

20020805

厚生労働科学研究補助金
免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業
慢性関節リウマチの先端的治療に
関する研究

平成14年度 研究報告書

主任研究者 西岡久寿樹

平成15（2003）年4月

目 次

| | |
|----------------------------|----|
| I. 総括研究報告 | |
| 西岡 久寿樹 | |
| 聖マリアンナ医科大学難病治療研究センター | 1 |
| II. 分担研究報告 | |
| 岩倉 洋一郎 | |
| 東京大学医科学研究所ヒト疾患モデル研究センター | 7 |
| 尾崎 承一 | |
| 聖マリアンナ医科大学リウマチ・膠原病・アレルギー内科 | 10 |
| 高柳 広 | |
| 東京大学大学院医学系研究科免疫学 | 22 |
| 妻木 範行 | |
| 大阪大学大学院医学系研究科器官制御外科学 | 25 |
| 戸山 芳昭 | |
| 慶應義塾大学医学部整形外科学教室 | 27 |
| 中島 利博 | |
| 聖マリアンナ医科大学難病治療研究センター | 29 |
| 開 祐司 | |
| 京都大学再生医科学研究所 | 33 |
| III. 研究成果の刊行に関する一覧表 | 36 |

厚生労働科学研究補助金（免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業）
総括研究報告書

慢性関節リウマチの先端的治療に関する研究

主任研究者 西岡 久寿樹 聖マリアンナ医科大学教授 難病治療研究センター長

研究要旨

人口の動態の変化や社会環境の変化に伴い、国民生活に直接的・間接的に重大な影響を及ぼすと考えられる関節リウマチ等リウマチ性疾患は、今後増加の一途にあると考えられる。こういったリウマチ性疾患を克服するために、その病変の主座である運動器官の障害機構の解明とそれに伴う生活機能障害（生活機能病）の実態解明、その克服のための創薬、分子・遺伝子制御及び再生医療の研究を推進する事を目的とした。この目的を達成するために、第1に運動器を構築する骨・軟骨変性及び破壊の病態にかかわる分子及び遺伝子群の関与を明確にする。第2に関節炎及び骨破壊制御のため、骨・軟骨の再生と修復による生活機能の獲得を目的とした先端的治療を推進する。そのために、特に軟骨及び骨破壊の分子機構を解明し、その分子制御のための創薬研究を行う。第3に、リウマチ性疾患による骨・関節破壊の障害を生活機能病の視点より明確に位置づけ、高いQOLの獲得を目指した先端的治療目標を設定する。一方、リウマチ性疾患の生活機能障害の実態を把握し、その疾病負担を評価する計量化モデルを作成する。その征圧によって得られる、いわゆる費用対効果の面から詳細な解析を行ない、医療福祉・経済面からもこれらの研究開発の妥当性を検証する。

| | |
|----------------|----------------------------|
| 分担研究者 岩倉洋一郎 | 東京大学医科学研究所ヒト疾患モデル研究センター |
| 尾崎 承一 | 聖マリアンナ医科大学リウマチ・膠原病・アレルギー内科 |
| 高柳 広 | 東京大学大学院医学系研究科免疫学 |
| 妻木 範行 | 大阪大学大学院医学系研究科器官制御外科学 |
| 戸山 芳昭 | 慶応義塾大学医学部整形外科学教室 |
| 中島 利博 | 聖マリアンナ医科大学難病治療研究センター |
| 開 祐司 | 京都大学再生医科学研究所 |

損失は著しい。先進諸国では、社会環境の変化や人口の高年齢化といった要因により、こういったリウマチ性疾患は増加の一途である。平成10年度から11年度にかけての厚生労働省の調査で身体の不調を訴える患者を疾患群別にみると、手足の疼痛、腰痛などの運動器疾患が3,000万人近くに達し、消化器、循環器等の疾患を抜いて第一位となって来た。こういったリウマチ性疾患の社会的損失は、直接医療費、関節医療費も含めて我々の研究としての調査によるとほぼ他の先進国並であり、今後人口の高齢化により増加すると考えられる。したがって、リウマチ性疾患の発症機構の解明とその征圧は、国民の生活機能という新しい医療保険上からも緊急性を要する課題である。本研究班は、ここ数年以内に多くの研究成果が期待でき、明確にリウマチ性疾患征圧のための重点研究課題を取り上げ、それを遂行する能力を有した人材による研究班を編成して来た。その期待される成果としては、リウマチ性疾患に伴う難治性炎症の制御を目的とした創薬研究とその臨床的適応の推進により、画期的なリウマチ克服の治療手段のシーズが確立された。また、骨・軟骨の変性の分子機構の解明により、疾患の病因遺伝子やペプチドが解明され、それらの成果にもとづき運動器を中心とする生活機能の回復に向けて戦略的な研究が展開されている。

A. 研究目的

筋骨格系といった日常生活に直結する運動器の中でも慢性関節リウマチを代表とするリウマチ性疾患は、その中核を形成する。本疾患（群）は日常生活活動を中心とする生活の質（QOL）を著しく低下させ、申請者らによって提唱された生活機能病の代表的疾患であり、それによる社会的

B. 研究方法

本研究計画を達成するための研究目標

1) リウマチ性疾患を中心とするいわゆる生活機能病の基本的概念の構築

① 筋・骨格系障害など運動器障害に伴う生活機能障害の評価

② ①にもとづいてその疾病征圧による高いQOLにより疾病負担の軽減の評価

以上の二つの研究を主軸として、これを国民の保健・医療及び福祉の面から評価するため、研究目標達成によって得られる費用対効果の検討を行う。

2) 先端的研究

③ 病態形成にかかわる炎症性分子や骨破壊分子の解明とそれを標的とした生物製剤の開発

④ 難治性リウマチに対する生物製剤など遺伝子治療の基礎的臨床的検討。

⑤ 直接医療費の軽減をめざすためリウマチ性疾患の制御のための新たな低分子化合物の開発

3) 筋骨格系を中心とする運動器障害に伴う生活機能病の修復

⑥ とくに変形性関節症、骨粗鬆症を軸とした骨・軟骨破壊の分子機構の解明とその制御

⑦ 成長因子による軟骨再生の基礎的・臨床的研究

⑧ 骨・軟骨の分化・誘導と破骨軟骨の再生に関する研究

⑨ 運動器科学という新たな学際的領域の確立と生活機能病の概念の普及啓発活動

4) リウマチ性疾患の疾病負担の評価とその克服によって得られる経済効果及び特に生活機能病の克服のための「生活環境」の整備

5) リウマチ治療関連3班（宮坂班、江口班、竹内班）と合同でリウマチ治療全般（非ステロイド、骨粗鬆症剤、DMARDs、サイトカイン療法、リハビリテーション等）に関する基本的な治療ガイドラインを作成する。

上記の目的を達成するために産・官・学の連携のもとに経済効果の予測を行い本邦独自の画期的治療方法の開発を行う。

C. 研究結果

リウマチ性疾患は種々の病因から構成されている極めて多様性のある疾患である。その主病変は、滑膜・軟骨・骨であり、これらに共通する項目的を絞り、新規治療の研究創薬を目指した。最初に、滑膜細胞では、その増殖に関わる幾つかの標的分子が明らかにされた。さらに動物モデル等で得られた網羅的な遺伝子や転写標的分子が創薬の新たな候補として浮上してきた。

DE098, DE096等の企業との協同研究により推進している画期的な新薬も今後臨床的応用のめどをつけつつある。一方、軟骨破壊・修復新規創薬についても相次いで新規分子が単離にされてきており、軟骨破壊に対する創薬研究の手がかりになっている。

また、臨床的には近い将来臨床的装用が見込まれる抗TNF α 抗体の治療に関するプロトコルや、その費用対効果比などが検討されるなかで、効果の多様性についても病因モデル等を用いたサイトカインプロファイル、及び遺伝子多型性の検討がなされており、SNPs等によりその効果予測が可能と考えられる。

D. 結論

①滑膜細胞・増殖滑膜の抑制のための候補標的遺伝子が滑膜細胞ライブラリーより網羅的に明らかになった。

②アポトーシス及び軟骨の変性を抑制するための候補分子が多く同定され、幾つかの研究機関と協同で今後2年間で画期的創薬の開発へつながると考えられる。

③破骨細胞の活性を制御する分子のひとつとして、 γ インターフェロン抑制剤であることが明らかにされ、その臨床応用は期待が大きい。

④関節炎進展に伴い、サイトカインプロファイルが解明され、サイトカイン療法の効果予測に新たな手法が明らかにされつつある。

⑤生物製剤を中心とした抗サイトカイン療法にかかわる新薬を開発することを目的として、生物製剤にかかわる低分子化合物の開発を目指す。

E. 健康危惧情報

特になし

F. 研究発表

1. 論文発表

1. YuanGH, Masuko-HongoK, NishiokaK, Immunological intervention in the Pathogenesis of Osteoarthritis. Arthritis Rheum (inpress)
2. Okamoto N, Yotsuyanagi H, Ooka S, Matsui T, Suzuki-Kurokawa M, Suzuki M, Iino S, Nishioka K, Kato T. Autoantibodies to CD69 in patients with chronic hepatitis type C: A candidate marker for predicting the response to interferon therapy. Intervirology46 (1):56-65, 2003
3. Suzuki-Kurokawa M, Kato T, Nishioka K, Detection of clonally expanded T-cells by RT-PCR-SSCP and nucleotide sequencing of T-cell receptor B-CDR3 regions. Methods

- Mol Biol 193:267-280, 2002
4. Nakazawa M, Aratani S, Hatta M, Araya N, Daitoku H, Kawahara K, Watanabe S, Nakamura H, Yoshino S, Fujii R, Fujita H, Fukamizu A, Nishioka K, Nakajima T. TNF α induces acetylation of p53 but attenuates its transcriptional activation in rheumatoid synoviocytes. *Int J Mol* 10(3):269-275, 2002
 5. Matsuno H, Yudoh K, Nakazawa F, Sawai T, Uzuki M, Nishioka K, Yonehara S, Nakayama J, Otsuki M, Kimura T. Antirheumatic effects of humanized anti-Fas monoclonal antibody in human rheumatoid arthritis/SCID mouse chimera. *J Rheumatol* 29(8):1609-1614, 2002
 6. Tsuruha J, Masuko-Hongo K, Kato T, Sakata M, Nakamura H, Sekine T, Takigawa M, Nishioka K. Autoimmunity against YKL-39, a human cartilage derived protein, in patients with osteoarthritis. *J Rheumatol* 29(7):1459-1466, 2002
 7. Chau NN, Nakamura H, Nakazawa M, Hirose T, Kobata T, Nishioka K, Nakajima T. Expression of HOXD9 in fibroblast-like synoviocytes from rheumatoid arthritis patients. *Int J Mol Med* 10(1):41-48, 2002
 8. Sakata M, Masuko-Hongo K, Tsuruha J, Sekine T, Nakamura H, Takigawa M, Nishioka K, Kato T. YKL-39, a human cartilage-related protein, induces arthritis in mice. *Clin Exp Rheumatol* 20(3):345-350, 2002
 9. Yuan GH, Masuko-Hongo K, Nishioka K. Role of chemokines / chemokine receptor systems in cartilage degradation. *Drug News Perspect* 14(10):591-600, 2001
 10. Masuko-Hongo K, Sakata M, Yuan GH, Onuma H, Nakamura H, Aoki H, Kato T, Nishioka K. Expression of Fas-associated death domain-like interleukin-1 β -converting enzyme (FLICE) inhibitory protein (FLIP) in human articular chondrocytes: possible contribution to the resistance to Fas-mediated death of in vitro cultured human articular chondrocy. *Rheumatol Int* 21(3):112-121, 2001
 11. Nishioka K, Kobayashi T. Regulation of Apoptosis in Rheumatoid Synoviocytes. *Modern Therapeutics in Rheumatic Diseases* (Human Press Inc.)575-582, 2001
 12. Nakazawa M, Ishii H, Aono H, Takai M, Honda T, Aratani S, Fukamizu A, Nakamura H, Yoshino S, Kobata T, Nishioka K, Nakajima T. Role of Notch-1 intracellular domain in activation of rheumatoid synoviocytes. *Arthritis Rheum* 44(7):1545-1554, 2001
 13. Sakata M, Tsuruha J, Masuko-Hongo K, Nakamura H, Matsui T, Sudo A, Nishioka K, Kato T. Autoantibodies to osteopontin in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 28(7):1492-1495, 2001
 14. Yuan GH, Masuko-Hongo K, Sakata M, Tsuruha J, Onuma H, Nakamura H, Aoki H, Kato T, Nishioka K. The Role of C-C Chemokines and Their Receptors in Osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 44(5):1056-1070, 2001
 15. Khoa ND, Nakazawa M, Hasunuma T, Nakajima T, Nakamura H, Kobata T, Nishioka K. Potential Role of HOXD9 in Synoviocyte Proliferation. *Arthritis Rheum* 44(5):1013-1021, 2001
 16. Tsuruha J, Masuko-Hongo K, Kato T, Sakata M, Nakamura H, Nishioka K. Implication of cartilage intermediate layer protein in cartilage destruction in subsets of patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 44(4):838-845, 2001
 17. Hasunuma T, Kato T, Kobata T, Nishioka K. Apoptosis in Arthritis: Pathogenesis and Therapeutic Intervention. *Advances in Cell aging and Gerontology* 6:81-100, 2001
 18. Sekine T, Masuko-Hongo K, Matsui T, Asahara H, Takigawa M, Nishioka K, Kato T. Recognition of YKL-39, a human cartilage related protein, as a target antigen in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 60(1):49-54, 2001
 19. Masuko-Hongo K, Kurokawa M, Kobata T, Nishioka K, Kato T. Effect of IL-15 on T cell clonality in vitro and in the synovial fluid of patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 59(9):688-694, 2000
 20. Mueller-Ladner U, Nishioka K. p53 in rheumatoid arthritis: friend or foe? *Arthritis Res* 2(3):175-178, 2000
 21. Okamoto K, Kobayashi T, Kobata T, Hasunuma T, Kato T, Sumida T, Nishioka K. Fas-associated death domain protein is a Fas-mediated apoptosis modulator in synoviocytes. *Rheumatology* 39(5):471-480, 2000
 22. Kobayashi T, Okamoto K, Kobata T, Hasunuma

- T, Kato T, Hamada H, Nishioka K. Differential Regulation of Fas-Mediated Apoptosis of Rheumatoid Synoviocytes by Tumor Necrosis Factor α and Basic Fibroblast Growth Factor Is Associated with The Expression of Apoptosis-Related Molecules. *Arthritis Rheum* 43 (5): 1106 – 1114, 2000
23. Kobayashi T, Okamoto K, Kobata T, Hasunuma T, Kato T, Hamada H, Nishioka K. Novel gene therapy for rheumatoid arthritis by FADD gene transfer : induction of apoptosis of rheumatoid synoviocytes but not chondrocytes. *GeneTherapy*7(6) :527-533, 2000
2. 学会発表
- 1) 西岡久寿樹 RA 薬物療法の現状と展望 -DMARDs VS 生物製剤- 第2回徳島リウマチフォーラム 1/24,2003
 - 2) 西岡久寿樹 軟骨破壊の分子機構とその制御 第2回 Biomatrix Forum 研究発表会 1/18,2003
 - 3) 伊藤恵子、長谷英徳、小嶋英史、西岡久寿樹、小端哲二 慢性関節リウマチ(RA)滑膜細胞の Fas 依存症アポトーシス誘導におけるミトコンドリア経路および p53 の関与 第32回日本免疫学会総会 12/4-6,2002
 - 4) 中村洋、加藤智啓、西岡久寿樹 変形性関節症における軟骨細胞とT細胞との自己反応性 第32回日本免疫学会総会 12/4-6,2002
 - 5) Du Hui, Chen Shunle, Bao Chunde, Nakamura H, Kato T, Nishioka K. Community-based epidemiological study on knee osteoarthritis in Huangpu district, Shanghai, China. 10th Asia Pacific League of Associations for Rheumatology Congress(APLAR) 12/1-6,2002
 - 6) Ngyuen Van Trieu, Nishioka K, Tran Ngoc An, Nakajima T. Molecular mechanism of notch1 activation in synoviocytes from OA and RA patients. 10th Asia Pacific League of Associations for Rheumatology Congress(APLAR)12/1-6,2002
 - 7) Masuko-Hongo K, Kato T, Nakamura H, Nishioka K. Immunological aspects of cartilage degradation in Osteoarthritis. 10th Asia Pacific League of Associations for Rheumatology Congress(APLAR)12/1-6,2002
 - 8) Tanaka M, Nakamura H, Shibakawa A, Masuko-Hongo K, Kato T, Nishioka K. Direct contact of chondrocytes and autologous T cells enhances chemokines and MMPs productions in osteoarthritis. American College of Rheumatology, 66th Annual Scientific Meeting 10/24-29,2002
 - 9) Shibakawa A, Nakamura H, Tanaka M, Yuan G, Kato T, Nishioka K. Pannus-like soft tissue on the surface of osteoarthritic cartilage and its function. American College of Rheumatology, 66th Annual Scientific Meeting 10/24-29,2002
 - 10) Kurokawa MS, Matsui T, Sekine T, Ohoka S, Yamamoto K, Nishioka K, Kato T. Expression of MHC class I molecules together with antigenic peptides on filamentous phages. American College of Rheumatology, 66th Annual Scientific Meeting 10/24-29,2002
 - 11) Zhou J, Nakamura H, Yuan GH, Masuko-Hongo K, Kato T, Nishioka K. Regulatory effects of CC chemokines on the expression of TNF and TGF receptors in chondrocytes. American College of Rheumatology, 66th Annual Scientific Meeting 10/24-29,2002
 - 12) Itoh K, Hase H, Saotome K, Nishioka K, Kobata T. Involvement of mitochondria and p53 in Fas-mediated apoptosis of rheumatoid synovial cells. American College of Rheumatology, 66th Annual Scientific Meeting 10/24-29,2002
 - 13) Tanaka M, Nakamura H, Masuko-Hongo K, Kato T, Nishioka K. Effects of high molecular weight hyaluronan on MMP-1 and RANTES production from chondrocytes. American College of Rheumatology, 66th Annual Scientific Meeting 10/24-29,2002
 - 14) Shibakawa A, Nakamura H, Nishioka K. Presence of pannus-like soft tissue on the surface of osteoarthritic cartilage and its function. 7th World Congress of the OsteoArthritis Research Society International(OARSI)9/25-28,2002
 - 15) Tanaka M, Nakamura H, Shibakawa A, Masuko K, Kato T, Nishioka K. T cell-chondrocyte interaction in osteoarthritis. 7th World Congress of the OsteoArthritis Research Society International (OARSI) 9/25-28,2002
 - 16) Nakamura H, Tanaka M, Shibakawa A, Kato T, Nishioka K. Matrix metalloprotease 1,3,13 nitric oxide and prostaglandin E2 production from OA chondrocytes and synoviocytes stimulated by interleukin-1 β suppressive effects of glucosamine. 7th World Congress of the OsteoArthritis Research Society International (OARSI)

- 9/25-28,2002
- 17) Nishioka K. Immunological intervention in chondrocytes degeneration and apoptosis. Annual European Congress of Rheumatology (EULAR) 6/12-15,2002
 - 18) Yuan GH, Masuko-Hongo K, Nakamura H, Shibakawa A, Kato T, Nishioka K. Identification and function of novel cells: chondrofibroblasts in patients with osteoarthritis 第 46 回日本リウマチ学会 4/22-24,2002
 - 19) Wei J, Yuan GH, Nakamura H, Masuko-Hongo K, Kato T, Nishioka K. Detection of soluble CC chemokine receptor CCR5 in serum from patients with rheumatoid arthritis 第 46 回日本リウマチ学会 4/22-24,2002
 - 20) Xiang X, Sekine T, Nakamura H, Nishioka K. Kato T. Comprehensive analysis of autoantigens related to chondrocytes in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis 第 46 回日本リウマチ学会 4/22-24,2002
 - 21) Nishioka K. Immunology of chondrocytes. 1st GARN(Global Arthritis Research Network)Meeting4/4-7,2002
 - 22) Nishioka K. Targeting apoptosis by gene transfer.3rd International Congress on Autoimmunity2-20/24,2002
 - 23) Tanaka M, Sakata M, Masuko-Hongo K, Nakamura H, Shibakawa A, Tsuruha J, Kato T, Nishioka K. Autologous T cell response against chondrocyte with CD80/86 in osteoarthritis. American College of Rheumatology, 65th Annual Scientific Meeting 11/10-15,2001
 - 24) Nakamura H, Tanaka M, Masuko-Hongo K, Kato T, Nishioka K. Clinical effects and possible mechanisms of glucosamine in the treatment of osteoarthritis. American College of Rheumatology, 65th Annual Scientific Meeting 11/10-15,2001
 - 25) Yao Z, Kato T, Kurokawa M, Masuko-Hongo K, Tsuruha J, Sakata M, Nakamura H, Nishioka K. Roles of autoimmunity to cartilage intermediate layer protein (CLIP) in rheumatoid arthritis and osteoarthritis. American College of Rheumatology, 65th Annual Scientific Meeting 11/10-15,2001
 - 26) Wei J, Yuan G, Masuko-Hongo K, Nakamura H, Kato T, Nishioka K. The effects of CC chemokines on MMP-3 induction and proteoglycan metabolism of chondrocyte in osteoarthritis. American College of Rheumatology, 65th Annual Scientific Meeting 11/10-15,2001
 - 27) Masuko-Hongo Kato T, Nakamura H, Nishioka K. Expression of Fas-associated death domain-like interleukin -18 -converting enzyme (flice) -inhibitory protein(flip) in human articular chondrocytes. American College of Rheumatology, 65th Annual Scientific Meeting 11/10-15,2001
 - 28) Onuma H, Masuko-Hongo K, Yuan G, Sakata M, Nakamura H, Kato T, Aoki H, Nishioka K. Effects of IL-18 on the expression of anaphylatoxin receptor C5aR in human articular chondrocytes. American College of Rheumatology, 65th Annual Scientific Meeting 11/10-15,2001
 - 29) Nishioka K. Apoptosis modulation: selective with drawal of synovitis and prevention for bone and cartilage damage. The 20th Congress of the International League of Associations for Rheumatology (ILAR) 8/26-30, 2001
 - 30) Kato T, Matsui T, Kurokawa M, Kobata T, Oki S, Azuma M, Tohma S, Inoue T, Yamamoto K, Nishioka K. Autoantibodies to T cell costimulatory molecules in systemic autoimmune diseases. Annual European Congress of Rheumatology (EULAR)6/13-16,2001
 - 31) Yuan G.H, Masuko-Hongo K, Sakata M, Onuma H, Nakamura H, Kato T, Nishioka K. Chemokine/Chemokine receptor system is triggered by inflammatory cytokines to deteriorate cartilage metabolism in osteoarthritis. 第 45 回日本リウマチ学会総会 5/14-16,2001
 - 32) Chau N.N, Nakamura H, Nakazawa M, Kobata T, Nakajima T, Nishioka K. Synoviofibroblasts with HOXD9 were protected from apoptosis in rheumatoid arthritis. 第 45 回日本リウマチ学会総会 5/14-16,2001
 - 33) Masuko-Hongo K, Kato T, Nakamura H, Nishioka K. Chondrocyte as a site of immune responses in arthropathy. 第 45 回日本リウマチ学会総会 5/14-16,2001
 - 34) Yao Z, Kato T, Kurokawa M, Masuko-Hongo K, Tsuruha J, Sakata M, Nakamura H, Nishioka K. The immunogenic role of cartilage intermediate layer protein (CLIP). The 4th Korea-Japan Combined Meeting of Rheumatology (KJCMR) 3/25,2001
 - 35) Yuan G, Masuko-Hongo K, Sakata M,

Onuma H, Nakamura H, Aoki H, Kato T,
Nishioka K.

Chemokine/chemokine receptor system is triggered by inflammatory cytokines to deteriorate cartilage metabolism in osteoarthritis in autocrine/paracrine manner. The 4th Korea-Japan Combined Meeting of Rheumatology (KJCMR) 3/25,2001

36) Nishioka K. Apoptosis in rheumatoid arthritis. 21st European Workshop for Rheumatology Research 3/1-4,2001

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
特になし
2. 実用新案登録
特になし
3. その他
特になし

発生工学手法によるリウマチ治療薬の開発

岩倉洋一郎

東京大学医科学研究所ヒト疾患モデル研究センター教授

研究要旨

われわれは独自に開発した2つの関節リウマチモデルを用いて関節炎の発症には IL-1 が重要な役割を果たしていることを明らかにしてきた。最近、IL-1 レセプターアンタゴニスト(IL-1Ra)を欠損させ、過剰の IL-1 シグナルが入るようにしたマウスで、IL-17 の産生が亢進することを見だし、IL-1 の下流で IL-17 が機能していることが示唆された。そこで IL-1Ra 欠損マウスの IL-17 を欠損させたところ、関節炎の発症が完全に阻止されることが分かった。同様の抑制効果はコラーゲン誘導関節炎に於いても認められた。これらの結果は、IL-17 の阻害剤が抗リウマチ薬の有力な候補となることを示すものである。

A. 研究目的

我々はこれまでに HTLV-1 の *tax* 遺伝子を導入したトランスジェニックマウス(HTLV+Tg マウス)、および IL-1Ra 欠損(KO)マウスを作製し、これらのマウスが共に自己免疫性の関節炎を自然発症することを見いだした。これまでの解析から、これらのマウスの関節炎の発症にはT細胞に依存した自己免疫が関与することを明らかにするとともに、HTLV+Tg の場合は IL-1 や IL-6 などのサイトカインを欠損させると発症が抑制され、一方、IL-1Ra-KO マウスの場合は TNF α を欠損させることにより、発症を抑制できることを示した。従って、サイトカインが病態形成に於いてどのような役割を果たしているかを知ることは、この病気を克服するうえできわめて重要である。ところで、IL-17 は活性化 CD4T細胞の産生する炎症性サイトカインの一つで、種々の炎症性サイトカインやケモカインの産生を誘導することが知られている。このサイトカインは関節リウマチ患者の関節で発現が亢進しており、発症との関連が疑われているが、これまでその役割は知られていなかった。我々はこのサイトカインの発現が IL-1RaKO マウスでも強く亢進していることを見だし、IL-17-KO マウスを作製し、関節炎発症に於ける役割を検討した。

B. 方法

IL-1Ra KO マウス:IL-1Ra-KO マウスは、エクソン 1-4 をネオマイシン耐性遺伝子で置換することにより作製し、BALB/cA マウスに 8 世代以上戻し交配し、実験に供した。また、IL-17-KO マウスはエクソン 1, 2 をネオマイシン耐性遺伝子と置換して作製した。コラーゲン誘導関節炎は chicken2型コラーゲンをフロイントの完全アジュバンドと共に尾の根本に免疫し、21 日後に再び免疫することにより誘導した。

C. 結果

1. IL-1RaKO マウスのT細胞を抗 CD3+CD28 抗体で刺激したところ、野生型の 10 倍程度の IL-17 を産生することがわかった。
2. IL-1RaKO マウスと IL-17-KO マウスとを掛け合わせ、IL-17 欠損 IL-1Ra-KO マウスを作製したところ、関節炎の発症が完全に抑制されることがわかった。この結果、IL-17 は自己免疫性関節炎の発症にきわめて重要な役割を果たしていることがわかった。
3. 2型コラーゲン誘導関節炎に於いても、IL-17 を欠損さ

せると発症が強く抑制された。このとき、コラーゲンに対する抗体産生、および CD4⁺T細胞の増殖応答を調べたところ、大きく低下しており、CD4⁺T 細胞の活性化に問題があることがわかった。

4. OVA 特異的T細胞受容体を持つD011.10トランスジェニックマウスの IL-17 を欠損させたところ、OVA に対する反応性が低下したため、T細胞の応答性の低下はプライミングの異常であることがわかった。

D. 考察・結論

関節炎発症に IL-17 が関与する可能性は指摘されていたが、これまではっきりとした証拠は示されていないかった。今回、我々は IL-17-KO マウスを作製し、IL-1Ra-KO 関節炎自然発症モデル、および2型コラーゲン誘導関節炎モデルを用いて、IL-17 が自己免疫の発症に深く関与しており、IL-17 を欠損させることによって、発症を阻止できることを示した。この結果は IL-17 が関節リウマチ治療のターゲットとして、きわめて有望であることを示している。

E. 研究発表

1. Nakae, S., Komiyama, K., Yokoyama, H., Nambu, A., Umeda, M., Iwase, M., Homma, I., Sudo, K., Horai, R., Asano, M. and Iwakura, Y. Interleukin-1 is required for allergen-specific Th2 cell activation and the development of airway hypersensitivity response. *Int. Immunol.*, (2003) in press.
2. Voronov, E., Shouval, D. S., Krelin, Y., Cagnano, E., Benharroch, D., Iwakura, Y., Dinarello, C. A., and Apte, R. N. Interleukin 1 is required for tumor invasiveness and angiogenesis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, in press.
3. Sashinami, H., Nakane, A., Iwakura, Y., and Sasaki, M. Effective induction of acquired resistance to *Listeria monocytogenes* by immunizing mice with *in vivo*-infected dendritic cells. *Infect. Immun.*, (2003) 71, 117-125
4. Nakae, S., Horai, R., Komiyama, Y., Nambu, A., Asano, M., Nakane, A., and Iwakura, Y. The role of IL-1 in the immune system. In "Cytokine Knockouts", (ed. G Fantuzzi), Humana Press, Totowa, NJ, (2003) in press.
5. Iwakura, Y. Autoimmune chronic inflammatory arthropathy in mice transgenic for the HTLV-I *tax* gene. *Gann Monograph*, (2003) in press.
6. Nakae, S., Komiyama, Y., Narumi, S., Sudo, K., Horai, R., Tagawa, Y., Sekikawa, K., Matsushima, K., Asano, M., and Iwakura, Y. IL-1-induced TNF α elicits inflammatory cell infiltration in the skin by inducing interferon- γ -inducible protein-10 in the elicitation phase of contact hypersensitivity response. *Int. Immunol.*, (2003) 15, 251-260.

7. Yokoyama, H., Yasuda, J., Okamoto, H., and Iwakura, Y. Pathological changes of renal epithelial cells in mice transgenic for the TT virus ORF1 gene. *J. Gen. Virol.*, (2002) 83, 141-150
8. Yano, A., Mun, H.S., Chin, M., Norose, K., Hata, K., Kobayashi, M., Aosai, F., and Iwakura, Y. Roles of IFN-gamma on stage conversion of an obligate intracellular protozoan parasite, *Toxoplasma gondii*. *Int. Rev. Immunol.*, (2002) 21, 405-421
9. Desaki, M., Sugawara, I., Iwakura, Y., Yamamoto, K., and Takizawa, H. Role of interferon-gamma in the development of murine bronchus-associated lymphoid tissues induced by silica *in vivo*. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, (2002) 185, 1-7
10. Yoshida, M., Shirai, Y., Watanabe, T., Yamori, M., Iwakura, Y., Chiba T., Kita, T., and Wakatsuki, Y. Differential localization of colitogenic Th1 and Th2 cells monospecific to a microflora-associated antigen in mice. *Gastroenterology*. (2002) 123, 1949-1961
11. Oguri, S., Motegi, K., Iwakura, Y., and Endo, Y. Primary role of interleukin-1 α and Interleukin-1 β in lipopolysaccharide-induced hypoglycemia in mice. *Clin. Diagn. Lab. Immunol.*, (2002) 9, 1307-1312
12. Kakuta, S., Shibata, S., and Iwakura, Y. Genomic structure of the mouse 2', 5'-oligoadenylate synthetase gene family. *J. Interferon Cytokine Res.*, (2002) 22, 981-993
13. Sakamaki, K., Inoue, T., Asano, M., Sudo, K., Kazama, H., Sakagami, J., Sakata, S., Ozaki, M., Nakamura, S., Toyokuni, S., Osumi, N., Iwakura, Y. and Yonehara, S. *Ex vivo* whole-embryo culture of caspase-8-deficient embryos normalize their aberrant phenotypes in the developing neural tube and heart. *Cell Death and Differentiation*, (2002) 11, 1196-1206.
14. Nakae, S., Komiyama, Y., Nambu, A., Sudo, K., Iwase, M., Homma, I., Sekikawa, K., Asano, M., and Iwakura, Y. Antigen-specific T cell sensitization is impaired in IL-17-deficient mice, resulting in the suppression of allergic cellular and humoral responses. *Immunity*, (2002) 17, 375-387
15. Yan, X., Kita, M., Minami, M., Yamamoto, T., Kuriyama, H., Ohno, T., Iwakura, Y., and Imanishi, J. Antibacterial effect of Kampo herbal formulation Hochu-ekki-to (Bu-Zhong-Yi-Qi-Tang) on *Helicobacter pylori* infection in mice. *Microbiol. Immunol.*, (2002) 46, 475-482
16. Iwakura, Y. Roles of IL-1 in the development of rheumatoid arthritis: Consideration from mouse models. *Cytokine Growth Factor Rev.*, (2002) 13, 341-355
17. Mizuki, M., Nakane, A., Sekikawa, K., Tagawa, Y.-I., Iwakura, Y. Comparison of host resistance to primary and secondary *Listeria*

monocytogenes infections in mice by intranasal and intravenous routes. *Infect. Immun.*, (2002) **70**, 4805-4811

18. Minami, M., Kita, M., Yan, X.-Q., Yamamoto, T., Iida, T., Sekikawa, K., Iwakura, Y., and Imanishi, J. Role of IFN- γ and tumor necrosis factor- α in herpes simplex virus type I infection. *J. Interferon Cytokine Res.*, (2002) **22**, 671-676

19. Ishida, Y., Kondo, T., Ohshima, T., Fujiwara, H., Iwakura, Y., and Mukaida, N. A pivotal involvement of IFN- γ in the pathogenesis of acetaminophen-induced acute liver injury. *FASEB J.*, (2002) **16**, 1227-1236

20. Konishi, H., Tsutsui, H., Murakami, T., Yumikura-Futatsugi, S., Yamanaka, K., Tanaka, M., Iwakura, Y., Suzuki, N., Fuchs, E. V., Takeda, K., Akira, S., Nakanishi, K., and Mizutani, H. IL-18 contributes to the spontaneous development of atopic dermatitis-like inflammatory skin lesion independently of IgE/stat6 under specific pathogen-free conditions. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, (2002) **99**, 11340-11345

21. Sasaki, S., Omoe, K., Tagawa, Y., Iwakura, Y., Sekikawa, K., Shinagawa, K., and Nakane, A. Roles of gamma interferon and tumor necrosis factor-alpha in shiga toxin lethality. *Microb. Pathog.*, (2002) **33**, 43-47

22. Nagai, Y., Akashi, S., Nagafuku, M., Ogata, M., Iwakura, Y., Akira, S., Kitamura, T., Kosugi, A., Kimoto, M., and Miyake, K. Essential role of MD-2 in LPS responsiveness and TLR4 distribution. *Nat. Immunol.*, (2002) **3**, 667-672

23. Yamamoto, S., Oka, S., Inoue, M., Shimuta, M., Manabe, T., Takahashi, H., Miyamoto, M., Asano, M., Sakagami, J., Sudo, K., Iwakura, Y., and Kawasaki, T. Mice deficient in nervous system-specific carbohydrate epitope HNK-1 exhibit impaired synaptic plasticity and spatial learning. *J. Biol. Chem.*, (2002) **277**, 27227-27231

24. Asada, H., Kishida, T., Hirai, H., Satoh, E., Ohashi, S., Takeuchi, M., Kubo, T., Kita, M., Iwakura, Y., Imanishi, J., and Mazda, O. Significant antitumor effects obtained by autologous tumor cell vaccine engineered to secrete interleukin (IL)-12 and IL-18 by means of the EBV/lipoplex. *Molec. Therapy*, (2002) **5**, 609-616,

25. Oguro, T., Takahashi, Y., Ashino, T., Takaki, A., Shioda, S., Horai, R., Asano, M., Sekikawa, K., Iwakura, Y., and Yoshida, T. Involvement of tumor necrosis factor α , rather than interleukin-1 or nitric oxides in the HEME Oxygenase-1 gene expression by lipopolysaccharide in the mouse liver. *FEBS Letters*, (2002) **516**, 63-66

26. Battsetseg, B., Mamiro, K., Inoue, N., Makala, L., Nagasanw, H., Iwakura, Y., Toyoda, Y., Mikami, T., Fujisaki, K. Immune responses of interferon gamma (IFN-gamma) knock out mice to repeated *Haemaphysalis longicornis* (Acari: Ixodidae) nymph infestations. *J. Med. Entomol.*,

(2002) **39**, 173-176

27. Asahi, Y., Yoshikawa, T., Watanabe, I., Iwasaki, T., Hasegawa, H., Sato, Y., Shimada, S., Nanno, M., Matsuoka, Y., Ohwaki, M., Iwakura, Y., Suzuki, Y., Aizawa, C., Sata, T., Kurata, T. and Tamura, S. Protection against influenza virus infection in polymeric Ig receptor knockout mice immunized intranasally with adjuvant-combined vaccines. *J. Immunol.*, (2002) **168**, 2930-2938

28. Shinozawa, Y., Matsumoto, T., Uchida, K., Tsujimoto, S., Iwakura, Y., and Yamaguchi, K. Role of interferon-gamma in inflammatory responses in murine respiratory infection with *Legionella pneumophila*. *J. Med. Microbiol.*, (2002) **51**, 225-230

29. Kyuwa, S., Shibata, S., Tagawa, Y., Iwakura, Y., Machii, K., and Urano, T. Acute hepatic failure in IFN- α -deficient BALB/c mice after murine coronavirus infection. *Virus Research*, (2002) **83**, 169-177

30. Nagai, Y., Shimazu, R., Ogata, H., Akashi, S., Sudo, K., Yamasaki, H., Hayashi, S., Iwakura, Y., Kimoto, M., and Miyake, K. Requirement for MD-1 in cell surface expression of RP105/CD180 and B-cell responsiveness to lipopolysaccharide. *Blood*. (2002) **99**, 1699-1705

31. Kakuta, S., Tagawa, Y., Shibata, S., Nanno, M., and Iwakura, Y. Inhibition of B16 melanoma experimental metastasis by interferon- α through direct inhibition of cell proliferation and activation of anti-tumor host mechanisms. *Immunology*, (2002) **105**, 92-100

32. Saijo, S., Asano, M., Horai, R., Yamamoto, H., and Iwakura, Y. Suppression of autoimmune arthritis in IL-1-deficient mice in which T cell activation is impaired due to low levels of CD40L and OX40 expression on T cells. *Arth. Rheum.*, (2002) **46**, 533-544

F. 知的財産権の出願・登録状況

なし

厚生労働科学研究費補助金
(厚生労働省免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業)
関節リウマチの先端的医療に関する研究班
分担研究報告書

関節リウマチにおける生物製剤治療に関する研究

分担研究者 尾崎 承一

聖マリアンナ医科大学リウマチ・膠原病・アレルギー内科 教授

研究協力者 岡 寛

聖マリアンナ医科大学リウマチ・膠原病・アレルギー内科 講師

研究要旨:本邦で最も早く認可される予定の生物製剤であるインフリキシマブ(レミケード)の症例選択と副作用の管理のため、入院治療によるクリニカルパスを作成した。また、効果と副作用のマーカー検索のため、治療前後の遺伝子発現と血清蛋白変動の網羅的解析を行った。

A. 研究目的

本邦における関節リウマチの次世代の治療として生物製剤による治療が注目されている。最も早く認可される予定のインフリキシマブ(レミケード)は、免疫抑制剤のメソトレキセートとの併用により、強力な抗リウマチ作用を有する。しかし、結核や敗血症を含む重篤な感染症の誘発や、本剤による過敏症などが危惧されている。さらに、本剤は極めて高価となることが予想されるため、症例の選択には十分な検討が必要である。本研究は、症例の選択や、副作用の厳密な管理、効果の予測等のために、入院治療によるクリニカルパスを作成することを目的とした。

B. 研究方法

文献的な検索によりレミケードの治療プロトコルを調査した。さらに、諸外国の先行するプログラムや既に発売されているクローン病の治療法も参考にして、本邦におけるレミケードの初回治療と2週および6週投与の治療に分けて、クリニカルパスを作成した。

(倫理面への配慮)

本治療における詳細な予診表と治療同意書を作成した。

C. 研究結果

レミケード治療に先立つ詳細な予診表(表1)と承諾書(表2)を作成した。予診表では、本剤の投与で特に問題となる結核の既往歴、家族歴、BCG接種歴、アレルギー歴を問診する。また、本剤投与の禁忌と考えられる脱髄疾患、心臓病、妊娠の有無などの項目も問診し、患者、医療機関双方の署名を課した。承諾書では、

本剤の効果だけでなく、副作用の詳細や、慎重投与と投与禁忌患者を明記し、症例を厳密に選択した上で、患者と医療機関の双方の署名を課した。さらに、治療の指標の1つとして、レミケード治療体系の流れ(図1)を作成した。この図内に、問診から、投与前検査、初回投与時、2週目投与時、6週投与時のそれぞれの段階のチェック項目をフローチャートで示した。

初回治療のパス(表3)は入院8日間とした。また、本邦で特に問題となる結核対策として、全例にツベルクリン反応、胸部X線検査、胸部CT検査を課した。さらに、アナフィラキシーショックの対策として、レミケード投与当日は2ルートを確保し、頻回のバイタルサインの点検を課した。2週および6週投与のパス(表4)は、4日間の入院管理とした。このパスでも再度、問診表と承諾書の作成を課した。特にレミケード投与後の遅発性過敏症の発見に重点をおいた。レミケード治療の効果と副作用出現を予測するマーカーの発見のため、末梢血単核球における遺伝子発現と血清蛋白変動の網羅的解析を進めている。

D. 考察

初回治療から2週後の投与まで連続して入院管理する方法も考えられた。しかし、毎週の外来受診により副作用のチェックは可能であり、医療費のコストの削減にもなると考えられ、入院8日間とした。レミケードは、本邦で既にクローン病で使用されており、100mg バイアルが113,190円である。RAの適応は、3mg/kgのため、1回に2バイアル必要であり、合計では、6バイアルの679,140円の高価な治療となると考えられる。従って、図1のように、投与前のチェックによる症例の選択が不

可欠である。今後、他の生物製剤に対しても同様の検討を進める予定である。

E. 結論

レミケード治療の症例選択や副作用の嚴重管理のために、クリニカルパスを作製した。効果と副作用のマーカ―検索を目的として、遺伝子発現と血清蛋白変動の網羅的解析を進めた。

F. 健康危険情報

米国の一般人口の結核の頻度は、10万人当たり年間 6.2 人であるが、レミケード治療群では、10万人当たり年間 24.4 人と約4倍に増加している。本邦の一般人口の結核の頻度は、10万人当たり年間 34 人と米国より高いため、症例の選択には、十分な注意が必要である。

G. 研究発表

1. 論文発表

① 英文原著論文

1. Okazaki T., Ozaki S., Nagaoka T., Kozuki, M., Sumita S., Tanaka M., Osakada F., Kishimura M., Kakutani T. and Nakao K.: Antigen-specific Th1 cell as direct effectors of Propionibacterium acnes-primed lipopolysaccharide-induced hepatic injury. *Int. Immunol.* 13 (5): 607-613, 2001.
2. Akamizu T., Ozaki S., Hiratani H., Uesugi H., Sobagima J., Hataya Y., Kanamoto N., Saijo M., Hattori Y., Moriyama K., Ohmori K and Nakao K.: Drug-induced neutropenia associated with anti-neutrophil cytoplasmic antibodies(ANCA): possible involvement of complement in granulocyte toxicity. *Clin Exp Immunol* 127: 92-98,2002.
3. Fujita Y., Murakami M., Ogawa Y., Masuzaki H., Tanaka M., Ozaki S., Nakao K and Mimori T.: Leptin inhibits stress-induced apoptosis of T lymphocytes. *Clin Exp Immunol* 128: 21-26,2002
4. Fida S., Myers A.M., Whittingham S., Rowley J.M., Ozaki S., and Mackay R.I.: Autoantibodies to the Transcriptional Factor SOX13 in Primary Biliary Cirrhosis Compared with Other Diseases.

J.Autoimmunity. Journal of Autoimmunity 19:251-257,2002

5. Tanaka M., Ozaki S., Kawabata D., Kishimura M., Osakada F., Okubo M., Murakami M., Nakao K. and Mimori T.: Potential preventive effects of follistatin-related protein / TSC-36 on joint destruction and antagonistic modulation of its autoantibodies in rheumatoid arthritis. *Int. Immunol* 15: 71-77, 2003.

② 邦文原著論文

1. Shibata T, Yamasaki E, Shimojo S, Mizoguchi M, Ozaki S : Heterogeneity of Central Nervous System Manifestation of Sweet's Syndrome: Contribution of Underlying Behcet's Disease. *聖マリアンナ医科大学雑誌* 29: 519-527, 2001.
2. 中野弘雅、岡寛、尾崎承一、松田隆秀、大岡正道、鈴木典子: ベーチェット病におけるレーザー散乱光法を用いた血小板自然凝集能の検討。 *臨床リウマチ* 14:205-210, 2002.
3. 中野弘雅、岡寛、松田隆秀、大岡正道、大久保道子、尾崎承一: 金チオリンゴ酸ナトリウム(シオゾール®)による間質性肺炎。 *リウマチ科* 28 (6):596-597,2002.

③ 邦文著書

1. 尾崎承一: 血管炎症候群の診断と病態把握: 免疫血清学的検査。「血管炎」(長澤俊彦監修・橋本博史編集)、朝倉書店(東京)、PP-113-118, 2001.
2. 尾崎承一: 慢性関節リウマチ。「知っておきたい骨・関節疾患の新たな診療」(西岡久寿樹監修) 真興交易(東京)、PP-46-73, 2001.
3. 尾崎承一: Behcet 病。「内科学」(小俣政男・金澤一郎・北原光夫、山口徹、総編集)、医学書院(東京)、(印刷中)
4. 尾崎承一: 結節性多発動脈炎。「新・膠原病 診断と治療の最新ポイント 皮膚から内臓へ」(竹原和彦、桑名正隆、宮地良樹編) 診断と治療社(東京)、PP-100-105, 2002.
5. 尾崎承一: ANCA と血管炎。「新・膠原病 診断と治療の最新ポイント 皮膚から内臓へ」(竹原和彦、桑名正隆、宮地良樹編) 診断と治療社(東京)、PP-100-105, 2002.

④ 邦文総説

1. 尾崎承一:可容型 gp130 と慢性関節リウマチ。免疫-Immunology Frontier 11(2):46-52, 2001.
2. 尾崎承一、傍島淳子:自己免疫性肝疾患と ANCA。Bio Clinica 16(5):90-95, 2001.
3. 尾崎承一:結節性多発動脈炎。毎日ライフ 6: 40-44, 2001.
4. 尾崎承一、田中真生:慢性関節リウマチの新規自己抗原のクローニング。組織培養工学 27 (5):20-23,2001.
5. 橋本博史、吉木敬、尾崎承一他 26 名:厚生労働省厚生科学特定疾患-難治性血管炎に関する調査研究報告。日本臨床免疫学会会誌 24 (6):336-346, 2001.
6. 大矢直子、尾崎承一:ループス腎炎および MPO-ANCA 関連腎炎。総合臨牀 51(7): 2176-2181,2002.
7. 山本直弘、尾崎承一:混合性結合組織病。臨床医増刊号 28: 1556-1558,2002.
8. 池内俊三、尾崎承一:側頭動脈炎。リウマチ科 27 (Suppl. 1): 713-717,2002.
9. 山田秀裕、浜信昭、吉田智彦、尾崎承一:SLE 患者の妊娠、出産におけるリスクをどう回避するか。EBM 3(6):63-68,2002
10. 岡寛、尾崎承一:炎症性筋疾患。Current Therapy 21(3):34-37,2003.

2. 学会発表

① 国際学会(一般演題)

1. Akaogi J., Yamada H., Azuma K., Hama N., Kikukawa T., Mori T. and Ozaki S.: Suppression of pannus formation by 15-deoxy-delta(12,14)-prostaglandin J2 is mediated through induction of apoptosis of synovial vascular endothelial cells and fibroblast-like synoviocytes. The 65th National Scientific Meeting of the American College of Rheumatology. 2001, San Francisco, California, U.S.A.
2. Akaogi J., Yamada H., Hama N., Kikukawa T., Mori T., Kawai S. and Ozaki S. : Prostaglandin E2 receptor Subtype EP4 Mediated suppression of pannus formation in rheumatoid arthritis. The 65th National Scientific Meeting of the American College of Rheumatology. 2001, San Francisco, California, U.S.A.
3. Yamasaki Y., Azuma K., Yamasaki M., Hama N., Yamada H. and Ozaki S.: Pulmonary fibrosis dose not progress during long-term follow-up in most of the patients with systemic sclerosis without cyclophosphamide treatment. The 65th National Scientific Meeting of the American College of Rheumatology. 2001, San Francisco, California, U.S.A.
4. Yamasaki Y., Azuma K., Yamasaki M., Hama N., Yamada H. and Ozaki S.: Small airway disease as an important complication of systemic sclerosis. The 65th National Scientific Meeting of the American College of Rheumatology. 2001, San Francisco, California, U.S.A.
5. Yamasaki Y., Azuma K., Yamasaki M., Hama N., Yamada H. and Ozaki S.: Lipidmicrosphere-incorporated prostaglandin E1 for the treatment of pulmonary fibrosis in patients with systemic sclerosis. The 65th National Scientific Meeting of the American College of Rheumatology. 2001, San Francisco, California, U.S.A.
6. Takahama H, Yamasaki E, Minami K, Hosaka E, Matsuoka A, Haga T, Kawase A, Shibata T, Shimojo S, Yamada H, Soma Y, Ozaki S and Mizoguchi M: Three Cases of sweet's syndrome with central nervous system manifestations. The 7th China-Japan Joint Meeting of Dermanology. 2002, Guangzhou, China,

② 国内学会(シンポジウム)

1. 三森経世、田中真生、村上雅朗、尾崎承一:慢性関節リウマチの病原的自己抗体と対応抗原。「シンポジウム 13:新しい自己抗体と臨床的意義」第 45 回日本リウマチ学会総会・学術集会。2001 年 5 月 14-16 日。東京。

③ 国内学会(ワークショップ)

1. 藤田義正、村上雅朗、尾崎承一、中尾一和:肥満物質(レプチン)の免疫系における抗アポトーシス作用。「ワークショップ:リウマチ性疾患とアポトーシス」第 45 回日本リウマチ学会総会・学術集会。2001 年 5 月 14 日-16 日。東京。
2. 加勢千容、山田秀裕、浜信昭、笹下薫、中島康雄、尾崎承一:慢性関節リウマチに合併する細

- 気管支炎の臨床的意義とその治療。「ワークショップ:慢性関節リウマチ」第 29 回日本臨床免疫学会総会。2001 年 12 月 10 日-11 日。大阪。
3. 田中真生、尾崎承一、川端大介、村上雅朗、三森経世:慢性関節リウマチにおける抗ホリスタチン関連蛋白抗体のエピトープ反応性および HLA-DQ 抗原との相関。「ワークショップ:慢性関節リウマチ」第 31 回日本免疫学会総会・学術集会。2001 年 12 月 11 日-13 日。大阪。
 4. 藤井琢磨、松井友吾、蓬田雅人、桐栄純一、黒沢大、小寺洋、松島瑞子、稲田祐二、尾崎承一、広瀬幸子、白井俊一、西村裕之:SLE モデルマウスにおける内在性レトロウィルスに対する自己免疫応答の遺伝支配。「ワークショップ:全身性自己免疫疾患」第 31 回日本免疫学会総会・学術集会。2001 年 12 月 11 日-13 日。大阪。
 5. 東浩平、山崎宜興、山前正臣、加勢千容、浜信昭、山田秀裕、尾崎承一:強皮症の細気道病変の検討。「ワークショップ 31:強皮症」第 46 回日本リウマチ学会総会・学術集会。2002 年 4 月 22 日-24 日。神戸。
 6. 尾崎承一、鈴木康夫、松田隆秀、山田秀裕:選択コースにおけるリウマチ学教育。「ワークショップ 41:リウマチ学の教育体制」第 46 回日本リウマチ学会総会・学術集会。2002 年 4 月 22 日-24 日。神戸。
 7. 尾崎承一:血管炎の病因としての ANCA:モデルマウスにおける解析。「ワークショップ 42:血管炎と ANCA」第 46 回日本リウマチ学会総会・学術集会。2002 年 4 月 22 日-24 日。神戸。
 8. 大矢直子、鈴木康夫、山田秀裕、浜信昭、藤野智弥、小池淳樹、尾崎承一:難治性ループス腎炎に対するシクロホスファミド静注療法(IV-CY)の短期及び長期治療効果。「ワークショップ 53:SLE の病態と臨床」第 46 回日本リウマチ学会総会・学術集会。2002 年 4 月 22 日-24 日。神戸。
 9. 藤井琢磨、黒沢大、齊藤滋、桐栄純一、小寺洋、松島瑞子、稲田祐二、尾崎承一、広瀬幸子、白井俊一、西村裕之:New Zealand 系マウスにおける免疫寛容誘導能欠如を規定する遺伝子のゲノムマッピング「ワークショップ 31:全身性自己免疫疾患 [細胞・樹状細胞]」第 32 回日本免疫学会総会・学術集会。2002 年 12 月 4 日-6 日。東京。
 10. Kawaba TA D, Tanaka M, Fujii T, Umehara H, Mimori T and Ozaki S:Ameliorative effects of follistatin-related protein on joint inflammation in arthritis model mice.「ワークショップ 47:慢性関節リウマチ I」第 32 回日本免疫学会総会・学術集会。2002 年 12 月 4 日-6 日。東京。
 11. 田中真生、小坂田史雄、藤井隆夫、梅原久範、三森経世、尾崎承一:関節リウマチにおける新規自己抗原:RBP1類似蛋白質のクローニング。「ワークショップ 47:慢性関節リウマチ I」第 32 回日本免疫学会総会・学術集会。2002 年 12 月 4 日-6 日。東京。
- ④ 国内学会(一般演題)
1. 田中真生、川端大介、岸村昌明、小坂田史雄、村上雅朗、尾崎承一、三森経世:慢性関節リウマチにおける抗ホリスタチン関連蛋白(FRP)抗体のエピトープおよび HLA タイプによる抗体出現性の解析。第 45 回日本リウマチ学会総会・学術集会。2001 年 5 月 14 日-16 日。東京。
 2. 川端大介、藤田義正、田中真生、村上雅朗、尾崎承一、三森経世:経過中に重症筋無力症を合併したオーバーラップ症候群の一例。第 45 回日本リウマチ学会総会・学術集会。2001 年 5 月 14 日-16 日。東京。
 3. 岡寛、山田秀裕、山前正臣、山崎宜興、松田隆秀、尾崎承一:多発性筋炎(PM)/皮膚筋炎(DM)の悪性腫瘍の合併について。第 46 回日本リウマチ学会総会・学術集会。2002 年 4 月 22 日-24 日。神戸。
 4. 山前正臣、山田秀裕、浜信昭、尾崎承一:多発性筋炎、皮膚筋炎に合併する間質性肺炎の再燃率に関する研究。第 46 回日本リウマチ学会総会・学術集会。2002 年 4 月 22 日-24 日。神戸。
 5. 赤荻淳、山田秀裕、浜信昭、菊川忠裕、森俊二、尾崎承一:In vitro ヒト滑膜炎モデルを用いた 15 d-PGJ12 によるパックス形成抑制効果とその機序の解明。第 46 回日本リウマチ学会総会・学術集会。2002 年 4 月 22 日-24 日。神戸。
 6. 柴田朋彦、浜信昭、山田秀裕、山前恵美子、溝口昌子、尾崎承一:Sweet 症候群に合併する神経障害:Behcet 病合併例と非合併例の臨床像の相違。第 46 回日本リウマチ学会総会・学術集会。2002 年 4 月 22 日-24 日。神戸。

7. 山崎宜興、山前正臣、東浩平、大久保道子、柴田朋彦、浜信昭、山田秀裕、尾崎承一：強皮症の肺線維症に対する lipo-PGE1 の抑制効果についての検討。第 46 回日本リウマチ学会総会・学術集会。2002 年 4 月 22 日-24 日。神戸。
8. 菅田文彦、東浩平、鈴木康夫、尾崎承一、高橋正知、千川晃弘：メソトレキセート(MXT)治療中に伝染性単核球症様の末梢血異型リンパ球の著名増多、巨大脾腫をきたした慢性関節リウマチ(RA)の一症例。第 46 回日本リウマチ学会総会・学術集会。2002 年 4 月 22 日-24 日。神戸。
9. 大久保道子、柴田朋彦、鈴木康夫、尾崎承一、高濱英人、溝口昌子、小池淳樹、加藤雅之：多発性小腸潰瘍、皮疹に対してヨードカリウムが著効した骨髓異形成症候群合併スリート病の一症例。第 46 回日本リウマチ学会総会・学術集会。2002 年 4 月 22 日-24 日。神戸。
10. 中野弘雅、鈴木康夫、耕田めぐみ、渡部秀憲、溝口昌子、阿部光文、尾崎承一：筋炎局所に多数の組織球様細胞の浸潤を認めた多中心性網状組織球症(Multicentric reticulo-histiocytosis)の1例。第 46 回日本リウマチ学会総会・学術集会。2002 年 4 月 22 日-24 日。神戸。
11. 大久保道子、山田秀裕、浜信昭、尾崎承一：原発性シェーグレン症候群に伴う拡張型心筋症にアザチオプリンが有効だった二例。第 46 回日本リウマチ学会総会・学術集会。2002 年 4 月 22 日-24 日。神戸。
12. 廣田浩一、加勢千容、菅田文彦、岡寛、山田秀裕、松田隆秀、尾崎承一：胸腺腫瘍を合併した皮膚筋炎の 2 例。第 46 回日本リウマチ学会総会・学術集会。2002 年 4 月 22 日-24 日。神戸。

図1:レミケード治療体系の流れ

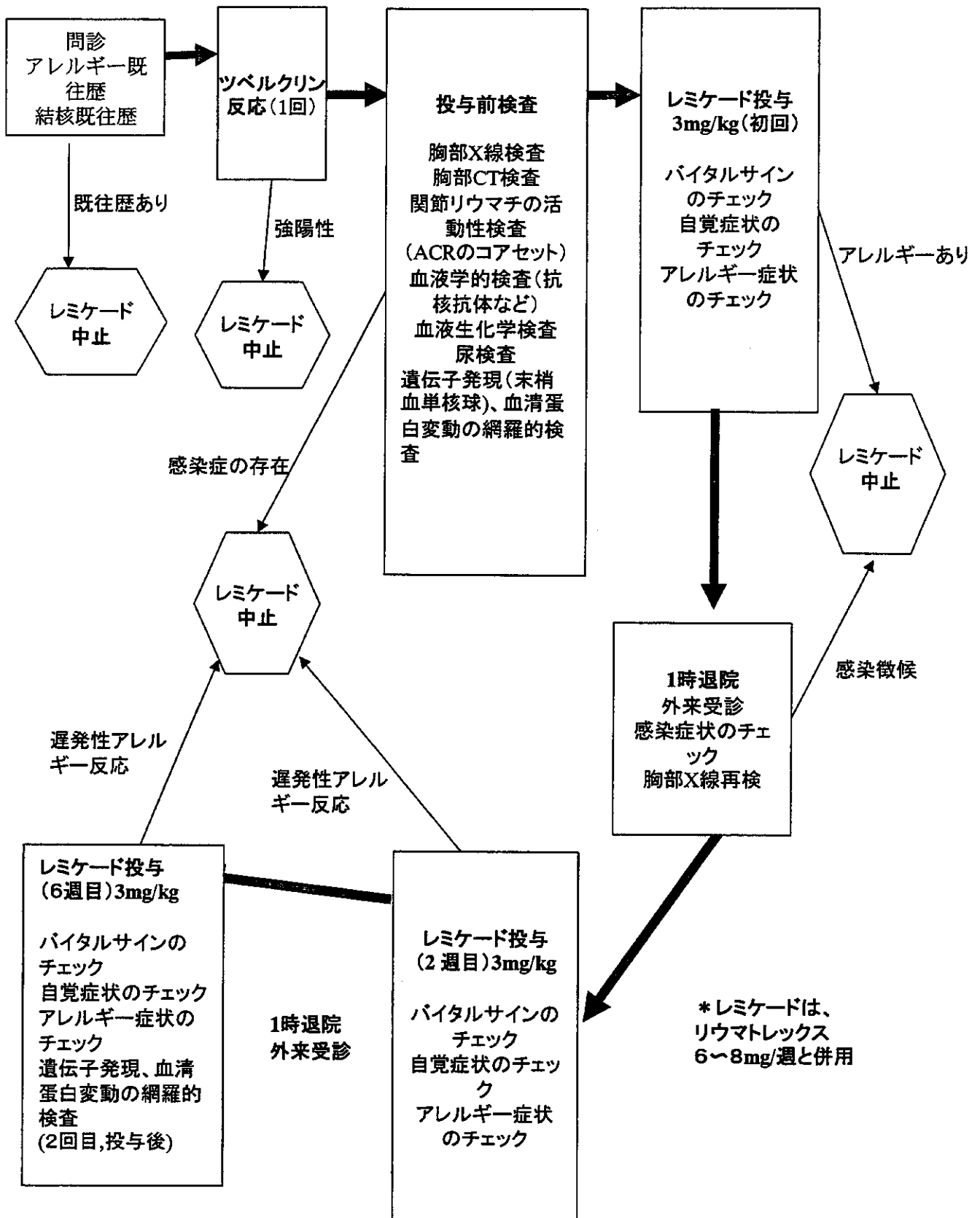


表1：レミケード投与 予診票

| | | | | | | |
|-------------|------|------|---|------|-------|------|
| 診察前の体温 | 度 | 分 | | | | |
| 診察前の体重 | | | | | | kg |
| 診察前の血圧 | 最高血圧 | mmHg | | 最低血圧 | mmHg | |
| 住 所 | | | | | | |
| 受ける人の氏名 | | | 男 | 生年 | 年 | 月 日生 |
| 親権者または法定代理人 | | | 女 | 月日 | (満 歳) | |

太枠内をご記入ください

| 質問事項 (あてはまる項目を○でかこんで下さい) | 回答欄 | | 医師記入欄 |
|--|-----|-----|-------|
| 今日受けられるレミケード投与について説明文「関節リウマチでレミケード点滴静注用の投与を受けられる患者さんへ」を読んでいないあるいは理解が不十分である | はい | いいえ | |
| 今日体に具合の悪いところがありますか | はい | いいえ | |
| あると回答された方は、その症状をご記入ください 症状 () | | | |
| 最近1ヶ月以内に病気がかかりましたか | はい | いいえ | |
| はいと回答された方は、その病名をご記入ください 症状 () | | | |
| 肺結核(肺浸潤)やその他の結核にかかったことがありますか | はい | いいえ | |
| あると回答された方は、何歳頃でしたか () 歳頃 | | | |
| 療養所に長期間入所し、化学療法をうけたことがありますか | はい | いいえ | |
| 家族に結核を患った人はいますか | いる | いない | |
| 結核を患った人との接触経験はありますか | はい | いいえ | |
| あると回答された方は、いつ頃でしたか () ヶ月前頃 | | | |
| 以前に行ったツベルクリン反応の結果はいかがでしたか | 陽性 | 陰性 | |
| B C Gを接種したことがありますか | はい | いいえ | |
| あると回答された方は、何歳頃でしたか () 才頃 | | | |
| 10~20歳で肺炎が長引いたもしくは咳、痰が続いた経験がありますか | はい | いいえ | |
| 過去に熱がでて、薬ですぐには治らなかったことがありますか | はい | いいえ | |
| これまでにレミケードの投与を受けたことがありますか | はい | いいえ | |
| あると回答された方は、いつ頃ですか () 年 () 月頃 | | | |
| そのとき具合が悪くなりましたか | はい | いいえ | |
| あると回答された方は、その時の症状をご記入ください 症状 () | | | |
| 心臓病と診断されたことがありますか | はい | いいえ | |
| あると回答された方は、その診断名をご記入ください 診断名 () | | | |
| 今までに脱髄性神経疾患(多発性硬化症等)にかかり医師に診察を受けていますか | はい | いいえ | |
| 家族の中に脱髄疾患(多発性硬化症等)と診断されている方はいますか | はい | いいえ | |
| 1ヶ月以内に予防接種(ワクチン投与)を受けましたか | はい | いいえ | |
| はいと回答された方は、その予防接種名をご記入ください 予防接種名 () | | | |
| 今回のレミケード投与について何か質問がありますか | はい | いいえ | |
| これまでに薬の投与により皮膚に発疹やじんましん等が出たり、体の具合が悪くなったことはありますか? | はい | いいえ | |
| 現在妊娠していますか | はい | いいえ | |
| 現在授乳中ですか | はい | いいえ | |

<医師の記入欄> 以上の問診及び診察の結果、今日のレミケード投与は(可能・見合わせる)

平成 年 月 日 医師の署名 平成 年 月 日

予診の結果を聞いて今日のレミケードの投与を受けますか(はい・見合わせます)

<患者>

平成 年 月 日 氏名 _____

<親権者または法定代理人>: 患者が未成年の場合

平成 年 月 日 氏名 _____ (続柄: _____)

平成 年 月 日 氏名 _____ (続柄: _____)

| | |
|-------------------|--------------|
| 投与量 | 実施場所・医師名 |
| 3(mg/kg) × 体重(kg) | 医療機関名: _____ |
| mg | 医師名: _____ |

表2：レミケード治療承諾書

関節リウマチでレミケード点滴静注用 100 の投与を受けられる患者さんへ 〈はじめに〉

レミケードは「抗ヒト TNF α モノクローナル抗体製剤」で、関節リウマチの炎症のもとになっている作用を抑える新しい治療薬です。この薬は、海外では欧米を中心に既に 50 ヶ国以上で使用されている薬で、日本でも使用できることになりました。この薬を使用するにあたり、最初に 3 つのお願いがあります。

1. レミケードの効果および副作用等をよく理解し、わからないことは、投与を受ける前に担当医に相談して下さい。また、手帳「レミケードを投与された患者さんへ」を必ず熟読し、投与後は毎日チェック表に記録してください。
2. 当日は体調をよく観察して、普段と変わったところのないことを確認してください。
3. 予診票は投与する担当医への大切な情報です。責任をもって正確に記入して下さい。

〈予想されるレミケードの効果および副作用〉

1. レミケードの使用によって期待される効果

レミケードの使用により、関節の腫脹や疼痛が軽減する等の効果が使用から 2 週間には認められ、かつその効果が 8~12 週間程度持続することが報告されています。CRP などの炎症反応なども改善が認められています。また、レミケードはメソトレキセート（リウマトレックス）と併用する治療を行います。従って、使用中はメソトレキセートとレミケードの双方の副作用に注意を払う必要があります。以上のようにレミケードは、リウマトレックスとの併用にて関節リウマチの症状が総合的に改善することが認められています。

一方、これらの効果はすべての患者さんに認められるわけではなく、3~4 割程度の患者さんでは、効果が認められないと報告されています。さらに、レミケードは関節リウマチを根治させる薬剤ではありません。

2. レミケードの安全性に関する情報

(1) レミケード投与と副作用

a. 点滴中および点滴終了直後の副作用発現

レミケードの点滴時および点滴終了直後に呼吸困難、発熱、胸痛、頭痛、悪心、めまい、そう痒感、高血圧および低血圧等の症状が認められています。

b. 投与後の副作用

レミケードを使用した患者さんの約半数に副作用が報告されています。主な副作用は、頭痛、悪心、めまい、そう痒感、発熱、疲労感等でした。

c. 反復投与後の副作用（遅発性副作用）

海外において、レミケード投与後 2~4 年あけて再投与を行った場合、3 日以上経過後から筋肉痛、発疹、発熱、多関節痛、そう痒、手・顔面浮腫、嚥下障害、蕁麻疹、咽頭痛、頭痛等の症状が認められました。

これまでに、レミケードの投与を受けたことがある患者さんは必ず申し出てください。

また、今回、使用される場合には、レミケードを使用されたことを覚えていただき、14 週以上の期間をあけて再び使用されることがありましたら、担当医に必ず申し出てください。

(2) 感染症の発現

これまでに、上気道感染症や尿路感染症等の発現が報告されています。また、重篤な感染症として、敗血症、肺炎、結核、日和見感染症等が認められています。感染症を発症した患者さんの中には、その後の経過にて死亡に至った方も報告されています。

これまでに結核を患った方、家族に結核を患った人がいる方や肺浸潤、その他の結核が認められた方は必ず申し出てください。また、レミケードの治療中に発熱、悪寒等、普段と違う症状が発現した場合は、すぐに担当医に申し出てください。

(3) ループス様症候群

海外において、レミケードを使用した際に、関節痛、筋肉痛、皮疹等の症状が数名の患者さんに認められ、ループス様症候群の疑いが報告されました。これらの患者さんは、副腎皮質ホルモン剤による治療が行われた結果、症状は改善しました。

(4) 脱髄性神経疾患および無菌性髄膜炎

海外において、レミケードと同様の作用を有する薬剤の使用により、多発性硬化症患者さんの症状が悪化したとの報告があります。海外において、レミケードの使用後に多発性硬化症の悪化などの脱髄性神経疾患が認められました。また、最近海外においてレミケードによる無菌性髄膜炎の例がありました。

現在、脱髄性神経疾患を治療中の方やこれまでに脱髄性神経疾患を患った方、または家族の人が脱髄性神経疾患を患ったことがある方は必ず申し出てください。

(5) 悪性腫瘍の発現の可能性

レミケードを使用した後3年間にわたって患者さんの経過を追跡調査した結果、悪性リンパ腫、甲状腺癌、前立腺癌、白血病、皮膚癌、乳癌などの発現が報告されています。

ただし、これらの患者さんはクローン病や関節リウマチの罹患期間も長く、また、悪性腫瘍が発生する可能性があるとして報告されている免疫抑制剤を長期にわたって治療に使用した経験がある患者さんも含まれており、レミケードの使用によるものかどうかは特定されていません。

<伝達性海綿状脳症 (TSE) への安全対策について>

レミケードは製造過程の培地中添加物として、ウシの脾臓および血液から精製されたアミノ酸やペプチドが使用されています。レミケードの培地添加物として使用されるウシは、米国農務省の厳しい管理下で、飼育、屠殺(とさつ)された健康なウシです。米国はBSEが発生していない国として、規制当局によって認められており、さらに、レミケードの製造過程においては、万一の、BSEの原因物質の潜在的混入を防ぐ目的で、除去処理工程が設けられています。しかし、理論的にはプリオン蛋白が存在する可能性は否定できません。

なお、レミケードを使用した患者さんからTSEが発症したとの報告は現在のところありません。

<合併症などを有する場合のレミケードの使用>

以下の事項に該当する患者さんは、レミケードを使用する際に担当医とよく相談する必要がありますので、必ず申し出てください。

1. レミケードの投与を受けることができない人

- (1) 重い感染症にかかっていることが明らかな人
- (2) 結核にかかっている人
- (3) 過去にレミケードの投与を受けて過敏症を起こしたことがある人
- (4) マウス由来蛋白質を含む他の医薬品の投与を受けて過敏症を起こしたことのある人
- (5) 脱髄性神経疾患(多発性硬化症等)にかかっている人、もしくは過去にかかったことのある人
- (6) 重いうっ血性心不全を患っている人
- (7) その他、医師がレミケード投与を受けることを不相当と判断した人

2. 投与を受けるに際し、医師とよく相談しなくてはならない人

- (1) 感染症にかかっていることが明らかな人
- (2) カゼなどのひきはじめと思われる人
- (3) これまでに結核(肺浸潤等)にかかったことのある人
- (4) 脱髄性神経疾患(多発性硬化症等)が疑われる徴候(腕、脚、体もしくは顔のヒリヒリ感やしびれ感、片目が痛い、目がみえにくい、視力の低下等)がある人
- (5) 家族に脱髄性神経疾患(多発性硬化症等)にかかっている方がいる人
- (6) うっ血性心不全を患っている人
- (7) 今までにレミケードの投与を受けたことのある人

<レミケード治療に要する費用>

レミケードは大変高価な薬剤です。レミケードによる関節リウマチの治療は標準的には0週、2週、6週の3回投与します。1回の治療額は、レミケードのみでおよそ12～13万円かかります。またその後も8週毎に追加投与する事があります。