

平成 28 年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名： (日本語) 難治性疾患実用化研究事業
(英語) Practical Research Project for Rare / Intractable Diseases

研究開発課題名： (日本語) 新規 BAFF 受容体阻害剤を用いたシェーグレン症候群の革新的治療薬の開発
(英語) Development of innovative drugs for Sjögren's syndrome which target a BAFF receptor.

研究開発担当者 (日本語) 慶應義塾大学 医学部 教授 竹内 勤
所属 役職 氏名： (英語) Keio University School of Medicine Professor Tsutomu Takeuchi

実施期間： 平成 26 年 6 月 1 日 ～ 平成 29 年 3 月 31 日

分担研究 (日本語) ・抗 BAFF 受容体抗体作製に向けた薬効評価系確立
・抗 BAFF 受容体抗体の評価 (スクリーニング)

開発課題名： (英語) ・Establishment of a drug efficacy testing system for anti-BAFF-R antibodies development
・Evaluation of the anti-BAFF-R antibodies (Screening)

研究開発分担者 (日本語) 国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所
免疫シグナルプロジェクト招へいプロジェクトリーダー 仲 哲治

所属 役職 氏名： (英語) Tetsuji Naka, Invited Project Leader
Laboratory of Immune Signal
National Institutes of Biomedical Innovation, Health and Nutrition

分担研究 (日本語) ・抗 BAFF 受容体抗体作製
・抗 BAFF 受容体抗体の評価 (評価系確立)

開発課題名： (英語) ・Production of anti-BAFF-R antibodies
・Evaluation of the anti-BAFF-R antibodies (Development of an assay system)

研究開発分担者 (日本語) 国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所
バイオ創薬プロジェクト客員研究員 角田 慎一
所属 役職 氏名: (英語) Shin-ichi Tsunoda, Visiting Research Scientist
Laboratory of Biopharmaceutical Research
National Institutes of Biomedical Innovation, Health and Nutrition

分担研究 (日本語) ・BAFF 受容体阻害剤候補化合物の非臨床試験の実施
・BAFF 受容体阻害剤候補化合物の構造類似化合物の薬効評価
・医薬品リポジショニングによる候補医薬品の探索開発
課題名: (英語) ・conduct of non-clinical studies for candidate compounds of BAFF
receptor inhibitor
・The efficacy evaluation of structural analogues of the candidate
compounds of BAFF receptor inhibitor
・The exploration of compounds with the inhibitory activity of BAFF
receptor among approval drugs

研究開発分担者 (日本語) 慶應義塾大学 医学部 専任講師 鈴木勝也
所属 役職 氏名: (英語) Keio University School of Medicine, Senior Lecturer

分担研究 (日本語) ・BAFF 受容体阻害剤候補化合物の非臨床試験の実施
・BAFF 受容体阻害剤候補化合物の構造類似化合物の薬効評価
・医薬品リポジショニングによる候補医薬品の探索とモデル動物を用いた
薬効評価
課題名: (英語) ・conduct of non-clinical studies for candidate compounds of BAFF
receptor inhibitor
・The efficacy evaluation of structural analogues of the candidate
compounds of BAFF receptor inhibitor
・The search compounds with the inhibitory activity against BAFF
receptor among approval drugs and the efficacy evaluation of the
compounds by animal models.

研究開発分担者 (日本語) 慶應義塾大学病院 臨床研究推進センター 研究員
所属 役職 氏名: (英語) Clinical and Translational Research Center, Keio University Hospital
Researcher

II. 成果の概要（総括研究報告）

和文

本研究は、国の指定難病であるシェーグレン症候群に対し、慶應義塾大学医学部、慶應義塾大学病院、独立行政法人医薬基盤・健康・栄養研究所および田辺三菱製薬が連携して、BAFF 受容体を新規標的分子とした革新的治療薬を開発することを目的とする。具体的には、既に有している複数の BAFF 受容体阻害剤および田辺三菱製薬より提供を受ける構造類似化合物を用いて、研究協力者の田辺三菱製薬と共同で最適化とシェーグレン症候群および炎症性自己免疫疾患の動物モデルを用いて薬物動態試験、薬効薬理試験、安全性試験など非臨床試験を実施する。独立行政法人医薬基盤・健康・栄養研究所では新技術を用いて抗 BAFF 受容体モノクローナル抗体の作製を実施し、抗体医薬としての開発を試みる。本研究では、平成 27 年度までに研究グループが既に有している低分子経口製剤 BIK-12 および BIK-13 について、複数の *in vitro* での薬効評価系での評価と病態モデルマウスを用いた薬効試験を施行した。具体的には患者末梢血細胞（単球、B 細胞）を単離し、BAFF が誘因となり起こる細胞機能に対する化合物の阻害効果を評価した。その結果、当該化合物は本疾患の病因の一つである活性化された B 細胞からの抗体産生促進作用を単球と BAFF を介した評価系と B 細胞に対する BAFF の直接的な作用による評価系において強く阻害することが明らかとなった。さらに当該化合物を自己免疫疾患の病態モデルマウスに投与し、薬効を評価したところ、自己抗体の産生抑制効果を有するという知見を得ることができた。さらに平成 28 年度では当該化合物の構造類似化合物を研究協力者である田辺三菱製薬より供与を受け、評価を実施したところ、BIK-12、BIK-13 と比較してより強い BAFF 受容体阻害作用を有する化合物の獲得に成功した。加えて本研究期間全体において既承認薬ライブラリーを用いた医薬品リポジショニングも実施し、合計で 280 種類の医薬品の評価を実施した。その結果、BAFF 受容体を介した BAFF の機能阻害作用を有する複数の候補医薬品を得ることに成功し、これらを用いた病態モデルマウスでの薬効評価を開始した。一方、医薬基盤・健康・栄養研究所では候補治療薬の薬効を確認するための有用な細胞およびモデル動物の探索・評価を推進した。平成 27 年度までに、シェーグレン症候群のモデル動物の候補として、NZB マウスと NZW マウスの交配によって生まれる NZBWF1 マウスの繁殖と特性評価を実施し、平成 28 年度は、NZBWF1 の組織病理学的な検討を行った。その結果、当該マウスでは顎下腺における炎症性細胞の浸潤が観察され、本疾患のモデル動物および治療薬スクリーニング系として有用であると考えられた。さらに抗体医薬の候補および機能解析ツールとしての抗 BAFF 受容体モノクローナル抗体の作製を推進した。その結果平成 27 年度までに抗 huBAFF-R に対する抗体を産生するハイブリドーマ 10 クローンを取得した。平成 28 年度は、ヒト末梢血リンパ球（PBMC）を用いたプロファイリングにより、B 細胞に対する結合特性に優れた 6 クローンの選択に成功した。さらに抗 BAFF 受容体抗体の作用を評価する評価法として培養ヒト PBMC と抗 huBAFF-R 抗体を用いた系の確立に成功した。

これらの成果により本研究では低分子化合物と抗体製剤という 2 方向からのアプローチによりシェーグレン症候群の病因病態に基づいた治療薬候補を得ることができ、有効性の高い新規治療法の確立に寄与したと考えられる。

The purpose of this project is to discover and develop innovative drugs for Sjögren's syndrome (SS) which target a BAFF receptor (BAFF-R). To this end, Keio University Hospital and Keio University School of Medicine, National Institutes of Biomedical Innovation, Health and Nutrition collaborate with Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation.

SS is an autoimmune disease whose major clinical manifestations are dry mouth and dry eyes, which cause QOL deterioration of the patients. However, no disease modifying drugs are currently available. It is conceivable that the pathogenesis of SS is attributed to production of autoantibodies, and that therapy of SS may be achieved by suppressing abnormal production of IgG.

We found that the expression level of a BAFF receptor (BAFF-R) was significantly elevated in SS monocytes and affected IgG production by SS B cells. Therefore, we are convinced that BAFF-R is a possible therapeutic target to treat SS.

In this study, we discovered two efficacious pyrrolopyrimidine derivatives, BIK-12 and BIK-13, that block BAFF binding to BAFF-R by our high-throughput screening system. These compounds inhibited activation of monocytes and B cells induced by BAFF and reduced production of inflammatory cytokines and IgG as a consequence. In addition, we found that the titer of an anti-dsDNA antibody in both autoimmune model mice, such as MRL/lpr and NZBWF1 mice, received BIK13 was lower than control mice after 16 weeks' of treatment. Because a pharmacokinetic study revealed that half-life of each compound was considerably short, we searched for structural analogues with longer half-life among compounds provide by Mitsubishi Tanabe Pharma Corp, and found derivatives as drug candidates for SS. We also search for compounds with a similar activity among approval drugs. As a result, we finally selected two drugs that inhibited activation of monocytes and B cells induced by BAFF.

In order to establish a drug efficacy testing system for evaluation of candidate monoclonal antibodies (mAbs) for Sjögren's syndrome treatment, we proceeded with searching useful disease animal models. We found that NZBWF1 mouse is a good model of Sjögren's syndrome and useful for screening of therapeutic mAbs for such a disease. To contribute to the development of new drugs for Sjögren's syndrome, production of anti-BAFF-R mAbs was proceeded as a candidate mAbs drugs or a research tool for functional analysis the BAFF-R and its signal. As a results, we finally identified 6 promising mAb clones by a flowcytometry-based profiling using human PBMCs. Interestingly, we also found several mAb clones against huBAFF-R that show agonistic activity by this system. These results indicate that this assay system for assessment the function or action of anti-huBAFF-R mAbs are useful to investigate the function of these antibodies.

In conclusion, we obtained several low molecular weight compounds and anti-BAFF receptor antibodies, which are drug candidates to treat SS.

・ 研究分担報告

研究開発代表者： 慶應義塾大学 医学部 竹内 勤

総括研究報告を参照。

・ 国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所

免疫シグナルプロジェクト招へいプロジェクトリーダー 仲 哲治

バイオ創薬プロジェクト客員研究員 角田 慎一

抗 BAFF 受容体抗体作製に向けた薬効評価系確立

シェーグレン症候群に対する候補治療薬の薬効を確認するための薬効スクリーニング系を確立するため、有用な細胞およびモデル動物の探索・評価を推進した。平成 27 年度までに、シェーグレン症候群のモデル動物の候補として、NZB マウスと NZW マウスの交配によって生まれる NZBWF1 マウスの繁殖と特性評価を進めてきた。そこで平成 28 年度は、NZBWF1 の組織病理学的な検討を行った。その結果、顎下腺における炎症性細胞の浸潤が観察され、シェーグレン症候群のモデル動物となりうること、また本疾患の治療薬スクリーニング系として有用であると考えられた。

抗 BAFF 受容体抗体の評価（スクリーニング）

角田らが確立した PBMC を用いたヒト BAFF 受容体 (huBAFF-R) シグナルの *in vitro* 評価系を用い、抗 huBAFF-R 抗体の作用に基づくスクリーニングを試みた。その結果、アゴニスト活性を有すると考えられる抗 huBAFF-R 抗体候補クローンを見出すことができた。一方、抗マウス BAFF 受容体 (muBAFF-R) 抗体の *in vitro* スクリーニング系の構築のため、H27 年度までの検討で使用してきた B 細胞株 RamosBlue に muBAFF-R を発現させたレポーター細胞を作製した。本細胞により、muBAFF-R のシグナルに対する作用を簡便に評価することが可能となった。

抗 BAFF 受容体抗体作製

シェーグレン症候群の画期的治療薬としての BAFF 受容体阻害薬の開発に資するため、抗体医薬の候補として、あるいは機能解析ツールとしての抗 BAFF 受容体モノクローナル抗体の作製を推進した。平成 27 年度までに抗 huBAFF-R に対する抗体を産生するハイブリドーマ 10 クローンを取得した。平成 28 年度は、ヒト末梢血リンパ球 (PBMC) を用いたフローサイトメトリーのプロファイリングによって、B 細胞に対する結合特性に優れたクロンの絞り込みを行った。これにより、6 クロンの抗 huBAFF-R 抗体を有望な候補として選択した。一方、抗 muBAFF-R に対する抗体を作製するため、ファージ抗体ライブラリ法による抗体作製を試みた。独自に構築した scFv 型合成抗体ライブラリの *in vitro* スクリーニングにより、muBAFF-R 特異的に結合する候補クローンを 2 種類取得することができた。

抗 BAFF 受容体抗体の評価（評価系確立）

抗 BAFF 受容体抗体の作用（アゴニスト、アンタゴニスト）を評価するために、ヒト末梢血リンパ球 (PBMC) に抗体を作用させることによる評価法の可能性を検討した。培養ヒト PBMC に抗 huBAFF-R 抗体を添加して顕微鏡観察を行ったところ、B 細胞の顕著なブラスト化が観察される抗体が確認できた。従って、本方法は、huBAFF-R に対する抗体の作用を評価する系として有用であると考えられた。

・ 学校法人 慶應義塾

慶應義塾大学 医学部 リウマチ膠原病内科 専任講師 鈴木勝也

BAFF 受容体阻害剤候補化合物の非臨床試験の実施

2015 年度までの結果より候補化合物である BIK-12 および BIK-13 は末梢血単球からの BAFF により誘導される IL-6 産生抑制および末梢血単球と B 細胞を BAFF 存在下で共培養し亢進する IgG 産生抑制作用に加え、PBMC を用いた *in vitro* での B 細胞刺激評価系において IgG 産生亢進および形質細胞、形質芽細胞への分化を抑制することが明らかとなった。さらに 2015 年度実施した炎症性自己免疫疾患自然発症モデルでの薬効評価の予備検討により得られた候補化合物 BIK-12 および BIK-13 の自己免疫疾患発症モデルマウスにおける血中の抗 dsDNA 抗体価抑制作用に基づき、その作用機序を詳細に検討するため抗体産生モデルおよび自己抗体産生モデルマウスを確立した。その結果、このマウスでの抗原特異的抗体産生を確認し、本モデルを用いて候補化合物の薬効評価を実施した。

BAFF 受容体阻害剤候補化合物の構造類似化合物の探索と薬効評価

先行化合物 BIK-12 および BIK-13 の薬物動態試験を予備的に実施したところ、これらの化合物は比較的短時間で血中濃度が低下することが示され、構造変換の必要性が示唆された。この結果に基づき研究協力者である田辺三菱製薬より候補化合物の構造類似化合物を 20 種類抽出供与され、*in vitro* における薬効評価を実施した。この結果、2 種類の構造類似化合物に IFN γ 刺激 THP-1 およびヒト末梢血単球からの BAFF により誘導される IL-6 産生抑制作用を見出し、その活性は先行化合物の BIK-12、BIK-13 より強いことが明らかとなった。

医薬品リポジショニングによる候補医薬品の探索とモデル動物を用いた薬効評価

医薬品リポジショニングを用いた候補薬剤探索については 2016 年度上半期まで探索を継続した結果、全体で 280 医薬品について THP-1 を用いた評価系での一次評価を終えた。その結果 2015 年度までに得られた 4 種類の医薬品に加え新たに 2 種類の強い BAFF 受容体阻害作用を有する医薬品を見出すことに成功した。これらの 2 種の医薬品における BAFF 阻害作用について *in vitro* での薬効評価を開始した。2015 年度までに得られた 4 種類の候補医薬品について *in vitro* 評価系を用いて BAFF 受容体阻害作用を詳細に検討した結果、そのうちの 2 種類には低濃度で単球からの BAFF 誘導 IL-6 産生のみならず B 細胞からの IgG 産生抑制作用を有することが明らかとなり、自己免疫疾患モデルマウスを用い薬効試験を開始した。

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧 (国内誌 件、国際誌 件)

1. Hayashi S, Suzuki K, Yoshimoto K, Takeshita M, Kurasawa T, Yamaoka K, Takeuchi T. Early Prognostic Factors Associated with the Efficacy of Infliximab Treatment for Patients with Rheumatoid Arthritis with Inadequate Response to Methotrexate. *Rheumatol Ther.* 2016 3(1):155-166.
2. Kaneko Y, Atsumi T, Tanaka Y, Inoo M, Kobayashi-Haraoka H, Amano K, Miyata M, Murakawa Y, Yasuoka H, Hirata S, Nagasawa H, Tanaka E, Miyasaka N, Yamanaka H, Yamamoto K, and Takeuchi T. Comparison of adding tocilizumab to methotrexate with switching to tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis with inadequate response to

- methotrexate: 52-week results from a prospective, randomised, controlled study (SURPRISE study). *Ann Rheum Dis,online Jan 5, 2016*.
3. Murota A, Suzuki K, Kasai Y, Miyazaki T, Morita R, Kondo Y, Takeshita M, Niki Y, Yoshimura A, and Takeuchi T. Serum proteomic analysis identifies interleukin 16 as a biomarker for clinical response during early treatment of rheumatoid arthritis. *Cytokine*,78:87-93, 2016.
 4. Nishikawa A, Suzuki K, Kassai Y, Gotou Y, Takiguchi M, Miyazaki T, Yoshimoto K, Yasuoka H, Yamaoka K, Morita R, Yoshimura A, Takeuchi T. Identification of definitive serum biomarkers associated with disease activity in primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Res Ther*. 2016 May 14;18(1):106. doi: 10.1186/s13075-016-1006-1.
 5. Lu L, Yoshimoto K, Morita A, Kameda H, Takeuchi T. Bendamustine increases interleukin-10 secretion from B cells via p38 MAP kinase activation. *Int Immunopharmacol*. 2016 Oct;39:273-9. doi: 10.1016/j.intimp.2016.07.033.
 6. Tsukamoto M, Kameda H, Ohshige T, Kaneko Y, Yoshimoto K, Suzuki K, Takeuchi T. Fcγ receptor 3B polymorphism is associated with hypersensitivity reactions to adalimumab in Japanese patients with rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol*. 2016 Nov 18:1-4.
 7. Tsukamoto M, Seta N, Yoshimoto K, Suzuki K, Yamaoka K, Takeuchi T. CD14brightCD16+ intermediate monocytes are induced by interleukin-10 and positively correlate with disease activity in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2017 Feb 10;19(1):28. doi: 10.1186/s13075-016-1216-6.
 8. Nakamura S, Suzuki K, Iijima H, Hata Y, Lim CR, Ishizawa Y, Kameda H, Amano K, Matsubara K, Matoba R, Takeuchi T. Identification of baseline gene expression signatures predicting therapeutic responses to three biologic agents in rheumatoid arthritis: a retrospective observational study. *Arthritis Res Ther*. 2016 Jul 19;18:159.
 9. Akiyama M, Yasuoka H, Yamaoka K, Suzuki K, Kaneko Y, Kondo H, Kassai Y, Koga K, Miyazaki T, Morita R, Yoshimura A, Takeuchi T. Enhanced IgG4 production by follicular helper 2 T cells and the involvement of follicular helper 1 T cells in the pathogenesis of IgG4-related disease. *Arthritis Res Ther*. 2016 Jul 13;18:167.
 10. Takeshita M, Kuno A, Suzuki K, Matsuda A, Shimazaki H, Nakagawa T, Otomo Y, Kabe Y, Suematsu M, Narimatsu H, Takeuchi T. Alteration of matrix metalloproteinase-3 O-glycan structure as a biomarker for disease activity of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2016 May 21;18(1):112.
 11. Kimura N, Suzuki K, Takeuchi T. Time lag between the initiation of adalimumab after methotrexate correlates with the efficacy of adalimumab in rheumatoid arthritis patients. *Mod Rheumatol*. 2016 Sep;26(5):676-80.
 12. Izumi K, Kaneko Y, Hashizume M, Yoshimoto K, Takeuchi T. Baseline serum osteopontin levels predict the clinical effectiveness of Tpcilizumab but not Infliximab in biologic-naïve patients with rheumatoid arthritis: A single-center prospective study at 1 year (the Keio First-Bio cohort study). *Plos One*. 10(12):e0145468, 2015.

13. Kikuchi J, Hashizume M, Kaneko Y, Yoshimoto K, Nishina N, Takeuchi T. Peripheral blood CD4(+)/CD25(+)/CD127(low) regulatory T cells are significantly increased by tocilizumab treatment in patients with rheumatoid arthritis: increase in regulatory T cells correlates with clinical response. *Arthritis Res Ther*. 17:10, 2015.
14. Takeshita M, Suzuki K, Kikuchi J, Izumi K, Kurasawa T, Yoshimoto K, Amano K, Takeuchi T. Infliximab and etanercept have distinct actions but similar effects on cytokine profiles in rheumatoid arthritis. *Cytokine*, 75(2): 222-7, 2015.
15. Akiyama M, Kaneko Y, Yamaoka K, Hayashi Y, Yasuoka H, Suzuki K, Takeuchi T. Subclinical labial salivary gland involvement in IgG4-related disease affected with vital organs. *Clin Exp Rheumatol*. 2015 Nov-Dec;33(6):949-50.
16. Namkoong H, Tasaka S, Akiyama M, Yagi K, Ishii M, Suzuki K, Kohno M, Hasegawa N, Takeuchi T, Betsuyaku T. Successful resumption of tocilizumab for rheumatoid arthritis after resection of a pulmonary Mycobacterium avium complex lesion: a case report. *BMC Pulm Med*. 2015 Oct 23;15:126.
17. Akiyama M, Suzuki K, Kassai Y, Miyazaki T, Morita R, Yoshimura A, Takeuchi T. Resolution of elevated circulating regulatory T cells by corticosteroids in patients with IgG4-related dacryoadenitis and sialoadenitis. *Int J Rheum Dis*. 2016 Apr;19(4):430-2.
18. Akiyama M, Suzuki K, Yamaoka K, Yasuoka H, Takeshita M, Kaneko Y, Kondo H, Kassai Y, Miyazaki T, Morita R, Yoshimura A, Takeuchi T. Number of Circulating Follicular Helper 2 T Cells Correlates With IgG4 and Interleukin-4 Levels and Plasmablast Numbers in IgG4-Related Disease. *Arthritis Rheumatol*. 2015 Sep;67(9):2476-81.
19. Takeshita M, Suzuki K, Kassai Y, Takiguchi M, Nakayama Y, Otomo Y, Morita R, Miyazaki T, Yoshimura A, Takeuchi T. Polarization diversity of human CD4+ stem cell memory T cells. *Clin Immunol*. 2015 Jul;159(1):107-17.
20. Fujimoto M, Serada S, Suzuki K, Nishikawa A, Ogata A, Nanki T, Hattori K, Kohsaka H, Miyasaka N, Takeuchi T, Naka T. Leucine-rich $\alpha 2$ -glycoprotein as a potential biomarker for joint inflammation during anti-interleukin-6 biologic therapy in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2015 May;67(8):2056-60.
21. 吉本桂子. シェーグレン症候群～病態形成機序解明の試み～. アレルギー・免疫. 2015, 22(12), 70-77.
22. Harada E, Serada S, Fujimoto M, Takahashi Y, Takahashi T, Hara H, Nakatsuka R, Sugase T, Nishigaki T, Saito Y, Hiramatsu K, Nojima S, Mitsuo R, Ohkawara T, Morii E, Mori M, Doki Y, Kaneda Y, Naka T. Glypican-1 targeted antibody-based therapy induces preclinical antitumor activity against esophageal squamous cell carcinoma. *Oncotarget*. 2017, 8, 24741-24752.
23. Sugase T, Takahashi T, Serada S, Nakatsuka R, Fujimoto M, Ohkawara T, Hara H, Nishigaki T, Tanaka K, Miyazaki Y, Makino T, Kurokawa Y, Yamasaki M, Nakajima K, Takiguchi S, Kishimoto T, Mori M, Doki Y, Naka T. Suppressor of cytokine signaling-1 gene therapy induces potent antitumor effect in patient-derived esophageal squamous cell carcinoma xenograft mice. *Int J Cancer*. 2017, 140, 2608-2621.

24. Nakajima H, Takaishi M, Serada S, Fujimoto M, Naka T, Sano S. Leucine-rich α -2 glycoprotein is an innovative biomarker for psoriasis. *Journal of Dermatological Science*. 2017, 86, 170-174.
25. Takahashi T, Elzawahry A, Mimaki S, Furukawa E, Nakatsuka R, Nakamura H, Nishigaki T, Serada S, Naka T, Hirota S, Shibata T, Tsuchihara K, Nishida T, Kato M. Genomic and transcriptomic analysis of imatinib resistance in gastrointestinal stromal tumors. *Genes, Chromosomes and Cancer*. 2017, 56, 303-313.
26. Hosono Y, Nakashima R, Serada S, Murakami K, Imura Y, Yoshifuji H, Ohmura K, Naka T, Mimori T. Splicing factor proline/glutamine-rich is a novel autoantigen of dermatomyositis and associated with anti-melanoma differentiation-associated gene 5 antibody. *J Autoimmun*. 2017, 77, 116-122.
27. Shinzaki S, Matsuoka K, Iijima H, Mizuno S, Serada S, Fujimoto M, Arai N, Koyama N, Morii E, Watanabe M, Hibi T, Kanai T, Takehara T, Naka T. Leucine-rich α -2 glycoprotein is a serum biomarker of mucosal healing in ulcerative colitis. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2017, 11, 84-91.
28. Honda H, Fujimoto M, Miyamoto S, Ishikawa N, Serada S, Hattori N, Nomura S, Kohno N, Yokoyama A, Naka T. Sputum Leucine-Rich α -2 Glycoprotein as a Marker of Airway Inflammation in Asthma. *PLoS One*. 2016, 11, e0162672.
29. Hara H, Takahashi T, Serada S, Fujimoto M, Ohkawara T, Nakatsuka R, Harada E, Nishigaki T, Takahashi Y, Nojima S, Miyazaki Y, Makino T, Kurokawa Y, Yamasaki M, Miyata H, Nakajima K, Takiguchi S, Morii E, Mori M, Doki Y, Naka T. Overexpression of glypican-1 implicates poor prognosis and their chemoresistance in esophageal squamous cell carcinoma. *Br J Cancer*. 2016, 115, 66-75.
30. Han Y, Ripley B, Serada S, Naka T, Fujimoto M. Interleukin-6 Deficiency Does Not Affect Motor Neuron Disease Caused by Superoxide Dismutase 1 Mutation. *PLoS One*. 2016, 11, e0153399.
31. Yang L, Murota H, Shindo S, Yang F, Serada S, Fujimoto M, Naka T, Katayama I. Increased serum CXCR2 ligand levels in livedo vasculopathy with winter ulcerations: Possible contribution of neutrophil recruitment to lesional skin. *Journal of Dermatological Science*. 2016, 82, 57-59.
32. Inoue M, Ando D, Kamada H, Taki S, Niiyama M, Mukai Y, Tadokoro T, Maenaka K, Nakayama T, Kado Y, Inoue T, Tsutsumi Y, Tsunoda S. A trimeric structural fusion of an antagonistic tumor necrosis factor- α mutant enhances molecular stability and enables facile modification. *Journal of Biological Chemistry*. 2017, 292(16), 6438-6451.
33. Ando D, Inoue M, Kamada H, Taki S, Furuya T, Abe Y, Nagano K, Tsutsumi Y, Tsunoda S. Creation of mouse TNFR2-selective agonistic TNF mutants using a phage display technique. *Biochemistry and Biophysics Reports*. 2016, 7, 309-315.
34. 角田慎一. 革新的バイオ医薬品の創製に資する機能性抗体のスクリーニング技術. *日本薬理学雑誌*. 2016, 148, 149-153.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. シェーグレン症候群治療薬としての BAFF-BAFF 受容体 (BR3) 結合阻害剤の検討、口頭、吉本桂子、石岡江梨子、西川あゆみ、鈴木勝也、菅原邦夫、竹内 勤、第 60 回日本リウマチ学会、2016/4/23, 国内.
2. Low molecular weight compounds which inhibit BAFF binding to its receptor, BR3, suppress activation of monocytes. Keiko Yoshimoto, Eriko Ishioka, Ayumi Nishikawa, Katsuya Suzuki, Takahiro Ito, Tomohiro Sugano, Hajime Yamada, Okuda Ayumu, Hiroyuki Okuda, Hiroyuki Ishiwata, Takeshi Doi, Takatsugu Hirokawa, Tsutomu Takeuchi, Immunology 2016, 2016/5/14, 国外
3. Enhanced expression of BAFF receptor (BR3) on peripheral monocytes contributes production of IgG by B cells through IL-6 signaling in patients with primary Sjögren's syndrome. Keiko Yoshimoto, Eriko Ishioka, Ayumi Nishikawa, Katsuya Suzuki, Tsutomu Takeuchi, International Congress of Immunology, 2016/8/21, 国外
4. Low molecular weight-BAFF receptor antagonists are drug candidates for primary Sjögren's syndrome. Keiko Yoshimoto, Katsuya Suzuki, Kunio Sugahara, Tsutomu Takeuchi, Biomarkers and Targeted Therapeutics in Sjögren's (BATTs) Conference, 2016/9/20, 国外
5. BAFF receptor antagonists suppress differentiation of B cells in vitro and are drug candidates for primary Sjögren's syndrome. Keiko Yoshimoto, Noriyasu Seki, Katsuya Suzuki, Kunio Sugahara, Tsutomu Takeuchi, ACR 2016 ACR/ARHP Annual Meeting, 2016/11/14, 国外
6. Low molecular weight compound BAFF binding inhibitors suppress activation of monocytes through BAFF signaling involved in NF- κ B pathways. Keiko Yoshimoto, Katsuya Suzuki, Kunio Sugahara, Tsutomu Takeuchi, 第 45 回日本免疫学会学術集会, 2016/12/6, 国内
7. 新たな急性期蛋白 LRG (Leucine-rich α -2 glycoprotein) のループス腎炎マーカーとしての検討, ポスター, 李賢, 藤本穰, 本田宏美, 宇留島隼人, 仲哲治, 第 60 回日本リウマチ学会総会, 2016/4/21, 国内.
8. Leucine rich α 2 glycoprotein (LRG) は線維芽細胞における TGF- β シグナルを増強し組織の線維化に関与する, 口頭, 本田宏美, 藤本穰, 宇留島隼人, 仲哲治, 第 60 回日本リウマチ学会総会, 2016/4/21, 国内.
9. 関節リウマチモデルマウスにおける Leucine -rich α 2-glycoprotein の Th17 分化に関する機能, 口頭, 宇留島隼人, 藤本穰, 本田宏美, 仲哲治, 第 60 回日本リウマチ学会総会, 2016/4/21, 国内
10. 一本鎖構造と PEG 修飾に基づく TNF 受容体アンタゴニストの高機能化, 口頭, 井上雅己, 安藤大介, 鎌田春彦, 堤 康央, 角田慎一, 日本薬学会第 137 年会, 2017/3/26, 国内.
11. 機能改変タンパク質によるサイトカインシグナル制御と疾患治療への応用, 口頭, 角田慎一, 新適塾「未来創薬への誘い」(千里ライフサイエンス振興財団), 2016/10/31, 国内.
12. 機能性人工タンパク質の創製と疾患治療への応用の試み, 口頭, 角田慎一, バイオ関連化学シンポジウム若手フォーラム, 2016/9/6, 国内.

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み
該当なし

(4) 特許出願
該当なし