

2005 00738A

厚生労働科学研究研究費補助金
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 17 年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 江口勝美

平成 18 (2006) 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) リウマチ膠原病が疑われた新患症例における抗 CCP 抗体の測定意義
新潟大学医学部保健学科 教授
中野正明 25

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 31

iii) 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
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 37

iv) 関節リウマチの予後判定における MRI の有用性に関する研究
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 43

v) 血清マーカーと MRI を用いた関節リウマチの関節傷害の把握
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 47

vi) アミロイドーシス合併 RA 患者における HLA 遺伝子の解析に関する研究
長崎医療センター免疫研究部 部長
右田清志 63

vii) 関節リウマチの発症・臨床経過関連遺伝子多型に関する研究
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 67

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膠原病学講座 教授
塩沢俊一 71

ix) 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
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 79

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

まず関節リウマチ (RA) を早期に診断する基準を作成することを目標に研究を進めた。

抗 CCP 抗体は RA に対する感度において IgM-RF と同等かやや優れ、特異度では IgM-RF と比較して著しく優れていた。初診時に RA の 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 と診断される確率が高く、その診断予測値は IgM-RF より著しく優れていた。

MRI 撮像は RA における滑膜炎や骨変化 (骨髄浮腫や骨ビラン像) の描出に優れ、MRI で検出される骨変化は単純骨 X 線で検出される骨ビラン像より数年先行して検出された。関節炎を発症し、1 年後に RA の ACR 1987 年改訂分類基準を満たした RA 症例で、初診時の両手・指同時 MRI 画像所見では対称性滑膜炎、骨髄浮腫や骨ビラン像を高頻度に検出した。関節炎を発症した患者を登録し、1 年間以上経過を観察し、RA の ACR 1987 年改訂分類基準を満たした RA 患者 80 例と、非 RA 患者 33 例で、初診時の検査所見を多変量解析した。①抗 CCP 抗体もしくは IgM-RF、②対称性手・指滑膜炎 (MRI 画像)、③骨髄浮腫もしくは骨ビラン像 (MRI 画像) が非 RA と鑑別するのに危険因子として抽出された。この 3 項目中 2 項目陽性とする早期診断基準を作成した。その感度は 83%、特異度は 85%、陽性予測値は 93%、陰性予測値は 67%、診断確度は 83%であった。

この RA 早期診断基準の妥当性を検証した。初診時に診断未確定関節炎の 75 症例を 12 ヶ月経過観察し、この期間中に 52 症例は RA に進展した。初診時に①骨髄浮腫陽性、②抗 CCP 抗体と IgM-RF がいずれも陽性、の症例はほぼ全例が RA に進展し、これらは RA を強く示唆する所見と考えられた。この結果より、早期 RA 診断基準の妥当性が検証された。

コンパクト MRI 撮像は従来の MRI 撮像と比較して、省スペース、造影剤不要、短時間で撮影が可能で、RA の早期診断に有用であることを明らかにした。今後、コンパクト MRI 撮像が普及し、世界的にこの早期診断基準が汎用されることが期待される。

次に、臨床経過、特に関節破壊の予知についての研究成果を記載する。

MRI 撮像で検出される骨ビランは単純骨 X 線上の骨ビランに先行して見られる。骨髄浮腫から骨ビランへ進行することが示唆された。初診時 MRI 撮像で骨変化 (骨髄浮腫と骨ビラン像) があつた関節は、骨変化がなかった関節と比較して、単純骨 X 線で検出される骨ビラン数 (Sharp-Genant スコア) が臨床経過に従って進行的に増加した。関節ごと (96 手関節、1440 部位) に初診 MRI の骨変化と単純骨 X 線所見の進行を検討した。陽性予測値は 60%、陰性予測値は 94%、感度は 56%、特異度は 95%、正確度は 90%となり、初診時に MRI 画像で骨変化が検出されると後で骨ビランへ進行しやすいことが明らかになった。

初診時の MRI 画像での骨髄浮腫は早期 RA 症例で 60%に検出された。個々の症例の骨髄浮腫数は滑膜炎数、骨ビラン数、E-rate 値、CRP、MMP-3、IL-6 と正の相関

を示した。また、骨髄浮腫は抗 CCP 抗体と HLA-DRB1*0405 アリルを持っている症例に高頻度に検出された。

以上より、RA の関節破壊の進行予知因子として、MRI 画像の骨変化 (骨髄浮腫と骨ビラン像) が最も有用であった。MRI 画像の骨変化は炎症所見 (CRP、MMP-3 値)、自己抗体 (抗 CCP 抗体)、疾患遺伝子 (HLA-DRB1*0405) と関連していることを明らかにした。

前向き臨床研究で、初診時抗 CCP 抗体高値で RA へ移行した症例は、後に骨破壊へ進行しやすかった。疾患感受性遺伝子と臨床経過について後向き臨床研究を行った。HLA-DRB1*SE、FCGR3A、LILRA2 と Steinbrocker 病期分類、LILRB4 と手術回数とに有意な関連あるいは関連の傾向が検出され、これらが臨床経過予測因子として有用であることが示唆された。

RA にアミロイドーシスを合併すると、予後が著しく悪くなる。SAA1 遺伝子に加え、HLA-DRB1 遺伝子の遺伝子多型が、RA 患者におけるアミロイドーシス合併のリスクファクターの 1 つになっていることも明らかにした。

RA の疾患遺伝子として、①アポトーシスシグナル受容体 DR3 遺伝子、②血管新生に関わるアンジオポエチン 1 遺伝子、③Rho などに対する GEF 活性をもつ Dbp1 プロトオンコジーン遺伝子変異を見出した。それぞれの遺伝子変異の分子機構及び病態への関与について検討した。特に DR3 遺伝子変異の結果、デスドメインを欠いた truncated DR3 が生成され、これが正常型 DR3 分子と細胞表面でヘテロ 3 量体を形成してアポトーシスが阻害された。ヒト変異 DR3 保有症例における疫学調査及び変異 DR3 トランスジェニックマウスによる実験的研究のいずれにおいても関節炎が優位に促進された。

(分担研究者氏名・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
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
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
右田清志：長崎医療センター免疫研究部 部長
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膠原病学講座 教授
岡本 尚：神戸大学医学部保健学科膠原病学講座 教授

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、将に大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期間は [therapeutic window of opportunity] と呼

称され、この時期に抗リウマチ薬で積極的に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相当である。これまで早期関節リウマチ診断基準作成は RA の病因・病態も解明されていないことから、時期尚早と見なされてきた。今回、私たちは早期 RA 患者において自己抗体、画像所見、免疫機構、組織学的所見、疾患遺伝子などについて解析し、その結果を踏まえて、早期関節リウマチ診断基準案の作成を試みた。

RA 患者の臨床経過は、関節炎が一過性で寛解する症例から急速進行性に関節破壊を来たす症例と多彩である。TNF 阻害薬をはじめとして抗リウマチ薬は、時に感染症を含め重篤な有害事象を来したり、薬価が高額であるなどの欠点を持ち合わせている。これらの理由から、早期 RA 患者に抗リウマチ薬を投与する場合、cost vs. benefit、risk vs. benefit を

十分に考慮しなければならない。それには臨床経過、特に関節破壊の進行予知の解明が必須である。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 の早期診断基準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とした。

I) リウマチ膠原病が疑われた新患症例における抗 CCP 抗体の測定意義 (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) 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 (住田)

IV) 関節リウマチにおける骨変化に関する研究: MRI と X 線所見の比較 (上谷)

V) 血清マーカー、MRI、HLA-DRB1 タイピングを用いた早期関節リウマチの関節傷害の把握 (江口)

VI) アミロイドーシス合併 RA 患者における HLA 遺伝子の解析 (右田)

VII) 関節リウマチ発症及び重症度と免疫系機能遺伝子多型の関連の検討 (土屋)

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 (塩沢)

IX) 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モデル (岡本)

B. 研究方法

I) リウマチ膠原病が疑われた新患症例における抗 CCP 抗体の測定意義 (中野)

膠原病疑い新患患者 162 例を対象とした。初診時の臨床検査結果と最終診断名を対比し、抗 CCP 抗体やリウマトイド因子 (RF) の早期診断の意義について検討した。

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 例を対象とし、初診時の抗 CCP 抗体と RF を測定し、その後の転帰を追跡した。

最終的に RA と診断された症例については骨 X 線で骨破壊の進行を Larsen スコアで算出した。

III) 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 (住田)

コンパクト MRI 装置 (磁石の重量が 500kg) を外来に設置し、発症 1 年未満と発症 1 年以上の RA 患者をコンパクト MRI 装置による画像診断を行った。

IV) 関節リウマチにおける骨変化に関する研究: MRI と X 線所見の比較 (上谷)

関節痛を発症した症例に両手同時 MRI 撮影を定期的実施した。RA と確定診断された 94 名で、この中 X 線による半年以上の経過観察が行われた 49 名を対象とした。

V) 血清マーカー、MRI、HLA-DRB1 タイピングを用いた早期関節リウマチの関節傷害の把握 (江口)

関節痛を発症した症例を登録し、6 ヶ月間隔で経過を観察した。12 ヶ月後の最終診断に基づく多変量解析で、初診時データからの RA 早期鑑別診断に有用な項目を抽出した。初診時の MRI 画像所見、血清マーカー、HLA-DRB1 タイピングとの相関を検討した。

VI) アミロイドーシス合併 RA 患者における HLA 遺伝子の解析 (右田)

RA 患者 124 名中、アミロイドーシス合併患者は 33 例であった。SAA1 遺伝子多型は PCR-RFLP 法で、HLA-DRB1 の遺伝子型の解析は PCR-SSOP 法で行った。

VII) 関節リウマチ発症及び重症度と免疫系機能遺伝子多型の関連の検討 (土屋)

KIR 遺伝子群の locus typing により、各遺伝子座の有無と RA との関連を検討した。KIR3DL1 につき、塩基配列レベルの多型を検討する allele typing を行い、関連研究を行った。SH2DIA、TWEAK については、多型スクリーニングを行い、患者対照関連研究を施行した。

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 (塩沢)

疾患遺伝子の機能を mRNA・蛋白発現、蛋白機能、変異の病態への寄与について、

前者は *in vivo* と *in vitro* における遺伝子発現の分子生物学的手法、後者は臨床疫学的手法を用いて検討した。

Ⅸ) 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モデル (岡本)

コラーゲン 2 型 (Col2) プロモーター下において class II transactivator (CIITA) を関節軟骨に発現させ、その結果、MHC クラス II を関節局所に構成的に発現する CIITA トランスジェニックマウス (CIITATg) マウスを作成した。

(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) リウマチ膠原病が疑われた新患症例における抗 CCP 抗体の測定意義 (中野)

28 例が RA、65 例が RA 以外の膠原病、69 例がその他であった。RA 群、膠原病群、その他群での抗 CCP 抗体陽性率は 89%、5%、1% であり、RF 陽性率は 75%、46%、23% であった。抗 CCP 抗体の抗体価も RA 患者で高値を示す例が多かった。

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)

初診時未診断関節炎患者 100 例中 39 例が RA、37 例が非 RA、24 例が診断未確定であった。初診時抗 CCP 抗体陽性 35 例中 27 例 (77%) が後に RA と診断された。同抗体陰性 65 例中から後に RA と診断されたのは 12 例 (18%) であった。②抗 CCP 抗体高値陽性例では 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。

III) 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 (住田)

コンパクト MRI 装置を利用して、関

節破壊の程度を測定し、骨 X 線撮影画像と比較した。早期リウマチにおいては、滑膜炎、骨髄浮腫など従来の 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。

IV) 関節リウマチにおける骨変化に関する研究 : MRI と X 線所見の比較 (上谷)

初回 MRI において骨変化があった患者群は無かった患者群に比較して、CRP、MMP-3 値が有意に高く、その後の経過観察における X 線スコアの進行度が有意に高かった。②初回 MRI 検査で骨変化があり、X 線所見の進行がみられた関節 (陽性予測値 59.7%)、初回 MRI 検査で骨変化がなく、X 線所見の進行がみられなかった関節 (陰性予測値 93.9%)、X 線所見の進行がみられた関節で、この中初回 MRI で骨変化がみられた関節 (感度 55.7%)、X 線所見で進行がなかった関節で、この中初回 MRI で骨変化がなかった関節部位 (特異度 95.0%) であった。

V) 血清マーカー、MRI、HLA-DRB1 タイピングを用いた早期関節リウマチの関節傷害の把握 (江口)

抗 CCP 抗体あるいは IgM-RF 陽性、MRI 画像による対称性手・指滑膜炎、MRI 画像による骨髄浮腫あるいは骨浸蝕の 3 項目中 2 項目陽性とする早期関節リウマチ診断基準を作成した。その感度は 82.5%、特異度は 84.8%、陽性予測値は 93.0%、陰性予測値は 66.7%、診断確度は 83.2% であった。②骨髄浮腫は RA の早期診断に極めて重要な所見である。骨髄浮腫は早期 RA 症例の 56.3% に検出された。骨髄浮腫数は滑膜炎数、平均 E-rate 値、骨ビラン数、CRP、MMP-3、IL-6 と正の相関を示した。③抗 CCP 抗体と HLA-DRB1*0405 の有無により早期 RA 症例を 4 群に分けると、両者陽性症例は両者陰性群と比較して骨髄浮腫が顕著であった。④初診時の骨髄浮腫と Δ Sharp score には関連性が認められた。⑤初診時から 2 週間で確定診断がつかない症例を診断未確定関節炎 (UA) と定義した場合、75 例が 1 年間経過観察され、52 症例が RA に進展した (早期 RA)。

23 症例は診断未確定関節炎もしくは RA 以外の疾患と診断された (UA もしくは非 RA)。これら 2 群間の初診時検査結果を比較すると、骨髄浮腫あるいは自己抗体 (抗 CCP 抗体と IgM-RF) が早期 RA 群の抽出に有用と考えられた。

VI) アミロイドーシス合併 RA 患者における HLA 遺伝子の解析 (右田)

SAA1 遺伝子多型はアミロイドーシス合併群 1.1 (27.3%)、1.3 (48.5%)、1.5 (24.2%) であり、RA 群 1.1 (35.2%)、1.3 (32.4%)、1.5 (32.4%) であり、1.3 がアミロイドーシス合併群で多い傾向がみられた。しかし、1.3 アリルをホモに持つ症例は RA 群 8.8%、アミロイドーシス合併群 24.2%で、アミロイドーシス合併群で多かった。②HLA-DRB1*SE 陽性は、健常人で 26.2%、RA 群 44.5%、アミロイドーシス合併群 57.6%であった。SE を 2 つ有する比率は RA 群 9.9%、アミロイドーシス合併群 36.4%で、アミロイドーシス合併群で有意に増加していた。

VII) 関節リウマチ発症及び重症度と免疫系機能遺伝子多型の関連の検討 (土屋)

LILRB4-965G>A において RA 群に G アリル保有者が優位に増加していた。RA 群のうち複数回手術を受けた群において、G アリルがさらに増加した。②RA 群を Steinbrocker の stage I・II と III・IV の 2 群に分けた時、後者において FCGR3A-176 V/V が有意に減少し、LILRA2c1256-1G>A に増加傾向が観察された。

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 (塩沢)

DR3 (death receptor 3) 遺伝子変異の頻度は健常者に比較し、RA に有意に見出された。②ヒト変異 DR3 分子をマウスに発現させたトランスジェニックマウスを作成した。このマウスに II 型コラーゲン関節炎を誘導したところ、関節炎が早期に発症した。③DR3 遺伝子には遺伝子重複及び遺伝子プロモーター領域の疾患特異的メチル化があり、この結果、アポトーシスシグナルが阻害されていると考えられた。

IX) 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モデル (岡本)

CIITATg マウスは低い Col2 濃度で CIA を誘導でき、その CIA では炎症過程が慢性かつ進行性であり、最終的には骨粗鬆症を伴う関節破壊を起こした。病理組織学的にもヒト RA に酷似し、抗 CCP 抗体が高頻度に陽性となった。

D. 考察

I) リウマチ膠原病が疑われた新患症例における抗 CCP 抗体の測定意義 (中野)

抗 CCP 抗体は RF より RA に対する感度、特異度が高い。

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 RA 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い。本抗体高値陽性例は関節破壊へ進行しやすいことが示唆された。

III) 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 (住田)

コンパクト MRI 装置は、X 線画像では検出できない滑膜炎の病態を明らかにすることが可能である。

IV) 関節リウマチにおける骨変化に関する研究 : MRI と X 線所見の比較 (上谷)

MRI 上の骨変化 (骨髄浮腫と骨浸蝕像) が X 線所見の進行と相関しており、骨軟骨破壊に関連があることが示唆された。関節毎に MRI 所見と X 線所見を比較した結果では、MRI 上で骨変化が認められる関節の約 6 割に X 線所見の進行が認められた。

V) 血清マーカー、MRI、HLA-DRB1 タイピングを用いた早期関節リウマチの関節傷害の把握 (江口)

MRI 撮像は、RA の早期関節所見の検出に優れていること、また、抗 CCP 抗体との組み合わせで、RA の早期鑑別診断が可能であった。それに加え、骨髄浮腫は早期 RA の関節傷害への進行を予測するのにきわめて有用と考えられた。

VI) アミロイドーシス合併 RA 患者における HLA 遺伝子の解析 (右田)

HLA-DRB1*SE である *0401、*0405、*0410 がアミロイドーシス合併患者に多く、アミロイドーシス発症の危険因子の一つと考えられた。

VII) 関節リウマチ発症及び重症度と免疫系機能遺伝子多型の関連の検討 (土屋)

RA との関連が検出された LILRB4 多型が複数回の手術を受けた群において、さらに強い関連を示したことは、この遺伝子が発症のみならず骨破壊とも関連する可能性を示唆した。

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 (塩沢)

DR3 遺伝子変異が RA 患者で高頻度に検出され、疾患への寄与が明確に示された。DR3 遺伝子変異の結果、アポトーシスが抑制されて T 細胞と滑膜細胞の過剰増殖を来たして関節炎が悪化することから、DR3 の生理的リガンド TL1A を投与して減弱した DR3 からのシグナルを増強することにより実験的関節炎を抑制できた。

IX) 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モデル (岡本)

CIITA トランスジェニック (CIITATg) マウスは少量の Col2 で慢性炎症から関節破壊に至る連続的な RA 様病変を来たした。さらに、RA に特徴的な関節外病変を来したり、病変の進行に先立って抗 Col2 抗体や抗 CCP 抗体が出現したりした。このマウスはヒト RA の病態解析のための有用なモデル実験動物であることが示された。

E. 結論

まず、RA を早期に診断する基準を作成することを目標に研究を進めた。

抗 CCP 抗体は RA に対する感度は RF と同等かやや優れ、特異度は RF と比較して著しく高かった。初診時に RA の ACR 改訂分類基準 (1987) 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、その診断予測値は RF より著し

く優れていた。

MRI 撮像は RA における滑膜炎や骨変化 (骨髄浮腫や骨ビラン像) の描出に優れ、MRI で検出される骨変化は単純骨 X 線よりも数年先行して検出される。関節炎を発症し、1年後に RA の ACR 改訂分類基準 (1987 年) を満たした RA 患者においては、初診時両手・指同時 MRI 撮像で左右対称性滑膜炎や、骨髄浮腫や骨ビラン像を高頻度に検出できた。1年後、ACR 1987 年改訂診断基準を満たした RA 患者 80 例と、非 RA 33 例で、初診時の検査所見を多変量解析を行った結果、抗 CCP 抗体もしくは IgM-RF、対称性手・指滑膜炎 (MRI)、骨髄浮腫もしくは骨浸蝕 (MRI) が非 RA と鑑別するのに危険因子として抽出された。この 3 項目中 2 項目陽性とする早期 RA 診断基準を作成できた。その感度は 83%、特異度は 85%、陽性予測値は 93%、陰性予測値は 67%、診断確度は 83%であった。RA の早期診断基準は世界的にも初めてで、感度、特異度ともに優れていた。診断項目も検査所見 (抗 CCP 抗体) と MRI 撮像所見からなり、客観性にも富んでいる。MRI 撮像は検査が煩雑で、施設が限られるが、コンパクト MRI 撮像が確立し、世界的にこの早期診断基準が汎用されることが期待される。

次に、臨床経過、特に関節破壊の予知についての研究成果について記載する。初診時抗 CCP 抗体高値で RA に移行した症例では骨破壊の進行が早かった。初診時 MRI 撮像で骨変化が検出された症例においても、骨 X 線所見での骨破壊の進行が早く、MRI 撮像での骨変化のみられた部位はその後、骨 X 線で骨破壊の所見を認めることが多かった。HLA-DRB1*0405 アリルと抗 CCP 抗体の有無により早期 RA 患者群を 4 群に分けると、両者とも陽性症例は陰性症例に比較して骨髄浮腫が高頻度に検出された。初診時の骨髄浮腫はその他の MRI 撮像所見、炎症所見、抗 CCP 抗体、HLA-DRB1*0405 と相関し、早期 RA の関節傷害への進行を予測するのに極め

て有用であることが明らかとなった。RA にアミロイドーシスを合併すると予後が著しく悪くなる。HLA-DRB1*SE は、関節破壊、血管炎だけでなく、アミロイドーシスの合併にも関連していることが明らかになった。

さらに、遺伝子レベルの研究において免疫グロブリン様受容体遺伝子群やDR3 遺伝子が RA の発症や骨破壊の進行に寄与することを明らかにした。また、ヒト RA に酷似した動物実験モデルとして CIITATg マウスの実験系の確立に成功した。そして、このマウスが、RA の発症や関節破壊への過程を解明するのに有用であることを明らかにした。

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) 芦澤潔人, 江口勝美. 抗サイログロブリン抗体(抗 Tg 抗体). 臨床検査診断マニュアル 改訂第2版, 永井書店, p381-382, 2005.
- 2) 芦澤潔人, 江口勝美. 抗マイクログロブリン抗体. 臨床検査診断マニュアル 改訂第2版, 永井書店, p383-384, 2005.
- 3) 芦澤潔人, 江口勝美. 抗甲状腺ペルオキシダーゼ抗体(抗 TPO 抗体). 臨床検査診断マニュアル 改訂第2版, 永井書店, p385-386, 2005.
- 4) 芦澤潔人, 江口勝美. TSH レセプター抗体、甲状腺刺激抗体 (THS 刺激性レセプター抗体)、甲状腺刺激阻害抗体. 臨床検査診断マニュアル 改訂第版, 永井書店, p387-390, 2005.
- 5) 江口勝美, 川上純. 抗 CCP 抗体を用いた早期関節リウマチ診断基準の作成. 自己抗体と自己免疫, MBL 株式会社医学生物学研究所, p15-18, 2005.
- 6) 右田清志, 江口勝美. 免疫応答とその調節. リウマチ基本テキスト. 2005
- 7) 折口智樹, 江口勝美. 数年来の喘息患者が急に手足の感覚障害と筋力低下を訴えた!?. シミュレーション内科 リウマチ・アレルギー疾患を探る, 永井書店, 148-153, 2005.
- 8) 折口智樹, 江口勝美. ベーチェット病. 内科疾患診療マニュアル P757-760, 2005.
- 9) 折口智樹, 江口勝美. シェーグレン症候群. 内科疾患診療マニュアル p761-763, 2005.
- 10) 江口勝美, 川上 純. 抗 CCP 抗体を用いた早期関節リウマチ診断基準の作成. 自己抗体と自己免疫, MBL 株式会社医学生物学, p15-18, 2005.
- 11) 江口勝美. 1.臨床免疫学総論, 3.膠原病. 免疫学コア講義, 南山堂, p191-197, 230-245, 2005.
- 12) 江口勝美. 7.抗リウマチ薬各論一本邦未承認薬 7・3 生物学的製剤①アダリムマブ②アナキンラ. 抗リウマチ薬の選び方と使い方, 南江堂, p91-100, 2006.
- 13) 江口勝美. 回帰性リウマチ. 今日の治療指針, 医学書院, p603-604, 2006.
- 14) 江口勝美. 関節リウマチは治る病気になってきました. 健康一口メモ 19: 7, 2006.
- 15) Tamai M, Kawakami A, Uetani M, Takao S, Rashid H, Tanaka F, Fujikawa K, Aramaki T, Nakamura H, Iwanaga N, Izumi Y, Arima K, Aratake K, Kamachi M, Huang M, Origuchi T, Ida H, Aoyagi K, Eguchi K. Early prediction of rheumatoid arthritis by serological variables and magnetic resonance imaging of the wrists and finger joints: results from prospective clinical examination. *Ann Rheum Dis* 65 (1): 134-135, 2006.
- 16) Tamai M, Kawakami A, Uetani M, Takao S, Tanaka F, Nakamura H, Iwanaga N, Izumi Y, Arima K, Aratake K, Kamachi M, Huang M, Origuchi T, Ida H, Aoyagi K, Eguchi K. The presence of anti-cyclic citrullinated peptide antibody is associated with

- magnetic resonance imaging detection of bone marrow oedema in early stage rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 65 (1): 133-134, 2006.
- 17) Kawashiri S, Nakamura H, Kawakami A, Ida H, Izumi Y, Tamai M, Origuchi T, Moriuchi M, Moriuchi H, Eguchi K. Emergence of Epstein-Barr virus-associated haemophagocytic syndrome upon treatment of systemic lupus erythematosus. *Lupus* 15(1):51-53, 2006.
- 18) Nakamura H, Wada H, Origuchi T, Kawakami A, Taura N, Aramaki T, Fujikawa K, Iwanaga N, Izumi Y, Aratake K, Ida H, Taguchi T, Irie J, Akiyama M, Mizokami A, Tsutsumi T, Eguchi K. A case of IgG4-related autoimmune disease with multiple organ involvement. *Scand J Rheumatol* 35 (1): 69-71, 2006.
- 19) Nakamura H, Kawakami A, Izumi M, Nakashima T, Takagi Y, Ida H, Nakamura T, Nakamura T, Eguchi K. Detection of the soluble form of Fas ligand (sFasL) and sFas in the saliva from patients with Sjögren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 23 (6): 915, 2005.
- 20) Nakamura H, Kawakami A, Ida H, Origuchi T, Matsuoka N, Tsuboi M, Furuyama M, Mizokami A, Tsukada T, Nakashima M, Ejima E, Hamasaki K, Aoyagi K, Uetani M, Fukuda T, Honda S, Urayama S, Kawabe Y, Ueki Y, Mine M, Eguchi K. Clinical significance of anti-citrullinated peptide antibody in Japanese patients with established rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 34 (6): 489-490, 2005.
- 21) Arima K, Origuchi T, Tamai M, Iwanaga N, Izumi Y, Huang M, Tanaka F, Kamachi M, Aratake K, Nakamura H, Ida H, Uetani M, Kawakami A, Eguchi K. RS3PE syndrome presenting as vascular endothelial growth factor associated disorder. *Ann Rheum Dis* 64 (11): 1653-1655, 2005.
- 22) Tanaka F, Kawakami A, Tamai M, Nakamura H, Iwanaga N, Izumi Y, Arima K, Aratake K, Huang M, Kamachi M, Ida H, Origuchi T, Eguchi K. IFN-gamma/JAK/STAT pathway-induced inhibition of DR4 and DR5 expression on endothelial cells is cancelled by cycloheximide-sensitive mechanism: novel finding of cycloheximide-regulating death receptor expression. *Int J Mol Med* 15 (5): 833-839, 2005.
- 23) Iwanaga N, Kamachi M, Aratake K, Izumi Y, Ida H, Tanaka F, Tamai M, Arima K, Nakamura H, Origuchi T, Kawakami A, Eguchi K. Regulation of alternative splicing of caspase-2 through an intracellular signaling pathway in response to pro-apoptotic stimuli. *J Lab Clin Med* 145 (2): 105-110, 2005.
- 24) Hayashi T, Nakao K, Nagayama Y, Saitoh O, Ichikawa T, Ishikawa H, Hamasaki K, Eguchi K, Ishii N. Vaccination with dendritic cells pulsed with apoptotic cells elicits infective antitumor immunity in murine hepatoma models. *Int J Oncol* 26 (5): 1313-1319, 2005.
- 25) Ichikawa T, Nakao K, Hamasaki K, Ohkubo K, Toriyama K, Eguchi K. An autopsy case of acute pancreatitis with a high serum IgG4 complicated by amyloidosis and rheumatoid arthritis. *World J Gastroenterol* 11 (13): 2032-2034, 2005.
- 26) 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.
- 27) Miyasaka N, Takeuchi T, Eguchi K. Official Japanese guidelines for the use

- of infliximab for rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol* 15 (1): 4-8, 2005.
- 28) Fukushima N, Nishiura Y, Nakamura T, Yamada Y, Kohno S, Eguchi K. Involvement of p38 MAPK signaling pathway in IFN- γ and HTLV-1 expression in patients with HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *J Neuroimmunol* 159: 196-202, 2005.
- 29) Kita A, Yamasaki H, Kuwahara H, Moriuchi A, Fukushima, Kobayashi M, Fukushima T, Takahashi R, Abiru N, Uotani S, Kawasaki E, Eguchi K. Identification of the promoter region required for human aiponectin gene transcription: Association with CCAAT/enhancer binding protein- β and tumor necrosis factor- α . *Biochem Biophys Res Commun* 331: 484-490, 2005.
- 30) Migita K, Miyazono S, Daikoku M, Abiru S, Ueki T, Yano K, Nagaoka S, Matsumoto T, Nakao K, Hamasaki K, Yatsuhashi H, Ishibashi H, Eguchi K. Cytokine gene polymorphisms in Japanese patients with hepatitis B virus infection-association between TGF- β 1 polymorphisms and hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 42: 505-510, 2005.
- 31) Imaizumi M, Usa T, Tominaga T, Akahoshi M, Ahizawa K, Ichimaru S, Nakashima E, Ishii R, Ejima E, Hida A, Soda M, Maeda R, Nagataki S, Eguchi K. Long-term prognosis of thyroid nodule cases compared with nodule-free controls in atomic bomb survivors. *J Clin Endocrinol Metab.* 90 (9): 5009-5014, 2005.
- 32) Migita K, Miyashita T, Maeda Y, Nakamura M, Yatsuhashi H, Ishibashi H, Eguchi K. An active metabolite of lefunomide, A77 1726, inhibits the production of serum amyloid A protein in human hepatocytes. *Rheumatology* 44 : 443-448, 2005.
- 33) Yamanaka F, Migita K, Ichinose K, Ohono N, Kimura H, Ishimaru H, Matsuoka Y, Eguchi K, Ezaki K. Catastrophic transverse myelitis in a patient with systemic lupus erythematosus. *Mod Rheumatol* 15 : 130-133, 2005.
- 34) 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. *Clinical and Experimental Rheumatology* 23: 100-102, 2005.
- 35) Ida H, Eguchi K. Hereditary periodic fever syndromes in Japan. *Internal Medicine, Gakuzyutsutosho,* 44 (3) p174-178, 2005.
- 36) M Huang, Ida H, Kamachi M, Iwanaga N, Izumi Y, Tanaka F, Aratake K, Arima K, Tamai M, Hida A, Nakamura H, Origuchi T, Kawakami A, Ogawa N, Sugai S, P.J.Utz, Eguchi K. Detection of apoptosis-specific autoantibodies directed against granzyme B-induced cleavage fragments of the SS-B (La) autoantigen in sera from patients with primary Sjögren's syndrome. *Clin Exp Immunol* 142: 148-152, 2005.
- 37) Migita K, Miyashita T, Maeda Y, Kimura H, Nakamura M, Yatsuhashi H, Ishibashi H, Eguchi K. Reduced blood BDCA-2⁺ (lymphoid) and CD11c⁺ (myeloid) dendritic cells in systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Immunol* 142 (1): 84-91, 2005.
- 38) Aratake K, Kamachi M, Iwanaga N, Kawasaki E, Izumi Y, Ida H, Tanaka F, Tamai M, Arima K, Nakamura H, Origuchi t, Kawakami A, Eguchi K. A cross-talk between RNA splicing and signaling pathway alters Fas gene expression at post-transcriptional level: alternative splicing of Fas mRNA in the leukemic U937 cells. *J Lab Clin Med*

- 146 (3): 184-191, 2005.
- 39) F Sun, 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 Research and Clinical Practice* 67: 110-118, 2005.
- 40) Miyaaki H, Fujimoto, Kurogi M, Nakashima O, Eguchi K, Kojiro M. Pathomorphological study on small nodular lesions in hepatitis C virus-related cirrhosis. *Oncol Rep* 14 (6): 1469-1474, 2005.
- 41) Nakano J, Yoshimura T, Okita M, Motomura M, Kamei S, Matsuo H, Eguchi K. Laminin-induced autoimmunemyositis in rats. *J Neuropathol Exp Neurol* 64 (9): 790-796, 2005.
- 42) Kawasaki E, Eguchi K. Molecular genetics and epidemiology of Japanese type 1 diabetes. *Current pharmacogenomics* 3: 191-199, 2005.
- 43) 江口勝美. アダリムマブ. *日本臨床* 63 (増刊):526-533, 2005.
- 44) 江口勝美. 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・治療研究事業研究報告会抄録集 p147-149, 2005.
- 45) 江口勝美. 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. 平成16年度厚生労働科学研究費補助金免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業研究報告会抄録集 p154, 2005.
- 46) 江口勝美, 折口智樹. 関節リウマチの早期診断: 定義、診断基準、課題. *リウマチ科* 34 (3): 237-243, 2005.
- 47) 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.
- 48) 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.
- 49) 江口勝美. 関節リウマチの診断. *medicina* 5 (42):755-757, 2005.
- 50) 江口勝美. 初代培養唾液腺細胞でのTLR3 シグナル伝達に関する研究. 平成16年度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) 分担研究報告書 p136-138, 2005.
- 51) 江口勝美. 関節リウマチのオーダーメイド治療について. *リウマチ科* 33 (5):514-521, 2005.
- 52) 福島直美, 市川辰樹, 中尾一彦, 濱崎圭輔, 鳥山寛, 江口勝美. 発症より10年以上経過観察し得た原発性硬化性胆管炎の2例. *長崎医学会誌* 80 (1):1-4,2005.
- 53) 折口智樹, 江口勝美. 接着分子. *日本臨床* 63 (増刊):200-207, 2005.
- 54) 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): 100-105, 2005.
- 55) 植木幸孝, 江口勝美. 白血球除去療法. *日本臨床* 63 (増刊): 649-652, 2005.
- 56) 江口勝美. 関節リウマチの診断. *Medicina* 42(5): 755-757, 2005.
- 57) 江口勝美. 生化学的マーカーによる関節破壊の診断と予知. *日本臨床* 63 (9) 1586-1593, 2005.
- 58) 宮坂信之, 竹内勤, 江口勝美. エタネルセプト使用ガイドライン. *リウマチ科*.33 (4): 466-466, 2005.
- 59) 井田弘明, 江口勝美. TRAPS (TNF receptor-associated periodic syndrome) 臨床免疫 43 (1): 117-122, 2005.
- 60) 井田弘明, 江口勝美, 川崎英二, 溝上明成, 植木幸孝. 新しい不明熱の検討: 本邦初の TNF receptor-associated periodic syndrome (TRAPS)の一家系から学ぶ TNF レセプター異常. *内科専門医学会誌* 17 (1): 71-80, 2005.
- 61) 井田弘明, 江口勝美. TRAPS (TNF receptor-associated periodic syndrome). *リウマチ科* 33 (2): 189-198, 2005.
- 62) 山口東平, 荒武弘一郎, 川上純, 河野

- 史枝, 岩永希, 和泉泰衛, 黄明国, 田中史子, 蒲池誠, 玉井慎美, 有馬和彦, 中村英樹, 井田弘明, 江口勝美, 折口智樹. 当科にて経験したリウマチ熱の一例. 九州リウマチ 24 (2): 189-194, 2005.
- 63) 川上純, 岩永希, 田中史子, 玉井慎美, 有馬和彦, 荒武弘一郎, 江口勝美. ヒト型TNF- α 抗体アダリムマブ. 炎症と免疫 -Inflammation & Immunology- 13 (3): 55-59, 2005.
- 64) 川上純, 岩永希, 田中史子, 玉井慎美, 有馬和彦, 荒武弘一郎, 江口勝美. ヒト型TNF- α 抗体アダリムマブ. 炎症と免疫 13 (3): 55-59, 2005.
- 65) 折口智樹, 江口勝美. 抗リウマチ薬. わかりやすい免疫疾患 134 (1): 130-133, 2005.
- 66) 折口智樹, 蒲池誠, 江口勝美. SLEの病態. 日本臨床増刊号 臨床免疫学 (下)63 (5): 247-252, 2005.
- 67) 折口智樹, 江口勝美. 関節リウマチの診断検査の新知見. BIO CLINICA 関節リウマチの成因と治療 20 (9): 31-37, 2005.
- 68) 江口勝美, 折口智樹. 39.抗リウマチ薬はどのように選択すればよいのか? 40.DMARDs,免疫抑制薬の位置づけと使い方 (ガイドライン紹介を含む). 抗リウマチ薬 Q&A, 日本医学出版, p140-149, 2005.
- 69) 玉井慎美, 川上純, 岩永希, 和泉泰衛, 田中史子, 黄明国, 蒲池誠, 荒武弘一郎, 有馬和彦, 中村英樹, 井田弘明, 折口智樹, 高崎由美, 塚崎邦弘, 朝永万左男, 林徳真吉, 江口勝美. 全身性エリテマトーデスに非ホジキンリンパ腫を合併した一症例. 九州リウマチ 25 (1): 43-48, 2005.
- 70) 井田弘明, 和泉泰衛, 黄明国, 有馬和彦, 江口勝美. アポトーシスによる新たな組織障害機構: グランザイムBNの役割. リウマチ科 34 (4): 416-425, 2005.
- 71) 玉井慎美, 川上純, 岩永希, 和泉泰衛, 田中史子, 黄明国, 蒲池誠, 荒武弘一郎, 有馬和彦, 中村英樹, 井田弘明, 江口勝美, 折口智樹, 迎寛, 河野茂, 森川実. MRIが診断に有用であった側頭動脈炎の2症例. 九州リウマチ 24 (2): 183-188, 2005.
- 72) 蒲池誠, 井田弘明, 川上純, 折口智樹, 新垣盛仁, 江口勝美. 来したクリオグロブリン血症の一症例. 九州リウマチ 25 (1): 73-79, 2005.
- 73) 江口博人, 佐藤克也, 調漸, 江口勝美, 井手芳彦. 早期に診断し得たHeidenhain型Creutzfeldt-Jakob病の1例. 神経内科 63 (3): 276-280, 2005.
- 74) 佐藤克也, 調漸, 江口勝美. プリオン病の臨床検査 (14-3-3蛋白, NSE, 75) Tau蛋白). 神経内科 63 (5): 429-434, 2005.
- 76) Kurada T, Harada T, Wada Y, Oyanagi A, Ohfuchi Y, Murakami S, Hirose S, Hasegawa H, Nakano M, Gejyo F. Systemic lupus erythematosus in identical twins: a case report. Mod Rheumatol 15: 69-72, 2005
- 77) Kuroda T, Matsuyama K, Nakatsue T, Murakami S, Hasegawa H, Nakayama H, Sakatsume M, Ueno M, Nakano M, Gejyo F. A case of mixed connective tissue disease complicated with thrombotic thrombocytopenic purpura. Clin Rheumatol (in press)
- 78) Wada Y, Kuroda T, Murasawa A, Tanabe N, Nakano M, Gejyo F. Autoantibodies against oxidized low-density lipoprotein (LDL) and carotid atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis. Clin Exp Rheumatol 23: 482-486, 2005
- 79) Kuroda T, Tanabe N, Harada T, Murakami S, Hasegawa H, Sakatsume M, Nakano M, Gejyo F. Long-term mortality outcome in patients with reactive amyloidosis associated with rheumatoid arthritis. Clin Rheumatol (in press)
- 80) 堂路良子, 青木摩耶子, 河合純世, 中野正明, 下条文武. 関節リウマチにおけるIgM及びIgAクラスリウマト

- イド因子の検索. 中部リウマチ 36(1): 14- 15, 2005
- 81) 青木摩耶子、堂路良子、山本桃子、中野正明、下条文武. 関節リウマチにおける MPO-ANCA の検索. 中部リウマチ 36(1): 18- 19, 2005
- 82) 山本桃子、青木摩耶子、河合純世、中野正明、下条文武. 各種膠原病における MPO-ANCA の検索. 中部リウマチ 36(1): 20- 21, 2005
- 83) 河合純世、堂路良子、山本桃子、中野正明、下条文武. 各種膠原病における IgM および IgA クラス RF の検索. 中部リウマチ 36(1): 22- 23, 2005
- 84) 黒田 毅、中野正明、下条文武. アミロイドーシス. 日本医師会雑誌 134 特別号(1): 293- 296, 2005
- 85) 中野正明. 関節リウマチの腎障害に対する留意点. 日内会誌 94(5): 859-863, 2005
- 86) 中野正明. 抗リウマチ薬による腎障害に留意しよう. 治療増刊号 87(3): 1270- 1272, 2005
- 87) 中野正明、長谷川尚、黒田 毅、下条文武. RA における反応性 AA アミロイドーシス. Arthritis-運動器疾患と炎症- 3(2): 133- 137, 2005
- 88) Mimori T: Clinical significance of anti-CCP antibodies in rheumatoid arthritis. Intern Med 44(11):1122-6, 2005.
- 89) Matsukawa H, Kanai T, Naganuma M, Kamada N, Hisamatsu T, Takaishi H, Ogata H, Mukai M, Ishii H, Mimori T, Watanabe M, Hibi T: A novel apoptosis-inducing monoclonal antibody (anti-LHK) against a cell surface antigen on colon cancer cells. J Gastroenterol 40(10):945-55, 2005.
- 90) Yoshifuji H, Umehara H, Maruyama H, Itoh M, Tanaka M, Kawabata D, Fujii T, Mimori T: Amelioration of experimental arthritis by a calpain-inhibitory compound: regulation of cytokine production by E-64-d in vivo and in vitro. Int Immunol 17(10):1327-36, 2005.
- 91) Sato S, Hirakata M, Kuwana M, Nakamura K, Suwa A, Inada S, Mimori T, Ikeda Y: Clinical characteristics of Japanese patients with anti-PL-7 (anti-threonyl-tRNA synthetase) autoantibodies. Clin Exp Rheumatol 23(5):609-15, 2005.
- 92) Miyaji M, Jin ZX, Yamaoka S, Amakawa R, Fukuhara S, Sato SB, Kobayashi T, Domae N, Mimori T, Bloom ET, Okazaki T, Umehara H: Role of membrane sphingomyelin and ceramide in platform formation for Fas-mediated apoptosis. J Exp Med 202(2):249-59, 2005.
- 93) Handa T, Nagai S, Kawabata D, Nagao T, Takemura M, Kitaichi M, Izumi T, Mimori T, Mishima M: Long-term clinical course of a patient with anti PL-12 antibody accompanied by interstitial pneumonia and severe pulmonary hypertension. Intern Med 44(4):319-25, 2005.
- 94) Sato S, Hirakata M, Kuwana M, Suwa A, Inada S, Mimori T, Nishikawa T, Oddis CV, Ikeda Y: Autoantibodies to a 140-kd polypeptide, CADM-140, in Japanese patients with clinically amyopathic dermatomyositis. Arthritis Rheum 52(5):1571-6, 2005.
- 95) 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):668-9, 2005.
- 96) Ichikawa Y, Saito T, Yamanaka H, Akizuk M, Kondo H, Kobayashi S, Oshima H, Kawai S, Hama N, Yamada H, Mimori T, Amano K, Tanaka Y, Matsuoka Y, Yamamoto S, Matsubara T, Murata N, Asai T, Suzuki Y: Therapeutic effects of the combination of methotrexate and bucillamine in early rheumatoid arthritis: a multicenter, double-blind, randomized controlled

- study. *Mod Rheumatol* 16:323-328, 2005
- 97) 三森経世：関節リウマチ早期診断と抗 CCP 抗体．*リウマチ科* 34(3):244-249, 2005
- 98) 三森経世：関節リウマチ薬物療法のガイドライン．*日本内科学会雑誌* 94(8):183-189, 2005
- 99) Yoshioka, H., Ito, S., Handa, S., Tomiha, S., Kose, K., Hishi, T., Tsutsumi, A., and Sumida, T. Low-field compact Magnetic Resonance Imaging system for the hand and wrist in rheumatoid arthritis. *J. Magnetic Resonance Imaging* (in press).
- 100) Suzuki, E., Tsutsumi, A., Goto, D., Matsumoto, I., Ito, S., Otsu, M., Onodera, M., Takahashi, S., Sato, Y., and Sumida, T. Gene transduction of tristetraprolin or its active domain reduces TNF- α production in Jurkat T cells. *Int. J. Mol. Med.* (in press)
- 101) Kori, Y., Matsumoto, I., Zhang, H., Muraki, Y., Yasukochi, T., Hayashi, T., Iwanami, K., Goto, D., Ito, S., Tsutsumi, A. and Sumida, T. Characterization of Th1 type, glucose-6-phosphate isomerase reactive T cells in the generation of rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* (in press)
- 102) Chino, Y., Murata, H., Goto, D., Matsumoto, I., Tsutsumi, A., Sakamoto, T., Ohtsuka, M., Sekisawa, K., Ito, S., and Sumida, T. T cell receptor BV gene repertoire in lymphocytes from bronchoalveolar lavage fluid of polymyositis/dermatomyositis patients with interstitial pneumonitis. *Int. J. Mol. Med.* 17:101-109, 2006
- 103) Naito, Y., Matsumoto, I., Wakamatsu, E., Goto, D., Ito, S., Tsutsumi, A., and Sumida, T. Altered peptide ligands regulate muscarinic acetylcholine receptor reactive T cells from patients with Sjogren's syndrome. *Ann. Rheum. Dis.* 65:269-271, 2006.
- 104) Matsumoto, I., Hua, Z., Muraki, Y., Hayashi, T., Yasukochi, T., Kori, Y., Goto, D., Ito, S., Tsutsumi, A., and Sumida, T. A functional variant of Fc γ receptor IIIA is associated with rheumatoid arthritis in anti-glucose-6-phosphate isomerase antibodies positive individuals. *Arthritis Res. Ther.* 7:1183-1188, 2005
- 105) Matsumoto, I., Muraki, Y., Yasukochi, T., Hua, Z., Kori, Y., Hayashi, T., Goto, D., Ito, S., Tsutsumi, A., Ikeda, K., Sumitaka, H., and Sumida, T. The exploration of joint specific immunoreactions on immunoglobulins G anti-glucose-6-phosphate isomerase antibodies from patients with rheumatoid arthritis. *Int. J. Mol. Med.* 16:793-800, 2005.
- 106) Ohnishi, Y., Tsutsumi, A., Goto, D., Ito, S., Matsumoto, I., Taniguchi, M., and Sumida, T. TCRVa14+ NKT cells function as effector T cells in collagen-induced arthritis mice. *Clin. Exp. Immunol.* 141:47-53, 2005.
- 107) Tomoo, T., Tsutsumi, A., Yasukochi, T., Ikeda, K., Ochiai, N., Ozawa, K., Shibana, Y., Ito, S., Matsumoto, I., Goto, D., and 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.* 15:453-457, 2005.
- 108) Naito, Y., Matsumoto, I., Wakamatsu, E., Goto, D., Tsutsumi, A., and Sumida, T. Muscarinic acetylcholine receptor autoantibodies in patients with Sjogren's syndrome. *Ann. Rheum. Dis.* 64:510-511, 2005.
- 109) Takahashi, R., Tsutsumi, A., Ohtani, K., Muraki, Y., Goto, D., Matsumoto, I., Wakamiya, N., and 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.
- 110) Arima K, Origuchi T, Tamai M, et al: RS3PE syndrome presenting as vascular endothelial growth factor associated disorder. *Ann Rheum Dis* 64 (11): 1653-1655, 2005
- 111) Tamai M, Kawakami A, Uetani M, et al: The presence of anti-cyclic citrullinated peptide antibody is associated with magnetic resonance imaging detection of bone marrow oedema in early stage rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 65 (1): 133-134, 2006
- 112) Tamai M, Kawakami A, Uetani M, et al: Early prediction of rheumatoid arthritis by serological variables and magnetic resonance imaging of the wrists and finger joints: results from prospective clinical examination. *Ann Rheum Dis* 65 (1): 134-135, 2006
- 113) 上谷雅孝：【放射線診療の過去・現在・未来】最先端技術の臨床応用，骨軟部領域の最近の話題，*日独医報* 50 (1):225-236, 2005
- 114) 川上純, 玉井慎美, 上谷雅孝, 他：【膠原病リウマチ診療の新展開】，*診断 関節リウマチ* 94(10): 2052-2056, 2005
- 115) 上谷雅孝：【関節リウマチの新たな展開】関節リウマチの診断，*早期関節リウマチの画像診断*，*クリニシア* ン 52(10): 1033-1038, 2005
- 116) Migita K, Miyashita T, Maeda Y, Nakamura M, Yatsushashi H, Ishibashi H, Eguchi K. An active metabolite of leflunomide, A77 1726, inhibits the production of serum amyloid A protein in human hepatocytes. *Rheumatology* 44 (4):443-8, 2005.
- 117) 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):386-92, 2005.
- 118) Migita K, Miyazoe S, Maeda Y, Daikoku M, Abiru S, 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--association between TGF-beta1 polymorphisms and hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 42 (4):505-10, 2005.
- 119) 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* 23 (1):100-2, 2005.
- 120) Takii Y, Nakamura M, Ito M, Yokoyama T, Komori A, Shimizu-Yoshida Y, Nakao R, Kusumoto K, Nagaoka S, Yano K, Abiru S, Ueki T, Matsumoto T, Daikoku M, Taniguchi K, Fujioka H, Migita K, Yatsushashi H, Nakashima M, Harada M, Ishibashi H. Enhanced expression of type I interferon and toll-like receptor-3 in primary biliary cirrhosis. *Lab Invest* 85 (7):908-20, 2005.
- 121) 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-1beta in rheumatoid synovial fibroblasts. *Immunol Lett* 98 (2):194-9, 2005.
- 122) Kogawa H, Migita K, Ito M, Takii Y, Daikoku M, Nakao M, Miyashita T, Kimura H, Ezaki H, Nakamura M, Yatsushashi H, Eguchi K, Ishibashi H. Idiopathic portal hypertension associated

- with systemic sclerosis and Sjogren's syndrome. *Clin Rheumatol* 24 (5):544-7, 2005.
- 123) Migita K, Maeda Y, Abiru S, Komori A, Yokoyama T, Takii Y, Nakamura M, Yatsushashi H, Eguchi K, Ishibashi H. Peroxynitrite-mediated matrix metalloproteinase-2 activation in human hepatic stellate cells. *FEBS Lett* 579 (14):3119-25, 2005.
- 124) 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* 24(3):312-3, 2005.
- 125) Wang AP, Migita K, Ito M, Takii Y, Daikoku M, Yokoyama T, Komori A, Nakamura M, Yatsushashi H, Ishibashi H. Hepatic expression of toll-like receptor 4 in primary biliary cirrhosis. *J Autoimmun* 25 (1):85-91, 2005.
- 126) Migita K, Miyashita T, Maeda Y, Kimura H, Nakamura M, Yatsushashi H, Ishibashi H, Eguchi K. Reduced blood BDCA-2+ (lymphoid) and CD11c+ (myeloid) dendritic cells in systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Immunol* 142 (1):84-91, 2005.
- 127) Migita K, Maeda Y, Abiru S, Nakamura M, Komori A, Yokoyama T, Takii Y, Mori T, Yatsushashi H, Eguchi K, Ishibashi H. Immunosuppressant FK506 inhibits matrix metalloproteinase-9 induction in TNF-alpha-stimulated human hepatic stellate cells. *Life Sci* in press
- 128) Nakamura M, Takii Y, Ito M, Komori A, Yokoyama T, Shimizu-Yoshida Y, Koyabu M, Matsuyama M, Mori T, Kamihira T, Daikoku M, Migita K, Yatsushashi H, Nozaki N, Shimoda S, Ishibashi H. Increased expression of nuclear envelope gp210 antigen in small bile ducts in primary biliary cirrhosis. *J Autoimmun* 26 (2):138-45, 2006.
- 129) Abiru S, Migita K, Maeda Y, Daikoku M, Ito M, Ohata K, Nagaoka S, Matsumoto T, Takii Y, Kusumoto K, Nakamura M, Komori A, Yano K, Yatsushashi H, Eguchi K, Ishibashi H. Serum cytokine and soluble cytokine receptor levels in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Liver Int* 26 (1):32-8, 2006.
- 130) 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* 15;130-133, 2005.
- 131) Kuroki K, Tsuchiya N, Shiroishi M, Rasubala L, Yamashita Y, Matsuta K, Fukazawa T, Kusaoi M, Murakami Y, Takiguchi M, Juji T, Hashimoto H, Kohda D, Maenaka K, Tokunaga K: Extensive polymorphisms of LILRB1 (ILT2, LIR1) and their association with HLA-DRB1 shared epitope negative rheumatoid arthritis. *Hum Mol Genet* 14: 2469-2480, 2005.
- 132) 土屋尚之：疾患感受性遺伝子検索の現状。(日本臨床増刊号「関節リウマチ」) 日本臨床 63 Suppl 1: 111-116, 2005.
- 133) 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.
- 134) 土屋尚之：RA関連遺伝子解析の最近のトピックス。Medical Practice 22: 445-447, 2005.
- 135) 土屋尚之：自己免疫疾患の疾患感受性遺伝子-最近の話題-。最新医学 60 (6月増刊号) :1357-1355, 2005.
- 136) 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。pp7-10, 2005.
- 137) 土屋尚之：TOPICS: TNF阻害薬抵抗性の関節リウマチに対する abatacept (CTLA4-Ig) の有効性。内科 (印刷中)。
- 138) Takami N, Osawa K, Miura Y, Komai

- K, Taniguchi M, Shiraishi M, Sato K, Iguchi T, Shiozawa K, Hashiramoto A, Shiozawa S. The promoter region of death receptor 3 (DR3) is specifically hypermethylated in rheumatoid synovial cells. *Arthritis Rheum*, in press.
- 139) Kitagawa A, Miura Y, Saura R, Mitani M, Ishikawa H, Hashiramoto A, Yoshiya S, Shiozawa S, Kurosaka M. Anchorage on fibronectin via VLA-5 ($\alpha 5\beta 1$ integrin) protects rheumatoid synovial cells from Fas-induced apoptosis. *Ann Rheum Dis*, in press.
- 140) Tsuchida K, Chaki H, Takakura T, Kotsubo H, Tanaka T, Aikawa Y, Shiozawa S, Hirono S. Discovery of nonpeptidic small-molecule AP-1 inhibitors: Lead hopping based on 3D pharmacophore model. *J Med Chem* 49:80-91, 2006
- 141) Tamiya G, Shinya M, Imanishi T, Ikuta T, Makino S, Okamoto K, Furugaki K, Matsumoto T, Mano S, Ando S, Nozaki Y, Yukawa W, Nakashige R, Yamaguchi D, Ishibashi H, Yonekura M, Yoshikawa Y, Fujimoto K, Oka A, Chiku S, Linsen SEV, Giphart MJ, Hoshina Y, Suzuki Y, Hotta T, Mochida J, Minezaki, Komai K, Shiozawa S, Taniguchi A, Yamanaka H, Kamatani N, Gojobori T, Bahram S, Inoko H. Whole genome association study of rheumatoid arthritis using 27039 microsatellites. *Human Mol Genet* 14:2305-2321, 2005.
- 142) Murata M, Miura Y, Hashiramoto A, Kitamura H, Kawasaki H, Shiozawa K, Yoshiya S, Baba H, Chihara K, Shiozawa S. Heat shock protein 90 is required for increased DNA binding activity of activator protein-1, a heterodimer of Fos/JunD, in rheumatoid synovial cells under inflammatory stimuli. *Int J Mol Med*, 15:645-653, 2005.
- 143) Mitani M, Miura Y, Saura R, Kitagawa A, Fukuyama T, Hashiramoto A, Shiozawa S, Kurosaka M, Yoshiya S. Estrogen specifically stimulates expression and production of osteoprotegerin from rheumatoid synovial fibroblasts. *Int J Mol Med*, 5:827-32, 2005.
- 144) Shiozawa K, Tanaka Y, Yoshihara R, Imura S, Murata M, Yamane T, Miura Y, Hashiramoto A, Shiozawa S. Serum levels and pharmacodynamics of methotrexate and its metabolite 7-hydroxy methotrexate in Japanese patients with rheumatoid arthritis treated with 2-mg capsule of methotrexate three times per week. *Mod Rheumatol* 15:405-409, 2005.
- 145) Tozawa, K., Okamoto, T., Kawai, N., Hashimoto, Y., Nagata, D., Hayashi, Y., and Kohri, K.: Positive correlation between sialyl Lewis X expression and pathological findings in renal cell carcinoma. *Kidney Int.* 67:1391-1396, 2005
- 146) Sanda, T., Iida, S., Ogura, H., Asamitsu, K., Murata, T., Bacon, K.B. Ueda R., and Okamoto, T.: Growth inhibition of multiple myeloma cells by a novel I κ B kinase inhibitor. *Clin. Can. Res.* 11:1974-1982, 2005
- 147) Kobayashi, S., Kajino S., Takahashi, N., Kanazawa, S., Imai, K., Hibi, Y., Ohara, H., Itoh M. and Okamoto, T. : 53BP2 induces apoptosis through the mitochondrial death pathway. *Genes Cells* 10:253-260, 2005
- 148) Ota, S., Kanazawa, S., Kobayashi M., Otsuka T. and 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* 299:189-198, 2005
- 149) Takahashi, N., Kobayashi, S., Kajino, S., Imai, K., Tomodo, K., Shimizu, S., and Okamoto, T.: Inhibition of the 53BP2S-mediated apoptosis by nuclear

- factor κ B and Bcl-2 family proteins. *Genes Cells*. 10:803-811 2005.
- 150) Imai, K., Nakata, K., Kawai, K., Hamano, T., Mei, N., Kasai, H. and Okamoto, T.: Induction of OGG 1 gene expression by HIV-1 Tat. *J. Biol. Chem.* 280:26701-26713, 2005.
- 151) Tanaka, K., Hasegawa, J., Asamitsu, K. and Okamoto, T.: Prevention of the ultraviolet B-mediated skin photoaging by a nuclear factor κ B inhibitor parthenolide. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 280:26701-26713, 2005
- 152) Katagiri, D., Hayashi, H., Victoriano, Ann Florence B., Okamoto, T., and Onozaki, K.: Estrogen Stimulates Transcription and Replication of Human Immunodeficiency Virus Type 1 (HIV-1). *Int. Immunopharm.* 6:170-181, 2006
- 153) Okamoto, T., Sanda, T., and Asamitsu, K. :NF- κ B signaling and carcinogenesis. *Curr. Pharm. Design*, 2006 (in press).
- 154) Sanda, T., Asamitsu, K., Ogura, H., Iida, S., Utsunomiya, A., Ueda, R., and Okamoto, T.: Induction of cell death in adult T-cell leukemia cells by a novel I κ B kinase inhibitor. *Leukemia*, 2006 (in press)
- 155) Victoriano, A.F.B., Asamitsu, K., Hibi, Y., Imai, K., Barzaga, N.G., and Okamoto, T.: Inhibition of HIV-1 replication in latently infected cells by a novel I κ B kinase inhibitor. *Antimic. Agents Chemoth.* 2006 (in press)
2. 学会発表
- 1) 玉井慎美, 江口勝美他. 全身性エリテマトーデスに非ホジキンリンパ腫を合併した一症例. 第29回九州リウマチ学会. 2005年3月5-6日, 福岡.
- 1) 中島宗敏, 江口勝美他. 鼻中隔に肉芽腫を伴った顕微鏡的多発血管炎の一症例. 第29回九州リウマチ学会. 2005年3月5-6日, 福岡.
- 2) 塩月香那子, 江口勝美他. 顔面の蜂巣織炎様症状を伴って発症した Churg-Strauss 症候群の1例. 第29回九州リウマチ学会. 2005年3月5-6日, 福岡.
- 3) 田中史子, 江口勝美他. Infliximab が奏功した治療抵抗性高安病の1症例. 第29回九州リウマチ学会. 2005年3月5-6日, 福岡.
- 4) 岩永 希, 江口勝美他. 関節リウマチに対する infliximab の中期治療成績の検討. 第29回九州リウマチ学会. 2005年3月5-6日, 福岡.
- 5) 玉井慎美, 江口勝美他. 前向き症例対照研究データベースによる関節リウマチ早期診断基準案の作成. 第102回日本内科学会講演会. 2005年4月7-9日, 大阪.
- 6) 玉井慎美, 江口勝美他. 前向き症例対照研究データベースによる関節リウマチ早期診断基準案の作成. 第49回日本リウマチ学会総会・学術集会. 2005年4月17-20日, 横浜.
- 7) 玉井慎美, 江口勝美他. 早期関節リウマチの手・指関節 MRI 所見と血清マーカー. 第49回日本リウマチ学会総会・学術集会. 2005年4月17-20日, 横浜.
- 8) 和泉泰衛, 江口勝美他. 原発性シェーグレン症候群 (SS) 患者末梢血中の NK 細胞活性低下のメカニズム: NK 細胞数の低下と活性化分子発現低下の検討. 第49回日本リウマチ学会総会・学術集会. 2005年4月17-20日, 横浜.
- 9) 井田弘明, 江口勝美他. 関節リウマチ患者滑膜組織における TNF レセプター分子発現の検討. 第49回日本リウマチ学会総会・学術集会. 2005年4月17-20日, 横浜.
- 10) 川上 純, 江口勝美他. CaMKII による血管内皮細胞アポトーシス感受性の制御. 第49回日本リウマチ学会総会・学術集会. 2005年4月17-20日, 横浜.
- 11) 有馬和彦, 江口勝美他. Gastric antral vascular ectasia を認めた全身性強皮症の一例. 第49回日本リウマチ学会総会・学術集会. 2005年4月