

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 6 日現在

機関番号：14301

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25293222

研究課題名(和文)急性型間質性肺炎合併筋炎における自己抗体の病因的意義解明と治療法確立に関する研究

研究課題名(英文) Study for pathological significance of autoantibodies and establishment of therapy in myositis-associated intractable acute interstitial pneumonia

研究代表者

三森 経世 (MIMORI, Tsuneyo)

京都大学・医学(系)研究科(研究院)・教授

研究者番号：10157589

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 14,200,000円

研究成果の概要(和文)：抗MDA5抗体は難治性急性間質性肺炎を合併する無筋症性皮膚筋炎患者に特異的に検出される。抗MDA5の直接病原性を検討するために、間質性肺炎自然発症SKGマウスに抗MDA5抗体陽性患者IgGを投与したが、有意の肺変化は認められなかった。抗MDA5抗体と同時に出現する新たな自己抗体を見出し、その対応抗原はDNA修復やスプライシングに関与しRNAウイルス感染などの自然免疫にも関与する核内分子と同定した。同抗体陽性患者に病初期から強力な免疫抑制薬併用療法(ステロイド大量+タクロリムス+シクロホスファミドパルス療法)を導入する前向き臨床試験を行い、従来治療に比して生命予後が改善する可能性が得られた。

研究成果の概要(英文)：Anti-MDA5 autoantibody is specifically detected in patients with clinically amyopathic dermatomyositis accompanied with lethal acute interstitial pneumonia. In order to demonstrate the direct pathogenic role of anti-MDA5, we tried to administrate patient's IgG to SKG mice, but no significant change was found compared with normal IgG. We found a new autoantibody that is associated with anti-MDA5-positive patients, and the target autoantigen was identified as a nuclear molecule involved in DNA repair, mRNA splicing and natural immunity against RNA viral infection. The intensive immunosuppressive therapy (high-dose glucocorticoids, tacrolimus and intravenous cyclophosphamide pulse) appeared to improve a life prognosis of anti-MDA5-positive patients when compared with the historical control of conventional step-up therapy.

研究分野：医歯薬学

キーワード：MDA5 IFI1 自己抗体 皮膚筋炎 無筋症性皮膚筋炎 間質性肺炎 膠原病難治性病態 免疫抑制療法

## 1. 研究開始当初の背景

多発性筋炎・皮膚筋炎 (PM/DM) は、骨格筋の炎症とともに、皮膚、肺、心臓、関節などの全身臓器障害を併発する全身性自己免疫疾患である。PM/DM 患者血清中には疾患特異的な種々の自己抗体が検出され、筋炎の病型分類にきわめて有用である。臨床的無筋症性皮膚筋炎 (clinically amyopathic dermatomyositis: CADM) は、DM に特徴的な皮疹を認めるにもかかわらず筋症状や筋原性酵素上昇を認めない PM/DM の亜型であるが、わが国では致死的な急速進行性間質性肺炎を合併しやすく生命予後が悪いことが報告されてきた。近年 CADM 患者血清に 140kDa 蛋白質を免疫沈降する新たな特異的自己抗体が発見され、抗 CADM-140 抗体として報告された (Sato S: Arthritis Rheum 2005)。

我々はこの抗 CADM-140 抗体が認識する対応抗原が、ある種の RNA ウイルス感染を感知しインターフェロン産生をつかさどる IFIH1 (Interferon-induced helicase C domain-containing protein 1) または MDA5 (melanoma differentiation-associated gene 5) として知られる細胞内分子であることをつきとめた (Nakashima R: Rheumatology 2010)。しかし、これまでのところ、抗 MDA5 抗体がどのような機序で産生されるのか、抗 MDA5 抗体および MDA5 自身が病態発症に関与するのかについては知られておらず、また抗体陽性患者の生命予後を改善できる治療法についても早急に確立する必要性が高い。

一般に自己抗体は既に病気が発症してから測定されるため、患者の発症前のいつごろから自己抗体が産生され、その産生に関わるイベントが何なのかは全く分かっていない。我々は抗 MDA5 抗体陽性 CADM 患者の一部に、140kDa 蛋白質 (MDA5) と同時に未知の 110kDa 蛋白質を免疫沈降する抗体があることに気づき、しかも病初期には陰性でも経過中に出現することが多いことに着目した。

また我々は既に予備的に抗 MDA5 抗体が陽性と判明した間質性肺炎を有する DM および CDAM 患者に対し、早期からステロイド経口大量療法、シクロスポリン経口投与、シクロホスファミド大量静注療法の 3 剤併用療法を導入することによって、従来のステップアップ療法 (ステロイド大量単独療法で開始し病態悪化時に免疫抑制薬を追加する方法) に比較して、生命予後が有意に改善することを経験している。死亡例は全例が治療開始から 6 ヶ月以内の短期間に死亡に至っており、6 ヶ月を超えての死亡例は認められないことから、6 ヶ月を持ちこたえることができれば治療は成功したと考えることができる。

## 2. 研究の目的

本研究は、急性型間質性肺炎を合併する DM および CADM で見出される抗 MDA5 抗体およびその対応抗原である MDA5 (IFIH1) について病因的意義と病態形成における役

割を追究し、同疾患の生命予後改善を図るために、1) マウスモデルを用いた抗 MDA5 抗体の病原性の検討、2) 抗 MDA5 抗体と関連する新たな自己抗体の解析、および 3) 抗 MDA5 抗体陽性患者の生命予後を改善する治療法確立のための臨床研究、を行うことを目的とした。

## 3. 研究の方法

1) **抗 MDA5 抗体の病原性の検討:** SKG マウスは  $\beta$ -グルカン投与によって関節リウマチに似た関節炎を自然発症するが、同時に高率に重症の間質性肺病変を発症することでも知られる (Shiomi A: J Immunol 2014)。SKG マウスおよび Balb/c マウス (SKG の wild type) に抗 MDA5 抗体陽性患者精製 IgG を週 1 回 1mg 腹腔内投与し、12 週間まで観察した。コントロールとして健常ヒト IgG および PBS を投与した。4、8、12 週目で屠殺し肺の組織標本を作成、病変に及ぼす影響を観察した。

2) **抗 MDA5 抗体と関連し経過中にする新規自己抗体の研究:** 140kDa-MDA5 蛋白質と同時に未知の 110kDa 蛋白質を免疫沈降する患者血清より IgG を精製し、CNBr 活性化セファロース 4B に結合させてアフィニティカラムを作成した。ここに HeLa 細胞超音波破碎抽出物を通して反応させ、結合した成分を 3.0M-MgCl<sub>2</sub> 溶液で溶出した。この溶出物を透析後、SDS-ポリアクリルアミド電気泳動で泳動し、患者血清が反応する抗原蛋白質をゲルから切り出して、トリプシンで分解した。この産物を MALDI-TOF/MS を用いたペプチドマスマフィンガープリンティング法で分析し、NCBI データベースに登録された蛋白質の理論的ペプチド質量分析の結果と比較して蛋白質の種類を同定した。

3) **抗 MDA5 抗体陽性患者の生命予後を改善する治療法確立 (多施設臨床研究):** 抗 MDA5 抗体陽性の DM や CADM 患者は、通常のステロイド大量療法や免疫抑制薬に抵抗する進行性の間質性肺炎を高頻度に併発し数週間の経過で死亡に至るきわめて生命予後が不良である。そのため抗 MDA5 抗体の病原性を追求する基礎的研究に加えて、生命予後改善を図る有効な治療手段を確立することが急務と考え、前向き臨床研究を平行して行うことを計画した。DM または CADM と診断されILDを認め抗 MDA5 抗体陽性と判断された患者を、プレドニゾロン大量 (1mg/kg 経口、4 週間後より漸減) タクロリムス (3mg/kg 経口、トラフレベル 5-15ng/ml で維持) シクロホスファミド大量間歇静注療法 (IVCY: 500-1000mg/m<sup>2</sup>、2 週間ごとに 6 回点滴静注) を同時に開始する。日和見感染症 (ニューモシスティス肺炎、サイトメガロウイルス感染、アスペルギルス感染) の頻度が高いため、定期的にこれらの感染の有無をモニタリングし、必要に応じてこれらの予防と治療を行う。6 ヶ月後の生存率を主要エンドポイントとして、ヒストリカル

コントロール（3剤併用を行っていないこれまでのすべての症例の6ヶ月生存率）と比較検討する。また、定期的採血により抗MDA5抗体価を測定した。この臨床研究は医の倫理委員会の承認と、患者への文書によるインフォームドコンセントの元に施行した。

#### 4. 研究成果

1) **モデルマウスにおける抗MDA5抗体の病原性の検討:** SKGマウスはβ-グルカン投与によって4週目から肺胞隔壁の炎症細胞浸潤と線維化を認め、間質性肺炎像を呈した。しかし、抗MDA5陽性IgGと健常ヒトIgG、PBS投与の間に有意な組織学的所見の差は認められなかった(図1)。これは8週目および12週目においても同様であった。

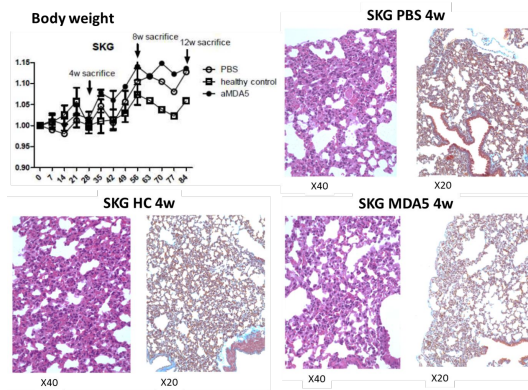


図1. 患者抗MDA5抗体によるSKGマウスの肺病変

2) **抗MDA5抗体と関連し経過中にする新規自己抗体の解析:** 51例の抗MDA抗体陽性DM/CADM患者中、25例の血清が共通する110kD蛋白を同時に沈降した。興味深いことに12例は診断時に抗110kDa蛋白が陽性であったが、13例では初診時には陰性で、経過中(治療開始後)に初めて陽性となった(図2)。

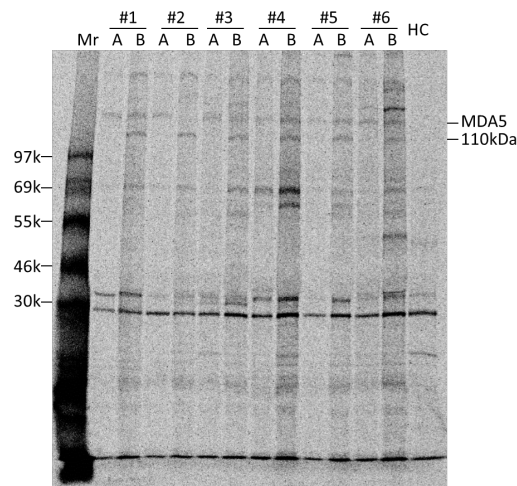


図2. 抗MDA5抗体と関連する新規抗110kDa蛋白抗体の検出(A: 診断時, B: 経過中)

この新規抗体IgG免疫吸着カラムを用いて対応抗原を部分精製後、SDS電気泳動で

110kDa蛋白を切り出し、トリプシン処理後にペプチドマスフィンガープリンティング法で解析したところ、対応抗原はDNA修復やスプライシングに関与しRNAウイルス感染などの自然免疫にも関与することが報告されている核内分子と同定された。

#### 3) 抗MDA5抗体陽性患者の生命予後を改善する治療法確立(多施設臨床研究):

関連病院を含む多施設においてDMまたはCADMと診断され抗MDA5抗体陽性の患者をインフォームドコンセントの元に、プレドニゾロン大量、タクロリムス、シクロホスファミド大量間歇静注療法を同時に開始する研究プロトコルを策定した。研究代表者施設および研究参加施設の倫理委員会の承認を得て患者登録を開始し、2016年3月末までに12例を登録し、ヒストリカルコントロール15例と比較した。10例で主要評価項目を達成したが、1例は間質性肺炎が増悪して7カ月後に死亡し、1例は重篤有害事象(血栓性血小板減少性紫斑病、腎不全)のために3か月目でタクロリムスを中止して脱落、8カ月後に重篤感染症のために死亡した。6カ月生存率は100%、12か月生存率は87.5%であり、ヒストリカルコントロールの6カ月生存率・12か月生存率33.0%に比して有意に生存例が改善した(図3)。経時的に抗MDA5抗体価の低下が認められた(図4)。

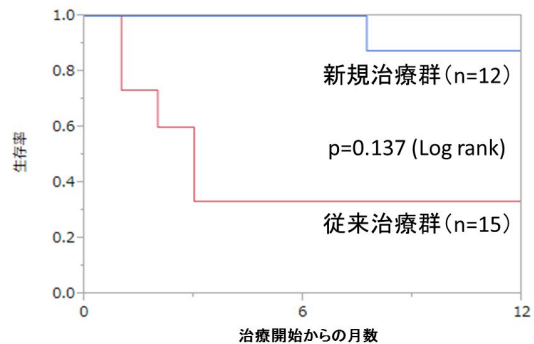


図3. ヒストリカルコントロールと比較した新規治療群の生命予後

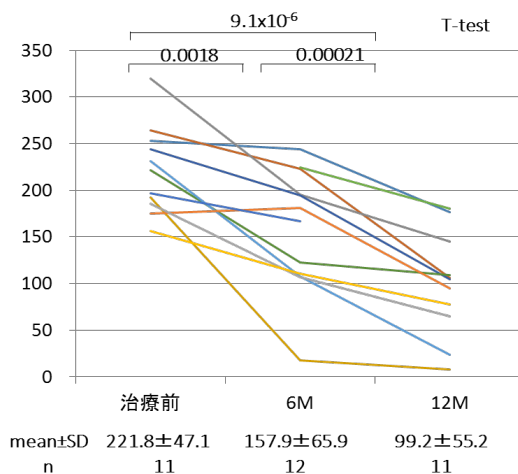


図4. 治療後の抗MDA5抗体価の推移

## 考 察

致死的な急速進行性間質性肺炎を合併する CADM で報告された抗 MDA5 抗体の対応抗原である IFIH1/MDA5 分子は、ピコルナウイルスなどの二本鎖ウイルス RNA を感知して I 型インターフェロン産生をつかさどる RIG-I 様レセプターファミリー分子の一種であり、自然免疫で重要な役割を果たし、肺マクロファージの活性化にも関与することが報告されている。PM/DM の病因として、以前よりウイルス感染が想定されており、特に小児 PM/DM においてはピコルナウイルスであるコクサッキー B ウイルスの抗体価が有意に高値を示すことが報告されていた。ピコルナウイルスの細胞内センサーである IFIH1/MDA5 に対する自己抗体が CADM 患者で見いだされたことは、この疾患・病態の発症に何らかのウイルス感染が関与している可能性を強く示唆しており、生命予後の極めて不良な CADM の急性間質性肺炎の発症メカニズム解明に重要な手掛かりを与えてくれる可能性がある。

今回の研究では、精製 IgG をマウスに投与して患者抗 MDA5 抗体の直接病原性を検討した。関節炎とともに重度の間質性肺炎を自然発症する SKG マウスは膠原病肺のモデルと考えられ、この実験に適すと考えた。しかし、患者 IgG 投与マウスの肺組織には間質性肺炎像は認められたものの、コントロール（健常ヒト IgG または PBS 投与）と比較して有意の変化は認められなかった。CADM の間質性肺炎増悪時に血清フェリチンが異常高値を示すことが知られており、本疾患を肺マクロファージ活性化症候群と位置づけることができるかもしれないと考えている。抗 MDA5 抗体陽性 DM の病態の背景にはマクロファージ活性化症候群に共通する因子が存在する可能性が強く示唆されるため、さらに炎症性サイトカイン刺激を与えるなどで MDA5 の発現を高めることの工夫が必要と考えられた。

一般に自己抗体は既に病気が発症してから測定されるため、患者の発症前のいつごろから自己抗体が産生され、その産生に関わるイベントが何なのかは全く分かっていない。我々は今回の研究の過程で抗 MDA5 抗体陽性患者の一部に、140kDa 蛋白 (MDA5) と同時に未知の 110kDa 蛋白を免疫沈降する抗体があることに気づき、しかも病初期には陰性でも経過中に出現することが多いことに着目した。この対応抗原は DNA 修復やスプライシングに関与し RNA ウイルス感染などの自然免疫にも関与することが報告されている分子と同定された（論文作成中）。この蛋白は MDA5 と直接複合体を形成することは知られていないが、MDA5 とも関連する共通の分子と相互作用することから、自己抗体産生機序を考察するうえで極めて興味深いと考えられる。

抗 MDA5 抗体陽性例の死亡例は生存例と

比較すると間質性肺炎がより急性発症であること、高齢であること、呼吸不全をきたした場合には肺障害が不可逆的になり治療に反応しなくなるなどから、早期に強力な免疫抑制療法を行うことが本疾患の予後を改善するために重要であることが示唆されていたが、前向き臨床試験はこれまでなかった。我々が今回導入した強力免疫抑制療法（ステロイド大量 + タクロリムス + IVCY）は、これまでのところ 12 例中 10 例（87.5%）が 1 年を超えて生存しており、従来ステップアップ治療での 6 カ月生存率が 33% であったことに比べると治療成績が向上している可能性が示された。しかし、症例がまだ少ないため 30 例を目標に今後も登録を継続し、解析を行う予定である。この成果をもとに同疾患の生命予後を改善する治療戦略を構築する。

## 5. 主な発表論文等

（研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線）

### 【雑誌論文】（計 20 件）

- 1) Nakashima R, Hosono Y, Mimori T: Clinical significance and new detection system of autoantibodies in myositis with interstitial lung disease. *Lupus* 25(8):925–933, 2016. (査読有. doi: 10.1177/0961203316651748)
- 2) Ayumi Hida, Takenari Yamashita, Yuji Hosono, Manami Inoue, Kenichi Kaida, Masato Kadoya, Yusuke Miwa, Nobuyuki Yajima, Reika Maezawa, Satoko Arai, Kazuhiro Kurasawa, Kazuhiro Ito, Hiroyuki Shimada, Tomoko Iwanami, Masahiro Sonoo, Yuki Hatanaka, Shigeo Murayama, Ayumi Uchibori, Atsuro Chiba, Hitoshi Aizawa, Takayuki Momoo, Yoshiharu Nakae, Yasuhisa Sakurai, Yasushi Shio, Hideji Hashida, Toshihiro Yoshizawa, Yoshio Sakiyama, Aya Oda, Kiyoharu Inoue, Sousuke Takeuchi, Nobue K Iwata, Hidetoshi Date, Naoki Masuda, Takashi Mikata, Yasufumi Motoyoshi, Yoshikazu Uesaka, Meiko Maeda, Ran Nakashima, Shoji Tsuji, Shin Kwak, Tsuneyo Mimori, Shimizu J: Anti-TIF-1 $\gamma$  antibody and cancer-associated myositis: a clinicohistopathological study. *Neurology* 2016 (in press) (査読有)
- 3) Sato S, Murakami A, Kuwajima A, Takehara K, Mimori T, Kawakami A, Mishima M, Suda T, Seishima M, Fujimoto M, Kuwana M: Clinical Utility of an Enzyme-Linked Immunosorbent Assay for Detecting Anti-Melanoma Differentiation-Associated Gene 5 Autoantibodies. *PLoS One*. 11(4):e0154285, 2016. (査読有. doi: 10.1371/journal.pone.0154285.)
- 4) Abe T, Tsunoda S, Nishioka A, Azuma K, Tsuboi K, Ogita C, Yokoyama Y, Furukawa T, Maruoka M, Tamura M, Yoshikawa T, Saito A, Sekiguchi M, Azuma N, Kitano M, Matsui K, Hosono Y, Nakashima R, Ohmura K, Mimori T,

- Sano H: Reliability and clinical utility of Enzyme-linked immunosorbent assay for detection of anti-aminoacyl-tRNA synthetase antibody. *Jpn J Clin Immunol.* 39(2):140-4, 2016. ( 査読有 . doi: 10.2177/jsci.39.140. )
- 5) Muro Y, Hosono Y, Sugiura K, Ogawa Y, Mimori T, Akiyama M.: Anti-PM/Scl antibodies are found in Japanese patients with various systemic autoimmune conditions besides myositis and scleroderma. *Arthritis Res Ther.* 17(1):57, 2015. ( 査読有 . doi: 10.1186/s13075-015-0573-x. )
- 6) Hozumi H, Enomoto N, Kono M, Fujisawa T, Inui N, Nakamura Y, Sumikawa H, Johkoh T, Nakashima R, Imura Y, Mimori T, Suda T: Prognostic Significance of Anti-Aminoacyl-tRNA Synthetase Antibodies in Polymyositis/Dermatomyositis-Associated Interstitial Lung Disease: A Retrospective Case Control Study. *PLoS One.* 10(3):e0120313, 2015. ( 査読有 . doi: 10.1371/journal.pone.0120313. )
- 7) Muro Y, Sugiura K, Mimori T, Akiyama M: DNA mismatch repair enzymes: Genetic defects and autoimmunity. *Clin Chim Acta.* 442:102-109, 2015. ( 査読有 . doi: 10.1016/j.cca.2015.01.014. )
- 8) Yang L, Fujimoto M, Murota H, Serada S, Fujimoto M, Honda H, Yamada K, Suzuki K, Nishikawa A, Hosono Y, Yoneda Y, Takehara K, Imura Y, Mimori T, Takeuchi T, Katayama I, Naka T: Proteomic identification of heterogeneous nuclear ribonucleoprotein K as a novel cold-associated autoantigen in patients with secondary Raynaud's phenomenon. *Rheumatology (Oxford)* 54(2):349-58, 2015. ( 査読有 . doi: 10.1093/rheumatology/keu325. )
- 9) Muro Y, Nakashima R, Hosono Y, Sugiura K, Mimori T, Akiyama M: Autoantibodies to DNA mismatch repair enzymes in polymyositis/dermatomyositis and other autoimmune diseases: A possible marker of favorable prognosis. *Arthritis Rheumatol.* 66(12): 3457-62, 2014. ( 査読有 . DOI: 10.1002/art.38866 )
- 10) Kato M, Oiso N, Nozaki Y, Inoue A, Hosono Y, Funauchi M, Mimori T, Matsumura I, Kawada A: Antitumor necrosis factor alpha inhibitor-induced dermatomyositis and interstitial lung disease with anti-PL12 autoantibody: Signs of antisynthetase syndrome. *J Dermatol.* 41(11):1034-6, 2014. ( 査読有 . doi: 10.1111/1346-8138.12626. )
- 11) Ishikawa Y, Usui T, Shiomi A, Shimizu M, Murakami K, Mimori T: Functional engraftment of human peripheral T and B cells and sustained production of autoantibodies in NOD/LtSzscid/IL-2R $\gamma$ <sup>-/-</sup> mice. *Eur J Immunol.* 44(11):3453-63, 2014. ( 査読有 . doi: 10.1002/eji.201444729. )
- 12) Ito Y, Hashimoto M, Hirota K, Ohkura N, Morikawa H, Nishikawa H, Tanaka A, Furu M, Ito H, Fujii T, Nomura T, Yamazaki S, Morita A, Vignali DA, Kappler JW, Matsuda S, Mimori T, Sakaguchi N, Sakaguchi S: Detection of T cell responses to a ubiquitous cellular protein in autoimmune disease. *Science* 346(6207):363-8, 2014. ( 査読有 . doi: 10.1126/science.1259077. )
- 13) Ozaki T, Yamashita H, Hosono Y, Nakashima R, Mimori T, Takahashi Y, Kaneko H, Kano T, Mimori A: Two patients in the same family with anti-ARS antibody-associated myositis" to Rheumatology. *Mod Rheumatol.* 24(4):699-700, 2014. ( 査読有 . doi: 10.3109/14397595.2013.844299 )
- 14) Iijima Y, Furusawa H, Tateishi T, Tsuchiya K, Fujie T, Tamaoka M, Sakashita H, Miyazaki Y, Sumi Y, Hosono Y, Nakashima R, Mimori T, Inase N: Amyopathic dermatomyositis complicated with eosinophilic pneumonia. *Intern Med.* 53(14): 1539-44, 2014. ( 査読有 . DOI: 10.2169/internalmedicine.53.0738 )
- 15) Shiomi A, Usui T, Ishikawa Y, Shimizu M, Murakami K, Mimori T: GM-CSF but not IL-17 is critical for the development of severe interstitial lung disease in SKG mice. *J Immunol.* 193(2):849-59, 2014. ( 査読有 . doi: 10.4049/jimmunol.1303255. )
- 16) Nakashima R, Imura Y, Hosono Y, Seto M, Murakami A, Watanabe K, Handa T, Mishima M, Hirakata M, Takeuchi T, Fujio K, Yamamoto K, Kohsaka H, Takasaki Y, Enomoto N, Suda T, Chida K, Hisata S, Nukiwa T, Mimori T: The multicenter study of a new assay for simultaneous detection of multiple anti-aminoacyl-tRNA synthetases in myositis and interstitial pneumonia. *PLoS ONE* 9(1):e85062, 2014. ( 査読有 . doi: 10.1371/journal.pone.0085062. )
- 17) Ishigaki K, Maruyama J, Hagino N, Murota A, Takizawa Y, Nakashima R, Mimori T, Setoguchi K: Skin ulcer is a predictive and prognostic factor of acute or subacute interstitial lung disease in dermatomyositis. *Rheumatol Int.* 33(9):2381-9, 2013. ( 査読有 . doi: 10.1007/s00296-013-2735-y. )
- 18) Tanizawa K, Handa T, Nakashima R, Kubo T, Hosono Y, Aihara K, Ikezoe K, Watanabe K, Taguchi Y, Hatta K, Oga T, Chin K, Nagai S, Mimori T, Mishima M: The prognostic value of HRCT in myositis-associated interstitial lung disease. *Respir Med.* 107(5):745-52, 2013. ( 査読有 . doi: 10.1016/j.rmed.2013.01.014. )
- 19) Shoji T, Bando T, Fujinaga T, Chen F, Sasano H, Yukawa N, Mimori T, Date H: Living-donor lobar lung transplantation for rapidly progressive interstitial pneumonia associated with clinically amyopathic dermatomyositis: report of a case. *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* 61(1):32-4, 2013. ( 査読有 . doi: 10.1007/s11748-012-0106-3. )

20) Muro Y, Sugiura K, Nakashima R, Mimori T, Akiyama M: Low Prevalence of Anti-DFS70/LEDGF Antibodies in Patients with Dermatomyositis and Other Systemic Autoimmune Rheumatic Diseases. *J Rheumatol.* 40(1):92-3, 2013. (査読有. doi: 10.3899/jrheum.121168.)

### 【学会発表】(計 11 件)

1) Mimori T: Clinical Significance and New Detection System of Autoantibodies in Myositis with Interstitial Lung Disease. 12th Dresden Symposium on Autoantibodies, Dresden, Germany, September 22-16, 2015

2) Hosono Y, Nakashima R, Mimori T: Risk factors for life prognosis of interstitial lung disease in dermatomyositis patients with anti-melanoma differentiation-associated gene 5 antibody. 12th Dresden Symposium on Autoantibodies, Dresden, Germany, September 22-16, 2015

3) Hosono Y, Nakashima R, Murakami K, Imura Y, Yukawa N, Yoshifuji H, Ohmura K, Mimori T: The Clinical Features of Recurrent Interstitial Lung Disease in Dermatomyositis Patients with Anti-Melanoma Differentiation-Associated Gene 5 Antibody. American College of Rheumatology 2015, San Francisco, November 6-11, 2015.

4) 西岡亜紀, 三森経世ほか: 多発性筋炎・皮膚筋炎患者の筋炎特異的自己抗体、筋炎関連抗体と臨床的特徴の検討。第 59 回日本リウマチ学会、東京、2015 年 4 月 23 日-25 日

5) 細野祐司, 三森経世ほか: 抗 ARS 抗体陽性間質性肺炎に対する免疫抑制薬の早期併用の有用性。第 59 回日本リウマチ学会、東京、2015 年 4 月 23 日-25 日

6) 塩見葵, 臼井崇, 三森経世: シンポジウム: 自己免疫疾患の新規標的分子と治療戦略。GM-CSF と自己免疫疾患: 関節炎合併間質性肺炎モデルを中心に。第 36 回日本炎症・再生医学会、東京、2015 年 7 月 21 日-22 日

7) Hosono Y, Nakashima R, Mimori T, et al: The early use of cyclosporine is beneficial for long-term prognosis in patients of polymyositis/dermatomyositis-associated interstitial lung disease with anti-synthetase antibodies. American College of Rheumatology, Boston, USA, Nov. 17, 2014.

8) Hosono Y, Nakashima R, Mimori T, et al: Change of anti-MDA5 antibody titer is the useful marker for predicting of resistance to therapy in dermatomyositis with interstitial pneumonia. 12<sup>th</sup> International Workshop on Autoimmunity and Autoantibodies, San Paulo, Brazil, Aug.28-30, 2014.

9) 細野祐司, 中嶋蘭, 三森経世: 筋炎における難治性間質性肺炎の治療(シンポジウム「膠原病の新規治療」)。第 58 回日本リウマチ学会、東京、2014 年 4 月 25 日。

10) 三森経世: 膠原病診療における自己抗体の臨床活用法。第 2 回日本肺高血圧学会・第 3 回日本肺循環学会、東京、2014 年 10 月 5 日

11) Hosono Y, Nakashima R, Imura Y, Yukawa N, Yoshifuji H, Hashimoto M, Ohmura K, Fujii T, Mimori T: The onset of myositis with myositis-specific autoantibodies (MSAs) are associated with the seasons. EULAR 2013, Madrid, Spain, June 12-15, 2013

### 【図書】(計 2 件)

三森経世ほか編集: リウマチ・膠原病ハイグレード第 1 巻「分子標的/Bio 時代のリウマチ・膠原病治療ストラテジー」。文光堂、2015.

三森経世ほか編集: リウマチ・膠原病ハイグレード第 2 巻「リウマチ・膠原病の合併症や諸問題を解く」。文光堂、2015.

### 【産業財産権】

○出願状況(計 0 件)

○取得状況(計 0 件)

### 【その他】

ホームページ等 なし

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

三森 経世 (MIMORI, Tsuneyo)

京都大学・大学院医学研究科・教授

研究者番号: 10157589

### (2) 研究分担者

なし

### (3) 連携研究者

藤井 隆夫 (FUJII, Takao)

和歌山大学・医学部・教授

研究者番号: 70255462

大村 浩一郎 (OMURA, Koichiro)

京都大学・大学院医学研究科・准教授

研究者番号: 40432372

吉藤 元 (YOSHIFUJI, Hajime)

京都大学・大学院医学研究科・助教

研究者番号: 20422975

湯川 尚一郎 (YUKAWA, Naoichiro)

和歌山大学・医学部・講師

研究者番号: 90422972

井村 嘉孝 (IMURA, Yoshitaka)

京都大学・大学院医学研究科・助教

研究者番号: 60456895

中嶋 蘭 (NAKASHIMA, Ran)

京都大学・大学院医学研究科・助教

研究者番号: 10599525

寺尾 知可史 (TERAO, Chikashi)

京都大学・大学院医学研究科・助教

研究者番号: 60610459