIM21 の役割

まず、*Trim21* 欠失 C57BL/6 マウスを MRL/*lpr* マウスと 10 回以上掛け合わせて戻し交配を行い、*Trim21* 欠失 MRL/*lpr* ループモデルマウスを作製した。コンジェニック化が完了した *Trim21* 欠失 MRL/*lpr* マウスの遺伝的背景をショートタンデムリピート解析により確認した。作製した *Trim21* 欠失 MRL/*lpr* マウスについて生存曲線や臓器の大きさ、ループ病態 (尿蛋白、血清抗二本鎖 DNA 抗体) の程度を調べ、野生型 MRL/*lpr* マウスの場合と比較した。

次に、*Trim21* 欠失 MRL/*lpr* マウスの免疫系臓器 (脾臓、リンパ節、胸腺、骨髄) における白血球サブセットの割合を FCM で調べ、野生型 MRL/*lpr* マウスと比較した。*Trim21* 欠失 MRL/*lpr* の脾臓より CD43 陰性の休止期 B 細胞を magnetic cell sorting (MACS) 法で分離し、抗 IgM 抗体、CD40L、TLR リガンド (poly (I:C), imiquimod) で刺激し、形質芽細胞への分化能と抗体産生能 (IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA) をそれぞれ FCM と multiple soluble analyte immunoassay によって測定し、野生型 MRL/*lpr* の B 細胞と比較した。

さらに、B 細胞の分化に関連する遺伝子 (*Irf4*, *Irf5*, *Irf8*, *Bcl6*, *Blimp-1* など) の転写産物およびタンパクの発現量を qPCR 法およびウェスタンブロット法で測定し、*Trim21* 欠失 MRL/*lpr* マウス由来 B 細胞と野生型 MRL/*lpr* マウス由来 B 細胞で比較した。

(3) 抗 TRIM21 抗体による TRIM21 の機能の修飾

米国リウマチ学会 (American College of Rheumatology) による 1997 年改訂 SLE 基準を満たす SLE 患者および健常者の末梢血より CD43 陰性の休止期 B 細胞を MACS 法で単離し、抗 IgM 抗体、CD40L、TLR リガンド (poly (I:C), imiquimod) で刺激した。刺激した B 細胞の形質芽細胞への分化能と抗体産生能 (IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA) をそれぞれ FCM と multiple soluble analyte immunoassay によって測定し、健常者、抗 TRIM21 抗体陽性 SLE 患者、抗 TRIM21 抗体陰性 SLE 患者の間で比較した。患者血清中の抗 TRIM21 抗体濃度は酵素結合免疫吸着法 (enzyme-linked immunosorbent assay; ELISA) を用いて測定した。血清中の各種サイトカインおよび免疫グロブリンの濃度は、cytometric bead array (CBA) 法によって測定した。SLE 患者の PBMC における TRIM21 タンパクの発現量をウェスタンブロット法により評価した。

4. 研究成果

(1) 抗体が血球細胞内へ取り込まれる条件

抗 TRIM21 抗体について検討する予備的実験として、ヒト IgG 分子が細胞内に取り込まれる可能性と、取り込まれる至適条件について検討した。まず、THP-1 細胞の培地中にヒト IgG を加えて培養した後に蛍光免疫染色にて IgG の細胞内への取り込みを観察したところ、ヒト IgG が細胞内のアクチン骨格に重なって細胞内に分布している様子が観察された。さらにヒト IgG とともに LPS を加えて培養すると、LPS を加えない場合と比較して二次抗体で標識した IgG の蛍光強度が増強した。

次に、THP-1 細胞を様々な TLR リガンドである LPS, CpG ODN, poly (I:C), imiquimod, あるいは IFN (IFN- α , IFN- γ) で刺激した後、ヒト IgG を培養液に添加してしばらく培養し、FCM を用いて細胞におけるヒト IgG の蛍光強度を比較した。その結果、ヒト IgG を添加した場合は IgG を添加しなかった場合と比較して FCM における IgG の蛍光強度が増強することを確認した。さらに、LPS, poly (I:C), IFN- α , IFN- γ によって細胞を刺激した場合には、無刺激と比較して有意に IgG の蛍光強度が増強した。TLR リガンドあるいは IFN によって刺激する時間を 0~24 時間に変えて行い、ヒト IgG の細胞への取り込みの変化を FCM で評価したところ、poly (I:C), IFN- α , IFN- γ による刺激において刺激時間依存的にヒト IgG の細胞内への取り込みが増加することが明らかになった。

さらに、ヒト IgG を培地に添加した後の IgG の細胞内移行の量の経時的な変化を FCM で評価した。その結果、無刺激、LPS による刺激、poly (I:C) による刺激、の 3 つの条件において IgG 暴露時間に依存的な IgG 蛍光強度の増強を認めた。また、培地に添加したヒト IgG の

濃度に依存して IgG の蛍光強度が増強することも FCM により確認された。

ヒト IgG 分子が細胞内に取り込まれることをさらに確かめるために、ヒト IgG 分子とともに培養した THP-1 細胞を膜透過処理せずに FCM で IgG の蛍光強度を測定し、膜透過処理をした場合と比較した。その結果、膜透過処理を行った場合の細胞の IgG の蛍光強度は、膜透過処理を行わなかった場合と比較して有意に低く、IgG を添加しなかった場合の細胞と同等であった。この結果は、FCM で検出していた IgG の蛍光は、細胞表面に結合した IgG ではなく、細胞内に取り込まれた IgG による蛍光であることを示すものと考えられた。

(2) SLE の B 細胞異常における TRIM21 の役割

SLE や SS でみられる B 細胞の異常活性化と TRIM21 の関連を調べるために、*Trim21* 欠失 MRL/*lpr* ループモデルマウスを作製し、B 細胞の表現型について野生型 MRL/*lpr* と比較した。まず、*Trim21* 欠失 C57BL/6 マウスを MRL/*lpr* マウスと 10 回以上掛け合わせる戻し交配により *Trim21* 欠失 MRL/*lpr* マウスを作製した。作製したループモデルマウスの表現型を解析した結果、*Trim21* 欠失 MRL/*lpr* では野生型と比較して生存曲線に差はなかったが、ループ病態の増悪を示す尿蛋白や血清抗二本鎖 DNA 抗体の増加が有意に認められた⁶⁾。

次に、免疫系臓器における白血球サブセットの割合を FCM で調べた結果、*Trim21* 欠失 MRL/*lpr* マウスの脾臓において B220⁺CD19⁺ B 細胞の数が野生型 MRL/*lpr* の脾臓と比較して有意に多いことが明らかになった⁶⁾。この *Trim21* 欠失による B 細胞数の増加は、主に IgM⁺IgD⁺CD19⁺ 成熟 B 細胞の増加によるものであった。*Trim21* 欠失 MRL/*lpr* マウスのリンパ節では B220⁺CD19⁺ B 細胞の数は野生型と比較して差がなかったが、CD19⁺CD138⁺ 形質細胞の数が有意に多かった⁶⁾。

Trim21 欠失 MRL/*lpr* マウスのリンパ組織で成熟 B 細胞や形質細胞の増加がみられた原因をさらに調べるため、*Trim21* 欠失 MRL/*lpr* の脾臓より CD43 陰性の休止期 B 細胞を分離し、抗 IgM 抗体、CD40L、TLR リガンド (poly (I:C), imiquimod) で刺激し、形質芽細胞への分化能を野生型と比較した。その結果、*Trim21* 欠失 MRL/*lpr* 由来 B 細胞は、野生型 MRL/*lpr* 由来 B 細胞と比較して形質芽細胞へ分化した割合が高かった⁶⁾。さらに、これらの刺激を受けた B 細胞の抗体産生能も *Trim21* 欠失 MRL/*lpr* 由来の方が野生型 MRL/*lpr* 由来と比較して亢進していた。

Trim21 欠失による B 細胞の形質芽細胞への分化亢進の機序を調べるために、B 細胞分化に関連する分子の発現量を *Trim21* 欠失 MRL/*lpr* マウス由来 B 細胞と野生型 MRL/*lpr* マウス由来 B 細胞と比較した。その結果、*Trim21* 欠失 MRL/*lpr* 由来 B 細胞において転写因子 IRF5 のタンパク発現量が野生型 MRL/*lpr* と比較して高かった⁶⁾。その機序を説明する現象として、*Trim21* 欠失 MRL/*lpr* 由来 B 細胞では野生型と比較して IRF5 のユビキチン化が低下していた。IRF5 は IRF4 の発現を介して形質芽細胞への分化に重要な転写因子である BLIMP-1 の発現を促進するが、*Trim21* 欠失 MRL/*lpr* 由来 B 細胞では野生型と比較して BLIMP-1 の転写産物やタンパクの発現が亢進していた⁶⁾。以上から、TRIM21 が IRF5 のユビキチン化を介して B 細胞分化を制御している可能性が示唆された。

(3) 抗 TRIM21 抗体による TRIM21 の機能の修飾

我々は先行研究により、健常者の PBMC にみられる TRIM21 の発現と I 型 IFN の発現の間の負の相関が SLE 患者では消失しており、血清中の抗 TRIM21 抗体がこの現象に影響を与えている可能性を示した⁵⁾。そこで本研究では、TRIM21 の B 細胞分化を抑制する作用が血清中の抗 TRIM21 抗体によって影響を受ける可能性について調べた。まず、SLE 患者 17 名について血清抗 TRIM21 抗体を ELISA 法で測定したところ、6 例で陽性、11 例で陰性であった。これらの SLE 患者より PBMC を採取し、さらに CD43 陰性の休止期 B 細胞を分離した。得られた B 細胞を抗 IgM 抗体、CD40L、TLR リガンド (poly (I:C), imiquimod) で刺激し、形質芽細胞への分化能を血清抗 TRIM21 抗体陽性患者と陰性患者で比較した。その結果、抗 TRIM21 抗体陽性 SLE 患者由来の B 細胞は、抗 TRIM21 抗体陰性 SLE 患者と比較して CD19⁺CD20⁺CD38⁺ 形質芽細胞へ分化した割合が高かった⁶⁾。さらに、これらの刺激を受けた B 細胞の抗体産生能も抗 TRIM21 抗体陽性 SLE 患者由来の方が抗体陰性 SLE 患者由来と比較して亢進していた。

次に、免疫抑制療法前の SLE 患者について血清抗 TRIM21 抗体を ELISA 法で測定し、抗体陽性 SLE 患者と抗体陰性 SLE 患者の患者背景を比較したが、女性比率、年齢、罹病期間、SLE 活性、検査値などのパラメータにおいて両群間に有意差はなかった。血清 IFN- γ 濃度は、抗 TRIM21 抗体陽性患者 (9 名) において抗 TRIM21 抗体陰性患者 (16 名) より有意に高かった⁷⁾。血清の IgG1 および IgA の濃度は、抗 TRIM21 抗体陽性 SLE 患者において抗 TRIM21 抗体陰性患者と比較して有意に高かった⁷⁾。抗 TRIM21 抗体陽性患者の PBMC は、抗 TRIM21 抗体陰性患者の PBMC と比較して TRIM21 タンパクの発現量が有意に低かった⁷⁾。以上より、血清抗 TRIM21 抗体陽性は SLE 患者の B 細胞異常と I 型 IFN の過剰産生に関連しており、血清中の抗 TRIM21 抗体が細胞内の TRIM21 の機能を阻害する可能性が示唆された。

以上(1)~(3)の研究成果より、TRIM21 が B 細胞の活性化を調節する機能を持つことを明らかにしたと同時に、血清中の抗 TRIM21 抗体が免疫細胞内に移行し、TRIM21 の機能を抑制す

る可能性について示した。TLR リガンドや IFN の刺激が細胞外にある抗体の細胞内への取り込みを促進するという結果となったが、これは細菌感染やウイルス感染によって抗体の取り込みが促進する可能性を示唆している。このことは、ウイルス感染に際して抗 TRIM21 抗体がウイルスと結合して細胞質に入るとする既報とも類似しており²⁾、また感染症が全身性自己免疫疾患の発症や増悪のトリガーとなるメカニズムを説明する現象かもしれない。今後、細胞内における抗 TRIM21 抗体と TRIM21 分子との会合を確かめ、抗 TRIM21 抗体がどのような方法で TRIM21 の機能へ影響を与えるかが明らかになれば、TRIM21 とその関連分子を標的とする新規薬剤の開発の道が開くと考えられる。

< 引用文献 >

- Alarcon-Segovia D et al.: The penetration of autoantibodies into cells may induce tolerance to self by apoptosis of autoreactive lymphocytes and cause autoimmune disease by dysregulation and/or cell damage. *J. Autoimmun.* **9**(2):295-300, 1996.
- McEwan WA et al.: Intracellular antibody-bound pathogens stimulate immune signaling via the Fc receptor TRIM21. *Nat Immunol.* **14**(4):327-336, 2013.
- Rakebrandt N et al.: Antibody- and TRIM21-dependent intracellular restriction of *Salmonella enterica*. *Pathog Dis.* **72**(2):131-137, 2014.
- Yoshimi R et al.: Gene disruption study reveals a nonredundant role for TRIM21/Ro52 in NF-kappaB-dependent cytokine expression in fibroblasts. *J Immunol.* **182**(12):7527-7538, 2009.
- Kamiyama R et al.: Dysfunction of TRIM21 in interferon signature of systemic lupus erythematosus. *Mod Rheumatol.* **28**(6):993-1003, 2018.
- Kunishita Y et al.: TRIM21 dysfunction enhances aberrant B-cell differentiation in autoimmune pathogenesis. *Front Immunol.* **11**:98, 2020.
- Kunishita Y et al.: Anti-TRIM21 antibody is associated with aberrant B-cell function and type I interferon production in systemic lupus erythematosus. *Lupus.* **30**(13):2054-2065, 2021.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 8件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Kunishita Yosuke, Yoshimi Ryusuke, Kamiyama Reikou, Kishimoto Daiga, Komiya Takaaki, Sakurai Natsuki, Sugiyama Yumiko, Takase-Minegishi Kaoru, Kirino Yohei, Nagaoka Shouhei, Nakajima Hideaki	4. 巻 30
2. 論文標題 Anti-TRIM21 antibody is associated with aberrant B-cell function and type I interferon production in systemic lupus erythematosus	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Lupus	6. 最初と最後の頁 2054 ~ 2065
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1177/09612033211042293	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 Samukawa Sei, Yoshimi Ryusuke, Kirino Yohei, Nakajima Hideaki	4. 巻 11
2. 論文標題 The PRY/SPRY domain of pyrin/TRIM20 interacts with 2-microglobulin to promote inflammasome formation	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 23613
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-03073-6	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 Hidekawa Chiharu, Yoshimi Ryusuke, Kishimoto Daiga, Kato Hideaki, Mitsuhashi Masaki, Sakurai Natsuki, Sato Yuichiro, Uehara Takeaki, Iizuka Yuki, Komiya Takaaki, Hamada Naoki, Nagai Hideto, Soejima Yutaro, Kamiyama Reikou, Takase-Minegishi Kaoru, Kirino Yohei, Sakagami Takuro, Nakajima Hideaki	4. 巻
2. 論文標題 Anti-interferon- Antibody-seropositive Disseminated Nontuberculous Mycobacterial Infection Mimicking POEMS and TAFRO Syndromes: A Case Report	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Internal Medicine	6. 最初と最後の頁 In press
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2169/internalmedicine.8366-21	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 Yoshimi Ryusuke, Nakajima Hideaki	4. 巻 9
2. 論文標題 Current State and Issues of Regenerative Medicine for Rheumatic Diseases	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Frontiers in Medicine	6. 最初と最後の頁 813952
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fmed.2022.813952	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 Higashitani Kana, Takase-Minegishi Kaoru, Yoshimi Ryusuke, Kirino Yohei, Hamada Naoki, Nagai Hideto, Hagihara Maki, Matsumoto Kenji, Namkoong Ho, Horita Nobuyuki, Nakajima Hideaki	4. 巻
2. 論文標題 Benefits and risks of haematopoietic stem cell transplantation for systemic sclerosis: A systematic review and meta-analysis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Modern Rheumatology	6. 最初と最後の頁 In press
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/mr/roac026	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 Tsuchida Naomi, Kunishita Yosuke, Uchiyama Yuri, Kirino Yohei, Enaka Makiko, Yamaguchi Yukie, Taguri Masataka, Yamanaka Shoji, Takase-Minegishi Kaoru, Yoshimi Ryusuke, Fujii Satoshi, Nakajima Hideaki, Matsumoto Naomichi	4. 巻 80
2. 論文標題 Pathogenic <i>UBA1</i> variants associated with VEXAS syndrome in Japanese patients with relapsing polychondritis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Annals of the Rheumatic Diseases	6. 最初と最後の頁 1057 ~ 1061
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/annrheumdis-2021-220089	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 Kunishita Yosuke, Yoshimi Ryusuke, Kamiyama Reikou, Kishimoto Daiga, Yoshida Koji, Hashimoto Eijin, Komiyama Takaaki, Sakurai Natsuki, Sugiyama Yumiko, Kirino Yohei, Ozato Keiko, Nakajima Hideaki	4. 巻 11
2. 論文標題 TRIM21 Dysfunction Enhances Aberrant B-Cell Differentiation in Autoimmune Pathogenesis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Frontiers in Immunology	6. 最初と最後の頁 98
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fimmu.2020.00098	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 Sugiyama Yumiko, Yoshimi Ryusuke, Takeno Mitsuhiro, Kunishita Yosuke, Kishimoto Daiga, Kamiyama Reikou, Kirino Yohei, Ohno Shigeru, Nakajima Hideaki	4. 巻 18
2. 論文標題 miR-1 is a novel biomarker for polymyositis/dermatomyositis-associated interstitial lung disease	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Modern Rheumatology	6. 最初と最後の頁 1 ~ 6
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/14397595.2019.1661584	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22件(うち招待講演 0件/うち国際学会 2件)

1. 発表者名 櫻井菜月, 杉山裕美子, 吉見竜介, 麴谷典子, 秀川智春, 國下洋輔, 岸本大河, 大久保智彦, 鶴澤侑司, 前田彩花, 平原理紗, 小宮孝章, 副島裕太郎, 濱田直樹, 永井秀人, 土田奈緒美, 峯岸薫, 桐野洋平, 矢嶋宣幸, 佐田憲映, 宮脇義亜, 一瀬邦弘, 大野滋, 梶山浩, 佐藤秀三, 下島恭弘, 藤原道雄, 中島秀明
2. 発表標題 SLE患者におけるHCQ使用によるステロイド減量効果について LUNAを用いた縦断観察研究.
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 Yosuke Kunishita, Ryusuke Yoshimi, Naoki Suzuki, Yuki Iizuka, Masaki Mitsuhashi, Takaaki Komiya, Natsuki Sakurai, Yumiko Sugiyama, Daiga Kishimoto, Reikou Kamiyama, Yohei Kirino, Shouhei Nagaoka, Hideaki Nakajima
2. 発表標題 Anti-TRIM21 antibody is associated with type I interferon and B-cell abnormalities in systemic lupus erythematosus.
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 Daiga Kishimoto, Ryusuke Yoshimi, Noriko Kojitani, et al.
2. 発表標題 Relationships between anti-SS-A antibody and Achievement of Lupus Low Disease Activity State (LLDAS) in patients with systemic lupus erythematosus: A cross-sectional analysis using the LUNA registry.
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 Chiharu Hidekawa, Ryusuke Yoshimi, Noriko Kojitani, et al.
2. 発表標題 Dose hydroxychloroquine have a protective effect on infectious disease in patients with systemic lupus erythematosus or not?: The longitudinal study from the LUNA registry.
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	麴谷典子, 吉見竜介, 秀川智春, 櫻井菜月, 杉山裕美子, 國下洋輔, 岸本大河, 大久保智彦, 鶴澤侑司, 前田彩花, 平原理紗, 小宮孝章, 副島裕太郎, 濱田直樹, 永井秀人, 土田奈緒美, 峯岸薫, 桐野洋平, 矢嶋宣幸, 佐田憲映, 宮脇義亜, 一瀬邦弘, 大野滋, 梶山浩, 佐藤秀三, 下島恭弘, 藤原道雄, 中島秀明
2. 発表標題	SLE患者における低補体血症と感染症の関連 - LUNAレジストリを用いた後向き観察研究(第一報).
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	鶴澤侑司, 吉見竜介, 麴谷典子, 大久保智彦, 濱田直樹, 永井秀人, 峯岸薫, 桐野洋平, 中島秀明
2. 発表標題	胸水および心嚢水を合併した抗SRP抗体陽性の炎症性筋疾患の1例.
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	吉見竜介, 加藤英明, 寒川整, 中島秀明
2. 発表標題	仙腸関節炎を契機に診断に至った感染性心内膜炎の一例.
3. 学会等名	第95回日本感染症学会総会・学術講演会
4. 発表年	2021年

1. 発表者名	松本佳子, 吉見竜介, 水野広輝, 佐藤雄一郎, 峯岸薫, 東谷佳奈, 濱田直樹, 永井秀人, 桐野洋平, 中島秀明
2. 発表標題	難治性の成人発症スティル病様症状を示しトシリズマブが有効であった全身性エリテマトーデスの1例.
3. 学会等名	第671回日本内科学会関東地方会
4. 発表年	2021年

1. 発表者名 小宮孝章, 吉見竜介, 國下洋輔, 櫻井菜月, 秀川智春, 吉岡裕二, 峯岸薫, 桐野洋平, 中島秀明
2. 発表標題 ベーチェット病疾患感受性遺伝子TRIM39の機能解析.
3. 学会等名 第4回日本ベーチェット病学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Natsuki Sakurai, Ryusuke Yoshimi, Yosuke Kunishita, et al.
2. 発表標題 Late-onset SLE is characterized by a low proportion of females and less frequency of skin rash at the onset.
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 Chiharu Hidekawa, Yosuke Kunishita, Ryusuke Yoshimi, et al.
2. 発表標題 Examination about the prevention effect of hydroxychloroquine toward severe infectious disease in patients with systemic lupus erythematosus: data from the LUNA registry.
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 Daiga Kishimoto, Ryusuke Yoshimi, Yosuke Kunishita, et al.
2. 発表標題 Relationship between LLDAS attainment and anti-SS-A antibody: The prospective observational study from the LUNA registry.
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 國下洋輔, 吉見竜介, 鈴木直樹, 飯塚友紀, 三橋正季, 小宮孝章, 櫻井菜月, 杉山裕美子, 桐野洋平, 長岡章平, 中島秀明
2. 発表標題 全身性エリテマトーデスにおいて抗TRIM21抗体はTRIM21機能不全及びB細胞機能異常と関連する.
3. 学会等名 第48回日本臨床免疫学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Natsuki Sakurai, Ryusuke Yoshimi, et al.
2. 発表標題 The clinical feature of late-onset systemic lupus erythematosus: The LUNA registry study.
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 三橋正季, 國下洋輔, 吉見竜介, 秀川智春, 櫻井菜月, 杉山裕美子, 岸本大河, 飯塚友紀, 小宮孝章, 永井秀人, 濱田直樹, 土田奈緒美, 副島裕太郎, 神山玲光, 小林幸司, 浅見由希子, 桐野洋平, 矢嶋宣幸, 佐田憲映, 一瀬邦弘, 大野滋, 中島秀明
2. 発表標題 LUNAレジストリを用いた全身性エリテマトーデスにおけるタクロリムス使用患者の臨床像の検討.
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 Yosuke Kunishita, Ryusuke Yoshimi, Reikou Kamiyama, Daiga Kishimoto, Takaaki Komiya, Yumiko Sugiyama, Yohei Kirino, Hideaki Nakajima
2. 発表標題 Dysfunction of Trim21 promotes aberrant B cell differentiation in systemic lupus erythematosus.
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	岸本大河, 吉見竜介, 國下洋輔, 秀川智春, 櫻井菜月, 三橋正季, 杉山裕美子, 飯塚友紀, 小宮孝章, 永井秀人, 濱田直樹, 土田奈緒美, 副島裕太郎, 神山玲光, 小林幸司, 浅見由希子, 桐野洋平, 矢嶋宣幸, 佐田憲映, 一瀬邦弘, 大野滋, 中島秀明
2. 発表標題	全身性エリテマトーデスにおいてLLDAS達成に影響を与える因子の探索- LUNAレジストリを用いた横断研究.
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	杉山裕美子, 吉見竜介, 國下洋輔, 秀川智春, 櫻井菜月, 三橋正季, 岸本大河, 飯塚友紀, 小宮孝章, 永井秀人, 濱田直樹, 土田奈緒美, 副島裕太郎, 神山玲光, 小林幸司, 浅見由希子, 桐野洋平, 矢嶋宣幸, 佐田憲映, 一瀬邦弘, 大野滋, 中島秀明
2. 発表標題	全身性エリテマトーデスにおけるヒドロキシクロロキン使用患者の臨床像について LUNAレジストリを用いた横断研究.
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	吉見竜介, 國下洋輔, 秀川智春, 櫻井菜月, 三橋正季, 杉山裕美子, 岸本大河, 飯塚友紀, 小宮孝章, 永井秀人, 濱田直樹, 土田奈緒美, 副島裕太郎, 神山玲光, 小林幸司, 浅見由希子, 桐野洋平, 矢嶋宣幸, 佐田憲映, 一瀬邦弘, 宮本俊明, 大野滋, 中島秀明
2. 発表標題	全身性エリテマトーデスにおけるニューモシスチス肺炎予防の現状 - 多施設共同レジストリLUNAより.
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	秀川智春, 國下洋輔, 吉見竜介, 櫻井菜月, 三橋正季, 杉山裕美子, 岸本大河, 飯塚友紀, 小宮孝章, 永井秀人, 濱田直樹, 土田奈緒美, 副島裕太郎, 神山玲光, 小林幸司, 浅見由希子, 桐野洋平, 矢嶋宣幸, 佐田憲映, 一瀬邦弘, 大野滋, 中島秀明
2. 発表標題	全身性エリテマトーデスにおける感染症既往の実態について - LUNAレジストリによる横断研究.
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 Yosuke Kunishita, Ryusuke Yoshimi, Reikou Kamiyama, Daiga Kishimoto, Koji Yoshida, Eijin Hashimoto, Yumiko Sugiyama, Takaaki Komiya, Natsuki Sakurai, Yohei Kirino, Hideaki Nakajima
2. 発表標題 Dysfunction of TRIM21 promotes aberrant plasmablast differentiation in systemic lupus erythematosus due to the reduction of TRIM21-mediated ubiquitylation of IRF5
3. 学会等名 American College of Rheumatology 83rd Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Daiga Kishimoto, Ryusuke Yoshimi, Yosuke Kunishita, Yumiko Sugiyama, Takaaki Komiya, Natsuki Sakurai, Reikou Kamiyama, Yohei Kirino, Hideaki Nakajima
2. 発表標題 MicroRNA-27a can contribute to interferon signatures in systemic lupus erythematosus via the suppression of tripartite motif-containing protein 27
3. 学会等名 American College of Rheumatology 83rd Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔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	中島 秀明 (NAKAJIMA Hideaki) (30217723)	横浜市立大学・医学研究科・教授 (22701)	
研究分担者	桐野 洋平 (KIRINO Yohei) (50468154)	横浜市立大学・医学部・講師 (22701)	
研究分担者	岳野 光洋 (TAKENO Mitsuhiro) (50236494)	日本医科大学・医学部・准教授 (32666)	

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