

令和 6 年 6 月 10 日現在

機関番号：32607
研究種目：基盤研究(C)（一般）
研究期間：2021～2023
課題番号：21K08446
研究課題名（和文）関節リウマチ病態におけるMS4A4Aの機能解明と新規治療法に向けた基盤情報の確立

研究課題名（英文）Elucidation of MS4A4A function in rheumatoid arthritis pathogenesis and establishment of basic information for new treatment methods

研究代表者
山岡 邦宏（Yamaoka, Kunihiro）
北里大学・医学部・教授

研究者番号：20425317
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）：関節リウマチ患者より末梢血単核球を採取し、細胞分画でのMS4A4A発現解析を行った。対象として、健康人以外にリウマチ性多発筋痛症患者の末梢血単核球を用いた。MS4A4A発現は単球のみで見られ、関節リウマチ特異的発現上昇であった。3つの単球サブセット分画ではいずれも有意に高い発現レベルを認め、他2群と比較して関節リウマチ患者では有意に発現が上昇していた。先行研究で見られていた疾患活動性との相関も見られなかったが、血清中のIL-4とIFN- γ との相関が見られたことから、病態との関連が示唆された。疾患活動性との相関については縦断的であったことが一因と考え、前向きに検体収集中である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は関節リウマチの疾患活動性と相関して発現が誘導される遺伝子MS4a4aに着目し、その生体内における役割と関節リウマチ病態への関わりを明らかにすることを目的としている。ヒトとマウスからの検体を用いることで疾患特異性を証明し、MS4a4a発現を治療または疾患活動性マーカーとしての可能性を検証する。未だ治癒させることが困難である関節リウマチにおける新たな阻害標的、または未だ主観的評価に頼る疾患活動性をより客観的に評価することを可能とする研究であり、社会的意義は大きいと考えられる。

研究成果の概要（英文）：Peripheral blood mononuclear cells were collected from patients with rheumatoid arthritis, and MS4A4A expression was analyzed. MS4A4A expression was found only in monocytes and was specifically elevated in rheumatoid arthritis patients. The three monocyte subset fractions all showed significantly higher expression levels, in rheumatoid arthritis patients compared to the other two groups. No correlation with disease activity, which had been observed in previous studies, was found. However, a correlation between serum IL-4 and IFN- γ was observed, suggesting a relationship with the pathophysiology. The correlation with disease activity was partly due to the cross-sectional nature of the study.

研究分野：リウマチ学

キーワード：MS4A4A単球 関節リウマチ

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

関節リウマチ (Rheumatoid Arthritis: RA) は、病因が未だ明らかでなく、適切な治療が行われなければ関節破壊による日常生活の支障のみならず、心血管イベントや悪性腫瘍発症のリスク上昇により一般人口より死亡率が高いことで知られる難治性疾患である。TNF- α 、IL-6などを阻害標的とする生物学的製剤 (bDMARDs) や Janus kinase (JAK) を阻害標的とする分子標的合成抗リウマチ薬 (tsDMARDs) により治療は飛躍的に進歩し、死亡率は一般人口に近づきつつあるが、治療により寛解導入される割合は 30~50%程度に留まっており、b/tsDMARDs が導入されている RA 患者は全体の 30~50%である。また、寛解状態に入り、その状態を維持できても薬剤投与を中止することは困難であり、RA の治癒は望めないのが現状である。近年、オミックス技術を用いた網羅的解析により RA 患者の層別化や個別医療が試みられているが、前述で得られている個々の医師の経験に基づいた判断と大きな違いを見出すには至っていない。本研究ではその一因として既存の分子標的抗リウマチ薬が獲得免疫を主な標的としている点に着目した。近年になり末梢血単球や末梢組織内マクロファージなどの自然免疫が着目される様になり、新たな治療アプローチ手段の可能性が考えられている。

生物学的製剤導入時 RA 患者末梢血の網羅的遺伝子発現解析から、疾患活動性指標である DAS28 と相関する遺伝子群に着目したところ、末梢血単球で高発現する MS4A4A (membrane-spanning 4-domains, subfamily A, member 4) を同定した。事前検討では、健常者だけでなく RA 以上に高度炎症病態をきたす ANCA 関連血管炎や成人発症スチル病患者末梢血単球での発現と比較して RA で高発現していることが明らかとなり、疾患特異的発現が示唆された。末梢血単球分画の検討では、RA の疾患活動性との関連が報告されている CD14+CD16+intermediate 単球での発現が亢進していた。また、RA モデル動物として一般的に用いられているコラーゲン誘導関節炎マウスの滑膜と末梢血においても野生型と比較して高発現していることが確認できた。Intermediate 単球は炎症環境下での破骨細胞分化に関与することが報告されており、マウス骨髄細胞を用いた破骨細胞分化過程では MS4A4A 遺伝子の発現誘導がみられたことから、MS4A4A が RA 患者の骨破壊と連動した病態分子である可能性を示唆していると考えた。本研究課題では免疫反応の根幹に関わる単球で RA 特異的に高発現する MS4A4A に着目し、その発現メカニズムの基礎的検討から病態への関与について、臨床検体と動物モデルを用いて細胞レベルから生体レベルまでの検討を行ない、RA 治療における治療標的またはバイオマーカーとしての有用性を明らかにすることを目的とする。

2. 研究の目的

関節リウマチ病態で末梢血単球特異的に発現する MS4A4A 発現と病態との関連を明らかとし、治療標的、バイオマーカーとしての有用性を検討する

3. 研究の方法

単球系細胞特異的 MS4A4A 欠損マウス作成

Ms4a4a flox マウスに関しては、Ms4a4a エクソン 3-6 マウス (C57BL/6) を筑波大学で作成し、LysMCre トランスジェニックマウスと交配し、単球系細胞特異的 Ms4a4a 欠損マウス (C57/BL6) を作成する。さらに、DBA/1J マウスとのバッククロスにより、遺伝的背景を DBA/1J とする。

関節リウマチ患者における末梢血単球および単球由来細胞の分化および機能の解析

本研究への参加について同意を得られた健常ボランティア、疾患対象群と RA 患者の全血 20ml より末梢血単核細胞(PBMC)を分離した。リンパ球および単球サブセット・蛋白発現について、フローサイトメトリー (FCM)、免疫染色、ウエスタンブロット法 (WB 法)、リアルタイム PCR を用いて評価した。さらに、単球をマクロファージや樹状細胞、破骨細胞といった単球由来成熟細胞へ分化させ、その表現型や機能、蛋白発現について FCM、免疫染色、WB 法、リアルタイム PCR、ELISA による測定を行った。RA と疾患対象群患者では通常診療において得られる臨床的項目について収集し、実験結果との相関の有無を統計学的に検証した。

ヒト関節リウマチ患者末梢血単球上 MS4A4A 発現と病勢との関連解析

末梢血を用いて PBMC および PBMC 由来のリンパ球や単球系細胞に分離し、CD14、CD16、M1/M2 マクロファージマーカー・単球マーカーの発現について調べた。さらに、血清中 IL-6・TNF α などの RA 関連炎症性サイトカインの濃度を測定した。

単球系細胞株を用いた発現・機能解析

Raw264, THP-1, U937 を用いて MS4A4A 発現誘導が報告されているデキサメタゾン、IL-4、IL-10 と上記ヒト RA 検体より得られた II 型 IFN から IFN での刺激を行なった。

4. 研究成果

単球系細胞特異的 MS4A4A 欠損マウス作成

2019 年より着手し、MS4A4A flox マウスと LySMCre マウスの交配を終了し、コラーゲン誘導関節炎発症モデルとして汎用されている DBA バックグラウンドマウスに交配中であり、今後 1-2 継代で戻し交配が終了し、実験に着手する予定である。

ヒト関節リウマチ患者末梢血単球上 MS4A4A 発現と病勢との関連解析

事前検討にて RA 同等またはそれ以上の炎症病態を呈する ANCA 関連血管炎や成人発症スチル病の少数例比較において RA 患者特異的に単球上 MS4A4A を認めていたことから、より多くの症例での横断的発現解析を行なった。対象疾患として、前述の疾患数は極めて限られていることから当科で比較的多くの症例数での発現解析が可能なりウマチ性多発筋痛症 (PMR) を対象疾患とした。事前検討では、いずれの疾患も疾患活動性を有する状態での発現であったが、本検討では大多数の検討症例は RA と PMR 共に疾患活動性が制御されている状態での横断的発現解析であった。

末梢血単球上の発現率に PMR と健常人 (HD) の間に違いを認めなかったが、RA では有意に発現が上昇していた。さらに、単球サブセット毎 (classical monocyte; CD14⁺CD16⁻, intermediate

monocyte; CD14⁺CD16⁺, non-classical monocyte; CD14^{low}CD16⁺) の

MS4A4A 発現率の解析を行なった。

3 つすべてのサブセットにおいて

HD と PMR の間に差を認めず、RA のみで HD と PMR の双方と比較して有意に MS4A4A 発現上昇を認め

た (Figure 1A-D)。単球サブセット毎の末梢血における割合は HD、PMR と RA 間で有意な違いを認め

なかった。MS4A4A に着目するきっかけ

となった研究では、RA の疾患活動性と

Figure 1

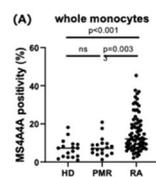
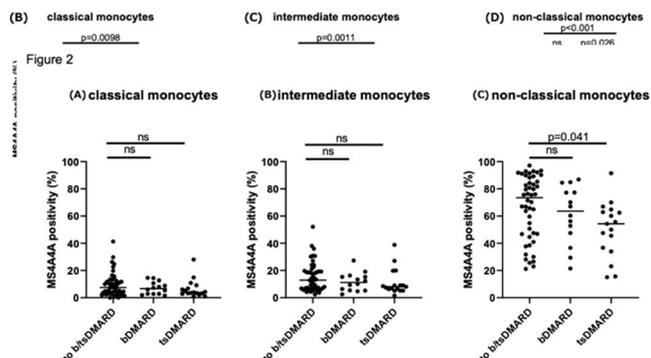


Figure 2



の相関を認めていたが、本研究では治療により低疾患活動性以下に制御されている症例の横断的検討であったことから疾患活動性との相関は認めなかった。そこで、治療内容により、no b/tsDMARD、bDMARD と tsDMARD に群分けを行なった。Classical monocyte と intermediate monocyte では治療により差は認めなかったが、non-classical monocyte において、tsDMARD 投与群のみで no b/tsDMARDs 投与群と比較して有意な発現低下を認めた (Figure 2A-C)。末梢血サイトカイン濃度の網羅的解析では、non-classical monocyte MS4A4A 陽性率と相関を認めたのは II 型 IFN と IL-4 であった。

単球系細胞株を用いた発現・機能解析

本研究ではヒト、マウスの双方を用いる予定としていたため、期間中の制限された環境において、細胞株を用いた刺激による MS4A4A 発現誘導を試みたが、わずかな発現誘導のみで、一定した結果が得られなかったことから、ヒトとマウスより得られる検体解析を行う方針とした。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計24件（うち査読付論文 24件／うち国際共著 9件／うちオープンアクセス 22件）

| | |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| 1. 著者名 Kameda H., Yamaoka K., Yamanishi Y., Tada M., Koike R., Nakajima A., Fusama M., Fujii T | 4. 巻 34(1) |
| 2. 論文標題 Japan College of Rheumatology guidance for the use of methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: Secondary publication | 5. 発行年 2023年 |
| 3. 雑誌名 Mod Rheumatol . | 6. 最初と最後の頁 1-10 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/mr/road098. | 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 Tanaka Y., Nakayamada S., Yamaoka K., Ohmura K., Yasuda S. | 4. 巻 33(1) |
| 2. 論文標題 Rituximab in the real-world treatment of lupus nephritis: A retrospective cohort study in Japan | 5. 発行年 2023年 |
| 3. 雑誌名 Modern Rheumatol | 6. 最初と最後の頁 211-153 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/mr/roac007 | 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 H., Takanashi S., Otomo K., Hanaoka H., Kikuchi J., Yamaoka K., Yoshimoto K., Abe T., Takeuchi T., Kaneko Y. | 4. 巻 34(1) |
| 2. 論文標題 Clinical and immunological effects of hydroxychloroquine in patients with active rheumatoid arthritis despite antirheumatic treatment | 5. 発行年 2023年 |
| 3. 雑誌名 Modern rheumatol | 6. 最初と最後の頁 50-59 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/mr/roac153. | 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 Charles Schoeman C., Choy E., McInnes IB., Mysler E., Nash P., Yamaoka K., Lippe R., Khan N., Shmigel, AK., Palac H., Suboticki J., Curtis JR. | 4. 巻 9(4) |
| 2. 論文標題 MACE and VTE across upadacitinib clinical trial programmes in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis | 5. 発行年 2023年 |
| 3. 雑誌名 RMD Open | 6. 最初と最後の頁 e003392 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/rmdopen-2023-003392 | 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 Hasegawa Y., Arinuma Y., Asakura H., Shindo R., Ino K., Kanayama Y., Tanaka T., Matsueda Y., Wada T., Oku K., Yamaoka K. | 4. 巻 - |
| 2. 論文標題 Real-world efficacy of belimumab in achieving remission or low-disease activity in systemic lupus erythematosus: A retrospective study | 5. 発行年 2023年 |
| 3. 雑誌名 Mod Rheumatol. | 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) 10.1093/mr/road078 | 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., Miyazaki Y., Amano K., Matsui K., Kameda H., Inoue Y., Nakayamada S., Ogura T., Kaneko Y., Yamaoka K., Tanaka Y | 4. 巻 9(2) |
| 2. 論文標題 Sustained remission following the discontinuation of tofacitinib in patients with rheumatoid arthritis (XANADU study): an open-label randomised study. | 5. 発行年 2023年 |
| 3. 雑誌名 RMD Open | 6. 最初と最後の頁 e003029 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/rmdopen-2023-003029. | 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 Fleischmann R., Curtis JR., Schoeman CC., Mysler E., Yamaoka K., Richez C., Palac H., Dilley D., Liu J., Strengholt S | 4. 巻 82(9) |
| 2. 論文標題 Safety profile of upadacitinib in patients at risk of cardiovascular disease: integrated post hoc analysis of the SELECT phase III rheumatoid arthritis clinical programme | 5. 発行年 2023年 |
| 3. 雑誌名 Ann Rheum Dis | 6. 最初と最後の頁 1130-1141 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/ard-2023-223916. | 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 Shindo R., Abe R., Oku K., Tanaka T., Matsueda., Wada T., Arinuma Y., Tanaka S., Ikenoue T., Miyakawa Y., Yamaoka K | 4. 巻 46(4) |
| 2. 論文標題 Involvement of the complement system in immune thrombocytopenia: review of the literature | 5. 発行年 2023年 |
| 3. 雑誌名 Immunol Med | 6. 最初と最後の頁 182-190, |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/25785826.2023.2213976. | 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 Wada t., Hibino M., Yamaoka K., et al. | 4. 巻 10:1139046 |
| 2. 論文標題 Efficacy and safety of single-dose ivermectin in mild-to-moderate COVID-19: the double-blind, randomized, placebo-controlled CORVETTE-01 trial | 5. 発行年 2023年 |
| 3. 雑誌名 Front Med (Lausanne) | 6. 最初と最後の頁 eCollection |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fmed.2023.1139046. | 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 Yamaoka K., Oku K | 4. 巻 46(3) |
| 2. 論文標題 JAK inhibitors in rheumatology | 5. 発行年 2023年 |
| 3. 雑誌名 Immunological Medicine | 6. 最初と最後の頁 143-152 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/25785826.2023.2172808. | 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 Kondo J, Oku K., Hasegwa Y., Muramatsu T., Matsueda Y., Arinuma Y., Yamaoka K. | 4. 巻 53 |
| 2. 論文標題 Investigation of the poor prognostic factors for life and functional prognosis in patients with asymptomatic dermatomyositis | 5. 発行年 2023年 |
| 3. 雑誌名 Kitasato Med J. | 6. 最初と最後の頁 21-28 |
| 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 Muramatsu T., Oku K., Ikenoue T., Kondo J., Hasegawa Y., Matsueda Y., Arinuma Y., Yamaoka, K | 4. 巻 53 |
| 2. 論文標題 Varied risk of developing herpes zoster among molecular targeting therapy in rheumatoid arthritis patients: a single-center study. | 5. 発行年 2023年 |
| 3. 雑誌名 Kitasato Med J | 6. 最初と最後の頁 10-20 |
| 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 Hasegawa Y., Arinuma Y., Muramatsu T., Kondo J., Matsueda Y., Kanayama Y., Ino K., Tanaka T., Wada T., Oku K., Yamaoka K | 4. 巻 32(3): |
| 2. 論文標題 The pathogenic role of lupus-specific autoantibodies and Interleukin-6 on demyelination of the brainstem and spinal cord in systemic lupus erythematosus | 5. 発行年 2023年 |
| 3. 雑誌名 Lupus. | 6. 最初と最後の頁 401-410 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1177/09612033231151600 | 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 Curtis JR., Yamaoka K., Chen Y-H., Bhatt DL., Gunay LM., Sugiyama N., Connell CA., Wang C., Wu J., Menon S., Vranic I., | 4. 巻 82(3) |
| 2. 論文標題 Malignancy risk with tofacitinib versus TNF inhibitors in rheumatoid arthritis: results from the open-label, randomised controlled ORAL Surveillance trial | 5. 発行年 2023年 |
| 3. 雑誌名 Ann Rheum Dis | 6. 最初と最後の頁 331-343 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/ard-2022-222543 | 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 Tanaka Y., Matsubara T., Yamaoka K., et al | 4. 巻 33(4): |
| 2. 論文標題 Safety and efficacy of filgotinib for Japanese patients with RA and inadequate response to MTX: FINCH 1 52-week results and FINCH 4 48-week results | 5. 発行年 2023年 |
| 3. 雑誌名 Mod Rheumatol | 6. 最初と最後の頁 668-679 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/mr/roac084. | 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 Tamai H., Nishina N., Kikuchi J., Izumi K., Otomo K., Yoshimoto K., Yamaoka K., Yakeuchi T., Kaneko Y. | 4. 巻 42(3): |
| 2. 論文標題 Serum cytokines and bone metabolic markers in patients with rheumatoid arthritis treated with biological disease modifying anti-rheumatic drugs | 5. 発行年 2023年 |
| 3. 雑誌名 Clim Rheumatol | 6. 最初と最後の頁 721-730 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10067-022-06390-x. | 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 Arinuma Y., Hasegawa Y., Tanaka T., Matsueda Y., Wada T., Oku K., Yamaoka K. | 4. 巻 62(4) |
| 2. 論文標題 Correlation between soluble TREM2 and anti-GluN2 antibody in lupus patients with diffuse psychiatric and neuropsychological syndromes | 5. 発行年 2023年 |
| 3. 雑誌名 Rheumatology(Oxford) | 6. 最初と最後の頁 e105-e106. |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/rheumatology/keac488. | 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 Ishiguro N., Tanaka Y., Yamaoka K., Winthrop KL et al | 4. 巻 33(1) |
| 2. 論文標題 Integrated safety analysis of filgotinib treatment for rheumatoid arthritis in patients from Japan over a median of 1.5 years | 5. 発行年 2023年 |
| 3. 雑誌名 Mod Rheumatol. | 6. 最初と最後の頁 :64-72 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/mr/roac020. | 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 Atsumi T., Tanaka Y., ,. Yamaoka K, Westhovens R,.et al | 4. 巻 33(4) |
| 2. 論文標題 Long-term safety and efficacy of filgotinib treatment for rheumatoid arthritis in Japanese patients naïve to MTX treatment (FINCH 3) | 5. 発行年 2023年 |
| 3. 雑誌名 Mod Rheumatol | 6. 最初と最後の頁 657-667 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/mr/roac083. | 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 Winthrop KL., Nash P., Yamaoka K., Mysler E., Khan N., Camp K L., Song Y., Suboticki J L., Curtis J R . | 4. 巻 81(2): |
| 2. 論文標題 Incidence and risk factors for herpes zoster in patients with rheumatoid arthritis receiving upadacitinib: a pooled analysis of six phase III clinical trials. | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 Annals of the Rheumatic Diseases | 6. 最初と最後の頁 206-213 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/annrheumdis-2021-220822 | 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 Winthrop KL., Curtis JR., Yamaoka K., Lee EB., Hirose T., Rivas JL., Kwok K., Burmester GR. | 4. 巻 9(1) |
| 2. 論文標題 Clinical management of herpes zoster in patients with rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis receiving tofacitinib treatment. | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 Rheumatology and Therapy | 6. 最初と最後の頁 243-263 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s40744-021-00390-0 | 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 Kameda H, Takeuchi T, Yamaoka K, Oribe M, Kawano M, Yokoyama M, Pangan A, Konishi Y, Meerwein S, Tanaka Y. | 4. 巻 23(1):9 |
| 2. 論文標題 Efficacy and safety of upadacitinib over 84 weeks in Japanese patients with rheumatoid arthritis (SELECT-SUNRISE). | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Arthritis Research & Therapy | 6. 最初と最後の頁 1-10 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13075-020-02387-6. | 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 該当する |

| | |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|
| 1. 著者名 Murata O., Suzuki K., Takeuchi T., Sugiura H., Kondo Y., Takeshita M., Koga K., Takiguchi M., Kassai Y., Yasuoka H., Yamaoka K., Morita R., Yoshimura A. | 4. 巻 60(12) |
| 2. 論文標題 Thymus variants on imaging in patients with rheumatoid arthritis-Clinical and immunological significance. | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Rheumatology(Oxford) | 6. 最初と最後の頁 5595-5600 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/rheumatology/keab164. | 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 Muramatsu T, Tono T, Kanayama Y, Hasegawa Y, Kondo J, Hoshiyama T, Wada T, Arinuma Y, Tanaka S, Yamaoka K. | 4. 巻 5 (1) |
| 2. 論文標題 A Case of Anti-MDA5 Antibody-positive Dermatomyositis Developing Reversible Cerebral Vasospasm Syndrome Successfully Treated by Multi-Immunosuppressant Combination Including Mycophenolate Mofetil. | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Modern Rheumatology Case Reports | 6. 最初と最後の頁 69-75 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/24725625.2020.1810398. | 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 - |

〔学会発表〕 計33件（うち招待講演 11件 / うち国際学会 4件）

| |
|---------------------------------------------|
| 1. 発表者名 山岡 邦宏 |
| 2. 発表標題 MTX皮下注射製剤を含めたMTXの用法・用量 |
| 3. 学会等名 第67回日本リウマチ学会総会・学術集会 シンポジウム（招待講演） |
| 4. 発表年 2023年 |

| |
|---------------------------------------------|
| 1. 発表者名 山岡 邦宏 |
| 2. 発表標題 分子標的治療薬を用いたD2TRA治療 |
| 3. 学会等名 第67回日本リウマチ学会総会・学術集会 シンポジウム（招待講演） |
| 4. 発表年 2023年 |

| |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. 発表者名 Yamaoka K |
| 2. 発表標題 Finding the right treatment for the right patient: what similarities and key differences among RA, PsA and axSpA determine treatment decisions, |
| 3. 学会等名 European congress of Rheumatology(EULAR 2023)（招待講演）（国際学会） |
| 4. 発表年 2023年 |

| |
|--------------------------------------------|
| 1. 発表者名 山岡 邦宏 |
| 2. 発表標題 関節リウマチ治療におけるtsDMARDsの課題に向けた取り組み |
| 3. 学会等名 第38回日本臨床リウマチ学会（招待講演） |
| 4. 発表年 2023年 |

| |
|-----------------------------------------------|
| 1. 発表者名 山岡 邦宏 |
| 2. 発表標題 带状疱疹ワクチンの既存情報からリウマチ膠原病患者での接種方法を考える |
| 3. 学会等名 第38回日本臨床リウマチ学会（招待講演） |
| 4. 発表年 2023年 |

| |
|----------------------------------------------------|
| 1. 発表者名 山岡 邦宏 |
| 2. 発表標題 最新エビデンスから紐解く関節リウマチ治療～JAK阻害薬のベネフィット・リスク～ |
| 3. 学会等名 第8回日本骨免疫学会学術集会（招待講演） |
| 4. 発表年 2023年 |

| |
|---------------------------------------------|
| 1. 発表者名 山岡 邦宏 |
| 2. 発表標題 関節リウマチの骨破壊病態に対する分子標的治療薬の作用と臨床的効果 |
| 3. 学会等名 第7回日本骨免疫学会冬期学術集会（招待講演） |
| 4. 発表年 2023年 |

| |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. 発表者名 Shishido E,. Matsueda Y,. Yamaoka K.et al |
| 2. 発表標題 Decreased peripheral monocyte and neutrophil count associate with drug persistency in rheumatoid arthritis patients treated with a Janus kinase inhibitor. |
| 3. 学会等名 25rd The Asia Pacific League of Associations for Rheumatology(APLAR)（国際学会） |
| 4. 発表年 2023年 |

| |
|-------------------------------------------------------------------------------|
| 1. 発表者名 有沼 良幸、奥 健志、山岡 邦宏. |
| 2. 発表標題 ベリムマブ投与後に不安症状を呈した全身性エリテマトーデスの1例における髄液IL-6と抗MMDA受容体サブユニットGluN2抗体の変化 |
| 3. 学会等名 第51回日本臨床免疫学会総会 |
| 4. 発表年 2023年 |

| |
|---------------------------------------------------------|
| 1. 発表者名 有沼 良幸、奥 健志、山岡 邦宏 |
| 2. 発表標題 抗Sm抗体はMMP-2を介してClaudin-5の分解を促進しカプトプリルにより回復する |
| 3. 学会等名 第51回日本臨床免疫学会総会 |
| 4. 発表年 2023年 |

| |
|-----------------------------------|
| 1. 発表者名 山岡 邦宏 |
| 2. 発表標題 分子の基礎的解析から治療薬へ、そしてその先へ |
| 3. 学会等名 日本臨床免疫学会・第4回免疫疾患横断セミナー |
| 4. 発表年 2023年 |

| |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. 発表者名 Asakura H, Hasegawa Y, Arinuma Y, Tsugita N, Ikeda K, Iwadata Y, Shimode K, Tanaka T, Matsueda Y, Wada T, Tanaka S, Oku K, Yamaoka K. |
| 2. 発表標題 Two - Year Outcome of Belimumab Therapy in Patients with Systemic Lupus Erythematosus. |
| 3. 学会等名 第67回日本リウマチ学会総会・学術集会. |
| 4. 発表年 2023年 |

| |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. 発表者名 Hasegawa Y, Arinuma Y, Oku K, Yamaoka K. |
| 2. 発表標題 Effect of Belimumab on Patient-Reported Outcomes in patients with systemic lupus erythematosus. |
| 3. 学会等名 第67回日本リウマチ学会総会・学術集会. |
| 4. 発表年 2023年 |

| |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. 発表者名 Kondo J, Oku K, Matseda Y, Hasegawa Y, Muramatsu T, Kanayama Y, Ino K, Shindo R, Arinuma Y, Yamaoka K. |
| 2. 発表標題 Investigation of poor prognostic factors in patients with asymptomatic dermatomyositis |
| 3. 学会等名 第67回日本リウマチ学会総会・学術集会 |
| 4. 発表年 2023年 |

| |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. 発表者名 Muramatsu T, Oku K, Matsueda Y, Kondo J, Hasegawa Y, Yamaoka K. |
| 2. 発表標題 MS4A4A expression in peripheral blood monocytes of patients with rheumatoid arthritis. |
| 3. 学会等名 第67回日本リウマチ学会総会・学術集会 |
| 4. 発表年 2023年 |

| |
|-------------------------------------|
| 1. 発表者名 山岡 邦宏 |
| 2. 発表標題 関節リウマチに対する分子標的治療の安全性と課題. |
| 3. 学会等名 第31回日本医学会総会学術集会 |
| 4. 発表年 2023年 |

| |
|---------------------------------------------------------------------------------|
| 1. 発表者名 有沼 良幸、下出 公介、進藤 理沙、長谷川 靖浩、田中 知樹、松枝 佑、和田 達彦、奥 健志、山岡 邦宏. |
| 2. 発表標題 ペリウムマブ投与後に不安症状を呈した全身性エリテマトーデスの1例における髄液IL-6と抗NMDA受容体サブユニットGluN2抗体の変化. |
| 3. 学会等名 第67回日本リウマチ学会総会・学術集会. |
| 4. 発表年 2023年 |

| |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. 発表者名 亀田 秀人、竹内 勤、山岡 邦宏、織部 元廣、川野 光弘、横山 雅行、小西 裕子、長南 寿実、Penn SK, Camp HS、 田中 良哉. |
| 2. 発表標題 csDMARDで効果不十分な日本人関節リウマチ (RA) 患者におけるウパダシニブ (UPA) の有効性及び安全性 : SELECT-SUNRISE試験5年間の結果. |
| 3. 学会等名 第67回日本リウマチ学会総会・学術集会 |
| 4. 発表年 2023年 |

| |
|-----------------------------------------------------------------------------------|
| 1. 発表者名 下手 公介、松枝 佑、次田 奈央、池田 慶介、岩橋 洋祐、朝倉 啓友、田中 知樹、和田 達彦、有沼 良幸、奥 健志、田中 住明、山岡 邦宏. |
| 2. 発表標題 膠原病に伴う慢性血栓塞栓性肺高血圧症の臨床的特徴の検討. |
| 3. 学会等名 第67回日本リウマチ学会総会・学術集会 |
| 4. 発表年 2023年 |

| |
|------------------------------------------------------------------|
| 1. 発表者名 武井 裕史、高梨 敏史、大友 耕太郎、花岡 洋成、菊池 潤、山岡 邦宏、吉本 桂子、竹内 勤、金子 祐子. |
| 2. 発表標題 日本人関節リウマチ患者におけるヒドロキシクロロキンの有効性、安全性の検討. |
| 3. 学会等名 第67回日本リウマチ学会総会・学術集会 |
| 4. 発表年 2023年 |

| |
|----------------------------------------------------------------------------------|
| 1. 発表者名 池田 慶介、田中 知樹、次田 奈央、岩楯 洋祐、朝倉 啓友、下手 公介、松枝 佑、有沼 良幸、和田 達彦、奥 健志、田中 住明、山岡 邦宏 |
| 2. 発表標題 当院における膠原病疾患合併間質性肺疾患（CTD-ILD）に対するnintedanib治療の実際. |
| 3. 学会等名 第67回日本リウマチ学会総会・学術集会. |
| 4. 発表年 2023年 |

| |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. 発表者名 岩楯 洋祐、奥 健志、池田 慶介、木下 奈々、京田 俊介、阪本 陽介、穴戸 瑛理、朝倉 啓友、田中 知樹、松枝 佑、和田 達彦、有沼 良幸、田中 住明、山岡 邦宏. |
| 2. 発表標題 ANCA関連血管炎の寛解維持におけるリツキシマブ治療の効果. |
| 3. 学会等名 第67回日本リウマチ学会総会・学術集会. |
| 4. 発表年 2023年 |

| |
|------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. 発表者名 次田 奈央、和田 達彦、池田 慶介、岩楯 洋祐、朝倉 啓友、下手 公介、田中 知樹、松枝 佑、有沼 良幸、奥 健志、田中 住明、山岡 邦宏. |
| 2. 発表標題 Non-HIV ニューモシスチス肺炎（PCP）に続発した慢性呼吸窮迫症候群（ARDS）対しトシリズマブ（TCZ）が有効であった関節リウマチ（RA）の一例. |
| 3. 学会等名 第67回日本リウマチ学会総会・学術集会 |
| 4. 発表年 2023年 |

| |
|----------------------------------------------------------------------|
| 1. 発表者名 中村 絵美里、井下 千葉美、西川 美紀、東野 俊洋、田中 知樹、山岡 邦宏. |
| 2. 発表標題 関節リウマチ患者に対する生物学的製剤導入クリニカルパス入院の患者満足度調査結果と感染症による入院の予防効果の検証. |
| 3. 学会等名 第67回日本リウマチ学会総会・学術集会 |
| 4. 発表年 2023年 |

| |
|----------------------------------------------------------|
| 1. 発表者名 尾方 優香、村松 匠、有沼 良幸、奥 健志、山岡 邦宏 |
| 2. 発表標題 JAK阻害第一次無効により他のb/tsDMARDへスイッチを行った関節リウマチ患者尾予後. |
| 3. 学会等名 第67回日本リウマチ学会総会・学術集会. |
| 4. 発表年 2023年 |

| |
|----------------------------------------------------------------|
| 1. 発表者名 田中 宏昌、長谷川 靖浩、有沼 良幸、奥 健志、山岡 邦宏. |
| 2. 発表標題 初発全身性エリテマトーデス患者におけるヒドロキシクロロキン単剤療法の有効性と関連する臨床的因子の検討. |
| 3. 学会等名 第67回日本リウマチ学会総会・学術集会 |
| 4. 発表年 2023年 |

| |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. 発表者名 SARS-CoV-2ウイルス解明が進み、新規情報が更新される中での COVID-19を対象とした多施設共同医師主導試験における調整事務局オペレーションの報告 |
| 2. 発表標題 42.見戸幸子、野中美和、中川智枝、 渡辺 理彦、小寺良夫、熊谷雄治、山岡邦宏. |
| 3. 学会等名 第14回日本臨床試験学会学術集会 |
| 4. 発表年 2023年 |

| |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. 発表者名 村松匠、奥 健志、松枝 佑、近藤 惇一、長谷川 靖浩、山岡 邦宏. |
| 2. 発表標題 expression in peripheral blood monocytes of patients with rheumatoid arthritis. |
| 3. 学会等名 第67回日本リウマチ学会 |
| 4. 発表年 2023年 |

| |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. 発表者名 Yamaoka K |
| 2. 発表標題 Treatment goals, targets and guidelines in lupus nephritis |
| 3. 学会等名 23nd Asia-Pacific League of Associations for Rheumatology Congress (招待講演) (国際学会) |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. 発表者名 Yamaoka K |
| 2. 発表標題 Considering the efficacy of tofacitinib through recent information on safety. |
| 3. 学会等名 23nd Asia-Pacific League of Associations for Rheumatology Congress (招待講演) (国際学会) |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|-----------------------------------|
| 1. 発表者名 山岡 邦宏 |
| 2. 発表標題 関節リウマチの新規治療 |
| 3. 学会等名 第36回 日本臨床リウマチ学会 (招待講演) |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. 発表者名 Yamaoka K., Burmester GR., Winthrop K., Nash P., Goupille P., Azevedo VF., Salvarani C., Mccaskill RM., Liu J, Pierre-Louis BJ., Anderson JK., Ruderman EM. |
| 2. 発表標題 乾癬性関節炎患者におけるウパダシニブの安全性：全体集団及び日本人集団における臨床試験併合解析の結果 (Safety Profile of Upadacitinib in Psoriatic Arthritis (PsA): Findings in the Global Population and Japanese Subgroup From a Pooled Analysis of 2 Phase 3 Clinical Trials.) |
| 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 山岡 邦宏. |
| 2. 発表標題 JAKと生物製剤による関節破壊治療の最前線 Front-line treatments forthe joint destructive disease; JAK inhibitors andbiologics |
| 3. 学会等名 第42回炎症・再生医学会（招待講演） |
| 4. 発表年 2021年 |

〔図書〕 計5件

| | |
|--------------------------------|-----------------|
| 1. 著者名 山岡 邦宏 | 4. 発行年 2021年 |
| 2. 出版社 南江堂 | 5. 総ページ数 2 |
| 3. 書名 関節リウマチ治療 実践バイブル 改訂第2版 | |

| | |
|-----------------|-----------------|
| 1. 著者名 山岡 邦宏 | 4. 発行年 2021年 |
| 2. 出版社 朝倉書店 | 5. 総ページ数 6 |
| 3. 書名 内科学 | |

| | |
|------------------------|-----------------|
| 1. 著者名 山岡 邦宏 | 4. 発行年 2021年 |
| 2. 出版社 医学書院 | 5. 総ページ数 4 |
| 3. 書名 今日の治療指針2022年版 | |

| | |
|------------------------|-----------------|
| 1. 著者名 山岡 邦宏 | 4. 発行年 2021年 |
| 2. 出版社 月刊薬事 じほう | 5. 総ページ数 6 |
| 3. 書名 関節リウマチ薬はこう使う！ | |

| | |
|--------------------------------|-----------------|
| 1. 著者名 有沼 良幸, 山岡 邦宏 | 4. 発行年 2021年 |
| 2. 出版社 南江堂 | 5. 総ページ数 2 |
| 3. 書名 関節リウマチ治療 実践バイブル 改訂第2版 | |

〔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 | 松枝 佑 (Matsueda Yu) (00623208) | 北里大学・医学部・助教 (32607) | |
| 研究分担者 | 有沼 良幸 (Arinuma Yoshiyuki) (30527437) | 北里大学・医学部・講師 (32607) | |

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 |
|---------|---------|