

# ここまで分かった最新のリウマチ免疫異常

山田 久方 九州大学生体防御医学研究所

(2013年 第14回博多リウマチセミナー)

## I 「RAは免疫の異常が原因です(?)」～RA自己免疫説～

自己免疫疾患＝自分の成分(抗原)にリンパ球(T細胞、B細胞＝抗体)が反応することで引き起こされる疾患。

例) バセドウ病：甲状腺レセプターに対して産生された抗体が原因。

抗体移入で健常者(新生児を含む)が発症することで立証済。

RAが自己免疫疾患と考えられているのはなぜ？

- 特定の組織(滑膜)かつ多発性に炎症が持続するが、感染症ではない。
- 自己抗体が産生されている。
- 炎症滑膜組織にT細胞(特にCD4T細胞)が浸潤している。
- 特定のMHCクラスIIの型と疾患感受性が強く相関する。

(MHCクラスII：CD4T細胞が抗原を認識するのに必要な分子)

- 動物実験で自己免疫反応によっても関節炎が誘導できる。

さらに最近では、

- アバタセプト(CTLA4-Ig：T細胞副刺激阻害剤)が有効。
- いくつかのT細胞、B細胞関係遺伝子が疾患に関連。

しかし、RAでは原因自己抗原は同定されていないし、上記のいずれも自己免疫がRAの原因であることの証明にはなっていない。

RA特有の免疫異常 = ACPA (anti-citrullinated protein/peptide antibody) の産生

シトルリン化：アミノ酸の一種アルギニンがPADI (peptidyl arginine deiminase) と呼ばれる酵素によってシトルリンに変化すること

※注 シトルリン化自体は健常人でも炎症などによって生理的に誘導される！

ACPA：シトルリン化されたタンパクあるいはペプチドに対する抗体の総称。

- 基質タンパクとしてはビメンチン、フィブリノーゲン、 $\alpha$ エノラーゼ、II型コラーゲンなどが知られている。

※ CCP (cyclic citrullinated peptide) = 検出感度を上げた合成ペプチド。<sup>1)</sup>

- 一人の血清でも数種類のシトルリン化タンパクに反応。<sup>2)</sup>
- RA 関節からシトルリン化タンパクが検出 (炎症の結果?)。<sup>3)</sup>
- ACPA 免疫複合体はマクロファージからの TNF- $\alpha$  産生を誘導。<sup>4)</sup>
  - ACPA は炎症の原因ではなくとも炎症の増幅に寄与する可能性。関節炎の動物実験でも示されている。<sup>5)</sup>

## II ACPA 産生についての最新情報 ~いつ、どこで、どのように産生?~

### 1) いつ?

RA 発症前に保存されていた血清の解析から (献血、軍隊)

- 最長で発症 14 年前から検出。RF も発症前に陽転化する。<sup>6)</sup>
- ACPA 価は発症前に経時的に上昇。<sup>7)</sup>
- ACPA 陽性になって 5 年以内に発症することが多い。<sup>8)</sup>

健常人での ACPA 陽性率はどの位? その内どの位が RA を発症?

- 健常人の 1% 弱が ACPA 陽性という報告が多い。<sup>6)</sup>
  - RA の有病率も 1% 以下で、抗体陽転後数年以内に発症するならば、多くの場合は RA になっていない?
- 特殊な例: 北アメリカ先住民族
  - 人口の 3% が RA 患者。RA 患者の第一度近親者の 30% が RF もしくは ACPA 陽性。血縁でない健常人でも約 10% で ACPA が陽性。<sup>9)</sup>
  - 最近のスウェーデンの報告でも RA 第一度近親者の 30% 近くが ACPA 陽性。<sup>10)</sup>

本当に滑膜炎が起きる前なのか? 症状として現れていないだけ?

- 自己抗体陽性健常人 (関節痛あり) に、MRI 検査と滑膜組織の生検を行なった。<sup>11)</sup>
  - 自己抗体陰性健常人と差を見いだせなかったため、やはり滑膜炎に先行して全身性の免疫異常 (自己免疫) が起きると結論づけている。
- 最近、自己抗体は陽性健常人などを対象に、鼠径リンパ節生検も開始された。<sup>12)</sup>

### 2) どこで?

#### 肺

喫煙は以前から RA の危険因子として知られていたが、中でも ACPA 陽性 RA と相関することが明らかになってきた。用量依存性の報告も。<sup>13)</sup>

- 喫煙者肺胞洗浄液中でシトルリン化タンパクが検出されている。<sup>14)</sup>

他の炎症性疾患や悪性腫瘍では？

- 癌患者の肺でもシトルリン化タンパクが検出されたが ACPA は陰性。<sup>15)</sup>
- 結核患者の血清は CCP に反応することがあるが (10-35%)、これらは非シトルリン化ペプチドにも反応。<sup>16,17)</sup>

RA 発症前から**肺**に異変があるという報告<sup>18)</sup>

- RA 患者の第一度近親者で、自己抗体陽性健常人の 76%に何らかの炎症性気道病変が存在した (抗体陰性者では 33%)。

iBALT (inducible bronchus-associated lymphoid tissue)<sup>19)</sup>

- RA 患者の肺には組織学的に iBALT と呼ばれる胚中心を伴った異所性リンパ組織が見つかっている。ACPA 産生に関与？

## 口腔

**歯周病**と RA の関係が注目されている

歯周病の原因菌 = *Porphyromonas gingivalis*

- ヒト寄生性原核生物で唯一 PADI を持っており、ヒトのフィブリノーゲンなどをシトルリン化できる。<sup>20)</sup>
- ACPA 陽性患者の 43-63%はシトルリン化  $\alpha$ -エノラーゼに対する抗体が陽性であり、 $\alpha$ -エノラーゼは細菌も持っている。<sup>21)</sup>
- CEP-1 (citrullinated enorase peptide-1) : ACPA により認識され、原核生物から真核生物にまで保存されている部分として同定された。<sup>22)</sup>
- 抗 *P. gingivalis* 抗体価が RA では上昇、ACPA 価とも相関 (健常者でも)。<sup>23)</sup>
- *P. gingivalis* のエノラーゼで免疫すると関節炎を発症するマウスモデルも。<sup>24)</sup>
- RA 関節で *P. gingivalis* の DNA が検出されたという報告も。<sup>25)</sup>

歯周病患者で RA 多いのか？

- 81, 132 名を対象とした前向き調査。RA 発症率は歯周病の既往があるとやや上昇するが有意ではなかった。<sup>26)</sup>
- 新規発症 RA 患者 13, 779 名 (対照 137, 790 名) の歯周病既往についての後ろ向き調査では OR=1. 16 の弱い相関を認めている。<sup>27)</sup>
- 歯周病の治療で DAS が改善したという報告もある！<sup>28)</sup>

歯周病と他の RA 危険因子との関連。

- 歯周病患者で HLA-DR4 陽性（すなわち SE 陽性）が多い。<sup>29)</sup>
- 喫煙は歯周病の危険因子でもある。<sup>30)</sup>
- RA 患者の不十分な口腔ケアも歯周病の原因になりうる。

## 関節

RA 滑膜組織の異所性リンパ濾胞は ACPA 産生に関係する？

- 関節液の方が血清より ACPA 価が高いという報告。<sup>31)</sup>
- 異所性リンパ組織で ACPA 産生 B 細胞が検出。<sup>32)</sup>
- しかし、ACPA 産生には重要ではないという報告もある。<sup>33)</sup>

SNSA でも滑膜内に異所性リンパ濾胞は形成。異所性リンパ濾胞の形成は単に疾患活動性と相関していた。

(ACPA が滑膜炎に先行するなら当然か)

### 3) どのように？

ACPA 産生を誘導しているシトルリン化タンパクは？

抗原特異性やそのパターンは患者によって異なる。<sup>34)</sup>

→ ACPA を誘導する原因抗原が人によって異なる可能性。

ACPA は変化することが知られている！

- RA 発症前の血清は次第に多くの種類のシトルリン化タンパク抗原に反応するようになる。<sup>35,36)</sup>
- 関節痛のみがある ACPA 陽性者の中で、その後 RA 発症する人の血清では、反応するシトルリン化抗原の種類が多かった。ACPA 全体の抗体価も相関あり。<sup>37)</sup>
- 北アメリカ先住民の健常人と RA 患者の間でも ACPA の特異性に違いがあった。<sup>38)</sup>
- 親和性 (CCP2 に対してだが) も発症が近づくにつれ上昇。<sup>39)</sup>
- しかし、それでも ACPA は他の抗原 (破傷風毒素など) に対する抗体と比較すると、結合親和性が低い。<sup>40)</sup> → 真の抗原は別に存在する？

### 【仮説】

始めは関節炎と関係ないシトルリン化タンパク (各個人で異なってもよい) によって ACPA が産生されるが、徐々に特異性が変化してきて、何らかの重要な抗原を認識できるようになると発症する？

## なぜ RA 患者はシトルリン化タンパクに対する抗体を産生する？

ACPA 産生と免疫機能関連分子の遺伝子多型との関連が知られている。

(代表例)

### HLA-DR

- 全ての遺伝子の中で最も強く ACPA 陽性 RA と相関する。<sup>41)</sup>
- MHC クラス II 分子の一つ (他は DP, DQ) で、500 以上の多型がある。

### ※ SE (shared epitope) とは？

RA 感受性の HLA-DR (DRB1\*0401、DRB1\*0405 等) に共通するアミノ酸配列のこと。

(このような HLA-DR 型を持つ人は **SE 陽性**と表現される)

- SE を持つ HLA-DR はシトルリン化ペプチドを提示し易いという実験データが示されている。<sup>42)</sup>
- 先述の北アメリカ先住民の解析にて。健常人でも ACPA 陽性なのは SE 陽性 (かつ DRB1\*0901 陽性) が有意に多かった。<sup>43)</sup>

### PTPN22<sup>44)</sup>

- リンパ球の活性化を制御する分子。
- PTPN22 は他の自己免疫疾患 (SLE, T1D など) とも関連する。
- しかし PTPN22 の遺伝子多型は日本人には存在しない。

### 【推測される RA 発症機序】

- ① 感受性遺伝子の保有 (SE, PTPN22 など)
- +
- ② シトルリン化タンパクの過剰産生 (喫煙、歯周病などによる)
- ↓
- ③ ACPA 産生
- ↓ ← 何らかの外的因子? 内的因子の蓄積あるいは変化?
- ④ RA 発症

## III 2つのサブセットの RA ～ACPA 陽性 RA と陰性 RA～

多くの疾患感受性遺伝子や喫煙は、RA の中でも ACPA 陽性 RA とのみ関連!

これは全ゲノム多型解析でも確認されている。<sup>41)</sup>

では、ACPA 陰性 RA とは何なのか?

### 【3つの仮説】

- A) ACPA 陽性 RA だけが自己免疫が原因の疾患であり、ACPA 陰性 RA は病因が全く異なる別の疾患。
- B) ACPA 陰性 RA も原因は自己免疫だが、自己抗体や疾患感受性遺伝子の種類が ACPA 陽性 RA とは異なる。
- C) ACPA 陽性 RA も陰性 RA も炎症の原因は自己免疫ではないが、ACPA 陽性 RA は自己免疫反応を伴うので炎症が重症化する（症状が表面化し易い）。

ACPA 陽性 RA と陰性 RA の違いに関する知見

- CTLA4Ig は ACPA 陽性 RA でより有効。<sup>45)</sup>
- ACPA 陽性 RA の方が重症で骨破壊も強い。<sup>46)</sup>
- むしろ ACPA 陰性 RA と相関する疾患感受性遺伝子もある。<sup>47)</sup>
- ACPA 陰性 RA も SE と弱く相関する。<sup>48)</sup>
- ACPA 陽性 RA の方が滑膜組織の浸潤細胞数が多い。<sup>49)</sup>

### IV 自己免疫や感染以外でも関節炎が起きるのか？

炎症にはマクロファージなど自然免疫系細胞の活性化が重要。

どんなときに活性化されるのか？

- 1) 病原体に暴露されたとき
- 2) T 細胞によって刺激を受けたとき（自己免疫による場合など）

1) の場合は自然免疫細胞が病原体に共通する構造を認識することで引き起こされる。しかし近年、一部の内因性物質にも自然免疫細胞を活性化できることが分かってきた。

例) DNA/RNA、ヒアルロン酸、HMGB1（核内タンパクの一種）など

- RA 病態におけるこれら自然免疫受容体経路の関与が報告されている。<sup>50)</sup>
- 自己免疫に依存しない RA 動物モデルも報告されている（DNase 欠損マウス）。<sup>51)</sup>

このように感染や自己免疫とも異なる関節炎惹起経路の存在もわかってきた！  
果たして RA の真の原因は何？？

## 文献

- 1) Schellekens GA, Visser H, de Jong BA et al. The diagnostic properties of rheumatoid arthritis antibodies recognizing a cyclic citrullinated peptide. *Arthritis Rheum.* 2000, 43(1):155-63
- 2) Snir O, Widhe M, von Spee C et al. Multiple antibody reactivities to citrullinated antigens in sera from patients with rheumatoid arthritis: association with HLA-DRB1 alleles. *Ann Rheum Dis.* 2009, 68(5):736-43.
- 3) De Rycke L, Nicholas AP, Cantaert T et al. Synovial intracellular citrullinated proteins colocalizing with peptidyl arginine deiminase as pathophysiologically relevant antigenic determinants of rheumatoid arthritis-specific humoral autoimmunity. *Arthritis Rheum.* 2005, 52(8):2323-30.
- 4) Sokolove J, Zhao X, Chandra PE, Robinson WH. Immune complexes containing citrullinated fibrinogen costimulate macrophages via Toll-like receptor 4 and Fcγ receptor. *Arthritis Rheum.* 2011, 63(1):53-62.
- 5) Kuhn KA, Kulik L, Tomooka B, et al. Antibodies against citrullinated proteins enhance tissue injury in experimental autoimmune arthritis. *J Clin Invest.* 2006, 116(4):961-73.
- 6) Nielen MM, van Schaardenburg D, Reesink HW et al. Specific autoantibodies precede the symptoms of rheumatoid arthritis: a study of serial measurements in blood donors. *Arthritis Rheum.* 2004, 50(2):380-6.
- 7) Rantapää-Dahlqvist S, de Jong BA, Berglin E et al. Antibodies against cyclic citrullinated peptide and IgA rheumatoid factor predict the development of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2003, 48(10):2741-9
- 8) Deane KD, O'Donnell CI, Hueber W et al. The number of elevated cytokines and chemokines in preclinical seropositive rheumatoid arthritis predicts time to diagnosis in an age-dependent manner. *Arthritis Rheum.* 2010, 62(11):3161-72.
- 9) El-Gabalawy HS, Robinson DB, Smolik I et al. Familial clustering of the serum cytokine profile in the relatives of rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Rheum.* 2012, 64(6):1720-9
- 10) Ärlestig L, Mullazehi M, Kokkonen H et al. Antibodies against cyclic citrullinated peptides of IgG, IgA and IgM isotype and rheumatoid factor of IgM and IgA isotype are increased in unaffected members of multicase rheumatoid arthritis families from northern Sweden. *Ann Rheum Dis.* 2012, 71(6):825-9
- 11) van de Sande MG, de Hair MJ, van der Leij C et al. Different stages of rheumatoid arthritis: features of the synovium in the preclinical phase. *Ann Rheum Dis.* 2011, 70(5):772-7.
- 12) de Hair MJ, Zijlstra IA, Boumans MJ et al. Hunting for the pathogenesis of rheumatoid arthritis: core-needle biopsy of inguinal lymph nodes as a new research tool. *Ann Rheum Dis.* 2012, 71(11):1911-2
- 13) Källberg H, Ding B, Padyukov L et al. Smoking is a major preventable risk factor for rheumatoid arthritis: estimations of risks after various exposures to cigarette smoke. *Ann Rheum Dis.* 2011, 70(3):508-11.

- 14) Klareskog L, Stolt P, Lundberg K et al. A new model for an etiology of rheumatoid arthritis: smoking may trigger HLA-DR (shared epitope)-restricted immune reactions to autoantigens modified by citrullination. *Arthritis Rheum.* 2006, 54(1):38-46.
- 15) Baka Z, Barta P, Losonczy G et al. Specific expression of PAD4 and citrullinated proteins in lung cancer is not associated with anti-CCP antibody production. *Int Immunol.* 2011, 23(6):405-14.
- 16) Kakumanu P, Yamagata H, Sobel ES et al. Patients with pulmonary tuberculosis are frequently positive for anti-cyclic citrullinated peptide antibodies, but their sera also react with unmodified arginine-containing peptide. *Arthritis Rheum.* 2008, 58(6):1576-81.
- 17) Elkayam O, Segal R, Bendayan D et al. The anti-cyclic citrullinated peptide response in tuberculosis patients is not citrulline-dependent and sensitive to treatment. *Arthritis Res Ther.* 2010;12(1):R12.
- 18) Demoruelle MK, Weisman MH, Simonian PL et al. Brief report: airways abnormalities and rheumatoid arthritis-related autoantibodies in subjects without arthritis: early injury or initiating site of autoimmunity? *Arthritis Rheum.* 2012, 64(6):1756-61.
- 19) Rangel-Moreno J, Hartson L, Navarro C et al. Inducible bronchus-associated lymphoid tissue (iBALT) in patients with pulmonary complications of rheumatoid arthritis. *J Clin Invest.* 2006, 116(12):3183-94.
- 20) Wegner N, Wait R, Sroka A et al. Peptidylarginine deiminase from *Porphyromonas gingivalis* citrullinates human fibrinogen and  $\alpha$ -enolase: implications for autoimmunity in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2010, 62(9):2662-72.
- 21) Mahdi H, Fisher BA, Källberg H et al. Specific interaction between genotype, smoking and autoimmunity to citrullinated alpha-enolase in the etiology of rheumatoid arthritis. *Nat Genet.* 2009, 41(12):1319-24.
- 22) Lundberg K, Kinloch A, Fisher BA et al. Antibodies to citrullinated alpha-enolase peptide 1 are specific for rheumatoid arthritis and cross-react with bacterial enolase. *Arthritis Rheum.* 2008, 58(10):3009-19.
- 23) Hitchon CA, Chandad F, Ferucci ED et al. Antibodies to porphyromonas gingivalis are associated with anticitrullinated protein antibodies in patients with rheumatoid arthritis and their relatives. *J Rheumatol.* 2010, 37(6):1105-12.
- 24) Kinloch AJ, Alzabin S, Brintnell W et al. Immunization with *Porphyromonas gingivalis* enolase induces autoimmunity to mammalian  $\alpha$ -enolase and arthritis in DR4-IE-transgenic mice. *Arthritis Rheum.* 2011, 63(12):3818-23.
- 25) Martinez-Martinez RE, Abud-Mendoza C, Patiño-Marin N et al. Detection of periodontal bacterial DNA in serum and synovial fluid in refractory rheumatoid arthritis patients. *J Clin Periodontol.* 2009, 36(12):1004-10.



- 26) Arkema EV, Karlson EW, Costenbader KH. A prospective study of periodontal disease and risk of rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2010, 37(9):1800-4.
- 27) Chen HH, Huang N, Chen YM et al. Association between a history of periodontitis and the risk of rheumatoid arthritis: a nationwide, population-based, case-control study. *Ann Rheum Dis.* 2012 Aug 31. [Epub ahead of print]
- 28) Al-Katma MK, Bissada NF, Bordeaux JM et al. Control of periodontal infection reduces the severity of active rheumatoid arthritis. *J Clin Rheumatol.* 2007, 13(3):134-7.
- 29) Katz J, Goultschin J, Benoliel R, Brautbar C. Human leukocyte antigen (HLA) DR4. Positive association with rapidly progressing periodontitis. *J Periodontol.* 1987 Sep;58(9):607-10.
- 30) Van Dyke TE, Sheilesh D. Risk factors for periodontitis. *J Int Acad Periodontol.* 2005 Jan;7(1):3-7.
- 31) Snir O, Widhe M, Hermansson M et al. Antibodies to several citrullinated antigens are enriched in the joints of rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Rheum.* 2010, 62(1):44-52.
- 32) Humby F, Bombardieri M, Manzo A et al. Ectopic lymphoid structures support ongoing production of class-switched autoantibodies in rheumatoid synovium. *PLoS Med.* 2009, 6(1):e1.
- 33) Cantaert T, Kolln J, Timmer T et al. B lymphocyte autoimmunity in rheumatoid synovitis is independent of ectopic lymphoid neogenesis. *J Immunol.* 2008 Jul 1;181(1):785-94.
- 34) Willemze A, Böhringer S, Knevel R et al. The ACPA recognition profile and subgrouping of ACPA-positive RA patients. *Ann Rheum Dis.* 2012, 71(2):268-74.
- 35) van der Woude D, Rantapää-Dahlqvist S, Ioan-Facsinay A et al. Epitope spreading of the anti-citrullinated protein antibody response occurs before disease onset and is associated with the disease course of early arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2010, 69(8):1554-61
- 36) van de Stadt LA, de Koning MH, van de Stadt RJ et al. Development of the anti-citrullinated protein antibody repertoire prior to the onset of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2011, 63(11):3226-33
- 37) van de Stadt LA, van der Horst AR, de Koning MH et al. The extent of the anti-citrullinated protein antibody repertoire is associated with arthritis development in patients with seropositive arthralgia. *Ann Rheum Dis.* 2011, 70(1):128-33.
- 38) Ioan-Facsinay A, Willemze A, Robinson DB et al. Marked differences in fine specificity and isotype usage of the anti-citrullinated protein antibody in health and disease. *Arthritis Rheum.* 2008, 58(10):3000-8.
- 39) Suwannalai P, van de Stadt LA, Radner H et al. Avidity maturation of anti-citrullinated protein antibodies in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2012, 64(5):1323-8
- 40) Suwannalai P, Scherer HU, van der Woude D et al. Anti-citrullinated protein antibodies have a low avidity compared with antibodies against recall antigens. *Ann Rheum Dis.* 2011, 70(2):373-9.

- 41) Padyukov L, Seielstad M, Ong RT et al. A genome-wide association study suggests contrasting associations in ACPA-positive versus ACPA-negative rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2011, 70(2):259-65.
- 42) Hill JA, Southwood S, Sette A et al. Cutting edge: the conversion of arginine to citrulline allows for a high-affinity peptide interaction with the rheumatoid arthritis-associated HLA-DRB1\*0401 MHC class II molecule. *J Immunol.* 2003, 171(2):538-41.
- 43) El-Gabalawy HS, Robinson DB, Hart D et al. Immunogenetic risks of anti-cyclical citrullinated peptide antibodies in a North American Native population with rheumatoid arthritis and their first-degree relatives. *J Rheumatol.* 2009 Jun;36(6):1130-5.
- 44) Begovich AB, Carlton VE, Honigberg LA et al. A missense single-nucleotide polymorphism in a gene encoding a protein tyrosine phosphatase (PTPN22) is associated with rheumatoid arthritis. *Am J Hum Genet.* 2004, 75(2):330-7
- 45) Gottenberg JE, Ravaud P, Cantagrel A et al. Positivity for anti-cyclic citrullinated peptide is associated with a better response to abatacept: data from the 'Orencia and Rheumatoid Arthritis' registry. *Ann Rheum Dis.* 2012, 71(11):1815-9.
- 46) Kroot EJ, de Jong BA, van Leeuwen MA et al. The prognostic value of anti-cyclic citrullinated peptide antibody in patients with recent-onset rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2000, 43(8):1831-5.
- 47) Terao C, Ohmura K, Kochi Y et al. A large-scale association study identified multiple HLA-DRB1 alleles associated with ACPA-negative rheumatoid arthritis in Japanese subjects. *Ann Rheum Dis.* 2011, 70(12):2134-9.
- 48) Viatte S, Plant D, Bowes J et al. Genetic markers of rheumatoid arthritis susceptibility in anti-citrullinated peptide antibody negative patients. *Ann Rheum Dis.* 2012, 71(12):1984-90
- 49) van Oosterhout M, Bajema I, Levarht EW et al. Differences in synovial tissue infiltrates between anti-cyclic citrullinated peptide-positive rheumatoid arthritis and anti-cyclic citrullinated peptide-negative rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2008, 58(1):53-60.
- 50) Goh FG, Midwood KS. Intrinsic danger: activation of Toll-like receptors in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2012, 51(1):7-23
- 51) Kawane K, Tanaka H, Kitahara Y et al. Cytokine-dependent but acquired immunity-independent arthritis caused by DNA escaped from degradation. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010,107(45):19432-7