

200400689A

厚生労働科学研究費補助金
免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業

関節リウマチの早期診断法の確立及び 臨床経過の予測に関する研究

平成16年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 江口勝美

平成17(2005)年3月

— 目 次 —

I. 総括研究報告書

関節リウマチの早期診断法の確立及び臨床経過の予測に関する研究
長崎大学大学院医歯薬学総合研究科病態解析・制御学講座 (第一内科) 教授
江口勝美・・ 1

II. 分担研究報告書

i) 関節リウマチの臨床経過における各種自己抗体の測定意義に関する研究
新潟大学医学部保健学科 教授
中野正明・・ 19

ii) 自己抗体による関節リウマチの早期診断と臨床経過予測に関する研究
京都大学大学院医学研究科臨床免疫学 教授
三森経世・・ 25

iii) 関節リウマチにおける滑膜炎と骨変化:両手関節 MRI による経時的変化に関する研究
長崎大学大学院医歯薬学総合研究科・放射線生命科学講座 教授
上谷雅孝・・ 33

iv) 前向き症例対照研究データベースによる関節リウマチの早期診断基準案作成と臨床経過予測
長崎大学大学院医歯薬学総合研究科病態解析・制御学講座 (第一内科) 教授
江口勝美・・ 37

v) コンパクト MRI および NKT 細胞を用いた関節リウマチの早期診断法の確立に関する研究
筑波大学大学院人間総合科学研究科先端応用医学専攻臨床免疫学 教授
住田孝之・・ 43

vi) CHITA トランスジェニックマウスによる実験的関節リウマチ発症モデル
名古屋市立大学大学院医学研究科細胞分子生物学 教授
岡本 尚・・ 49

vii) 遺伝子多型解析および発現解析による関節リウマチ関連遺伝子の検討
東京大学大学院医学系研究科人類遺伝学分野 助教授
土屋尚之・・ 53

viii) 関節リウマチの疾患遺伝子から見た病態に関する研究
神戸大学医学部保健学科 教授
塩沢俊一・・ 57

ix) RA に合併する二次性アミロイドーシスの早期診断と治療法に関する研究に関する研究
独立行政法人国立病院機構長崎医療センター臨床研究センター 免疫研究部長
右田清志・・ 61

III. 研究成果の刊行に関する一覧表・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 65

IV. 研究成果の刊行物・別刷・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 77

I . 総括研究報告書

関節リウマチの早期診断法の確立及び臨床経過の予測に関する研究

主任研究者 江口勝美 (長崎大学大学院医歯薬学総合研究科病態解析・制御学講座 (第一内科) 教授)

研究要旨

RA の早期診断基準と臨床経過、特に関節破壊の予知指針を作成することを目標に研究を進めた。

抗 CCP 抗体は RA に特異的な自己抗体であり、初診時に抗 CCP 抗体が陽性であれば、後に RA と診断される可能性が高く、その診断予測率は RF よりも優れていた。また、抗 CCP 抗体は早期診断に有用であると同時に、予後予測や治療経過予測にも有用であり、RA の診断基準を満たしていなくても抗リウマチ薬による早期治療を開始する指針となりうると考えられた。

両手・指同時 MRI 撮像で検出される RA の骨変化 (骨髄浮腫と骨浸蝕像) は滑膜炎の活動性上昇との相関が高いが、骨髄浮腫は一過性の変化であるのに対して、骨浸蝕はより永続的な変化であることが示された。MRI で検出される骨変化は単純骨 X 線所見における関節破壊の予後を推測する因子となりうると考えられた。

多関節痛を発症し 1 年未満の症例を登録し、前向きに臨床経過を追跡した。後に確定診断された早期 RA と非 RA 症例の初診時血清学的所見と MRI 撮像所見を比較し、多変量解析で鑑別診断に寄与する因子を抽出した。相対危険度から対称性手・指滑膜炎陽性を 1 点、抗 CCP 抗体あるいは IgM-RF 陽性を 2 点、骨浸蝕像を 2 点として、スコアリングし、総スコア 3 点以上を早期 RA と診断すると、初診時でも感度 81.5%、特異度 95.2% と効率よく RA を診断できた。一方、これらの症例の ACR 1987 年改訂分類基準の感度は 41.5% と低かった。

次に、これらのマーカーを用いて早期 RA を層別化した。抗 CCP 抗体陽性症例群は、本抗体陰性症例群と比較して骨髄浮腫 (MRI) が強く検出された。抗 CCP 抗体に、HLA-DRB1*0405 アリルを組み合わせると、骨髄浮腫 (MRI) は抗 CCP 抗体陽性・HLA-DRB1*0405 アリル陽性症例群により多く検出された。以上の結果より、MRI 撮像による骨変化、抗 CCP 抗体、HLA-DRB1*0405 は関節破壊の予知因子であることが示唆された。

MRI 撮像は検査が煩雑で、施設が限られ、高額であるなど欠点も持ち合わせている。一方、コンパクト MRI 撮像は省スペース、造影剤不用、単純骨 X 線で解析不明の軟部組織の異常を明らかにすることができ、RA の早期診断に有用であることが判明した。

CIITA トランスジェニックマウスは、関節炎を自然発症しないものの、タイプ II コラーゲン誘導関節炎 (CIA) に対し、高い感受性を示した。関節炎は、慢性進行性かつ破壊性で、病理組織学的にもヒト RA に酷似し、抗 CCP 抗体も陽性であった。従って、本モデルマウスは、RA 発症過程、特に早期における分子病態を探るのに有用なモデルであると考えられた。

RA の滑膜組織の血管内皮細胞に Id1、Id3 が強発現し、HUVEC の VEGF 誘導性増殖、活性化、血管新生に必須の因子である。この Id の抑制は、VEGF のみならず、TNF α による HUVEC 活性化をも抑制した。Id は今後の RA 治療のための興味深い

標的と考えられた。また、LILRB1 多型は、発現低下による免疫系制御不全を介して RA 感受性に関連する可能性が示唆された。

RA の疾患遺伝子として見出したアポトーシスシグナル受容体 DR3 遺伝子、血管新生に関わるアンジオポエチン 1 遺伝子、Rho などに対する GEF 活性をもつ Dbl プロトオンコジーン遺伝子変異、それぞれの分子機構および病態への寄与について検討した。death domain を欠く DR3 遺伝子変異型が生成される機構として仮想エクソンに結合するスプライシングサイレンサーを同定した。DR3 遺伝子変異について臨床およびトランスジェニックマウスを用いた分子機構研究によると DR3 遺伝子変異が関節破壊を推進する疾患増悪遺伝子であることが見出された。また、第 8 染色体に位置する疾患遺伝子 ANG-1 変異は血管新生を促進した。X 染色体上の疾患遺伝子 DBL 変異によって白血球および滑膜細胞のアクチン重合化に不具合を生じることが判った。

最後に、RA に合併する 2 次性アミロイドーシスの予防法を開発する目的で、正常肝細胞の血清アミロイド蛋白 (SAA) 産生過程、アミロイドーシス合併 RA 患者の遺伝子多型を解析した。炎症性サイトカイン IL-1 β による肝細胞の SAA 産生には、MAP キナーゼ経路が重要であり、レフルノミドの活性体である A77 1726 は IL-1 β 刺激肝細胞に誘導される JNK1/2 のリン酸化を抑制した。アミロイドーシス合併 RA 患者は、非合併 RA 患者に比べ SAA 1.3 および IL-1 β -511 T/T genotype を有する頻度が高い傾向にあった。RA 患者におけるアミロイドーシス合併は、RA の活動性に加え遺伝的要因が関与していることが示唆された。

(分担研究者指名・所属機関・職名)

中野正明:	新潟大学医学部保健学科 教授
三森経世:	京都大学大学院医学研究科臨床免疫学 教授
上谷雅孝:	長崎大学大学院医歯薬学総合研究科・放射線生命科学講座 教授
住田孝之:	筑波大学大学院人間総合科学研究科先端応用医学専攻臨床免疫学 教授
岡本 尚:	名古屋市立大学大学院医学研究科細胞分子生物学 教授
土屋尚之:	東京大学大学院医学系研究科人類遺伝学分野助教授
塩沢俊一:	神戸大学医学部保健学科 教授
右田清志:	独立行政法人国立病院機構長崎医療センター臨床研究センター 免疫研究部長

A. 研究目的

関節リウマチ (RA) の治療は TNF 阻害薬が導入され、将に変革の時を迎えている。本薬は関節炎や日常生活動作障害 (HAQ など) を改善するだけでなく、関節の破壊を阻止もしくは破壊された関節を修復することができる。RA による関節破壊は関節炎発症早期であるほど進行しやすいことから、発症早期から積極的治療を施行することが推奨されている。関節炎発症から関節破壊が出現するまでの期間は「therapeutic window of opportunity」

と呼称され、この時期に抗リウマチ薬や TNF 阻害薬で積極的治療を開始することにより、RA の寛解率を上げることができる。

現在、RA は ACR 1987 年改訂分類基準に基づいて確定診断される。しかし、本分類基準は早期診断には不適切である。これまで早期関節リウマチ診断基準作成は RA の病因・病態が解明されていない理由から、時期尚早と見なされてきた。

今回、自己抗体、画像所見、免疫機構、組織学的所見、疾患遺伝子などを解明することにより、早期関節リウマチ診断基準案の作成を試みた。

TNF 阻害薬をはじめ抗リウマチ薬は、時に感染症を含め重篤な有害事象を来したり、薬価が高価であるなどの欠点を持ち合わせている。

RA の臨床経過は関節炎が一過性で寛解する症例から急速に関節破壊をきたす症例と多種多様である。この理由から、早期 RA に抗リウマチ薬や TNF 阻害薬を使用するには、cost vs benefit、risk vs

benefit 十分に考慮に入れて、投薬しなければならない。これには臨床経過、特に関節破壊の進行予知の解明が必要である。臨床経過を予知することにより、早期より個々の RA 患者に合ったテーラーメイド治療が可能となる。

私たちは、RA の早期診断法の確立及び臨床経過の予知について指針を作成することを目的に研究を行った。

I) RA の臨床経過における各種自己抗体の測定意義に関する研究 (中野)

II) 自己抗体による関節リウマチの早期診断と臨床経過予測に関する研究 (三森)

III) 関節リウマチにおける滑膜炎と骨変化：両手関節 MRI による経時的変化に関する研究 (上谷)

IV) 前向き症例研究データベースによる関節リウマチの早期診断基準案作成と臨床経過予測 (江口)

V) コンパクト MRI を用いた関節リウマチの早期診断法の確立に関する研究 (住田)

VI) NKT 細胞を用いた関節リウマチの早期診断法の確立に関する研究 (住田)

VII) CHITA トランスジェニックマウスによる実験的関節リウマチ発症モデル (岡本)

VIII) RA 滑膜組織内の遺伝子発現解析による関節リウマチ関連遺伝子の検討 (土屋)

IX) 遺伝子多型解析による関節リウマチ関連遺伝子の検討 (土屋)

X) 関節リウマチの疾患遺伝子から見た病態に関する研究 (塩沢)

XI) RA に合併する二次性アミロイドーシスの早期診断と治療法に関する研究 (右田)

B. 研究方法

I) RA の臨床経過における各種自己抗体の測定意義に関する研究 (中野)

対象は RA 患者 30 名で、定期的に臨床経過を追跡した。臨床経過中、抗 CCP

抗体、従来法 RF、IgM-RF、IgA-RF を測定し、これらの自己抗体の関連性を検討した。

II) 自己抗体による関節リウマチの早期診断と臨床経過予測に関する研究 (三森)

初診時に診断が確定しなかった関節痛または関節炎を主訴とする患者 100 名を対象とし、インフォームドコンセントを得て、血清を採取し、保存した。臨床経過を追跡し、転帰をみた。

III) 関節リウマチにおける滑膜炎と骨変化：両手関節 MRI による経時的変化に関する研究 (上谷)

2 回以上の MRI 撮像を行った RA 患者 46 名を対象とした。初回 MRI 撮像からの期間 2 回 (n=46) が平均 8.4 ヶ月、3 回目 (n=35) が平均 17.2 ヶ月、4 回目が平均 27.8 ヶ月 (n=13) であった。単純骨 X 線所見は modified Sharp/Genant score を用いて評価した。

IV) 前向き症例研究データベースによる関節リウマチの早期診断基準案作成と臨床経過予測 (江口)

対象は多関節痛を発症し、1 年未満の症例 115 名である。初診時登録し、後に RA と確定診断された早期 RA 65 名、非 RA 21 名、診断未確定 29 例である。6 ヶ月間隔で、血清検査 (CRP、抗 CCP 抗体、IgM-RF、MMP-3)、画像検査 (単純骨 X 線検査、MRI 撮像) を行い、臨床経過を追跡した。

V) コンパクト MRI を用いた関節リウマチの早期診断法の確立に関する研究 (住田)

対象は進行 RA 患者 15 名、早期 RA 患者 9 名、健常人 12 名の罹患手を対象とした。①単純骨 X 線、②小型 MRI (磁石重量 1400kg) による画像診断を行った。

VI) NKT 細胞を用いた関節リウマチの早期診断法の確立に関する研究 (住田)

RA 患者 19 名と健常人 34 名の血清中可溶性 CD1d 分子 (sCD1d) をモノクロ

ーナル抗 CD1d 抗体を用いたサンドイッチ ELISA 法にて測定した。

VII) CIITA トランスジェニックマウスによる実験的関節リウマチ発症モデル (岡本)

MHC クラス II 遺伝子群の転写活性化因子 class II transactivator (cIITA) をコーゲン II 型 (col 2) プロモーターを用いて関節局所に発現するトランスジェニック (Tg) マウスを作成した。本マウスは、関節炎は自然発症しないものの、col 2 誘導性関節炎 (CIA) に対し高い感受性を示した。

VIII) RA 滑膜組織内の遺伝子発現解析による関節リウマチ関連遺伝子の検討 (土屋)

ヒト臍帯静脈血管内皮細胞 (HUVEC) に Id (inhibitor of differentiation/DNA binding1)、あるいは Id3 を遺伝子導入により過剰発現させ、増殖、活性化、血管新生を検討した。

IX) 遺伝子多型解析による関節リウマチ関連遺伝子の検討 (土屋)

LILRB1 各ハプロタイプのリガンド結合部位を含む組み換え型蛋白を作製し、結晶構造、熱安定性を測定するとともに、HLA class I 抗原との結合性を表面プラズモン共鳴法にて解析した。LILRB1 遺伝子型と細胞表面発現強度との関連を、フロー・サイトメトリーにて検討した。

X) 関節リウマチの疾患遺伝子から見た病態に関する研究 (塩沢)

見出された各疾患遺伝子の機能を mRNA 発現、蛋白発現および変異の病態への寄与を、それぞれ前者は各プロテイング操作、in vivo と in vitro における遺伝子発現系などの分子生物学的手法および後者は臨床疫学的手法により検討した。

XI) RA に合併する二次性アミロイドーシスの早期診断と治療法に関する研究 (右田)

①基礎研究

正常ヒト肝細胞に炎症性サイトカインを添加し、培養上清への SAA の産生、

SAA 遺伝子の発現を検討した。

②臨床研究

アミロイドーシス合併 RA 患者 31 名、非合併 RA 患者 61 名の末梢血 DNA 採取した。SAA1 遺伝子多型と 1L-1 β 遺伝子多型を RCR-RFLP 法で解析した。TNF α 遺伝子多型、TGF β 遺伝子多型と IFN γ 遺伝子多型を SSP-PCR 法で解析した。

(倫理面への配慮)

すべての研究は、各施設の遺伝子倫理委員会の審査を受け、承認を受けた研究計画に則って実施された。検体は匿名化され、個人情報と切り離された形で研究に提供された。

C. 研究結果

I) RA の臨床経過における各種自己抗体の測定意義 (中野)

抗 CCP 抗体は IgA-RF と弱い相関を認めたものの、従来法 RF、IgM-RF とは有意の相関を認めなかった。個々の症例の臨床経過においては、80%程度の症例で、各自己抗体とも CRP 値と一致して変動した。

II) 自己抗体による関節リウマチの早期診断と臨床経過予測に関する研究 (三森)

①初診時未診断関節炎患者 100 例中 39 名が RA、24 例が診断未確定であった。②初診時抗 CCP 抗体陽性 35 例中 27 例 (77%) が後に RA と診断され、同抗体陰性 65 例の中から後に RA と診断されたのは 12 例 (18%) であった。③RA と診断された 38 例では、抗 CCP 抗体陽性群では RF の抗体価が有意に高値を示した。④抗 CCP 抗体高値陽性群は低値/陰性群よりも治療開始時の圧痛関節数が多く、赤沈値が高値であった。⑤抗 CCP 抗体高値陽性例では 1 年および 2 年後の Larsen スコアがベースラインに比して有意に進行したのに対し、抗体低値/陰性例では有意の進行を認めなかった。1 年後の Larsen スコアの変化率 (Δ Larsen)

で、抗 CCP 抗体高値群は低値/陰性群と、RF 陽性群は陰性群とそれぞれ比較して有意差が認められた。

Ⅲ) 関節リウマチにおける滑膜炎と骨変化：両手関節 MRI による経時的変化に関する研究 (上谷)

①初回 MRI で骨変化があった患者群 (A 群) は骨変化がなかった患者群 (B 群) に比較して、多関節痛発症から MRI 撮像までの期間が長く、CRP と MMP-3 値が高かった。②A 群は B 群に比較して MRI の e-rate 値と単純骨 X 線での modified Sharp/Genant スコア が高値を示した。③初回 MRI で骨変化があった手関節群では、骨浸蝕は経過に従って増加し、4 回目の MRI 撮像では 100% に検出された。④modified Sharp/Genant スコアによる関節破壊は初回の MRI で骨変化あり手関節群では進行したが、骨変化なし手関節群は進行しなかった。

Ⅳ) 前向き症例研究データベースによる関節リウマチの早期診断基準案作成と臨床経過予測 (江口)

①診断が確定した RA 早期症例 65 名と非 RA 21 名でロジスティック回帰分析を行うと、抗 CCP 抗体もしくは IgM-RF 陽性、対称性手・指滑膜炎陽性 (MRI)、滑浸蝕陽性 (MRI) の 3 項目が鑑別に有用なマーカーとして抽出された。相対危険度より、抗 CCP 抗体もしくは IgM-RF 陽性を 2 点、対称性手・指滑膜炎を 1 点、骨浸蝕陽性を 2 点とするスコアリングを行った。スコア 3 点以上を早期 RA と診断した場合、感度 81.5%、特異度 95.2% の診断確度で RA を早期診断できた。②初診時抗 CCP 抗体の有無で早期 RA を 2 群に分けると、抗 CCP 抗体陽性は陰性者と比較して骨髄浮腫 (MRI) が高率に見られた。また、骨髄浮腫 (MRI) は HLA-DRB1*0405 アリル陽性・抗 CCP 抗体陽性群が HLA-DRB1*0405 アリル陰性・抗 CCP 抗体陰性群と比較し、有意に高率に検出された。

V) コンパクト MRI を用いた関節リウマチの早期診断法の確立に関する研究 (住田)

コンパクト MRI 撮像は単純骨 X 線で解析不能の滑膜炎などの軟部組織の炎症、骨髄浮腫が検出された。早期リウマチにおいては滑膜炎、骨髄浮腫など従来の単純 X 線検査では明らかにされなかった早期炎症所見が検出された。

Ⅵ) NKT 細胞を用いた関節リウマチの早期診断法の確立に関する研究 (住田)

早期 RA の血中 sCD1d 濃度は 1.48 ± 1.00 であり、健常人 (0.74 ± 0.42) と比較して有意に高かった。

Ⅶ) CIITA トランスジェニックマウスによる実験的関節リウマチ発症モデル (岡本)

CIITA Tg マウスにおける関節炎は、通常の CIA に比べて徐々に起こるが、その炎症過程は慢性かつ進行性で最終的には関節破壊を起こし、病理組織学的にはヒト RA に酷似していた。また、CIA などの RA モデルマウスではこれまで検出されていない抗 CCP 抗体も陽性であった。

Ⅷ) RA 滑膜組織内の遺伝子発現解析による関節リウマチ関連遺伝子の検討 (土屋)

Id1 と Id3 の強制発現は、いずれも HUVEC に増殖、活性化、血管新生を誘導した。Id1 および Id3 sh RNA 導入 HUVEC では、TNF α 誘導性 E-selectin 発現誘導の阻害が見られたが、IL-1 β 誘導性 ICAM-1 発現の阻害は認められなかった。

Ⅸ) 遺伝子多型解析による関節リウマチ関連遺伝子の検討 (土屋)

HLA-DRB1*shared epitope 陰性群における RA 感受性 LILRB1 ハプロタイプ産物は、非感受性ハプロタイプ産物と比較して、結晶構造、熱安定性、リガンドである HLA-class I との結合性に、顕著な差を認めなかった。一方、本ハプロタ

イブ保有者において、末梢血単核球表面における LILRB1 発現強度の有意な低下が認められた。

X) 関節リウマチの疾患遺伝子から見た病態に関する研究 (塩沢)

①DR 遺伝子変異に起因して death domain を欠き、正常型 DR3 とヘテロ三量体を形成するが、death domain を欠く変異体はイントロン5の一部がエクソンとして読まれ、フレームシフトにより早期にストップコドンが生成される。②DR3 遺伝子変異保有 RA 患者は関節置換術を受けた頻度が多かった。③変異型 DR3 遺伝子を強制発現させたトランスジェニックマウスではアポトーシス不全と関節炎がみられ、DR3 の生理的リガンド TLIA を投与すると関節炎が抑制された。④DR3 遺伝子の200kb セントロメア側にはほぼ同一の全長を有する重複 DR3 遺伝子が見出された。⑤DR3 遺伝子プロモーターの転写開始点より ATG 近傍部分が RA 滑膜細胞で OA 滑膜細胞よりもメチル化が高度に認められ、DR3 蛋白発現もメチル化に合わせて増減した。⑥Ang-1 遺伝子変異は血管新生を促進した。⑦Dbl 遺伝子変異は Dbl 支配下の低分子量 G 蛋白 cdc42 に対する GEF 機能を低下させた。Dbl 遺伝子変異型保有 RA 患者および変異遺伝子導入例の好中球と滑膜細胞ではアクチン重合が阻害されていた。⑧c-fos 遺伝子の過剰発現が DNA に結合する AP-1 サイトに作用して TNF α などの炎症性サイトカインを上昇させて RA を増悪させる病態を踏まえて、c-Fos の結合サイト AP-1 を阻害する低分子治療薬を作成した。

XI) RA に合併する二次性アミロイドーシスの早期診断と治療法に関する研究 (右田)

①IL-1 β 刺激正常肝細胞は MAP キナーゼと NF- κ B が活性化された。レルノミドは IL-1 β 刺激正常肝細胞の JNK1/2 のリン酸化を阻害し、SAA1mRNA の発現と SAA 蛋白産生を抑制した。②アミロ

イドーシス合併 RA 患者は SAA1.3 アリル、IL-1 β 遺伝子多型 (-511T/Tgenotype) の頻度が高い傾向にあった。

D. 考察

I) RA の臨床経過における各種自己抗体の測定意義 (中野)

疾患活動性の指標として取り上げた CRP 値と各種自己抗体とは全く相関を認めなかった。しかし、個々の症例の臨床経過においては、80%程度の症例で、各自己抗体とも CRP 値と一致して変動した。

II) 自己抗体による関節リウマチの早期診断と臨床経過予測に関する研究 (三森)

初診時に ACR 1987 年改訂分類基準を満たさない関節炎 / 関節痛症例の追跡調査により、初診時抗 CCP 抗体が陽性であれば後に RA と診断される可能性が高く、RF よりも RA の診断予測に優れていることが示された。抗 CCP 抗体陽性 RA 例は陰性 RA 例に比してより強力に抗リウマチ治療が行われ、Larsen スコアによる1年後の関節破壊の進行度も高かった。

これらの成績は抗 CCP 抗体が RA の早期診断ばかりではなく、予後予測や治療経過予測にも有用であり、RA の診断基準を満たしていなくても、抗リウマチ薬による早期治療を開始する指針となりうる。

III) 関節リウマチにおける滑膜炎と骨変化：両手関節 MRI による経時的変化に関する研究 (上谷)

骨髄浮腫が骨浸蝕よりも滑膜炎の活動性上昇と相関が高いことが示された。初回 MRI 撮像で骨変化が見られ関節で骨髄浮腫が次第に減少するのに対して、骨浸蝕は永続性の高い変化であることを示した。

X 線所見との比較では、初回 MRI で骨変化が見られた関節は、見られなかった関節よりも、単純骨 X 線による関節破

壊所見の進行が認められた。

IV) 前向き症例研究データベースによる関節リウマチの早期診断基準案作成と臨床経過予測 (江口)

リウマチ学の最近の進歩には抗 CCP 抗体の発見と MRI 撮像による関節局所の解析が挙げられる。これらの検査を用いて、早期 RA 診断基準案を作成した。この診断基準は客観的項目からなり、感度および特異度とも顕著に優れ、今後汎用されることが期待される。

次に、これらの項目を用い、早期 RA の層別化を試みた。抗 CCP 抗体陽性患者群は陰性患者群より骨髄浮腫 (MRI 撮像) が高頻度に検出された。また、抗 CCP 抗体に HLA-DRB*0405 アリルを組み合わせると、骨髄浮腫 (MRI 撮像) の陽性率および数は HLA-DRB1*0405 アリル陽性・抗 CCP 抗体陽性患者群により多く検出された。このことから、抗 CCP 抗体と HLA-DRB*0405 は関節破壊の予知因子になることが示唆された。

V) コンパクト MRI を用いた関節リウマチの早期診断法の確立に関する研究 (住田)

コンパクト MRI は小型であり、広いスペースを必要とせず、造影剤を使用する必要もないので簡便である。単純骨 X 線では判明しない滑膜炎、骨髄浮腫などの軟部組織の炎症性変化を解析できた。コンパクト MRI は RA の早期診断に有用であった。

VI) NKT 細胞を用いた関節リウマチの早期診断法の確立に関する研究 (住田)

早期 RA では、血中 sCD1d が増加しており、疾患特異性に関する結果が待たれるが、RA の早期診断に有用な指標の 1 つと考えられた。

VII) CIITA トランスジェニックマウスによる実験的関節リウマチ発症モデル (岡本)

今回開発した CIITATg マウスは、ヒト RA に酷似した病変を臨床的および

病理学組織学的に呈し、RA における免疫制御系破綻の分子機構を解析するための適切なモデル動物であることが明らかになった。

VIII) RA 滑膜組織内の遺伝子発現解析による関節リウマチ関連遺伝子の検討 (土屋)

Id ファミリーには発現分布や機能の異なる Id1-4 の 4 遺伝子が存在し、最近、Id2 の滑膜細胞における発現と骨破壊への関与が報告されている。血管内皮、滑膜細胞双方に対する効果を考慮すると、Id は今後の RA 治療上興味深い標的と考えられた。

IX) 遺伝子多型解析による関節リウマチ関連遺伝子の検討 (土屋)

LILRB1 は HLA class I を認識する抑制型情報伝達分子であり、発現強度の低下が免疫系細胞の活性化制御異常に結びつく可能性が示唆された。

X) 関節リウマチの疾患遺伝子から見た病態に関する研究 (塩沢)

DR3 遺伝子変異について、変異の生成機構および変異の結果生じる病態について、分子生物学的研究により明らかにすることができた。臨床成績をトランスジェニックマウスなどの研究により補完する結果が完備しつつあり、RA 疾患遺伝子としての DR3 遺伝子変異の重要性が確認されつつある。血管新生に関わるアンジオポエチン 1 (ANG-1) 遺伝子、Dbl 遺伝子の変異についてもその生物学および臨床的意義が順次解明が進んでいる。

XI) RA に合併する二次性アミロイドーシスの早期診断と治療法に関する研究 (右田)

正常ヒト肝細胞を炎症性サイトカインで刺激すると、SAA1m RNA の発現が誘導され、SAA が産生されることが判った。IL-1 β 刺激で肝細胞に MAP キナーゼ、NF- κ B の活性化がおこるが、SAA 誘導には MAP キナーゼの中でも JNK1/2 の活性化が必要であることが示唆された。アミロイド一次合併 RA 症例は、SNP 解

析より、SAA1 遺伝子多型に加えサイトカイン遺伝子多型との関連が示唆された。

E. 結論

RA の早期診断基準と臨床経過、特に関節破壊の予知指針を作成することを目標に研究を進めた。

抗 CCP 抗体は RA に特異的自己抗体であり、初診時に ACR 1987 年改訂分類基準を満たさない関節炎症例でも抗 CCP 抗体が陽性であれば、後に RA と診断される可能性が高く、その診断予測率は RF よりも優れていた。抗 CCP 抗体は早期診断に有用であると同時に、関節破壊の予知因子でもあった。

両手・指 MRI 撮像では、早期から骨変化（骨髄浮腫や骨浸蝕像）が検出された。骨変化は滑膜炎の活動性上昇と相関しており、骨髄浮腫は一過性の変化であるのに対して、骨浸蝕はより永続的な変化であった。MRI で検出される骨変化は単純骨 X 線所見における関節破壊の予知因子となりえると考えられた。

多関節痛を発症し、1 年未満の症例 115 名を登録し、前向きに臨床経過を追跡した。後に確定診断された早期 RA と非 RA 患者の血清学的所見と MRI 撮像所見を比較し、多変量解析で鑑別診断に寄与する因子を抽出した。相対危険度から対称性手・指滑膜炎陽性を 1 点、抗 CCP 抗体陽性あるいは IgM-RF 陽性を 2 点、骨浸蝕像を 2 点としてスコアリングし、総スコア 3 点以上を早期 RA と診断すると、初診時でも感度 81.5%、特異度 95.2% と効率よく RA を診断できた。一方、これらの症例の ACR 1987 年改訂分類基準の感度は 41.5% と低かった。

初診時抗 CCP 抗体陽性患者群は本抗体陰性患者群より骨髄浮腫 (MRI) が高頻度に検出された。抗 CCP 抗体に HLA-DRB1*0405 アリルを組み合わせると、骨髄浮腫は HLA-DRB1*0405 アリル陽性・抗 CCP 抗体陽性患者群により多く検出された。

以上の結果より、MRI 撮像により骨変

化、抗 CCP 抗体、HLA-DRB1*0405 は関節破壊の予知因子であると考えられた。

MRI 撮像は検査が煩雑で、施設が限られ、高額であるなど欠点も持ち合わせている。一方、コンパクト MRI は RA の早期診断に有用であることが判った。今後、早期 RA 診断基準案が世界的に汎用されることが望まれる。

CIITA トランスジェニックマウスは、低い濃度のタイプ II コラーゲンで、ヒト RA に酷似した慢性進行性かつ破壊性関節炎を誘導できた。今後、RA の初期過程の分子機構と免疫応答制御機構の破綻のメカニズムの解析が期待される。

Id の抑制は、VEGF のみならず、TNF α による HUVEC 活性化をも抑制することが示唆された。また、LILRB1 多型は、発現低下による免疫系制御不全を介して RA 感受性に関連する可能性が示唆された。

RA の疾患感受性遺伝子座は、DIS214/253、D8S556、DXS1232/984 に存在し、それぞれアポトーシスシグナル受容体 DR3 遺伝子、血管新生に関わるアンジオポエチン 1 (ANG-1) 遺伝子、Rho などに対する GEF 活性をもつ Dbl 遺伝子の変異であった。DR3 遺伝子の変異型が生成される機構として仮想エクソンに結合するスプライシングサイレンサーを同定した。DR3 遺伝子変異は、多発家系の 10%、散発性 RA の 3.1% に集積していた。DR3 遺伝子変異保有 RA 患者は関節置換術を高頻度に受けており、DR3 遺伝子変異は関節破壊の予知因子であることが示唆された。また、第 8 染色体に位置する疾患遺伝子 ANG-1 変異は、血管新生を促進した。X 染色体上の疾患遺伝子 DBL 変異によって白血球および滑膜細胞のアクチン重合化に不具合を生じることが見出された。

炎症性サイトカイン IL-1 β による肝細胞の SAA 産生には、MAP キナーゼ経路が重要であり、これらのシグナル分子に作用する抗リウマチ薬は肝臓における

SAA 産生を抑制する可能性を有することが示唆された。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Shiraishi H, Motomura M, Yoshimura T, Fukudome T, Fukuda T, Nakao Y, Tsujihata M, Vincent A, Eguchi K. Acetylcholine receptors loss and postsynaptic damage in MuSK antibody-positive myasthenia gravis. *Ann Neurol* 57 (2): 289-293, 2005.
- 2) Sun F, Kawasaki E, Akazawa S, Hishikawa Y, Sugahara K, Kamihira S, Koji T, Eguchi K. Apoptosis and its pathway in early post-implantation embryos of diabetic rats. *Diabetes Res Clin Pract* 67 (2): 110-118, 2005.
- 3) Matsumoto K, Ishikawa H, Nishimura D, Hamasaki K, Nakao K, Eguchi K. Antiangiogenic property of pigment epithelium-derived factor in hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 40 (1): 252-259, 2004.
- 4) Ishida Y, Migita K, Izumi Y, Nakao K, Ida H, Kawakami A, Abiru S, Ishibashi H, Eguchi K, Ishii N. The role of IL-18 in the modulation of matrix metalloproteinases and migration of human natural killer (NK) cells. *FEBS Lett* 569 (1-3): 156-160, 2004.
- 5) Nishiura Y, Nakamura T, Fukushima N, Moriuchi R, Katamine S, Eguchi K. Increased mRNA expression of Th1-cytokine signaling molecules in patients with HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *Tohoku J Exp Med* 204 (4): 289-298, 2004.
- 6) Ando T, Latif R, Daniel S, Eguchi K, Davies TF. Dissecting linear and conformational epitopes on the native thyrotropin receptor. *Endocrinology* 145 (11): 5185-5193, 2004.
- 7) Ide A, Kawasaki E, Abiru N, Sun F, Kobayashi M, Fukushima T, Takahashi R,

Kuwahara H, Kita A, Oshima K, Uotani S, Yamasaki H, Yamaguchi Y, Eguchi K. Association between IL-18 gene promoter polymorphisms and CTLA-4 gene 49A/G polymorphism in Japanese patients with type 1 diabetes. *J Autoimmun* 22 (1): 73-78, 2004.

- 8) Ishida-Takahashi R, Uotani S, Abe T, Degawa-Yamauchi M, Fukushima T, Fujita N, Sakamaki H, Yamasaki H, Yamaguchi Y, Eguchi K. Rapid inhibition of leptin signaling by glucocorticoids in vitro and in vivo. *J Biol Chem* 279 (19): 19658-19664, 2004.
- 9) Kawasaki E, Abiru N, Eguchi K. Prevention of type 1 diabetes: from the view point of beta cell damage. *Diabetes Res Clin Pract* 66 (Suppl 1): S27-32, 2004.
- 10) Tanaka F, Migita K, Kawabe Y, Aoyagi T, Ida H, Kawakami A, Eguchi K. Interleukin-18 induces serum amyloid A (SAA) protein production from rheumatoid synovial fibroblasts. *Life Sci* 74 (13): 1671-1679, 2004.
- 11) Yamasaki S, Nakashima T, Kawakami A, Miyashita T, Tanaka F, Ida H, Migita K, Origuchi T, Eguchi K. Cytokines regulate fibroblast-like synovial cell differentiation to adipocyte-like cells. *Rheumatology (Oxford)* 43 (4): 448-452, 2004.
- 12) Miyashita T, Kawakami A, Nakashima T, Yamasaki S, Tamai M, Tanaka F, Kamachi M, Ida H, Migita K, Origuchi T, Nakao K, Eguchi K. Osteoprotegerin (OPG) acts as an endogenous decoy receptor in tumour necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL)-mediated apoptosis of fibroblast-like synovial cells. *Clin Exp Immunol* 137 (2): 430-436, 2004.
- 13) Migita K, Miyashita T, Ishibashi H, Maeda Y, Nakamura M, Yatsuhashi H, Ida H, Kawakami A, Aoyagi T, Kawabe Y, Eguchi K. Suppressive effect of leflunomide metabolite (A77 1726) on metalloproteinase production in IL-1beta stimulated rheumatoid synovial fibroblasts.

- Clin Exp Immunol 137 (3): 612-616, 2004.
- 14) Ida H, Kawasaki E, Miyashita T, Tanaka F, Kamachi M, Izumi Y, Huang M, Tamai M, Origuchi T, Kawakami A, Migita K, Motomura M, Yoshimura T, Eguchi K. A novel mutation (T61I) in the gene encoding tumour necrosis factor receptor superfamily 1A (TNFRSF1A) in a Japanese patient with tumour necrosis factor receptor-associated periodic syndrome (TRAPS) associated with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)* 43 (10): 1292-1299, 2004.
 - 15) Hida A, Kawakami A, Miyashita T, Yamasaki S, Nakashima K, Tanaka F, Izumi Y, Tamai M, Huang M, Ida H, Nakamura H, Origuchi T, Ueki Y, Eguchi K. Nitric oxide acts on the mitochondria and protects human endothelial cells from apoptosis. *J Lab Clin Med* 144 (3): 148-155, 2004.
 - 16) Ishida Y, Migita K, Izumi Y, Nakao K, Ida H, Kawakami A, Abiru S, Ishibashi H, Eguchi K, Ishii N. The role of IL-18 in the modulation of matrix metalloproteinases and migration of human natural killer (NK) cells. *FEBS Lett* 569 (1-3): 156-160, 2004
 - 17) Migita K, Abiru S, Nakamura M, Komori A, Yoshida Y, Yokoyama T, Daikoku M, Ueki T, Takii Y, Yano K, Yastuhashi H, Eguchi K, Ishibashi H. Lipopolysaccharide signaling induces serum amyloid A (SAA) synthesis in human hepatocytes in vitro. *FEBS Lett* 569 (1-3): 235-239, 2004.
 - 18) Kawakami A, Urayama S, Yamasaki S, Hida A, Miyashita T, Kamachi M, Nakashima K, Tanaka F, Ida H, Kawabe Y, Aoyagi T, Furuichi I, Migita K, Origuchi T, Eguchi K. Anti-apoptogenic function of TGFbeta1 for human synovial cells: TGFbeta1 protects cultured synovial cells from mitochondrial perturbation induced by several apoptogenic stimuli. *Ann Rheum Dis* 63 (1): 95-97, 2004.
 - 19) Hirakata M, Suwa A, Kuwana M, Sato S, Mimori T, Hardin JA. Association between autoantibodies to the Ku protein and DPB1*. *Arthritis Rheum* 52 (2): 668-669, 2005.
 - 20) Kaneko Y, Hirakata M, Suwa A, Sato S, Nojima T, Ikeda Y, Mimori T. Systemic lupus erythematosus associated with recurrent lupus enteritis and peritonitis. *Clin Rheumatol* 23: 351-354, 2004.
 - 21) Miyachi K, Hirano Y, Horigome T, Mimori T, Miyakawa H, Onozuka Y, Shibata M, Hirakata M, Suwa A, Hosaka H, Matsushima S, Komatsu T, Matsushima H, Hankins RW, Fritzler MJ. Autoantibodies from primary biliary cirrhosis patients with anti-p95c antibodies bind to recombinant p97/VCP and inhibit in vitro nuclear envelope assembly. *Clin Exp Immunol* 136 (3): 568-573, 2004.
 - 22) Furuya T, Hakoda M, Tsuchiya N, Kotake S, Ichikawa N, Nanke Y, Nakajima A, Takeuchi M, Nishinarita M, Kondo H, Kawasaki A, Kobayashi S, Mimori T, Tokunaga K, Kamatani N. Immunogenetic features in 120 Japanese patients with idiopathic inflammatory myopathy. *J Rheumatol* 31 (9): 1768-1774, 2004.
 - 23) Kawabata D, Tanaka M, Fujii T, Umehara H, Fujita Y, Yoshifuji H, Ozaki S, Mimori T. Ameliorative effects of follistatin-related protein/TSC-36/FSTL1 on joint inflammation in a mouse model of arthritis. *Arthritis Rheum* 50 (2): 660-668, 2004.
 - 24) Tsutsumi A, Takahashi R, Sumida T. Mannose binding lectin: genetics and autoimmune disease. *Autoimmunity Reviews*, in press.
 - 25) Ohnishi Y, Tsutsumi A, Goto D, Itoh S, Matsumoto I, Taniguchi M, Sumida T. TCRV α 14+ NKT cells function as effector T cells in collagen-induced arthritis mice. *Clin Exp Immunol*, in press.
 - 26) Tomoo T, Tsutsumi A, Yasukochi T, Ikeda K, Ochiai N, Ozawa K, Shibana Y, Ito S, Matsumoto I, Goto D, Sumida T. Analysis of abnormally expressed genes in synovium from patients with rheumatoid

- arthritis using a column gel electrophoresis-coupled subtractive hybridization technique. *Int J Mol Med*, in press.
- 27) Naito Y, Matsumoto I, Wakamatsu E, Goto D, Tsutsumi A, Sumida T. Muscarinic acetylcholine receptor autoantibodies in patients with Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis*, in press.
- 28) Takahashi R, Tsutsumi A, Ohtani K, Muraki Y, Goto D, Matsumoto I, Wakamiya N, Sumida T. Association of mannose-binding lectin (MBL) gene polymorphism and serum MBL concentration with characteristics and progression of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 64: 311-314, 2005.
- 29) Takahashi R, Tsutsumi A, Ohtani K, Goto D, Matsumoto I, Ito S, Wakamiya N, Sumida T. Anti-mannose binding lectin antibodies in sera of Japanese patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Immunol* 136: 585-590, 2004.
- 30) Kato T, Asahara H, Kurokawa MS, Fujisawa K, Hasunuma T, Inoue H, Tsuda M, Takahashi S, Motokawa S, Sumida T, Nishioka K. HTLV-I env protein acts as a major antigen in patients with HTLV-I-associated arthropathy. *Clin Rheumatol* 23: 400-409, 2004.
- 31) Muraki Y, Matsumoto I, Chino Y, Hayashi T, Suzuki E, Goto D, Ito S, Murata H, Tsutsumi A, Sumida T. GPI variants play a key role in the generation of anti-GPI Abs: possible mechanism of autoantibody production. *Biochem Biophys Res Commun* 60: 1316-1324, 2004.
- 32) Tsutsumi A, Adachi Y, Murata H, Kojo S, Shibuya K, Nakamura H, Sumida T. GOS24, a gene that regulates TNF α production, is highly expressed in synovial tissue from patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 31: 1044-1049, 2004.
- 33) Muraki Y, Tsutsumi A, Takahashi R, Suzuki E, Hayashi T, Chino Y, Goto D, Matsumoto I, Murata H, Sumida T. Polymorphisms of IL-1 β gene in Japanese patients with Sjögren's syndrome and systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 31: 720-725, 2004.
- 34) Tozawa K, Okamoto T, Kawai N, Hashimoto Y, Nagata D, Hayashi Y, Kohri K. Positive correlation between sialyl Lewis X expression and pathological findings in renal cell carcinoma. *Kidney Int*, in press.
- 35) Sanda T, Iida S, Ogura H, Asamitsu K, Murata T, Bacon KB, Ueda R, Okamoto T. Growth inhibition of multiple myeloma cells by a novel I κ B kinase inhibitor. *Clin Can Res*, in press.
- 36) Kobayashi S, Kajino S, Takahashi N, Kanazawa S, Imai K, Hibi Y, Ohara H, Itoh M, Okamoto T. 53BP2 induces apoptosis through the mitochondrial death pathway. *Genes Cells*, in press.
- 37) Okamoto T. The epigenetic alteration of synovial cell gene expression in rheumatoid arthritis and the roles of NF- κ B and Notch signaling pathways. *Modern Rheum*, in press.
- 38) Ota S, Kanazawa S, Kobayashi M, Otsuka T, Okamoto T. Establishment of a simple and quantitative immunospot assay for detecting anti-type II collagen antibody using infrared fluorescence imaging system (IFIS). *J Immunol Methods*, in press.
- 39) Takahashi N, Kobayashi S, Jiang X, Kitagori K, Imai K, Hibi Y, Okamoto T. Expression of 53BP2 and ASPP2 proteins from TP53BP2 gene by alternative splicing. *Biochem Biophys Res Commun* 315: 434-438, 2004.
- 40) Tetsuka T, Uranishi H, Sanda T, Asamitsu K, Yang JP, Wong-Staal F, Okamoto T. RNA helicase A interacts with nuclear factor-kappa B p65 and functions as a transcriptional coactivator. *Eur J Biochem* 271: 3741-3751, 2004.
- 41) Miyashita R, Tsuchiya N, Hikami K, Kuroki K, Fukazawa T, Bijl M, Kallenberg CGM, Hashimoto H, Yabe T, Tokunaga K. Molecular genetic analyses of human *NKG2C* (*KLRC2*) gene deletion. *Int Immunol* 16: 163-168, 2004.
- 42) Hase H, Kanno Y, Kojima M, Hasegawa

- K, Sakurai D, Kojima H, Tsuchiya N, Tokunaga K, Masawa N, Azuma M, Okumura K, Kobata T. BAFF/BLyS can potentiate B-cell selection with the B-cell co-receptor complex. *Blood* 103: 2257-2265, 2004.
- 43) Sakurai D, Tsuchiya N, Yamaguchi A, Okaji Y, Tsuno NH, Kobata T, Takahashi K, Tokunaga K. Crucial role of inhibitor of DNA binding/differentiation in the vascular endothelial growth factor-induced activation and angiogenic processes of human endothelial cells. *J Immunol* 173: 5801-5809, 2004.
- 44) Hitomi Y, Tsuchiya N, Kawasaki A, Kyogoku C, Ohashi J, Suzuki T, Fukazawa T, Bejrachandra S, Siriboonrit U, Chandanayingyong D, Suthipinittharm P, Tsao BP, Hashimoto H, Honda Z, Tokunaga K. *CD72* polymorphisms associated with alternative splicing modify susceptibility to human systemic lupus erythematosus through epistatic interaction with *FCGR2B*. *Hum Mol Genet* 13: 2907-2917, 2004.
- 45) Ehara Y, Sakurai D, Tsuchiya N, Nakano K, Tanaka Y, Yamaguchi A, Tokunaga K. Follistatin-related protein gene (FRP) is expressed in the synovial tissues of rheumatoid arthritis, but its polymorphisms are not associated with genetic susceptibility. *Clin Exp Rheumatol* 22: 707-712, 2004.
- 46) Okaji Y, Tsuno NH, Kitayama J, Saito S, Takahashi T, Kawai Km, Yazawa K, Asakage M, Tsuchiya T, Sakurai D, Tsuchiya N, Tokunaga K, Takahashi K, Nagawa H. A novel method for isolation of endothelial cells and macrophages from murine tumors based on Ac-LDL uptake and CD16 expression. *J Immunological Methods* 295: 183-193, 2004.
- 47) Murata M, Shiozawa S, et al. Heat shock protein 90 is required for increased DNA binding activity of activator protein-1, heterodimer of Fos/JunD, in rheumatoid synovial cells under inflammatory stimuli. *Int J Mol Med*, in press.
- 48) Mitani M, Shiozawa S, et al. Estrogen specifically stimulates expression and production of osteoprotegerin from rheumatoid synovial fibroblasts. *Int J Mol Med*, in press.
- 49) Tsuchiya K, Shiozawa S, Hirono S. Design, synthesis, and biological evaluation of new cyclic disulfide decapeptides that inhibit the binding of AP-1 to DNA. *J Med Chem* 47: 4239-4246, 2004.
- 50) Osawa K, Shiozawa S, et al. Death receptor 3 (DR3) gene duplication in a chromosome region 1p36.3: Gene duplication is more prevalent in rheumatoid arthritis patients. *Gene Immunity* 5: 439-443, 2004.
- 51) Kuroki Y, Shiozawa S, et al. Low-dose prednisolone (3mg) administered before sleep could be beneficial to patients with rheumatoid arthritis for adaptation against stressors. *Mod Rheumatol* 14: 291-95, 2004.
- 52) Sakaki T, Sawada N, Abe D, Komai K, Shiozawa S. Metabolism of 26, 26, 26, 27, 27, 27-F6-1 α , 25 dihydroxyvitamin D3 by CYP24. *Biochem Pharmacol* 65: 1957-1965, 2003.
- 53) Kawasaki H, Shiozawa S, et al. Human wee 1 kinase is directly transactivated by and increased in association with c-Fos/AP-1: Rheumatoid synovial cells overexpressing these genes go into aberrant mitosis. *Oncogene* 22: 6839-6844, 2003.
- 54) Hikasa M, Shiozawa S, et al. p21 is down-regulated in conjunction with up-regulation of c-Fos in the lymphocytes of rheumatoid arthritis patients. *Biochem Biophys Res Commun* 304: 143-147, 2003.
- 55) Muto M, Shiozawa S. Generalized pustular psoriasis: strategy for identification of psoriasis susceptibility gene. *Arch Dermatol Res* 295: S60-62, 2003.
- 56) Komai K, Shiozawa S, et al. Characterization of novel alternative splicing variant of the mouse MCF-2 (DBL) proto-oncogene. *Biochem Biophys Res Commun* 309: 906-909,

- 2003.
- 57) Matsuno H, Shiozawa S. Quantitative assessment of hand radiographs of rheumatoid arthritis: interobserver variation in a multicenter radiographic study. *J Orthop Sci* 8: 467-473, 2003.
- 58) Shiozawa S. Fasciitis: What is the significance of various forms? *J Clin Rheumatol* 9: 1-3, 2003.
- 59) Migita K, Miyashita T, Ishibashi H, Maeda Y, Nakamura M, Yatsushashi H, Ida H, Kawakami A, Aoyagi T, Kawabe Y, Eguchi K. An active metabolite of leflunomide, A77 1726, inhibits the production of serum amyloid A protein in human hepatocytes. *Rheumatology*, in press.
- 60) Migita K, Miyazoe S, Maeda Y, Daikoku M, Abiru A, Ueki T, Yano K, Nagaoka S, Matsumoto T, Nakao K, Hamasaki K, Yatsushashi H, Ishibashi H, Eguchi K. Cytokine gene polymorphisms in Japanese patients with hepatitis B virus infection. *J Hepatol*, in press.
- 61) Yamanaka F, Migita K, Ichinose K, Ohno N, Kimura H, Ishimaru H, Matsuoka Y, Eguchi K, Ezaki H. Catastrophic transverse myelitis in a patient with systemic lupus erythematosus. *Mod Rheumatol*, in press.
- 62) Migita K, Udono M, Kinoshita A, Osumi M, Ito M, Miyashita T, Hamada H, Ezaki H, Eguchi K, Mukobara S. Lupus erythematosus and sarcoidosis. *Clin Rheumatol*, in press.
- 63) Migita K, Miyashita T, Maeda Y, Aoyagi T, Kawabe Y, Nakamura M, Yatsushashi H, Ishibashi H, Eguchi K. FK506 suppresses the stimulation of matrix metalloproteinase 13 synthesis by interleukin-1 β in rheumatoid synovial fibroblasts. *Immunolgy Lett*, in press.
- 64) Kogawa K, Migita K, Ito M, Takii Y, Daikoku M, Nakao M, Miyashita T, Ezaki H, Nakamura M, Yatsushashi Y, Eguchi K, Ishibashi H. Idiopathic portal hypertension associated with systemic sclerosis and Sjögren's syndrome. *Clin Rheumatol*, in press.
- 65) Amenomori M, Migita K, Miyashita T, Yoshida S, Ito M, Eguchi K, Ezaki H. Cytomegalovirus-associated hemophagocytic syndrome in a patient with Adult onset Still's disease. *Clin Exp Rheumatol*, in press.
- 66) Nakamura M, Shimizu-Yoshida Y, Takii Y, Komori A, Yokoyama T, Ueki T, Daikoku M, Yano K, Matsumoto T, Migita K, Yatsushashi H, Ito M, Masaki N, Adachi H, Watanabe Y, Nakamura Y, Saoshiro T, Sodeyama T, Koga M, Shimoda S, Ishibashi H. Antibody titer to gp210-C terminal peptide as a clinical parameter for monitoring primary biliary cirrhosis. *J Hepatol* 42 (3): 386-392, 2005.
- 67) Yamasaki S, Nakashima T, Kawakami A, Miyashita T, Tanaka F, Ida H, Migita K, Origuchi T, Eguchi K. Cytokines regulate fibroblast-like synovial cell differentiation to adipocyte-like cells. *Rheumatology* 43 (4): 448-452, 2004.
- 68) Tanaka F, Migita K, Kawabe Y, Aoyagi T, Ida H, Kawakami A, Eguchi K. Interleukin-18 induces serum amyloid A (SAA) protein production from rheumatoid synovial fibroblasts. *Life Sci* 74 (13): 1671-1679, 2004.
- 69) Fumimori T, Honda S, Migita K, Hamada M, Yoshimuta T, Honda J, Fukuda T, Suzuki R, Gotoh M, Eguchi K, Aizawa H. Erythromycin suppresses the expression of cyclooxygenase-2 in rheumatoid synovial cells. *J Rheumatol* 31 (3): 436-441, 2004.
- 70) Ichinose K, Migita K, Sekita T, Hamada H, Ezaki H, Mukoubara S, Eguchi K. Parvovirus B19 infection and myofasciitis. *Clin Rheumatol* 23 (2): 184-185, 2004.
- 71) Ishida Y, Migita K, Izumi Y, Nakao K, Ida H, Kawakami A, Abiru S, Ishibashi H, Eguchi K, Ishii N. The role of IL-18 in the modulation of matrix metalloproteinases and migration of human natural killer (NK) cells. *FEBS Lett* 569 (1-3): 156-160, 2004.
- 72) Migita K, Abiru S, Nakamura M, Komori A, Yoshida Y, Yokoyama T, Daikoku M, Ueki T, Takii Y, Yano K, Yatsushashi H, Eguchi K, Ishibashi H.

- Lipopolysaccharide signaling induces serum amyloid A (SAA) synthesis in human hepatocytes in vitro. *FEBS Lett* 569 (1-3): 235-239, 2004.
- 73) Miyashita T, Kawakami A, Nakashima T, Yamasaki S, Tamai M, Tanaka F, Kamachi M, Ida H, Migita K, Origuchi T, Nakao K, Eguchi K. Osteoprotegerin (OPG) acts as an endogenous decoy receptor in tumour necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL)-mediated apoptosis of fibroblast-like synovial cells. *Clin Exp Immunol* 137 (2): 430-436, 2004.
- 74) Ida H, Kawasaki E, Miyashita T, Tanaka F, Kamachi M, Izumi Y, Huang M, Tamai M, Origuchi T, Kawakami A, Migita K, Motomura M, Yoshimura T, Eguchi K. A novel mutation (T61I) in the gene encoding tumour necrosis factor receptor superfamily 1A (TNFRSF1A) in a Japanese patient with tumour necrosis factor receptor-associated periodic syndrome (TRAPS) associated with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology* 43 (10): 1292-1299, 2004.
- 75) 江口勝美. 膠原病の早期診断とその問題点. *内科* 95 (3): 410-416, 2005.
- 76) 江口勝美, 折口智樹. 多発性筋炎・皮膚筋炎. *毎日ライフ* 36 (4): 32-37, 2005.
- 77) 折口智樹, 江口勝美. 接着分子. *日本臨床* 63 (増刊号): 200-207, 2005.
- 78) 川上 純, 田中史子, 玉井慎美, 中村英樹, 江口勝美. 病態形成とアポトーシス. *日本臨床* 63 (増刊号): 100-105, 2005.
- 79) 江口勝美. ヒト抗 TNF α 抗体アダリムマブを用いた関節リウマチの治療. *炎症と免疫* 12 (1): 70-77, 2004.
- 80) 江口勝美. シェーグレン症候群, 今日の治療指針, 医学書院, p575-577, 2004.
- 81) 江口勝美. 関節リウマチの合併症の治療. *臨床と研究* 81 (2): 27-33, 2004.
- 82) 江口勝美. RA の病態と最新の薬物療法. *骨・関節・靭帯* 17 (2): 149-159, 2004.
- 83) 江口勝美. 関節リウマチ. リウマチ・膠原病診療チェックリスト, 文光堂, p180-187, 2004.
- 84) 江口勝美. 関節リウマチ/シェーグレン症候群/血管炎症候群/ベーチェット病/抗リン脂質抗体症候群. *免疫学コア講義*, 南山堂, p230-245, 2004.
- 85) 江口勝美, 折口智樹. 混合性結合組織病 (MCTD). *リウマチ・膠原病診療実践マニュアル*, 文光堂, p227-228, 2004.
- 86) 江口勝美, 折口智樹. 膠原病重複症候群 (overlap 症候群). *リウマチ・膠原病診療実践マニュアル*, 文光堂, p229, 2004.
- 87) 江口勝美, 折口智樹. サルコイドーシス. *リウマチ・膠原病診療実践マニュアル*, 文光堂, p230-231, 2004.
- 88) 江口勝美, 折口智樹. 皮膚筋炎、多発性筋炎. *リウマチ・膠原病診療実践マニュアル*, 文光堂, p232-234, 2004.
- 89) 江口勝美. 全身性エリテマトーデス. *EBM 内科処方指針*, 中外医学社, p821-831, 2004.
- 90) 江口勝美. RA の診断における抗 CCP 抗体の有用性. *リウマチ科* 31 (4): 379-386, 2004.
- 91) 江口勝美. RA の診断・早期診断. *内科診療 Q & A* 39: 74-77, 2004.
- 92) 江口勝美. 関節リウマチの早期診断は可能か. *医学のあゆみ* 209 (10): 802-808, 2004.
- 93) 江口勝美. 自己抗体からみた早期診断. *関節外科* 23 (8): 20-27, 2004.
- 94) 川上 純, 玉井慎美, Hashmi Rashid, 上谷雅孝, 青柳 潔, 江口勝美. MRI の進歩. *内科* 93 (2): 229-231, 2004.
- 95) 川上 純, 玉井慎美, 中村英樹, Hashimi Rashid, 上谷雅孝, 青柳 潔, 江口勝美. 関節リウマチの骨破壊と MMP-3. *RA Letter* 4, 2004.
- 96) 川上 純, 玉井慎美, 中村英樹, Hashimi Rashid, 青柳 潔, 上谷雅孝, 江口勝美. MRI と血清マーカによる関節リウマチの早期診断. 「DIASSTAT

- ANTI-CCP」Topics, 2004.
- 97) 上谷雅孝, 川上 純, 玉井慎美, 江口勝美. 早期関節リウマチの画像診断. 九州リウマチ 24 (1): 1-5, 2004.
- 98) 川上 純, 玉井慎美, 中村英樹, Hashimi Rashid, 青柳 潔, 上谷雅孝, 江口勝美. MRI と血清マーカによる関節リウマチの早期診断. 自己抗体と自己免疫, 医学生物学研究所, p23-26, 2004.
- 99) 川上 純, 江口勝美. Adalimumab. Current Therapy 22 (1): 44-47, 2004.
- 100) 中野正明, 村上修一, 黒田 毅, 伊藤聡, 下条文武. 抗CCP抗体の経時的評価の有用性に関する検討. 中部リウマチ 35 (1): 26-27, 2004.
- 101) 三森経世. 抗リウマチ薬の臨床応用の現状と今後の展望. 痛みと臨床 5 (1): 17-24, 2005.
- 102) 三森経世. 関節リウマチの新たな自己抗体?抗シトルリン化タンパク抗体. 内科 93 (2): 233-236, 2004.
- 103) 三森経世. 抗リウマチ薬. 現代医療 36 (3): 733-738, 2004.
- 104) 三森経世. 自己抗体-最新の進歩-. 炎症と免疫 12 (3): 291-292, 2004.
- 105) 三森経世. 抗リウマチ薬. Rheumatology Clinical Update 11: 11-15, 2004.
- 106) 三森経世. 膠原病と自己抗体. 日本内科学会雑誌 93 (9): 1951-1956, 2004.
- 107) 上谷雅孝他. RAのMRI, 特集「RAの早期診断とガイドライン」. 関節外科 23: 1014-1021, 2004.
- 108) 上谷雅孝他. 早期関節リウマチの画像診断. 九州リウマチ 24: 1-5, 2004.
- 109) 上谷雅孝. 関節疾患のMRI, 特集「骨・軟骨疾患の画像診断」. The BONE 18: 593-597, 2004.
- 110) 上谷雅孝. 骨軟部領域の最近の話題, 特集「放射線診療の過去・現在・未来, 最先端技術の臨床応用」. 日獨医報 50, 2005 (印刷中)
- 111) 土屋尚之. 免疫疾患の疾患感受性遺伝子. シミュレーション内科「リウマチ・アレルギー疾患を探る」(山本一彦編), 永井書店 (印刷中)
- 112) 土屋尚之. 疾患感受性遺伝子検査の現状 (日本臨床増刊号「関節リウマチ」). 日本臨床 63 (Suppl 1): 111-116, 2005.
- 113) 土屋尚之. 候補遺伝子アプローチによる解析. ゲノム医学 5: 39-44, 2005.
- 114) 申栄吉, 土屋尚之. BAFF(BLyS)とその受容体の生理的役割と病態との関連. 臨床免疫 43: 47-54, 2005.
- 115) 土屋尚之. 血清反応陰性脊椎関節症の発症機序. NEW MOOK 整形外科14「リウマチ類縁疾患」(越智隆弘, 菊池臣一編), 金原出版, p82-86, 2004.
- 116) 土屋尚之. 関節リウマチの環境要因. 医学のあゆみ 209: 760-764, 2004.

2. 学会発表

- 1) Kawasaki A, Tsuchiya N, Fukazawa T, Matsuta K, Murakami Y, Hashimoto H, Tokunaga K. APRIL (TNFSF13) polymorphisms: in systemic lupus erythematosus: Independent confirmation of association with susceptibility and new association with clinical characteristics. Arthritis Rheum 50 (Suppl.): S120, 2004. Arthritis Rheum 50(Suppl.): S203, 2004.
- 2) Hitomi Y, Tsuchiya N, Kawasaki A, Kyogoku C, Ohashi J, Suzuki T, Fukazawa T, Bejrachandra S, Chandanayingyong D, Suthipinittharm P, Tsao BP, Hashimoto H, Honda Z, Tokunaga K. Epistatic interaction between *CD72* and *FCGR2B* polymorphisms in conferring susceptibility to human systemic lupus erythematosus (SLE). Arthritis Rheum 50 (Suppl.): S120, 2004.
- 3) 川上 純, 江口勝美他. 自己抗体、MRI画像、疾患遺伝子からみた早期診断と臨床経過の予知. 第48回日本リウマチ学会総会・学術集会抄録集 p117, 2004.
- 4) 上谷雅孝, 江口勝美他. 早期関節リウマチにおける滑膜炎と骨変化: MRIに

- よる検討. 第48回日本リウマチ学会総会・学術集会抄録集 p116, 2004.
- 5) 玉井慎美, 江口勝美他. 関節リウマチ早期診断におけるMRIと血清マーカーの意義. 第48回日本リウマチ学会総会・学術集会抄録集 p216, 2004.
 - 6) 玉井慎美, 江口勝美他. MRIと血清マーカーによる関節リウマチの早期診断. 日本内科学会雑誌 93 (Suppl 146), 2004.
 - 7) 川上 純, 江口勝美他. 滑膜細胞におけるTRAILを介したアポトーシス誘導の分子機序: サイトカイン成長因子による修飾. 第48回日本リウマチ学会総会・学術集会抄録集 p93, 2004.
 - 8) 川上 純, 江口勝美他. PDGFによる滑膜細胞TRAIL依存症アポトーシスの制御. 第48回日本リウマチ学会総会・学術集会抄録集 p159, 2004.
 - 9) 田中史子, 川上 純他. 血管内皮細胞のTRAIL依存症アポトーシスへのIFN gammaの作用機序. 第48回日本リウマチ学会総会・学術集会抄録集 p174, 2004.
 - 10) 川上 純, 江口勝美他. シェーグレン症候群唾液腺組織におけるToll-like receptors (TLRs)発現の検討. 第48回日本リウマチ学会総会・学術集会抄録集 p199, 2004.
 - 11) 玉井慎美, 江口勝美他. IFN gammaによる滑膜細胞TRAIL依存症アポトーシス制御機序の検討. 第48回日本リウマチ学会総会・学術集会抄録集 p279, 2004.
 - 12) 宮下賜一郎, 江口勝美他. Lipid raft阻害による血管内皮細胞TRAIL誘導性アポトーシス感受性の増強. 第48回日本リウマチ学会総会・学術集会抄録集 p280, 2004.
 - 13) 玉井慎美, 江口勝美他. IFN gammaによる滑膜細胞TRAIL依存症アポトーシス制御機序の検討. 日本臨床免疫学会会誌 27: p256, 2004.
 - 14) 川上 純, 江口勝美他. シェーグレン症候群唾液腺組織におけるToll-like receptors (TLRs)発現の検討. 日本臨床免疫学会会誌 27: 248, 2004.
 - 15) 玉井慎美, 江口勝美他. 関節リウマチ早期診断におけるMRIと血清マーカーの意義. 日本臨床免疫学会会誌 27: 261, 2004.
 - 16) 田中史子, 川上 純他. IFN γ による滑膜細胞TRAIL依存症アポトーシス制御機序の検討. 日本免疫学会総会・学術集会記録 p247, 2004.
 - 17) 中野正明, 原田 隆, 村上修一, 長谷川 尚, 黒田 毅, 下条文武. 抗CCP抗体の経時的評価の有用性に関する検討. 第15回中部リウマチ学会発表 (2003年9月)
 - 18) 中野正明, 安城淳哉, 中枝武司, 村上修一, 黒田 毅, 伊藤 聡, 下条文武. 抗CCP抗体の疾患活動性の指標としての有用性の検討. 第48回日本リウマチ学会発表 (2004年4月)
 - 19) 三森経世. 自己抗体からみた関節リウマチの早期診断と臨床経過の予測 (シンポジウム: 早期関節リウマチの診断と治療). 第48回日本リウマチ学会, 岡山 (2004年4月)
 - 20) 三森経世. 膠原病と自己抗体- 最近の話題 (教育講演). 第101回日本内科学会, 東京 (2004年4月)
 - 21) 三森経世. 膠原病診療における自己抗体の意義 (特別講演). 第16回中部リウマチ学会, 名古屋 (2004年9月)
 - 22) 三森経世. 膠原病・リウマチ性疾患における自己抗体の意義 (特別講演). 第19回日本臨床リウマチ学会, 東京 (2004年11月)
 - 23) 三森経世. 自己抗体による関節リウマチの早期診断 (ワークショップ: 関節リウマチの早期診断と早期治療). 第19回日本臨床リウマチ学会, 東京 (2004年11月)
 - 24) 上谷雅孝. 早期関節リウマチにおける滑膜炎と骨変化. 第日本医学放射線学会, 横浜 (2004年4月9日)
 - 25) 上谷雅孝. シンポジウム: 早期関節リウマチの診断と治療. 第48回日本リ

- ウマチ学会総会, 岡山 (2004年4月16日)
- 26) 上谷雅孝. 早期関節リウマチのMRI. 第13回造影剤と放射線シンポジウム, 東京 (2004年6月12日)
- 27) 上谷雅孝. 早期関節リウマチのMRI. パラレルイメージングシンポジウム, 東京 (2004年10月2日)
- 28) 上谷雅孝. 関節疾患の画像診断. 第386回長崎医学会例会, 佐世保 (2004年10月8日)
- 29) 上谷雅孝. 北米放射線学会, シカゴ, 早期関節リウマチの画像診断. 第24回日本画像医学会, 東京 (2004年2月19日)
- 30) 上谷雅孝. 関節のMRI:最近の話題. 第60回九州地方会特別講演, 福岡 (2004年2月27日)
- 31) 岡本 尚, 安藤喜一郎, 渡邊宣之, 太田周介, 金澤 智. Gene expression profile analysis of rheumatoid arthritis(RA):Activation of Notch signaling and its pathophysiological implications. 第48回日本リウマチ学会総会・学術集会, 岡山 (2004年4月15日-17日)
- 32) 太田周介, 金澤 智, 関根知代子, 小林正明, 大塚隆信, 岡本 尚. 関節リウマチ症状を示す新規CII TA トランスジェニックマウス. 第48回日本リウマチ学会総会・学術集会, 岡山 (2004年4月15日-17日)
- 33) 江原幸和, 土屋尚之, 櫻井大祐, 山口晃弘, 松多邦雄, 徳永勝士. ヒトfollistatin-related protein (FRP)遺伝子多型の関節リウマチとの関連の検討. 第48回日本リウマチ学会総会・学術集会, 岡山 (2004年4月15日-17日)
- 34) 人見祐基, 土屋尚之, 川崎綾, 深沢徹, 松多邦雄, Betty P. Tsao, 橋本博史, 徳永勝士. ヒトCD72遺伝子の多型解析と、全身性エリテマトーデスおよび関節リウマチとの関連の検討. 第48回日本リウマチ学会総会・学術集会, 岡山 (2004年4月15日-17日)
- 35) 黒木喜美子, 土屋尚之, 松多邦雄, 深沢徹, 十字猛夫, 橋本博史, 徳永勝士. 白血球免疫グロブリン様受容体LILRA1(LIR6)遺伝子多型と日本人SLEとの関連. 第48回日本リウマチ学会総会・学術集会, 岡山 (2004年4月15日-17日)
- 36) 川崎綾, 土屋尚之, 深沢徹, 松多邦雄, 橋本博史, 徳永勝士. APRIL 遺伝子多型と関節リウマチ、全身性エリテマトーデスとの関連の検討. 第48回日本リウマチ学会総会・学術集会, 岡山 (2004年4月15日-17日)
- 37) 申栄吉, 櫻井大祐, 土屋尚之, 川崎綾, 小端哲二, 徳永勝士. ヒト臍帯静脈由来血管内皮細胞におけるBLyS(BAFF)発現. 第48回日本リウマチ学会総会・学術集会, 岡山 (2004年4月15日-17日)
- 38) 櫻井大祐, 土屋尚之, 山口晃弘, 小端哲二, 徳永勝士. VEGF誘導性血管内皮細胞活性化および血管新生誘導におけるID遺伝子の役割. 第48回日本リウマチ学会総会・学術集会, 岡山 (2004年4月15日-17日)
- 39) 人見祐基, 土屋尚之, 川崎綾, 京極千恵子, 大橋順, 鈴木毅, 深沢徹, Sasitorn Bejrachandra, Dasnayanee Chandanayingyong, Puan Suthipinittharm, Betty P. Tsao, 橋本博史, 本田善一郎, 徳永勝士. SLE感受性におけるヒトCD72 遺伝子多型およびヒトFcγR2B 遺伝子多型の遺伝子間相互作用. 日本人類遺伝学会第49回大会 (2004年10月12日-15日)
- 40) 申栄吉, 土屋尚之, 櫻井大祐, 長谷英徳, 津野寛和, 高橋孝喜, 小端哲二, 徳永勝士. 血管内皮細胞および血管平滑筋細胞におけるBAFF(BLyS)発現. 第34回日本免疫学会 (2004)
- 41) 黒木喜美子, 土屋尚之, 白石充典, ラズバラリンダ, 山下由美, 小池隆夫, 神田大輔, 徳永勝士, 前仲勝実. 関節リウマチ(RA)関連 Leukocyte Immunoglobulin-like receptor (LIR) 1ハ