

- 17-20日, 横浜.
- 12) 黄 明国, 江口勝美他. 原発性シェーグレン症候群 (SS) 患者血清中にみられたアポトーシス特異的自己抗体の検討. 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.
 - 13) 井田弘明, 江口勝美他. TNF レセプター I 分子に突然変異 (T611) をもつ自己免疫疾患患者の検討. 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.
 - 14) 荒武弘一朗, 江口勝美他. RNA スプライシングと細胞内シグナル伝達経路のクロストークによる Fas 遺伝子発現制御. 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.
 - 15) 蒲池 誠, 江口勝美他. RNA スプライシングと細胞内シグナル伝達経路のクロストークによる caspase-8、TRAIL 遺伝子発現制御. 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.
 - 16) 岩永 希, 江口勝美他. 細胞内シグナル伝達経路を介した caspase-2 の alternative splicing 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.
 - 17) 有馬和彦, 江口勝美他. RS3PE 症候群におけるサイトカインの関与. 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.
 - 18) 上谷雅孝, 江口勝美他. 関節リウマチの早期診断: MRI 診断の進歩と応用. 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.
 - 19) 中島宗敏, 江口勝美他. 関節リウマチ診断における抗 CCP 抗体の有用性の検討. 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.
 - 20) 川尻真也, 江口勝美他. 血球貪食症候群を併発した全身性エリテマトーデスの治療中における EB ウイルスの再活性化. 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.
 - 21) 右田清志, 江口勝美他. 正常肝細胞からの血清アミロイド A 蛋白 (SAA) の産生誘導とその制御. 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.
 - 22) 右田清志, 江口勝美他. CRP 陰性関節痛患者における血清アミロイド A 蛋白 (SAA) の測定. 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.
 - 23) 植木幸孝, 江口勝美他. RA 患者に対するインフリキシマブ・白血球除去療法併用療法の検討. 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.
 - 24) 右田清志, 江口勝美他. SLE 末梢血単核球における Toll-like receptor の発現. 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.
 - 25) 田中史子, 江口勝美他. CaMKII 阻害による滑膜線維芽細胞アポトーシス感受性の増強. 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.
 - 26) Izumi Y, Eguchi K, et al. Mechanisms of impaired natural killer cell activity in primary Sjögren's syndrome: Involvement of low NK cell number and low expression of NK cell activating receptors. European League Against Rheumatism, Annual European Congress of Rheumatology. 2005. 6. 8-11, Vienna.
 - 27) Ida H, Eguchi K, et al. Prevalence and characteristics of Japanese patients with autoimmune diseases with T611 TNFRSF1A mutation. European League Against Rheumatism, Annual European Congress of Rheumatology. 2005. 6. 8-11, Vienna.
 - 28) 岩永 希, 江口勝美他. Infliximab が奏功した早期関節リウマチの一例.

- 九州リウマチ学会. 2005年9月17-18, 鹿児島.
- 29) 藤川敬太, 江口勝美他. 難治性神経ベーチェット病に Infiximab が奏功した一例. 九州リウマチ学会. 2005年9月17-18, 鹿児島.
- 30) 川上 純, 江口勝美他. 関節リウマチの早期診断と早期からの骨病変進展予測の試み. 第20回日本臨床リウマチ学会総会. 平成17年11月4-5日, 神戸.
- 31) Tamai M, Eguchi K, et al. Early diagnosis of rheumatoid arthritis by serologic variables and magnetic resonance imaging of the wrists and finger joints: results from prospective clinical examination. American College of Rheumatology, 69th Annual Scientific Meeting. 2005. 11. 12-17, San Diego.
- 32) Arima K, Eguchi K, et al. Serum VEGF is greatly increased in patient with RS3PE syndrome. American College of Rheumatology, 69th Annual Scientific Meeting. 2005. 11. 12-17, San Diego.
- 33) Kawakami A, Eguchi K, et al. Calcium/Calmodulin-dependent protein kinase II (Camkii) regulates apoptosis of synovial cells through the activation of Akt. American College of Rheumatology, 69th Annual Scientific Meeting. 2005. 11. 12-17, San Diego.
- 34) Kamachi M, Eguchi K, et al. Cross-Talk between RNA splicing and signaling pathway alters caspase-8 gene expression at a post-transcriptional level in PBLs. American College of Rheumatology, 69th Annual Scientific Meeting. 2005. 11. 12-17, San Diego.
- 35) Kamachi M, Eguchi K, et al. RNA splicing of caspase-8 alters through signaling pathway: its pathophysiological role in SLE. 第35回日本免疫学会総会・学術総会. 2005年12月13-15日, 横浜.
- 36) 川上 純, 江口勝美他. CaMKII 阻害による滑膜線維芽細胞アポトーシスの増強. 第35回日本免疫学会総会・学術総会. 2005年12月13-15日, 横浜.
- 37) 中枝武司, 中野正明, 村上修一, 長谷川尚, 黒田 毅, 下条文武. 血管炎症候群における抗環状シトルリン化ペプチド(CCP)抗体測定の有用性の検討. 第102回日本内科学会講演会, 2005年4月7日~9日, 大阪
- 38) 中野正明, 安城淳哉, 和田庸子, 村上修一, 長谷川尚, 黒田 毅, 下条文武. 関節リウマチ(RA)の腎障害の病理組織学的解析. 第49回日本リウマチ学会総会・学術集会, 2005年4月17日~20日, 横浜
- 39) 中枝武司, 村沢 章, 原田 隆, 和田庸子, 村上修一, 長谷川尚, 黒田 毅, 石川 肇, 中園 清, 中野正明, 下条文武. 間質性肺炎合併関節リウマチに対するシクロスポリンの使用経験. 第49回日本リウマチ学会総会・学術集会, 2005年4月17日~20日, 横浜
- 40) 黒田 毅, 和田庸子, 安城淳哉, 村上修一, 長谷川尚, 中野正明, 下条文武. 関節リウマチによる反応性アミロイドーシス症例でのシスタチンCの有用性の検討. 第49回日本リウマチ学会総会・学術集会, 2005年4月17日~20日, 横浜
- 41) 原田 隆, 中枝武司, 和田庸子, 石川 肇, 中園 清, 村沢 章, 黒田 毅, 中野正明, 下条文武. 関節リウマチの早期腎機能障害の評価における血清シスタチンCの有用性. 第49回日本リウマチ学会総会・学術集会, 2005年4月17日~20日, 横浜
- 42) 安城淳哉, 和田庸子, 村上修一, 長谷川尚, 黒田 毅, 伊藤 聡, 成田一衛, 中野正明, 下条文武. SAA1の遺伝子多型の2次性アミロイドーシスにおける時間的影響力. 第49回日本リウマチ学会総会・学術集会, 2005年4月17日~20日, 横浜
- 43) 村上修一, 安城淳哉, 和田庸子, 長谷川尚, 黒田 毅, 下条文武, 中野正

- 明、村沢 章. 関節リウマチ患者の血圧に影響を与える心理社会的因子の検討. 第 49 回日本リウマチ学会総会・学術集会、2005 年 4 月 17 日～20 日、横浜
- 44) 黒田 毅、佐藤弘恵、安城淳哉、村上修一、長谷川尚、中野正明、下条文武. アミロイドーシス合併例の診療. 第 17 回中部リウマチ学会、2005 年 9 月 3 日、新潟
- 45) 中枝武司、原田 隆、村沢 章、中園 清、石川 肇、豊原一作、柏木 聡、宮下宏子、堀井可奈、村上修一、長谷川尚、黒田 毅、中野正明、下条文武. 間質性肺炎合併関節リウマチに対するシクロスポリンとシクロホスファミドの有用性の比較. 第 17 回中部リウマチ学会、2005 年 9 月 3 日、新潟
- 46) 三森経世: 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 (シンポジウム: の早期診断). 第 49 回日本リウマチ学会, 横浜, 2005 年 4 月
- 47) 三森経世: 早期 RA の治療戦略 (シンポジウム: 日常診療における関節リウマチの薬物療法の基本と実際). 第 20 回日本臨床リウマチ学会, 神戸, 2005 年 11 月
- 48) 上谷雅孝, 他: 関節リウマチの早期診断: MRI 診断の進歩と応用, シンポジウム RA の早期診断, 日本リウマチ学会, 横浜, 05.4.20
- 49) 上谷雅孝: 関節リウマチおよびその類縁疾患の画像診断, 多摩リウマチ研究会, 東京, 05.6.18
- 50) 上谷雅孝: 早期関節リウマチの MRI 診断, 東京整形外科・内科合同リウマチ性疾患研究会, 東京, 05.7.5
- 51) 上谷雅孝: 関節疾患の MRI (最近の話題), 佐世保整形外科医会講演会, 長崎, 05.9.9
- 52) 上谷雅孝: 関節リウマチの MRI 診断, 広島 ER フォーラム, 広島, 06.2.17
- 53) 土屋尚之: 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. 厚生労働科学研究費補助金免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業リウマチ研究班合同公開シンポジウム. 2005 年 2 月 8 日、東京。
- 54) Kawasaki A, Tsuchiya N, Fukazawa T, Kusaoi M, Hashimoto H, Tokunaga K: Studies on the role of APRIL (TNFSF13) and TWEAK (TNFSF12) polymorphisms for SLE. *Modern Rheumatol* 15(Suppl): S217, 2005.
- 55) Mamegano K, Tsuchiya N, Kusaoi M, Fukazawa T, Hashimoto H, Matsuta K, Tokunaga K: Association of *LILRA2* (*ILT1*, *LIR7*) polymorphism with systemic lupus erythematosus. *Modern Rheumatol* 15(Suppl): S217, 2005.
- 56) Kuroki K, Shiroishi M, Rasubala L, Tsuchiya N, Kohda D, Tokunaga K, Maenaka K: Structural and expression analyses on *LILRB1* haplotypes associated with rheumatoid arthritis. *Modern Rheumatol* 15(Suppl): S246, 2005.
- 57) 豆ヶ野剛一、土屋尚之、草生真規雄、深沢徹、松多邦雄、橋本博史、徳永勝士: *LILRA2* (*ILT1*, *LIR7*) 遺伝子多型と全身性エリテマトーデスとの関連。日本人類遺伝学会第 50 回大会抄録集 p149. 2005 年 9 月 19 日～22 日、倉敷。
- 58) 土屋尚之: ヒトリウマチ性疾患の遺伝子解析による病態関連分子の検出 (シンポジウム)。日本臨床免疫学会誌 28:216, 2005. 第 33 回日本臨床免疫学会、2005 年 10 月 28 日～29 日、京都。
- 59) 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. NK Hawaii. 9th Meeting of the Society for Natural Immunity, November 2005, Hawaii.
- 60) Kawasaki A, Furukawa H, Tsuchiya N,

- Kusaoi M, Fukazawa T, Matsuta K, Ono M, Hashimoto H, Tokunaga K: Association of human SH2D1A (SLAM-associated Protein) polymorphism with early-onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 52(suppl):S240, 2005.
- 61) Furuya T, Ichikawa N, Hakoda M, Higami K, Nanke Y, Matsuda Y, Yago T, Kobashigawa T, Tsuchiya N, Tokunaga K, Kamatani N, Kotake S: Associations of HLA-DRB1 genotypes and autoantibodies to cyclic citrullinated peptides with disease severity of early rheumatoid arthritis in Japanese patients. *Arthritis Rheum* 52 (suppl): S151, 2005.
- 62) Miyashita R, Tsuchiya N, Yabe T, Kobayashi S, Hashimoto H, Ozaki S, Tokunaga K: Association of genetic interaction between killer cell immunoglobulin-like receptor (KIR) and HLA-B genes with microscopic polyangiitis. *Arthritis Rheum* 52(suppl):S649, 2005.
- 63) Kawasaki A, Furukawa H, Tsuchiya N, Kusaoi M, Fukazawa T, Matsuta K, Ono M, Hashimoto H, Tokunaga K. Association of human SH2D1A (SLAM-associated protein) polymorphism with early-onset systemic lupus erythematosus. *日本免疫学会総会・学術集会記録* 35:198, 2005.
- 64) Tanaka K, Miura Y, Hashiramoto A, Shiozawa S. The Truncated DR3 Molecule Lacking Death Domain and Transmembrane Domain Negatively Regulates TL1A-Induced Apoptosis Signaling. *Arthritis Rheum* 52 (9 Suppl): S156, 2005. American College of Rheumatology 69th Annual Scientific Meeting, San Diego, Nov. 12-17, 2005.
- 65) Shiozawa K, Tanaka Y, Yoshihara R, Hashiramoto A, Komai K, Shiozawa S. Contribution of Mutation in Angiopoietin-1 (ang1) Gene to the Clinical Presentation of Patients with Mixed Connective Tissue Disease (mctd) and Systemic Sclerosis (ssc): Genetic Association with Pulmonary Hypertension. *Arthritis Rheum* 52 (9 Suppl): S283, 2005. American College of Rheumatology 69th Annual Scientific Meeting, San Diego, Nov. 12-17, 2005.
- 66) Shiozawa S, Komai K, Matsuda S, Hashiramoto A, Shiozawa K, Yoon CH, Park S-H, Kim H-Y. Variant Haplotype of Death Receptor 3 (dr3) Gene Encoding Dr3 Molecule Lacking Death Domain is Prevalent in Rheumatoid Arthritis Patients in Japan and Korea and Predisposes to Rheumatoid Joint Destruction. *Arthritis Rheum* 52 (9 Suppl): S421, 2005. American College of Rheumatology 69th Annual Scientific Meeting, San Diego, Nov. 12-17, 2005.
- 67) Arakawa A, Komai K, Osawa K, Gake M, Shiozawa K, Shiozawa S. Db1 Proto-Oncogene Splicing Variant That Genetically Associates with Rheumatoid Arthritis (RA) Down-Regulates Rho, Rac1 and Cdc42 to Inhibit Reorganization of F-Actin in Rheumatoid Synovial Cell. *Arthritis Rheum* 52 (9 Suppl): S576, 2005. American College of Rheumatology 69th Annual Scientific Meeting, San Diego, Nov. 12-17, 2005.
- 68) Hashiramoto A, Miura Y, Sakai C, Komai K, Shiozawa K, Shiozawa S. Biological Functions of Angiopoietin-1 on Cartilage Destruction in Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum* 52 (9 Suppl): S579, 2005. American College of Rheumatology 69th Annual Scientific Meeting, San Diego, Nov. 12-17, 2005.
- 69) 太田周介、金澤智、小林 正明、大塚隆信、岡本尚 : Infrared fluorescence imaging system を用いた抗 2 型コラーゲン抗体の新規定量法 第 4 9 回日本リウマチ学会総会. 学術集会 第 1 4 回国際リウマチシンポジウム 平成 17 年 4 月 17 日~20 日 横浜

- 70) 金澤智、太田周介、関根知代子、大塚隆信、岡本尚：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 第49回日本リウマチ学会総会・学術集会 第14回国際リウマチシンポジウム 平成17年4月17日～20日 横浜
- 71) Takashi Okamoto: International Meeting of the Institute of Human Virology 2005 年8月29日～9月2日 Baltimore, USA
- 72) 寺西太、竹山廣光、赤毛義実、金澤智、真辺忠夫、岡本尚：腹膜中皮細胞表面の接着分子ヒアルロン酸が腫瘍細胞の運動能と浸潤能に及ぼす促進効果と分子標的としてのPI3Kの役割 第64回日本癌学会学術総会 平成17年9月14日～16日 札幌
- 73) 高橋なを子、小林真哉、梶野真一、友田圭介、金澤智、今井健一、岡本尚：53BP2 蛋白によるアポトーシスはミトコンドリア経路を介する 第64回日本癌学会学術総会 平成17年9月14日～16日 札幌
- 74) 三田貴臣、飯田真介、上田龍三、岡本尚：成人T細胞白血病に対する新規IKK阻害剤の抗腫瘍作用 第64回日本癌学会学術総会 平成17年9月14日～16日 札幌
- 75) Ann Florence B Victoriano^{1,2}, Kaori Asamitsu¹, Yurina Hibi¹, Kenichi Imai¹, Nina G Barzaga², and Takashi Okamoto^{1,*} : Inhibition of Human Immunodeficiency Virus Type 1 Replication in Latently Infected Cells by a Novel IKK Inhibitor 第53回日本ウイルス学会 平成17年11月20日～22日 横浜
- 76) 今井健一 岡本尚：転写因子 AP-4 による HIV 発現抑制機構 第53回日本ウイルス学会 平成17年11月20日～22日 横浜
- 77) 今井 健一 岡本尚：転写因子 AP-4 による HIV 発現抑制機構 第19回日本エイズ学会学術集会・総会 平成17年12月1日～12月3日 熊本
- 78) 今井健一 朝光かおり 石橋高宏 岡本尚：転写因子 AP-4 による HIV 発現抑制機構 第28回日本分子生物学会年会 平成17年12月7日～12月10日 福岡
- 79) Takashi Okamoto : Cytokine Synthesis Inhibitors/Modulators. The 2005 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies. 2005年12月15日～12月20日 ハワイ
- 80) Takashi Okamoto : Prevention of the ultraviolet B-mediated skin photoaging by NF κ B inhibitors The Program of the V International Symposium on Aesthetic Medicine. 2006年2月18日 ロシア
- H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定も含む)
1. 特許取得
- 1) 名称：関節リウマチの発症に関与するポリヌクレオチドおよびその利用、出願番号：特願 2004-297965、出願日：H16.4.20、取得日：日本国特許 3710809、発明者：塩澤俊一、大澤佳代、高見希、内容：アポトーシス誘導受容体 DR3 プロモーターのメチル化が関節リウマチ特異的にみられ、関節リウマチの診断と治療に有用であること。
- 2) 名称：自己免疫疾患の発症に関与する因子の発現を判定する方法およびその利用、出願番号：特願 2004-124706、出願日：H16.4.20、発明者：中嶋淑絵、塩澤俊一、内容：抗原の遷延感作により自己抗体が生成する発見が膠原病発症の診断と治療に有用であること。
- 3) 名称：DR3 遺伝子の d 領域に結合するポリペプチドおよびその利用、出願番号：特願 2004-252358、出願日：H16.8.31、発明者：塩澤俊一、北村仁美、内容：DR3 遺伝子の d 領域に結合してエクソン発現を抑制しているサイレンサーポリペプチドにおいてこれに競合する製剤が関節リウマチの診断と治療に有用であること。
- 4) 名称：シグナル伝達阻害剤およびその利用、出願番号：特願 2004-299147、

- 出願日：H16.10.13、発明者：柱本照、三浦靖史、塩澤俊一、内容：ゲルダナマイシンが Akt および MAPK シグナルを抑制することが関節リウマチの診断と治療に有用であること。
- 5) 名称：関節炎を治療または予防するための薬学的組成物、出願番号：特願 2004-302118、出願日：H16.10.15、発明者：三浦靖史、清水真希子、柱本照、塩澤俊一、内容：疾患遺伝子 DR3 に起因するアポトーシス不全を DR3 リガンドの TL1A 刺激で是正できてこれが関節リウマチの治療に有用であること。
- 6) 名称：肺高血圧症発症関連遺伝子を用いた肺高血圧症の診断および治療、出願番号：特願 2005-047344、出願日：H17.2.23、発明者：塩澤和子、駒井浩一郎、塩澤俊一、内容：関節リウマチで見出した疾患遺伝子アンギオポエチン 1 遺伝子変異が膠原病性肺高血圧症の診断と治療に特異的に有用であること。
- 7) 名称：自己免疫疾患の発症抗原およびその利用、出願番号：特願 2005-079615、出願日：H17.3.18、発明者：塩澤俊一、積山賢、松山浩子、井坂小枝子、内容：抗原の遷延感作によって実際の膠原病が実験的に作成できたことが膠原病の診断と治療に有用であること。
- 8) 名称：自己免疫疾患誘導剤およびその利用、出願番号：特願 2005-328040(特願 2005-079615 の国内優先権主張出願)、出願日：H17.11.11、発明者：塩澤俊一、柱本照、積山賢、松山浩子、井坂小枝子、内容：抗原の遷延感作によって実際の膠原病が実験的に作成できたことの特許を踏まえて NKT 細胞の特異的活性化剤が発症のキイを握ることからこれらの薬剤が膠原病の診断と治療に有用であること。
- 9) 名称：糖尿病性網膜症の診断および予防、出願番号：特願 2005-155937、出願日：H17.5.27、発明者：塩澤俊一、柱本照、駒井浩一郎、内容：関節リウマチで見出した疾患遺伝子アンギオポエチン 1 遺伝子変異が糖尿病性網膜症の診断と治療に有用であること。
- 10) 名称：関節リウマチおよび関節リウマチの睡眠障害の発症または発症可能性の判定方法並びにその利用、出願番号：特願 2005-375979、出願日：H17.12.27、発明者：塩澤俊一、柱本照、山根隆志、内容：関節リウマチの活動性を支配する c-fos および Wee1 遺伝子の過剰発現が関節リウマチの睡眠障害に直接関わっているとする発見が本症の診断と治療に有用であること。
- 11) 岡本 尚、田中清隆、長谷川順一：NF- κ B 活性化抑制剤（特願 2004-3727）（特願 2004-3728）
- 12) 金澤 智、岡本 尚：ヒト関節リウマチの病態を再現するトランスジェニック非ヒト哺乳動物（特願 2004-66218）
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

II. 分担研究報告書

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

分担研究者：中野正明
新潟大学医学部保健学科 教授

研究要旨

何らかの理由でリウマチ膠原病疾患が疑われたり、その存在を否定すべく精査された症例を対象に抗 CCP 抗体を測定し、その臨床的意義を検討した。対象は男性 27 例、女性 135 例の計 162 例である。対象の主要症状は、関節痛が最も多かったが、RF 陽性や抗核抗体陽性の精査目的などきわめて多岐にわたった。精査の結果、28 例が RA と診断され、65 例が RA 以外の膠原病と診断され、残る 69 例はリウマチ膠原病以外の疾患あるいは特記すべき異常所見が認められないと判断された。RF 及び抗 CCP 抗体の RA における感度は順に 75%、89% であり、同じく特異度は 60%、97% であった。すなわち、抗 CCP 抗体は RF より RA に対する感度、特異度がともに高く、リウマチ膠原病が疑われる新患症例における RA の早期診断ならびに鑑別診断の面できわめて有用と考えられた。

A. 研究目的

抗環状シトルリン化ペプチド(CCP)抗体は RA に対する感度、特異度が共に高いとされており、鑑別診断の上でも評価の高い自己抗体である。今回は、様々な臨床症状や検査異常を有することから何らかの理由でリウマチ膠原病疾患が疑われたり、リウマチ膠原病の存在を否定すべく精査された症例を対象に抗 CCP 抗体を測定し、その臨床的意義を明らかにする目的で検討した。

B. 研究方法

対象は新潟大学医歯学総合病院第二内科で診療し、何らかの理由でリウマチ膠原病が疑われたり、その存在を否定すべく詳細な血清学的評価が行われた症例であり、血清検体の余りを研究目的に保存・使用することに承諾の得られた症例である。具体的には、同内科の新患担当医から膠原病疑い患者用の新患セット検査がオーダーされ、保存血清の得られた症例が対象である。対象は男性 27 例、女性 135 例の計 162 例である。保存血清を用いて抗 CCP 抗体を測定すると

ともに、診療録より診断名や初診時の臨床検査データを調査した。

抗 CCP 抗体は AXISIS-SHIELD DIAGNOSTICS 社製のキットで測定した。リウマトイド因子(RF)の測定法はラテックス免疫比濁法であり、当院検査部での測定である(基準値 10 単位以下)。抗 CCP 抗体と RF の検査結果を対比し、その有用性を検討した。

(倫理面への配慮)

前述のように、血清検体の余りを研究目的に保存・使用することに承諾の得られた症例であり、倫理面への配慮を図っている。

C. 研究結果

対象の主要症状は、関節痛が最も多かったが、紅斑などの各種皮膚症状、発熱、レイノー現象、乾燥症状、指の冷感・こわばり、呼吸器症状、RF 陽性や抗核抗体陽性の精査目的などきわめて多岐にわたった。精査の結果、28 例が RA と診断され(1 群)、65 例が RA 以外の膠原病と診断され(2 群)、残る 69 例はリウマ

チ膠原病以外の疾患あるいは特記すべき異常所見が認められないと判断された(3群)。2群の内訳は、シェーグレン症候群 20 例、強皮症 16 例、全身性エリテマトーデス 7 例、混合性結合組織病 5 例、抗リン脂質抗体症候群 4 例、筋炎 1 例、その他 12 例であった。

1群、2群、3群のRF陽性率は順に75%、58%、23%であり、同じく抗CCP抗体の陽性率は順に89%、5%、1%であった(図1)。すなわちRAでは抗CCP抗体がRFより陽性頻度が高い傾向であった($P=0.11$)。一方、2群、3群では、抗CCPはRFに比べて有意に陽性頻度が低く(共に $P<0.001$)、抗CCP抗体の特異度は97%ときわめて高かった(図2)。

抗CCP抗体陰性のRAは3例存在したが、2例がRF陰性で他の1例のRFも22.6単位と低値であった。2群で抗CCP抗体陽性の3例は、強皮症+シェーグレン症候群+間質性肺炎の1例、MCTD+間質性肺炎の1例、さらにSLEの1例であり、前2者でRFが中等度陽性であった。さらに3群で抗CCP抗体陽性の1例は悪性褐色細胞腫+PMR疑いの症例であり、本例は関節近傍の疼痛を訴えていた。

抗CCP抗体の抗体価は、RAでは18例が100単位以上の高値で、10単位以上100単位未満が5例、10単位未満は2例のみであった。2群、3群には100単位以上の高値例は認めず、最高例はMCTD+間質性肺炎例の99単位であり、他の陽性例は10単位未満であった。

D. 考察

RA以外の各種の膠原病・リウマチ性疾患においては、関節痛、関節腫脹、手指のこわばりなど、RA類似の症状で初発することが多い(SLE、ベーチェット病、強皮症、MCTDなど)。実際に、発症早期にRAと誤診されるSLEがかなり認められる。臨床検査の上でも、各種の膠原病・リウマチ性疾患において、RFが様々な出現頻度で認められる。従って、このような症例を対象に抗CCP抗体の

測定意義を検討することはきわめて重要と考えられる。

今回の結果で、RAではRFに比べて抗CCP抗体の陽性頻度が高い傾向が得られたことは従来の報告とほぼ一致している。一方、2群および3群においてRFがかなりの高頻度で陽性を示したのに対して、抗CCP抗体の陽性率はきわめて低く有意に異なる結果であった。今後、リウマチ膠原病が疑われる新患例に対して、RFでなく抗CCP抗体を用いて初期スクリーニングをすることにより、RAの早期診断ならびにRAと他の膠原病の鑑別診断がより明確に行われる可能性が示唆された。

E. 結論

抗CCP抗体はRFよりRAに対する感度、特異度がともに高く、リウマチ膠原病が疑われる症例におけるRAの早期診断ならびに鑑別診断の面できわめて有用と考えられた。

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) 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
- 2) 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
- 3) 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
- 4) 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
- 5) 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
- 6) 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
 - 7) 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
 - 8) 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
 - 9) 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
 - 10) 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)
 - 11) 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
 - 12) 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)
- ## 2. 学会発表
- 1) 中枝武司、中野正明、村上修一、長谷川尚、黒田 毅、下条文武. 血管炎症候群における抗環状シトルリン化ペプチド(CCP)抗体測定の有用性の検討. 第 102 回日本内科学会講演会、2005 年 4 月 7 日～9 日、大阪
 - 2) 中野正明、安城淳哉、和田庸子、村上修一、長谷川尚、黒田 毅、下条文武. 関節リウマチ(RA)の腎障害の病理組織学的解析. 第 49 回日本リウマチ学会総会・学術集会、2005 年 4 月 17 日～20 日、横浜
 - 3) 中枝武司、村沢 章、原田 隆、和田庸子、村上修一、長谷川尚、黒田 毅、石川 肇、中園 清、中野正明、下条文武. 間質性肺炎合併関節リウマチに対するシクロスポリンの使用経験. 第 49 回日本リウマチ学会総会・学術集会、2005 年 4 月 17 日～20 日、横浜
 - 4) 黒田 毅、和田庸子、安城淳哉、村上修一、長谷川尚、中野正明、下条文武. 関節リウマチによる反応性アミロイドーシス症例でのシスタチン C の有用性の検討. 第 49 回日本リウマチ学会総会・学術集会、2005 年 4 月 17 日～20 日、横浜
 - 5) 原田 隆、中枝武司、和田庸子、石川肇、中園 清、村沢 章、黒田 毅、中野正明、下条文武. 関節リウマチの早期腎機能障害の評価における血清シスタチン C の有用性. 第 49 回日本リウマチ学会総会・学術集会、2005 年 4 月 17 日～20 日、横浜
 - 6) 安城淳哉、和田庸子、村上修一、長谷川尚、黒田 毅、伊藤 聡、成田一衛、中野正明、下条文武. SAA1 の遺伝子多型の 2 次性アミロイドーシスにおける時間的影響力. 第 49 回日本リウマチ学会総会・学術集会、2005 年 4 月 17 日～20 日、横浜
 - 7) 村上修一、安城淳哉、和田庸子、長谷川尚、黒田 毅、下条文武、中野正明、村沢 章. 関節リウマチ患者の血圧に影響を与える心理社会的因子の検討. 第 49 回日本リウマチ学会総会・学術集会、2005 年 4 月 17 日～20 日、横浜
 - 8) 黒田 毅、佐藤弘恵、安城淳哉、村上修一、長谷川尚、中野正明、下条文武. アミロイドーシス合併例の診療. 第 17 回中部リウマチ学会、2005 年 9 月 3 日、新潟
 - 9) 中枝武司、原田 隆、村沢 章、中園 清、石川 肇、豊原一作、柏木 聡、宮下宏子、堀井可奈、村上修一、長谷

川尚、黒田 毅、中野正明、下条文武.
間質性肺炎合併関節リウマチに対する
シクロスポリンとシクロホスファミドの有用性の比較. 第17回中部リウマチ学会、2005年9月3日、新潟

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定も含む)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

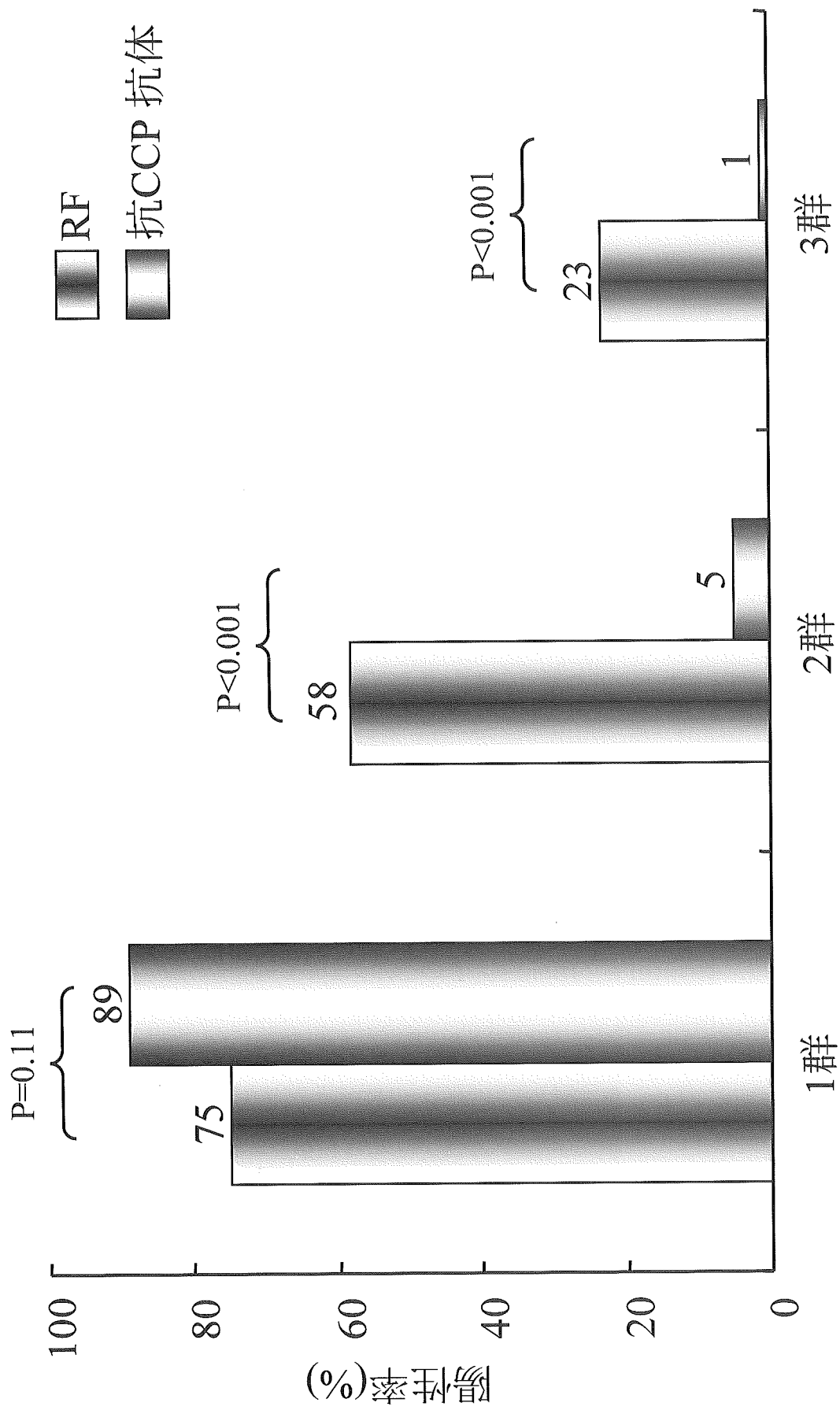


図1 各群でのRFと抗CCP抗体の陽性率の比較

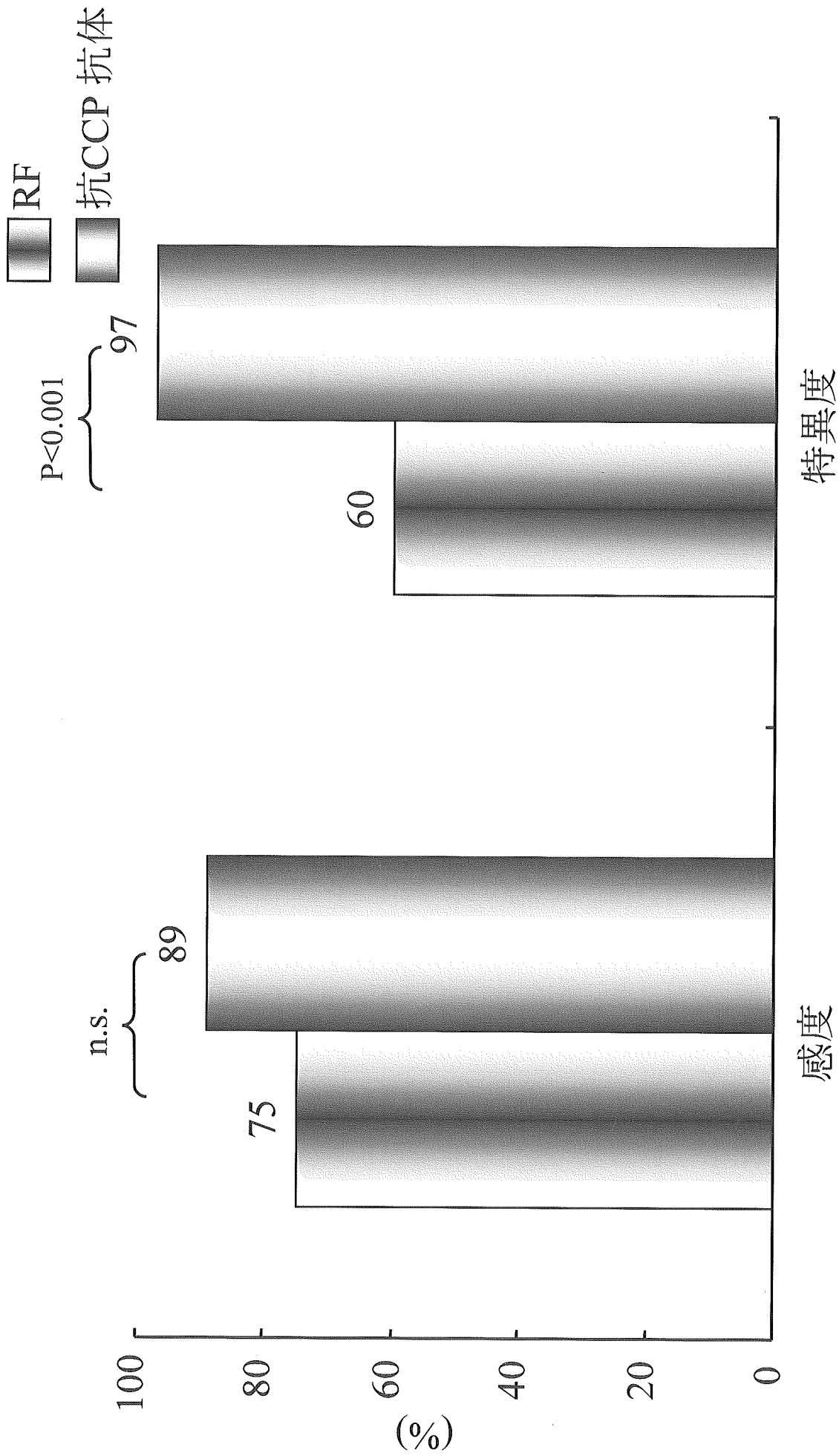


図2 RFと抗CCP抗体の感度と特異度

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

分担研究者：三森経世

京都大学大学院医学研究科臨床免疫学 教授

研究要旨

シトルリン化蛋白である環状化ペプチド CCP に対する自己抗体が RA の新たな自己抗体として注目されている。これまでに、初診時に RA 分類基準を満たさない関節炎症例の追跡調査により、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、RF よりも RA の診断予測に優れていることを示した。本年度は同コホートをさらに追跡調査するとともに、RA 確定例について臨床経過と抗 CCP 抗体の関連を検討した。初診時の抗 CCP 抗体陽性 RA 例は陰性 RA 例に比して、治療開始時の DAS28 による疾患活動性が高く、より強力な DMARDs 療法が用いられており、Larsen スコアによる 1-3 年後の関節 X 線像の進行度も有意に高度であることが証明された。これらの成績は抗 CCP 抗体が RA の予後予測や治療経過予測にも有用であり、RA の DMARDs による早期治療を開始する指針となりうる可能性を示唆するものである。

A. 研究目的

関節リウマチ (RA) は全身性自己免疫疾患であり、リウマトイド因子 (RF) 以外にも種々の自己抗体が報告されている。我々はこれまでにカルパイン (カルシウム依存性中性プロテアーゼ) の特異的阻害蛋白であるカルパスタチンに対する自己抗体が RA をはじめとするリウマチ疾患に検出されることを報告してきた。しかし、これらの自己抗体は RA の病因病態論上は興味深いものであったが、RA 以外の疾患にも検出されることから RA の早期診断には有用な血清マーカーとはならなかった。

一方近年、RA の新たな自己抗体としてシトルリン蛋白である Filaggrin およびその環状化ペプチドである CCP (cyclic citrullinated peptide) に対する自己抗体が注目されている。我々はこれまでに RA の診断確定前における抗 CCP 抗体の有用性をリウマトイド因子 (RF) と比較して同抗体が RA の早期診断に有用であることを示したが、本年度は既に報告した初診時未確定関節炎 100 例のコホートのさらなる追跡とともに、RA 確定例の臨

床経過における抗 CCP 抗体の意義を検討した。

B. 研究方法

- 1) 対象：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、インフォームドコンセントを得て血清を採取・保存した。
- 2) 対象患者の追跡：初診時に採取保存した血清について抗 CCP 抗体と RF を測定し、その後の転帰を追跡した (最長 4 年 8 ヶ月)。
- 3) 抗体測定法：抗 CCP 抗体の測定には MBL 社 ELISA キット (DiastatTM Anti-CCP, カットオフ値 5.0U/ml) を用い、RF の検出にはラテックス免疫比濁法 (カットオフ値 11.7IU/ml) を用いた。
- 4) 関節 X 線写真：最終的に RA と診断された症例については、初診時および 1 年ごとに撮影した両側手の X 線写真について Larsen スコアを算出し、抗 CCP 抗体の有無と骨破壊の進行の関連を比較した。

(倫理面への配慮)

京都大学医の倫理委員会の承認のもとに、患者血清はすべてインフォームドコンセントを得て採取した。

C. 研究結果

- 1) 初診時未診断関節炎患者における抗 CCP 抗体と RF の陽性率と最終転帰：初診時未診断関節炎患者 100 例中、抗 CCP 抗体は 35 例(35%)、RF は 46 例(46%)に陽性であった。2005 年 10 月までに 39 例が RA、37 例が非 RA 疾患と診断され(各々疑い例を含む)、24 例が診断未確定であった。昨年度の報告時と変化はないが、RA 疑診例 1 例が確定診断された。
- 2) 初診時血清マーカーによる層別化と最終診断(表 1)：抗 CCP 抗体陽性 35 例中 27 例(77%)が後に RA と診断されたが(うち 4 例は DMARDs を開始した疑診例)、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%)(疑診 3 例)であった。RF 陽性 48 例中 25 例(52%)(疑診 4 例)が後に RA と診断されたのに対し、RF 陰性 52 例中後に RA とされたのは 14 例(27%)(疑診 3 例)であった。RA 疑診例 1 例(抗 CCP 抗体・RF 陽性)がこの 1 年間で RA と確定診断された。
- 3) RA の臨床経過と抗 CCP 抗体の関連：臨床経過を追跡し得た RA28 例を初診時抗 CCP 抗体で層別化し、治療開始後の疾患活動性を DAS28(v3)で評価してその推移を検討した(図 1)。抗 CCP 抗体高値陽性群(抗 CCP ≥ 20)は低値/陰性群よりも治療開始時の DAS28 が有意に低値であった。各パラメータの比較では腫脹関節数と赤沈値に有意差を認めた(図 2)。いずれの群においても、治療後の DAS28 は治療開始前に比較して有意に改善し、6 ヶ月以降は群間の差は認められなくなった。しかし、両群の治療内容を検討したところ、抗 CCP 抗体高値

群では低値・陰性群よりもオーラノフィンやアクタリットなどの作用の弱い DMARDs の使用頻度が低く、DMARDs 併用療法の頻度が有意に高かった(表 2)。

- 4) 関節 X 線上の骨破壊進行度と抗 CCP 抗体の関連：治療開始後の X 線所見(両手)を追跡し得た RA24 例について初診時抗 CCP 抗体で層別化し、Larsen スコアの変化を比較した。初診時の Larsen スコアは抗 CCP 抗体の有無で有意差はなかったが、抗 CCP 抗体高値陽性例では 1 年後から 3 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(図 3)。1-3 年後の Larsen スコアの変化率(Δ Larsen)についても 2 群間で有意差を認めた。同様に他の初診時血清マーカーで層別化して 1-3 年後の Δ Larsen を比較したところ、RF では 1 年目でのみ有意差が認められたが、MMP-3 および CRP と骨破壊進行の間の有意な相関は認められなかった(図 4)。

D. 考察

近年、アルギニン残基がシトルリンに変換されたシトルリン化蛋白およびその人工的な環状化ペプチドである CCP に対する自己抗体が RA の新たな自己抗体として注目されている。

我々の本研究班におけるこれまでの検討では、抗 CCP 抗体は日本人 RA においても感度と特異度に優れていることが明らかとなり、さらに初診時に RA 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、RF よりも RA の診断予測に優れていることが示された。本年度はこのコホートをさらに追跡して、抗 CCP 抗体が RA の早期診断に有用であることを裏付けた。

本年度はRA 確定例について臨床経過と抗 CCP 抗体の関連を検討した。初診時に抗 CCP 抗体陽性であったRA 例は陰性RA 例に比して、治療開始時の DAS28 による疾患活動性が高く、より強力な DMARDs 療法が用いられており、Larsen スコアによる 1-3 年後の関節 X 線像の進行度も有意に高度であることが証明された。RF にも 1 年後の X 線進行との相関が認められたが、MMP-3 や CRP とは相関がなかった。

これらの成績は抗 CCP 抗体が RA の早期診断ばかりでなく予後予測や治療経過予測にも有用であり、たとえ RA の診断基準を満たしていなくても DMARDs による早期治療を開始する指針となりうる可能性を示唆するものである。

E. 結論

初診時の抗 CCP 抗体陽性 RA 例は陰性 RA 例に比して、治療開始時の疾患活動性が高く、より強力な治療を必要とし、その後の関節 X 線像の進行度が高度であることが証明された。これらの成績は抗 CCP 抗体が RA の早期診断とともに予後予測や治療経過予測にも有用であり、RA の早期治療開始の指針となりうる可能性を示唆するものである。

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) Mimori T: Clinical significance of anti-CCP antibodies in rheumatoid arthritis. Intern Med 44(11):1122-6, 2005.
- 2) Matsukawa H, Kanai T, Naganuma M, Kamada N, Hisamatsu T, Takaiishi 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.
- 3) 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.
- 4) 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.
- 5) 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.
- 6) 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.
- 7) 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.
- 8) 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.
- 9) 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

- 10) 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
- 11) 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

2. 学会発表

- 1) 三森経世：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（シンポジウム：の早期診断）．第 49 回日本リウマチ学会，横浜，2005 年 4 月
- 2) 三森経世：早期 RA の治療戦略（シンポジウム：日常診療における関節リウマチの薬物療法の基本と実際）．第 20 回日本臨床リウマチ学会，神戸，2005 年 11 月

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定も含む）

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

表 1. 初診時診断未確定関節炎100例の転帰

転 帰	初診時抗CCP抗体		初診時RF	
	+	-	+	-
	(35)	(65)	(48)	(52)
RA	23	9	21	11
RA疑い(DMARDs on)	4	3	4	3
他のリウマチ性疾患	7	30	15	22
診断未確定	1	23	8	16
	P<0.00001		P=0.010	

表 3. 抗CCP抗体とRAの治療

使用薬剤	抗CCP抗体	
	≥20 (22例)	<20 (17例)
Glucocorticoid	41%	35%
Bucillamine	64%	41%
Sulfasalazine	45%	35%
MTX	41%	18%
GST	14%	6%
Auranofin	5%	29%
Actarit	5%	18%
Misoribin	5%	0
Leflunomide	5%	0
Cyclosporine	5%	0
Biologics	5%	0
DMARDs Combination	59%	6%

P=0.022
P=0.0043

図 1. RA治療開始後のDAS28による臨床経過と抗CCP抗体の関連

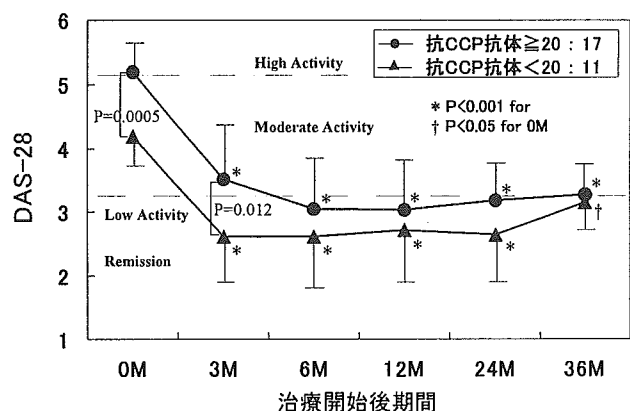


図 3. 抗CCP抗体と関節X線所見進行度の関連

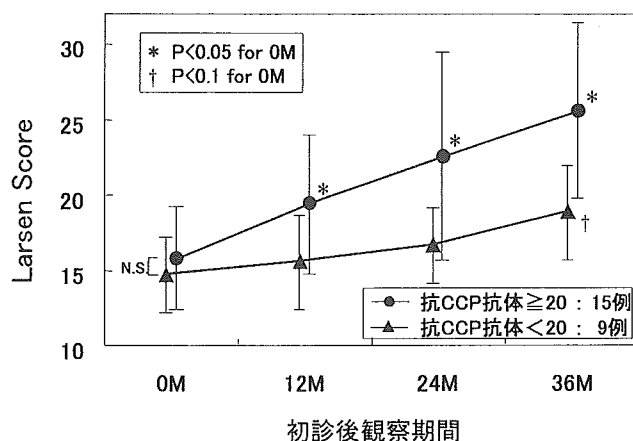


図 2. RA治療開始後の臨床経過と抗CCP抗体の関連

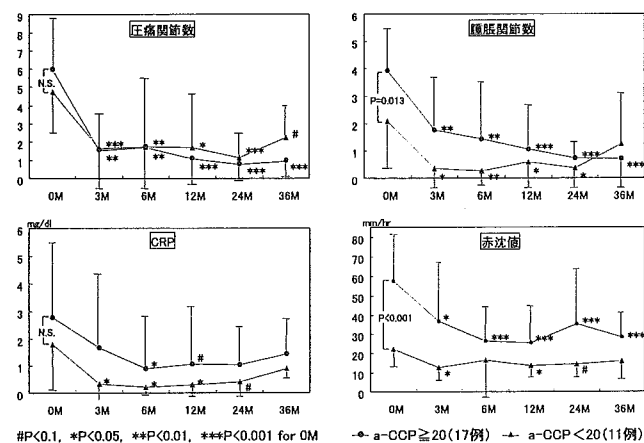
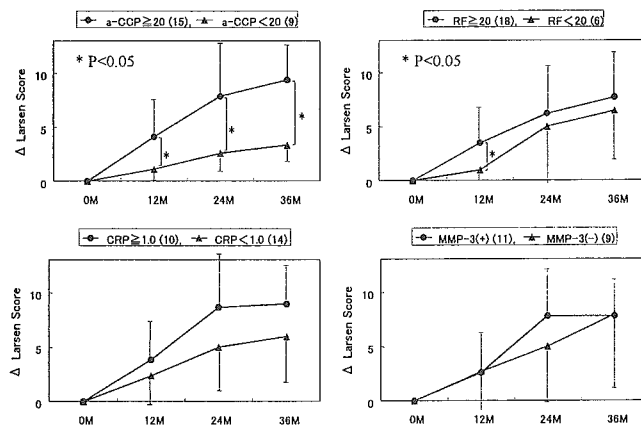


図 4. 初診時各種血清マーカーと関節X線所見進行度の関連



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

分担研究者：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

研究要旨

関節リウマチの早期診断方法を確立することを目的として、コンパクト MRI を用いた関節炎の解析について検討した。その結果、コンパクト MRI は、省スペース、造影剤不用、短時間、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、関節リウマチの早期診断に有用であることが判明した。しかも廉価での開発、発売が期待されることから、診療所から病院まで他施設での利用が可能であり、関節リウマチを早期に診断するためのゴールドスタンダード検査となることが予想される。

A. 研究目的

関節リウマチ(RA)の早期診断は早期に治療を開始する上で不可欠である。X 線上の骨破壊を生じない早期の段階で RA を診断するためには、造影剤も不用でしかも時間のかからない手軽なコンパクト MRI による診断が望ましい。本研究では、コンパクト MRI による RA の早期診断の可能性について検討することを目的とした。

B. 研究方法

- 1) インフォームド・コンセントを取得した当科進行 RA 患者(発症後 1 年以上)20 名、早期関節リウマチ患者(発症後 1 年以内) 12 名、健常人 10 名の罹患手を対象とした。進行 RA 患者中、3 名がレミケード治療中、2 名がエンブレル治療中であった。
- 2) 筑波大学の倫理委員会の承諾を得て、コンパクト MRI 装置(磁石の重量が 500kg)を附属病院外来の一角に設置した。午後の予約外来において、コンパクト MRI 装置による画像診断をおこなった。同時に従来の X 線装置を用いた骨破壊についても検討した。

(倫理面への配慮)

ヒトの検体を使用する際には、大学の倫理委員会の承認を得た上で、患者さん

にインフォームド・コンセントを施行し、十分に研究内容を理解していただき、ご本人の同意を得た上で研究を実行した。

C. 研究結果

- 1) 健常人 10 名を対象としてコンパクト MRI を施行した結果、造影剤を用いなくても、骨、滑膜などの軟部組織の解析が可能であることが判明した。
- 2) 進行 RA(stage II-IV)においては、滑膜炎、骨の erosion, cyst, 骨髄浮腫、亜脱臼、脱臼、などが明瞭に認められた。特に、滑膜炎などの軟部組織の炎症、骨髄浮腫などは X 線検査では認められない所見であった。
- 3) 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認められた(図 1)。
- 4) レミケード治療中の進行 RA で ACR70 を満たす患者において、骨性びらん、滑膜増生、腱滑膜炎、などの軟部組織の活動性炎症像が認められた(図 2)。エンブレル治療中で DAS28 が 6.265→1.63 となった good response 患者において、骨びらん、滑膜炎、腱滑膜炎などの軟部組織の炎症の活動性がまだ高いことが判明した(図 3)。

D. 考察

コンパクトMRI装置は、X線画像では検出できない滑膜炎などの病態を明らかにすることが可能であり、この画像診断方法を導入することにより関節リウマチを早期に診断することができよう。コンパクトMRI装置が従来のMRI装置と比べてすぐれている点は、1)小スペースの外來ブースで検査が可能である点、2)検査の所用時間が短いため患者負担が少ない点、3)価格が3000万円以下の廉価が期待される点、などである。

さらに、レミケード、エンブレルなどの生物学的製剤の治療効果判定として、軟部組織の炎症の評価にコンパクトMRI検査が有用であることが判明した。

E. 結論

コンパクトMRIは関節リウマチの早期診断および生物学的製剤の治療効果評価において、X線検査より有用であり、将来、早期診断検査法、治療効果判定のゴールドスタンダードになりうると思われる。

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) 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).
- 2) 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)
- 3) 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)
- 4) 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
- 5) 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 Sjögren's syndrome. *Ann. Rheum. Dis.* 65:269-271, 2006.
- 6) 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
- 7) 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.
- 8) Ohnishi, Y., Tsutsumi, A., Goto, D., Itoh, S., Matsumoto, I., Taniguchi, M., and Sumida, T. TCRV α 14+ NKT cells function as effector T cells in collagen-induced arthritis mice. *Clin. Exp. Immunol.* 141:47-53, 2005.
- 9) Tomoo, T., Tsutsumi, A., Yasukochi, T., Ikeda, K., Ochiai, N., Ozawa, K.,