

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) 免疫アレルギー疾患等実用化研究事業  
(免疫アレルギー疾患実用化研究分野)  
(英語) Practical Research Project for Allergic Diseases and Immunology  
(Research on Allergic Diseases and Immunology)
- 研究開発課題名： (日本語) 免疫抑制剤の効果的な併用による難治性膠原病治療プロトコール作成のための研究  
(英語) Prospective Observational Study for the Establishment of Dual Immunosuppressant Therapy for Severe Systemic Autoimmune Diseases
- 研究開発担当者 所属 役職 氏名： (日本語) 国立大学法人北海道大学 大学院医学研究科 免疫・代謝内科学分野  
(英語) Tatsuya Atsumi, MD, PhD Professor and Chairperson of Faculty of Medicine Department of Rheumatology, Endocrinology and Nephrology, Hokkaido University Graduate School of Medicine, Japan
- 実施期間： 平成28年4月1日 ～ 平成29年3月31日
- 分担研究 開発課題名： (日本語) 観察研究実施探索的マーカーの開発と測定  
(英語) Conduction of an observational study and exploration of disease markers
- 研究開発分担者 所属 役職 氏名： (日本語) 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科膠原病・リウマチ内科学・教授 上阪 等  
(英語) Hitoshi Kohsaka, MD, PhD Professor of Medicine Department of Rheumatology, Tokyo Medical and Dental University (TMDU)
- 分担研究 開発課題名： (日本語) 観察研究実施探索的マーカーの開発と測定  
(英語) Development of clinical markers for the precision medicine in patients with systemic autoimmune diseases
- 研究開発分担者 所属 役職 氏名： (日本語) 産業医科大学 医学部 第1内科学講座 教授 田中良哉  
(英語) The First Department of Internal Medicine, School of Medicine,

分担研究 (日本語) 観察研究実施探索的マーカーの開発と測定  
開発課題名: (英語) Exploration of surrogate markers for observational studies.  
研究開発分担者 (日本語) 北里大学医学部膠原病感染内科・教授 廣畑俊成  
所属 役職 氏名: (英語) Department of Rheumatology and Infectious Diseases, Kitasato  
University School of Medicine • Professor Shunsei Hirohata

分担研究 (日本語) 疫学調査の立案データマネジメント結果の解析  
開発課題名: (英語) Planning of epidemiological studies and analysis of data management  
results  
研究開発分担者 (日本語) 北海道大学病院臨床研究開発センター・教授 佐藤典宏  
所属 役職 氏名: (英語) Hokkaido University Hospital Clinical Research and Medical  
Innovation Center • Professor Norihiro Sato

分担研究 (日本語) 疫学研究実施、観察研究実施、探索的マーカーの開発と測定  
開発課題名: (英語) Conduct of observational study and exploration of surrogate markers  
研究開発分担者 (日本語) 国立大学法人北海道大学大学院医学研究科免疫・代謝内科学分野・  
准教授 保田晋助  
所属 役職 氏名: (英語) Shinsuke Yasuda, MD, PhD Associate Professor of Faculty of  
Medicine Department of Rheumatology, Endocrinology and  
Nephrology, Hokkaido University Graduate School of Medicine, Japan

## II. 成果の概要 (総括研究報告)

### ・ 研究開発代表者による報告の場合

#### 和文

膠原病患者においては臓器病変の後遺症やステロイドの副作用によって生活の質が低下する症例が少なくない。ステロイド以外の治療薬でもっとも効果が高いのが免疫抑制薬である。とくに、シクロホスファミド (CY)、タクロリムス (TAC)、ミコフェノール酸モフェチル (MMF) の3剤はそれぞれ単剤での有用性は確立されている。重症膠原病に対しては既存の免疫抑制剤の併用治療が行われているが、治療効果と有害事象発現のバランスを鑑みた最適のプロトコールは不明である。本研究では、難治性膠原病に対してその治療効果と安全性を両立した証明する免疫抑制剤併用プロトコールに関する治療ガイドラインを作成することを目的とした。

2015年度に行った免疫抑制剤併用療法の後向き実態調査の結果に基づき、2016年度は①中枢神経ループス (NPSLE)、②難治性ループス腎炎 (LN)、③皮膚筋炎合併間質性肺病変 (DM-ILD)患者

を対象とし、免疫抑制薬を CY, MMF, TAC の他にアザチオプリン、ミゾリビン、メトトレキサート、シクロスポリン、ヒドロキシクロロキンと追加した前向き観察研究として倫理委員会申請をおこなった。さらに、患者情報を EDC 上で収集するためのシステム作りを行った。また、全国 22 の専門施設に患者登録への参加を声かけした。治療経過中の血清検体をバイオバンクとして一括管理するシステムを構築した。並行して、適切な探索的免疫学的マーカーの評価方法を確立してきた。本研究への参加表明をいただいた 22 施設のうち、21 施設で倫理委員会の承認が得られ、EDC システムへの登録準備が完了した。現時点では合計 36 例が症例登録済みである。当症例登録状況に鑑みて、十分な症例を収集するために症例登録の締め切りを 2017 年 7 月末とし、治療後の観察期間を最短で半年として寛解導入期における治療効果と安全性について評価する予定である。

#### 【代表者 渥美達也の統括内容】

疫学研究では、強皮症については症例数が少なく評価が困難と判断した。皮膚筋炎合併間質性肺炎 (DM-ILD) では免疫抑制薬を併用されるケースが比較的多く、併用プロトコールも CY + (TAC or CsA) が選択されるケースが多いなど、前向き試験でも評価に値すると判断された。中枢神経ループス (NPSLE) と難治性ループス腎炎をあわせた難治性 SLE については症例数は比較的多いが併用プロトコールは様々であった。

疫学研究の結果を踏まえ、前向き観察研究の対象は①NPSLE, ②難治性ループス腎炎, ③DM-ILD 患者で、CY, MMF, TAC のほか、数種の免疫抑制剤による併用療法を受ける患者とした。免疫抑制剤単剤による治療を受ける同疾患患者を対照において比較するプロトコールを作成、倫理申請をおこない、承認が得られた。参加各施設にそれを配信して、各施設での倫理申請の補助をおこなった。全国 22 施設で参加意思が確認され、多くの施設で倫理委員会からの承認が得られた。

#### 【上阪等】

上記実施期間中に 5 例を観察研究に登録し、観察を継続している。探索的マーカー開発のため、血清検体収集を行った。新たな筋生検法により 7 例の生検を実施し、少なくとも組織学的観察に適した量の検体を得ることができるようになった。今後は本生検法で採取した組織から解析に適した量の細胞を回収することが目標になる。

#### 【田中良哉】

免疫抑制剤を新規に使用する難治性膠原病に対する観察研究実施探索的マーカーの開発を主目的として、当科に入院した免疫抑制剤を新規に使用する難治性膠原病患者を対象とし、患者末梢血リンパ球のフェノタイプを NIH/FOCIS が Human Immunology Project として提唱した抗体セット、及び、ケモカイン受容体抗体を含む独自の抗体セットを用いて 8 カラーフローサイトメトリーで解析した。SLE 患者末梢血では Th1 細胞および Th17 細胞の割合は健常人と同等であったが Treg 細胞および Tfh 細胞の割合は健常人に比較して上昇していた。B 細胞では、central memory B 細胞、effector B 細胞、および plasmablast の割合健常人に比して有意に上昇し、plasmablast の割合が疾患活動性と相関した。次に、主成分分析を用いて免疫担当細胞フェノタイプのマッピングを行ったところ、SLE 患者の末梢血免疫フェノタイプが B 細胞と T 細胞の二つの軸に縮約されることが明らかとなった。さらに、Th17 と Treg および Tfh と plasmablast がそれぞれクラスターを形成し統計学的に相関関係を示していた。これらを用いて SLE のクラスター解析を行うと、共通する B 細胞の分化異常に加えて、T 細胞フェノタイプの差異により 3 群に分けることが可能であり、T 細胞の分化と活性化の異常が乏しい群 (T cell independent group)、Tfh 細胞と plasmablast の増

加が優位となる群 (Tfh dominant group)、メモリーTreg 細胞の活性化が優位となる群 (Treg dominant group)に分けられた。さらに、治療反応性との関連を検討したところ、Tfh dominant group では既存治療に抵抗性であった。以上より、難治性膠原病患者の末梢血リンパ球フェノタイピングをはじめとする探索的マーカーの開発は、免疫抑制薬の治療評価に有用である可能性が示された。また、リンパ球フェノタイピングによって、症例に応じて高ベネフィット低リスクの免疫抑制剤併用療法を選択できれば、precision medicine の確立に資するものと期待された。

#### 【廣畑俊成】

ループス精神病の中で最も重篤な病態である acute confusional state(ACS)において、1992年から2015年の間に経験した36例について解析したところ、8例が発症8ヶ月以内に死亡していた。死亡した8例では全例脳MRIで異常を呈していたが、MRI異常のない18例で死亡した患者はいなかった。Coxの比例ハザードモデルによる解析により、MRI異常、血清抗Sm抗体の陽性、血清IL-6の上昇が有意にACS患者の死亡のリスクを上昇させることを見出した。したがって、ループス精神の重症病型であるACSに於いては、脳MRIの異常、血清抗Sm抗体、血清IL-6が予後規定因子となることが明らかになった。

#### 【保田晋助】

2016年度に実施している前向き観察研究に関する倫理申請および改定に関する、参加施設への連絡および申請補助を行った。また、症例登録システムおよび北海道大学生体試料管理室と共同で、バイオバンクシステムの構築および運用を行った。当該期間中に当施設から6例を登録し、観察を継続している。

探索的マーカー開発については、Mx1などのインターフェロン関連蛋白をELISAにて・アンフィレギュリンなどの炎症増幅因子をmultiplex assayにて治療前後の保存血清を用いて測定すべく、検査系の構築を行った。

## 英文

Patients with systemic autoimmune diseases (AID) sometimes suffer from organ damages due to disease itself and/or drugs such as corticosteroids (CS). Immunosuppressants are also effective drugs. Among them, cyclophosphamide (CY), tacrolimus (TAC), and mycophenolate mofetil (MMF) are known as beneficial drugs when used with CS. In severe AID cases, dual immunosuppressant therapy is introduced, but optimal protocols balancing risks and benefits are yet to be established. In the present study, we aimed to establish protocols for such dual immunosuppressant therapy for patients with severe AID.

Based on the results of the retrospective surveillance for dual immunosuppressant therapy for severe AID conducted in 2015, we decided to focus on patients with 1) neuropsychiatric SLE (NPSLE), 2) severe or refractory lupus nephritis (LN), 3) interstitial lung diseases complicated with dermatomyositis (DM-ILD), being treated with combinations of the following immunosuppressants: CY, MMF, TAC, azathioprine, mizoribine, methotrexate, cyclosporine, hydroxychloroquine. EDC system for the enrollment as well as follow up of the patients was established. Biobank system for the storage of patient sera was also established. Approval from each local ethical committee was obtained in 21 out of 22 sites. Thirty-six patients were enrolled at the end of March 2017. Deadline for the enrollment was re-set at the end of July

2017, then will be prospectively observed at least for 6 month for the efficacy and safety of the treatment.

【上阪等】

Five patients were registered to the observational study. Serum samples were collected to explore new biomarkers for disease specificity or activity. Muscle tissue specimens were harvested from seven patients with conchotome biopsy: a new method of semi-open muscle biopsy. We have become able to get an adequate volume of muscle tissues for histological observation. We need to examine whether we can collect cells appropriate for analyses from muscle tissues.

【田中良哉】

Systemic lupus erythematosus (SLE) is an autoimmune disease characterized by overproduction of autoantibodies by B cells and breaking self-tolerance of T cells and dendritic cells (DCs). We have reported the characteristic abnormalities of B cells in SLE. However, because of the clinical and molecular heterogeneity of SLE, targeted therapy has not yet been established in the treatment of SLE. In this research project, in order to clarify the diversity of systemic lupus erythematosus (SLE), we stratified active SLE patients based on immunophenotyping. Peripheral blood mononuclear cells were obtained from 143 SLE patients and 49 healthy individuals. Circulating B, T and dendritic cells were defined based on flow cytometric analysis for human immune system termed the Human Immunology Project proposed by NIH/FOCIS. Based on these results, the immunophenotype was visualized by principal component analysis and SLE patients classified into subgroups by cluster analysis. The proportions of Treg and Tfh cells, but not Th1 and Th17 cells, were higher in SLE than the control. The proportions of class-switched memory B cells and IgD-CD27<sup>-</sup> (double negative) B cells were higher in SLE. The largest difference relative to the control was observed in the proportion of plasmablasts, which was higher in SLE and correlated with BILAG index. Principal component analysis indicated that the immunophenotype of SLE patients was consistent with T and B cell axes. Cluster analysis stratified SLE patients into three subgroups (with high proportions of plasmablasts in all groups): patients who did not show the characteristic features (T cell-independent group), patients with high percentage of Tfh cells (Tfh-dominant group), and patients with high proportion of memory Treg (Treg-dominant group). The percentage of patients who showed treatment resistance was highest among the Tfh-dominant group. Taken together, our study indicates that active SLE patients can be divided into three subgroups based on T cell heterogeneity. Accumulation of further evidence will help elucidate the pathogenesis of SLE and development of new therapies.

【廣畑俊成】

We explored the influences of various factors, including brain MRI abnormalities, on the prognosis of patients with acute confusional state (ACS), which is the most recalcitrant manifestation in diffuse NPSLE. We demonstrated that the presence of brain MRI abnormalities, the presence of serum anti-Sm antibodies and serum IL-6 levels significantly increased the risk for mortality in multivariate analysis. These results demonstrate that

patients with ACS of diffuse NPSLE with MRI abnormalities have more severe diseases, resulting in poorer prognoses. The data also indicate that serum anti-Sm antibodies and serum IL-6 are critical factors influencing the prognosis of patients with ACS and therefore should be included in surrogate markers in addition to brain MRI abnormalities.

【保田晋助】

Protocols for the prospective observation study was written and approved by the local ethical committee of Hokkaido University Hospital. Assistance for the 22 sites was also made. EDC system for the enrollment as well as follow up of the patients was established. Biobank system for the storage of patient sera was also established. Six patients were enrolled from Hokkaido University Hospital by March 2017.

Exploration of surrogate markers was prepared for the quantitative evaluation of interferon inducible genes such as Mx1 using ELISA and inflammation amplifier such as amphiregulin and epiregulin using Multiplex assay.

### 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 0 件、国際誌 13 件）

1. Atsumi T, Yamamoto K, Takeuchi T, Yamanaka H, Ishiguro N, Tanaka Y, Eguchi K, Watanabe A, Origasa H, Yasuda S, Yamanishi Y, Kita Y, Matsubara T, Iwamoto M, Shoji T, Okada T, van der Heijde D, Miyasaka N, Koike T. The first double-blind, randomised, parallel-group certolizumab pegol study in methotrexate-naive early rheumatoid arthritis patients with poor prognostic factors, C-OPERA, shows inhibition of radiographic progression. *Ann Rheum Dis.* 75(1):75-83, 2016.
2. Atsumi T, Tanaka Y, Yamamoto K, Takeuchi T, Yamanaka H, Ishiguro N, Eguchi K, Watanabe A, Origasa H, Yasuda S, Yamanishi Y, Kita Y, Matsubara T, Iwamoto M, Shoji T, Togo O, Okada T, van der Heijde D, Miyasaka N, Koike T. Clinical benefit of 1-year certolizumab pegol (CZP) add-on therapy to methotrexate treatment in patients with early rheumatoid arthritis was observed following CZP discontinuation: 2-year results of the C-OPERA study, a phase III randomised trial. *Ann Rheum Dis.* in press
3. Sugiyama N, Kawahito Y, Fujii T, Atsumi T, Murata T, Morishima Y, Fukuma Y. Treatment Patterns, Direct Cost of Biologics, and Direct Medical Costs for Rheumatoid Arthritis Patients: A Real-world Analysis of Nationwide Japanese Claims Data. *Clin Ther.* 38(6):1359-75. e1, 2016.
4. Yasuda S, Shimizu Y Atsumi T. Brain MRI abnormalities defined as risks for poor prognosis in lupus patients with acute confusional state: Are they antibody mediated? *Mod Rheumatol.* 30:1, 2016.
5. Otomo K, Amengual O, Fujieda Y, Nakagawa H, Kato M, Oku K, Horita T, Yasuda S, Matsumoto M, Nakayama KI, Hatakeyama S, Koike T, Atsumi T. Role of apolipoprotein B100 and oxidized low-density lipoprotein in the monocyte tissue factor induction

- mediated by anti-beta2 glycoprotein I antibodies. *Lupus*. 25(12):1288-98, 2016.
6. Fujieda Y, Amengual O, Matsumoto M, Kuroki K, Takahashi H, Kono M, Kurita T, Otomo K, Kato M, Oku K, Bohgaki T, Horita T, Yasuda S, Maenaka K, Hatakeyama S, Nakayama KI, Atsumi T. Ribophorin II is involved in the tissue factor expression mediated by phosphatidylserine-dependent antiprothrombin antibody on monocytes. *Rheumatology (Oxford)*. 55(6):1117-26, 2016.
  7. Shimizu Y, Yasuda S, Kako Y, Nakagawa S, Kanda M, Hisada R, Ohmura K, Shimamura S, Shida H, Fujieda Y, Kato M, Oku K, Bohgaki T, Horita T, Kusumi I, Atsumi T. Post-steroid neuropsychiatric manifestations are significantly more frequent in SLE compared with other systemic autoimmune diseases and predict better prognosis compared with de novo neuropsychiatric SLE. *Autoimmun Rev*. 15(8):786-94, 2016.
  8. Iwata S, Tanaka Y. B cell subsets, signaling and their roles in secretion of autoantibodies. *Lupus* (2016) 25, 850-6
  9. Tanaka Y, Takeuchi T, Miyasaka N, Sumida T, Mimori T, Koike T, Endo K, Mashino N, Yamamoto K. Efficacy and safety of rituximab in Japanese patients with systemic lupus erythematosus including lupus nephritis who are refractory to conventional therapy. *Mod Rheumatol* (2016) 26, 80-86
  10. Isenberg DA, Petri M, Kalunian K, Tanaka Y, Urowitz MB, Hoffman RW, Morgan-Cox M, Iikuni N, Silk M, Wallace DJ. Efficacy and safety of subcutaneous tabalumab in patients with systemic lupus erythematosus: results from ILLUMINATE-1, a 52-week, phase 3, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Ann Rheum Dis* (2016) 75, 323-331
  11. Tanaka Y, Takeuchi T, Akashi N, Takita Y, Kovacs B, Kariyasu S. Efficacy and safety of tabalumab plus standard of care in Japanese patients with active systemic lupus erythematosus: subgroup analyses of the ILLUMINATE-1 study. *Mod Rheumatol* (2017) 27, 284-291
  12. 廣畑俊成. 重要な病態の管理と治療 1. 神経精神 SLE, 最新医学. 2016, 118, 214-224.
  13. ABE G, KIKUCHI H, ARINUMA Y, HIROHATA S. Brain MRI in patients with acute confusional state of diffuse psychiatric/neuropsychological syndromes in systemic lupus erythematosus. *Mod Rheumatol*. 2017, 27, 278-283.

## (2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. 久田諒、加藤将、河野通大、柴田悠平、谷村瞬、菅原恵理、大村一将、神田真聡、服部敏之、中村浩之、嶋村抄苗、中川育磨、志田玄貴、清水裕香、奥健志、坊垣暁之、堀田哲也、保田晋助、渥美達也：「全身性エリテマトーデス患者における特発性大腿骨頭壊死症の背景因子の検討」口頭発表、第 60 回日本リウマチ学会総会・学術集会、横浜、2016 年 4 月 21 日、国内。
2. 大村一将、奥健志、渡邊俊之、河野通大、谷村瞬、柴田悠平、中村浩之、久田諒、菅原恵理、嶋村抄苗、清水裕香、加藤将、坊垣暁之、堀田哲也、保田晋助、渥美達也：「全身性エリテマトーデス患者における動脈硬化進展と骨塩量との関連」、口頭発表、第 44 回日本臨床免疫学会総

会、東京、2016年9月8-10日、国内

3. 渥美達也：ランチョンセミナー2「全身性エリテマトーデスと妊娠合併症」、口頭発表、第60回日本リウマチ学会学術集会、横浜、2016年4月21日、国内。
4. 渥美達也：教育講演「ループス腎炎と全身性エリテマトーデス」、口頭発表、第59回日本腎臓学会学術集会、横浜、2016年6月17日、国内。
5. 大村一将、加藤将、渡邊俊之、柴田悠平、大森一乃、川島圭介、久田諒、楠由宏、山本浩平、山本準也、奥健志、坊垣暁之、堀田哲也、保田晋助、渥美達也：「全身性エリテマトーデス患者における骨塩量と動脈硬化性病変との関連についての検討」、口頭発表、第28回北海道骨粗鬆症研究会学術集会、札幌、2016年2月13日、国内。
6. 大村一将、奥健志、渡邊俊之、Olga Amengual、河野通大、谷村瞬、柴田悠平、中村浩之、久田諒、菅原恵理、嶋村抄苗、志田玄貴、清水裕香、加藤将、坊垣暁之、堀田哲也、保田晋助、渥美達也：「全身性エリテマトーデス患者における動脈硬化進展の予測因子の検討」、口頭発表、第60回日本リウマチ学会総会・学術集会、横浜、2016年4月21日、国内。
7. Yasuda S, Shimizu Y, Kanda M, Kono M, Nakamura H, Hisada R, Ohmura K, Shimamura S, Shida H, Kato M, Oku K, Bohgaki T, Horita T, Kusumi I, Atsumi T. Post-steroid neuropsychiatric manifestations are significantly more frequent in SLE compared with other autoimmune diseases and predict better prognosis compared with de novo NPSLE. , ポスター発表, 10th International Congress on Autoimmunity, Leipzig, Germany, 6-10 Apr. 2016, 国外。
8. Oku K, Kanetsuka Y, Amengual O, Hisada R, Ohmura K, Kato M, Bohgaki T, Horita T, Yasuda S, Atsumi T. A patient-derived autoimmune IgG monoclonal anticardiolipin antibody that binds to beta 2 glycoprotein I domain I but not to total beta 2 glycoprotein I molecule., 口頭発表, The 13th International Workshop on Autoantibodies and Autoimmunity, Kyoto, Japan, 13 Oct. 2016, 国内。
9. Oku K, Amengual O, Ohmura K, Kato M, Bohgaki T, Horita T, Yasuda S, Morishita E, Ieko M, Atsumi T. Practical application of antiphospholipid antibodies profiles in the diagnosis and managements of antiphospholipid syndrome: The modified antiphospholipid score. , ポスター発表, The 80th American College of Rheumatology Annual Meeting, Washington, DC, USA, 13-16 Nov. 2016, 国外。
10. Kato M, Atsumi T. The role of ubiquitin-binding proteins in rheumatoid arthritis synovial fibroblasts., ポスター発表, 8th International Forum on Rheumatoid Arthritis, Tokyo, Japan, 21-22 Oct. 2016, 国外
11. Fujieda Y, Yasuda S, Atsumi T. Ribophorin II is involved in the tissue factor expression mediated by phosphatidylserine-dependent antiprothrombin antibody on monocytes. , 口頭発表, JCR international school 2016, Karuizawa, Japan, 4 Aug. 2016, 国内
12. Ohmura K, Kato M, Watanabe T, Hisada R, Kanda M, Shimamura S, Nakagawa I, Shimizu Y, Oku K, Bohgaki T, Amengual O, Horita T, Yasuda S, Atsumi T. Preventive effect of combined treatment with bisphosphonate and vitamin D on atherosclerosis in patients with systemic lupus Anti., ポスター発表, The 80th American College of Rheumatology Annual Meeting, Washington, DC, USA, 13-16 Nov. 2016, 国外
13. Hisada R, Kato M, Sugawara E, Ohmura K, Nakagawa I, Oku K, Bohgaki T, Amengual O, Horita T, Yasuda S, Atsumi T. Thrombocytopenia in patients with antiphospholipid antibodies: a paradoxical thrombotic risk factor. , ポスター発表, The Annual European Congress of Rheumatology, London, UK, 8-11 Jun. 2016, 国外

14. Hisada R, Kato M, Nakagawa H, Sugawara E, Kanda M, Ohmura K, Nakagawa I, Oku K, Bohgaki T, Amengual O, Horita T, Yasuda S, Atsumi T. Deviation of T and B cell subset and its association with single nucleotide polymorphisms in patients with antiphospholipid syndrome. ,ポスター発表,The 80th American College of Rheumatology Annual Meeting, Washington, DC, USA, 13-16 Nov. 2016, 国外
15. Nakamura H, Oku K, Amengual O, Kato M, Bohgaki T, Horita T, Yasuda S, Atsumi T. Screening for antiphospholipid syndrome diagnosis using non-criteria antiphospholipid antibody tests with a high positive predictive value: anti-beta2-glycoprotein I domain I and phosphatidylserine-dependent antiprothrombin antibodies. ,ポスター発表, 10th International Congress on Autoimmunity, Leipzig, Germany, 6-10 Apr. 2016, 国外
16. Nakamura H, Oku K, Amengual O, Hisada R, Ohmura K, Kato M, Bohgaki T, Horita T, Yasuda S, Atsumi T. Effective procedure to diagnose antiphospholipid syndrome using the combination of anti-beta2-glycoprotein I domain I and phosphatidylserine-dependent antiprothrombin antibodies tests. , 口頭発表,The 15th International Congress on Antiphospholipid Antibodies, Girne, Turkish Republic of Northern Cyprus, 21-24 Sep. 2016, 国外
17. Nakamura H, Oku K, Amengual O, Hisada R, Ohmura K, Fujieda Y, Kato M, Bohgaki T, Horita T, Yasuda S, Atsumi T. Complement activation in antiphospholipid syndrome due to the multi-activated pathways of the complement system. ,ポスター発表,The 80th American College of Rheumatology Annual Meeting, Washington, DC, USA, 13-16 Nov. 2016, 国外
18. Kono M, Yasuda S, Nakamura H, Shimamura S, Shimizu Y, Kato M, Oku K, Bohgaki T, Horita T, Atsumi T. Three cases of varied size vessel vasculitis; Large vessel vasculitis with small or medium vessel involvement. ,口頭発表,The 13th International Workshop on Autoantibodies and Autoimmunity, Kyoto, Japan, 13 Oct. 2016, 国内
19. Amengual O, Sugiura-Ogasawara M, Oku K, Murashima A, Atsumi T. IgG phosphatidylserine-dependent antiprothrombin antibody testing for the diagnosis of antiphospholipid syndrome.ポスター発表、第44回日本臨床免疫学会総会、東京、2016年9月8-10日、国内.
20. Atsumi T and Oku K. Complement and thrombosis in the antiphospholipid syndrome. 10th International Congress on Autoimmunity, Leipzig, Germany, 9 April 2016, 国外
21. Atsumi T. Phosphatidylserine-dependent antiprothrombin antibody testing for the diagnosis of antiphospholipid syndrome. 口頭発表 15th International Congress on Antiphospholipid Antibodies, Girne, Turkish Republic of Northern Cyprus, 21-24 September 2016, 国外
22. Atsumi T and Oku K. Antiphospholipid Scoring. 口頭発表 15th International Congress on Antiphospholipid Antibodies, Girne, Turkish Republic of Northern Cyprus, 1-24 September 2016
23. Atsumi T and Oku K. How to interpret the antiphospholipid profile. ,口頭発表,The 9th Congress of the Asia-Pacific Society on Thrombosis and Haemostasis, Taipei, Taiwan, 7 October 2016, 国外
24. Torigoe M, Iwata S, Sakata K, Nakayamada S, Tanaka Y. Abnormal B cell activation through cellular metabolic reprogramming and its relevance to the pathogenesis of SLE. The Annual European Congress of Rheumatology 2016, London, UK. 平成28年6月8-11日
25. Yoshikawa M, Nakayamada S, Kubo S, Iwata S, Sakata K, Miyazaki Y, Nakano K, Saito K, Tanaka Y. Type I/II Interferon Commits to Abnormal Expression of Chemokine Receptor on

B Cells in Patients with Systemic Lupus Erythematosus. 2016 ACR Annual Meeting 第 82 回米国リウマチ学会年次総会. ワシントン D.C. 平成 28 年 11 月 11-16 日

26. Iwata S, Kanno Y, Sakata K, Hajime M, Torigoe M, Ohkubo N, Nakayamada S, O' Shea JJ, Tanaka Y. Metabolic Reprogramming in CD4+CD28-CXCR3intt-bethi cells and Its Relevance to Pathogenesis in Patients with SLE. 2016 ACR Annual Meeting 第 82 回米国リウマチ学会年次総会. ワシントン D.C. 平成 28 年 11 月 11-16 日
27. Acute confusional state (ACS) における頭部 MRI 画像と臨床像および検査所見の検討, 口頭、安部 学朗、田中 知樹、谷 名、児玉 華子、佐久間 裕子、工藤 雄大、小川 英佑、有沼 良幸、永井 立夫、田中 住明、廣畑 俊成, 第 60 回日本リウマチ学会総会・学術集会, 2016/4/21, 国内.
28. (シンポジウム 5-6) 膠原病の難治性中枢神経病変の病態と評価法, 口頭, 廣畑 俊成、佐久間 裕子、小川 英佑, 第 60 回日本リウマチ学会総会・学術集会, 2016/4/21, 国内.
29. Role of autoantibodies in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus, 口頭, HIROHATA S, The 13th International Workshop on Autoantibodies and Autoimmunity, 2016/10/11, 国内.
30. Brain MRI in patients with acute confusional state of diffuse psychiatric/neuropsychological syndromes in systemic lupus erythematosus, ポスター, ABE G, ARINUMA Y, SAKUMA Y, KIKUCHI H, HIROHATA S, EULAR 2016, 2016/6/9, 国外.
31. Analysis of the influences of various factors on the prognosis of acute confusional state of diffuse psychiatric/neuropsychological syndromes in systemic lupus erythematosus, ポスター, ABE G, ARINUMA Y, KIKUCHI H, HIROHATA S, 80th ACR Annual Scientific Meeting, 2016/11/14, 国外.

(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