

etanercept の効果検定と効果予測因子の検索に関する研究

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） 関節リウマチに対する etanercept（エンブレル）の効果検定と効果予測因子を明らかにすることを目的とした。検査項目として、DAS28-CRP、検査所見、末梢血単球中サイトカイン、TNF- α 転写分子などの投与前後（0 週、2 週）での変化を解析した。その結果、DAS28-CRP、CRP、ESR、MMP-3 が有意に減少していた。TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、TTP、TIA-1、HuR は投与前後で有意な差は認められなかったが、TNF- α と TTP、TNF- α と IL-1 β 、TIA-1 と HuR が有意に相関していた。4 例の Good responder (GR) と 7 例の Moderate responder (MR) との比較では、0 週の GR では TNF- α 、TTP、IL-1 β が低い傾向があり、MMP-3 が有意に高値であった。以上の結果から、etanercept の効果予測因子として、投与前の末梢血単球中の TNF- α 、TTP、IL-1 β 値および血中 MMP-3 値が重要であることが判明した。

A. 研究目的

新規生物学的製剤である etanercept（エンブレル）による関節リウマチに対する効果を評価することは重要である。本研究では、臨床的な指標、およびサイトカインや TNF- α 制御分子の発現について解析し、etanercept の効果を検定すること、有効例を予測する因子を見いだすことを目的とした。

B. 研究方法

当科外来および関連病院で etanercept 投与を施行した 11 症例を対象として、以下の項目について検討した。方法は、etanercept 使用前（投与前、投与後 2 週）の CRP、DAS28-CRP などの臨床マーカーと TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、tristetraprolin (TTP)、TIA-1、HuR などのサイトカインおよび TNF- α 制御分子の mRNA 発現量について TaqMan PCR 法にて定量し比較した。さらに、4 例の Good responder (GR) と 11 例の moderate responder (MR) のデータを比較し、GR 予測因子を推定した。

（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) 臨床的マーカー：(1)CRP(mg/dl)：前値 1.80 + 0.93 (mean+SD)、2 週間値 0.51 + 0.65、 $p < 0.001$ 、(2)ESR(mm/h)：前値 54.5 + 30.9、2 週間値 33.5 + 32.1、有意差なし、(3)MMP-3(ng/ml)：221.7 + 77.6、162.5 + 37.2、 $p < 0.05$ 、(4)RF(IU/ml)：226.3 + 297.8、261.5 + 291.7、有意差なし、(5)DAS28-CRP：前値 5.65 + 0.95、2 週間値 3.20 + 1.02、 $p < 0.0005$ 。
2) サイトカイン、TNF- α 制御因子の発現：(1) TNF- α 前値 3.016 + 2.342、2 週間値 4.401 + 3.913、有意差なし。(2) IL-1 β 前値 6.433 + 7.145、2 週間値 4.118 + 2.271、有意差なし。(3) IL-6 前値 4.736 + 4.581、2 週間値 4.666 + 4.203、有意差なし。(4) TTP 前値 0.915 + 0.378、2 週間値 0.870 + 0.291、有意差なし。(5) TIA-1 前値 1.778 + 0.636、2 週間値 1.679 + 0.802、有意差なし。(6) HuR 前値 1.297 + 0.271、2 週間値 1.344 + 0.389、有意差なし。

(7)0 週および 2 週において、TNF- α と TTP ($p < 0.0035$ 、 $p < 0.0239$)、TNF- α と IL-1 β ($p < 0.0011$, $p < 0.0025$)、TIA-1 と HuR ($p < 0.0078$, $p < 0.0001$) が有意に相関していた [図 1、図 2]。

3) Good responder と moderate responder の違い: 投与前値において、GR の TNF- α (1.586+1.001), TTP (0.641+0.129), IL-1 β (3.450+2.504) は MR (TNF- α : 3.834+2.549, TTP: 1.071+0.389, IL-1 β : 8.136+8.523) より低い傾向があった (図 3、図 4)。GR (294+26.3) では血中 MMP-3 値が MR (185+41.0) より有意に高値 ($p < 0.0381$) であった。

D. 考察

1) DAS28 は 11 例中、全例 (100%) において、使用後 2 週間で改善が認められた。臨床的マーカーの CRP は、11 例中、8 例 (75%) において使用後 2 週間で改善が認められた。MMP-3 は 10 例中 6 例 (60%) で改善が認められた。

2) 末梢血単核球中のサイトカインや TNF- α 制御因子に関しては、etanercept 投与前後において有意な差は認められなかった。しかし、TNF- α と IL-1 β 、TNF- α と TTP、TIA-1 と HuR が相関していることが判明し、制御因子を介した TNF- α のコントロールがリウマチの炎症制御に重要であることが明らかにされた。

3) etanercept に対する good responder では、末梢血単核球中の TNF- α 、TTP、IL-1 β 値が低く、血中 MMP-3 が高値であった。

E. 結論

Etanercept の有効性が証明された。TNF- α 発現には、IL-1 β や TNF- α 制御分子が関与していることが明らかにされた。Etanercept による治療効果が期待される症例は、血中 MMP-3 値や末梢血単核球中 TNF- α 、IL-1 β 、TTP 発現値より予測可能であることが判明した。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

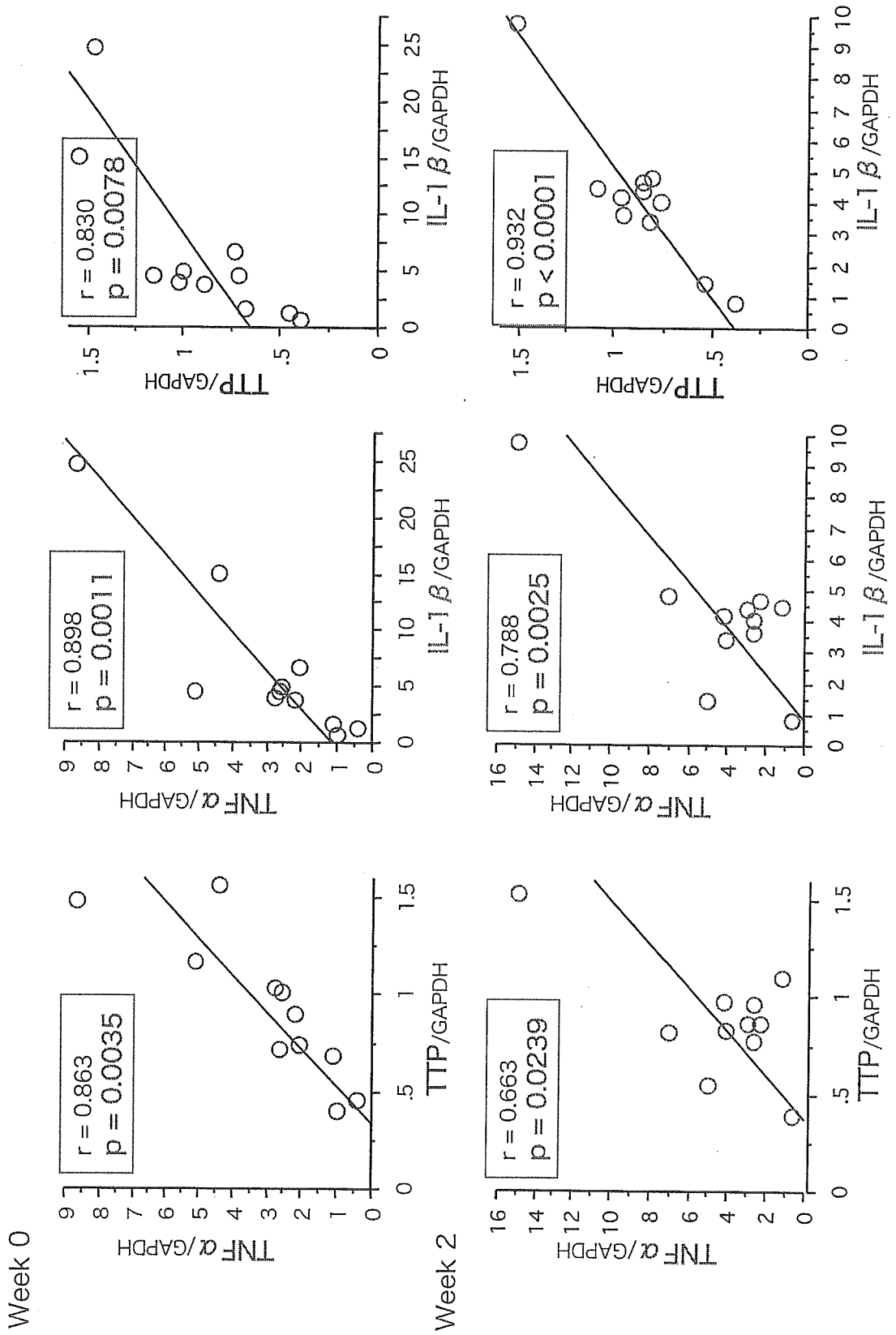
1. Suzuki, E., Tsutsumi, A., Goto, D., Matsumoto, I., Ito, S., Otsu, M., Onodera, M., Takahashi, S., Sato, Y., and Sumida, T. Gene transduction of tristetraprolin or its active domain reduces TNF- α production in Jurkat T cells. *Int. J. Mol. Med. (in press)*
2. Kori, Y., Matsumoto, I., Zhang, H., Muraki, 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)*
3. 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*
4. 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.*
5. 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*
6. 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.*
7. Ohnishi, Y., Tsutsumi, A., Goto, D., Itoh, 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.*
8. 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.

9. Naito, Y., Matsumoto, I., Wakamatsu, E., Goto, D., Tsutsumi, A., and Sumida, T. Muscarinic acetylcholine receptor autoantibodies in patients with Sjogren's syndrome. *Ann. Rheu. Dis* 64:510-511, 2005.

10. 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. Rheu. Dis.* 64:311-314, 2005.

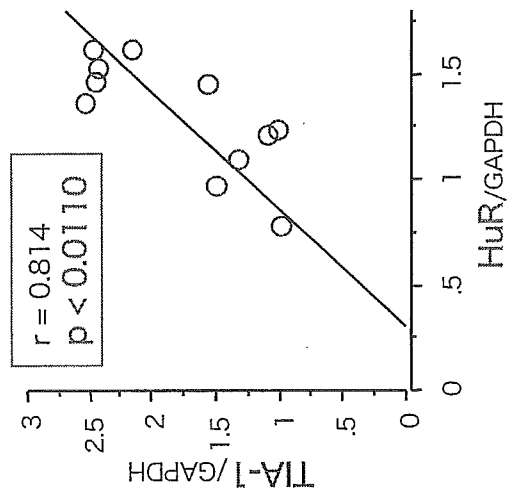
図1 TNF α , TTP, IL-1 β の遺伝子発現の相関



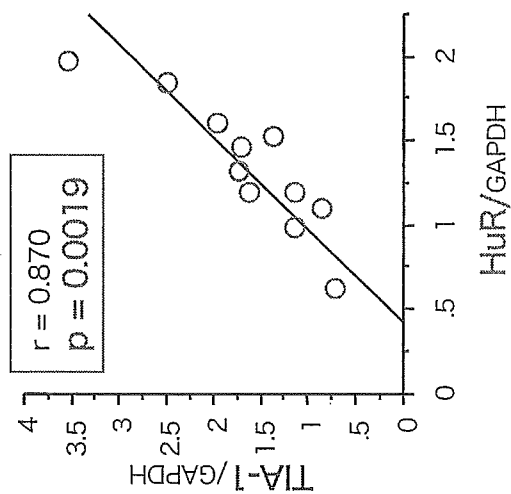
Pearson's correlation coefficient

図2 TIA-1, HuRの遺伝子発現の相関

Week 0

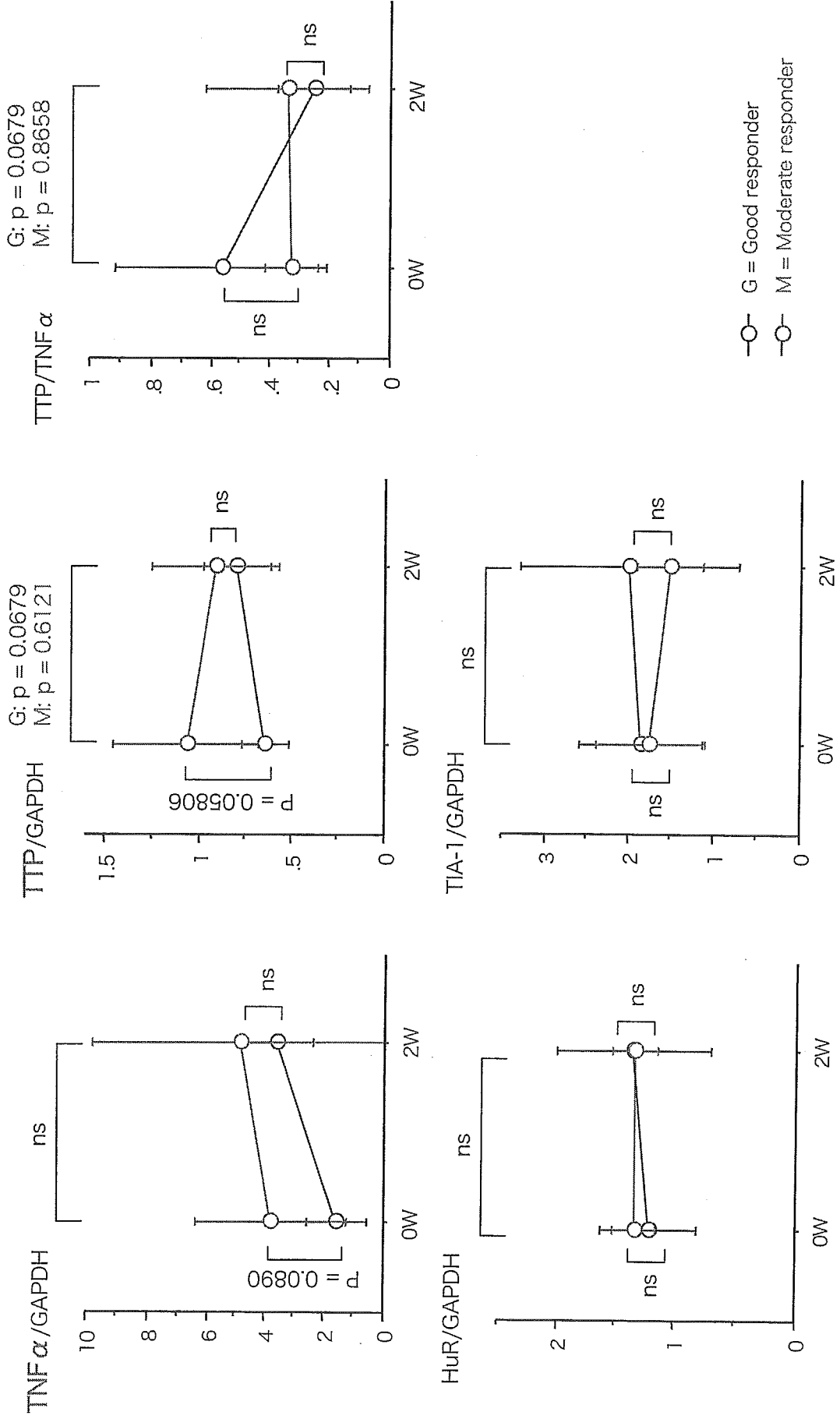


Week 2

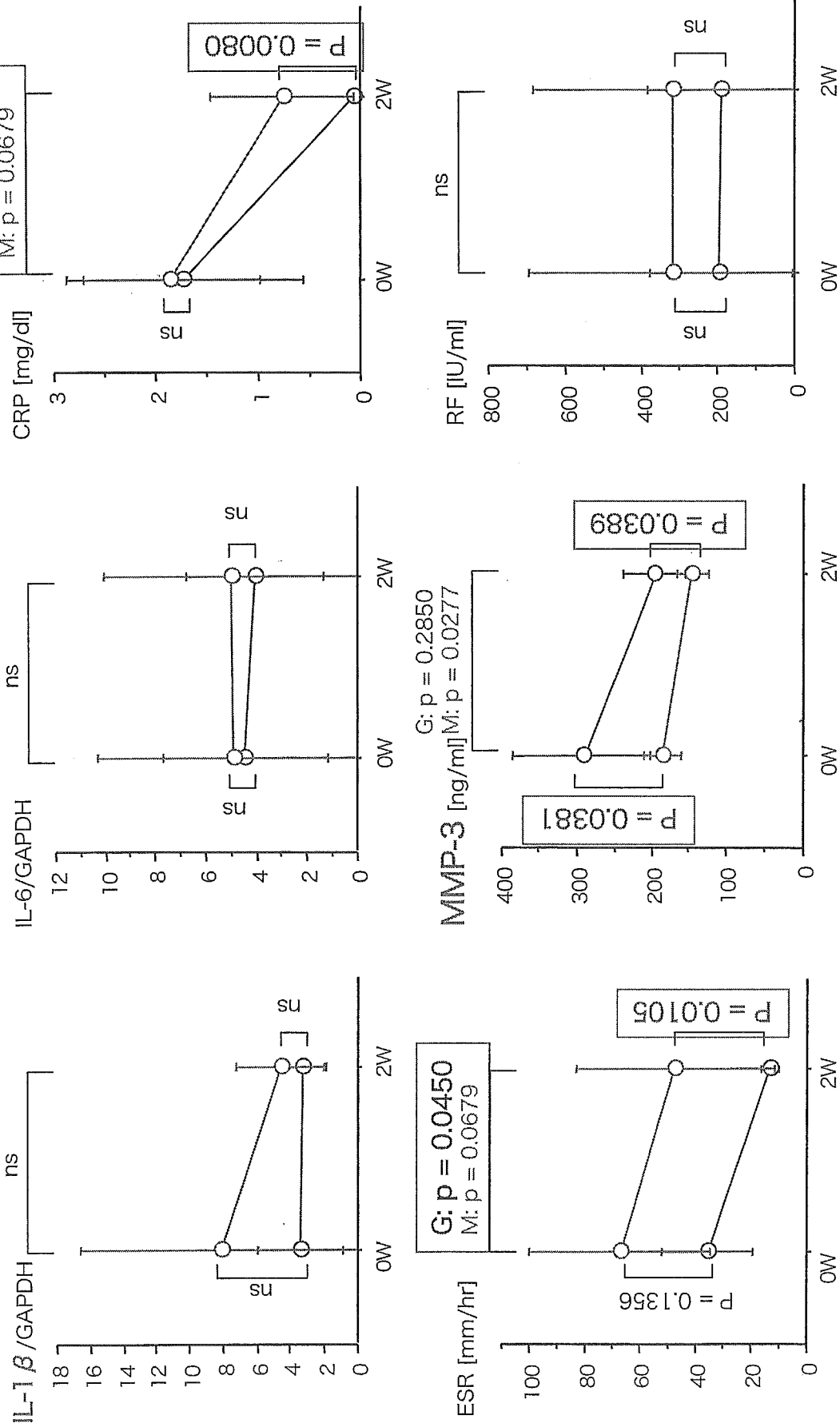


Pearson's correlation coefficient

図3 Good responder と Moderate responder の比較 (1)



☒ 4 Good responder と Moderate responder の比較 (2)



Wilcoxon's rank test for 0W vs 2W
Mann-Whitney U test for G vs M
Mean ± SD

○— G = Good responder
○— M = Moderate responder

ヒト化抗 IL-6 レセプター抗体による関節リウマチの治療方針の作成に関する研究

分担研究者 西本憲弘 大阪大学 大学院生命機能研究科 免疫制御学講座 教授

研究要旨 本研究では、ヒト化抗 IL-6 レセプター抗体である MRA（一般名 tocilizumab）の使用時の抗 tocilizumab 抗体の出現頻度、特徴を検討した。その結果、抗 tocilizumab 抗体の出現は殆どが治療導入の早期に生じており、抗体出現を予防するには治療導入時における IL-6 活性の十分な阻害が重要であると考えられた。また、MTX の併用は抗 tocilizumab 抗体の出現を抑制するが、tocilizumab を 8mg/kg で使用時には MTX 併用の有用性は認めなかった。

A. 研究目的

ヒト化抗 IL-6 レセプター抗体、MRA（一般名 tocilizumab）が関節リウマチ（RA）の疾患活動性の改善に有効であることがこれまでの臨床試験で明らかになり、現在、長期の有効性と安全性ならびに関節破壊に対する予防効果の検討が臨床第 3 相試験の中で行われている。

Tocilizumab は遺伝子組換えによりヒト化した治療用モノクローナル抗体であり、マウス由来のタンパクが減ったことにより、ヒトに反復使用を行っても tocilizumab に対するヒト抗体が出にくいことが期待される。実際にわが国で行われた第 2 相臨床試験ではメトレキサートなど免疫抑制剤の併用を行わないモノテラピーであったにもかかわらず抗体の陽性率は tocilizumab 使用群で 1.8% であり、抗 TNF α 抗体治療で報告されている出現率に比べて低値であった。しかし、なお抗 tocilizumab 抗体の出現がわずかながら見られ、そのような症例では効果の減弱やアレルギー反応を生じる可能性がある。そこで、本年度は tocilizumab の臨床研究で報告された抗 tocilizumab 抗体の出現例について、その特徴を明らかにするとともに、その特徴から抗 tocilizumab 抗体の出現リスクを減少できないか否かを検討した。

B. 研究方法

これまでの tocilizumab の臨床研究（本邦の健康人を対象にした第 1 相試験、RA 患者を対象にした第 1/II 相試験、RA 患者を対象にした後期第 II 相試験、キャスルマン病患者を対象にした第 II 相試験、クローン病患者を対象にした第 II 相試験、全身型若年性関節リウマチ患者を対象にした第 1/II 相試験、欧州での RA 患者を対象にした第 1 相試験、後期第 II 相試験）で報告された抗 tocilizumab 抗体陽性例の tocilizumab 使用量、臨床検査値、出現時期、症状等について検討した。抗 tocilizumab 抗体は抗 Fab 抗体（以降は中和抗体と呼ぶ。殆どが IgG 抗体である。）ならびに IgE クラスの抗体をそれぞれ測定した。図 1 に抗 tocilizumab 抗体（抗 MRA 抗体）の測定方法の模式図を示す。IgG 抗体ならびに IgE 抗体のいずれの測定においても、患者血清中に tocilizumab が存在する場合には実際の値より低値を示す可能性がある。

（倫理面への配慮）

臨床試験は GCP に準拠して行った。各施設の倫理委員会の許可の下、患者のインフォームドコンセントを得た上で検査を行った。

C. 研究結果

tocilizumab 実薬群は総数で 568 例（継続試験、第 III

相試験、治験外使用等は除く)であった。本邦の健康人20例と欧州でのRA患者34例を対象にした第1相試験は tocilizumab の単回使用であり、残り514例は反復使用を行っていた。抗体が検出された症例は全568例中30例(5.3%)で、うち25例は欧州での試験に参加されていた。全30例のうちの1例は tocilizumab 吸収試験を行い陰性である事が確認され、他の1例は試験薬使用前の検体で陽性であったことから、少なくともこれらの症例は擬陽性と考えられた。ちなみにRAの後期第II相試験でプラセボ群でも54例中1例で陽性例が認められた。残りの28例(4.9%)のうち中和抗体陽性例は14例(2.5%)、IgE抗体陽性例は21例(3.7%)で7例(1.2%)は中和抗体、IgE抗体ともに陽性であった。アナフィラキシー様症状を呈した症例はIgE抗体陽性の4例であり、他の1例では点滴時の一過性の軽度の口渇とほてり感のみであった。28例中19例(68%)が12週または3回目の投与時まで陽性化した。28例中17例が2mg/kg使用群、10例が4mg/kgで、1例のみが8mg/kg群であり、tocilizumabの使用量と逆相関した。また、CRPの陰性化を持続できない症例に抗体の出現が多い傾向があった。欧州でのRA後期第II相試験ではMTXの併用が試みられたが、非併用群22例に対しMTX併用群では3例とMTX併用による抗 tocilizumab 抗体の出現の抑制効果が認められた。しかし、8mg使用ではMTXを併用しなくとも抗体の出現はなかった(表1参照)。

D. 考察

抗 tocilizumab 抗体の出現は tocilizumab の1回使用量と逆相関する。すなわち8mg/kg使用は2mgないし4mg/kg使用時よりも抗体が出現しにくい。また、CRPが陰性化しない例で陽性化が見られる傾向から、IL-6の活性を十分に阻害することが抗体発現の抑制に重要であると思われる。このことはIL-6は抗体産生を誘導する分子であり、その機能からも矛盾しない。一方、8mg/kg使用時であっても投与間隔が延びるなど tocilizumab の血中濃度が維持できない場合には抗 tocilizumab 抗体が出現しやすくなるとも考えられることから、投与間隔の延長時には注意が必要である。

今後、継続試験を含め長期治療時ならびに tocilizumab 使用間隔の延長や中断による影響を検討する必要がある。

E. 結論

抗 tocilizumab 抗体の出現は殆どが治療導入の早期に生じている。抗体出現を抑制するには十分なIL-6活性の阻害が重要である。MTXの併用による抗体出現抑制効果があるが、tocilizumabを8mg/kg使用時にはMTXの併用の有用性は明らかではない。

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

- ・Yokota S, Miyamae T, Imagawa T, Iwata N, Katakura S, Mori M, Woo P, Nishimoto N, et al. Therapeutic Efficacy of Humanized Recombinant Anti-IL-6-Receptor Antibody for Children with Systemic-Onset Juvenile Idiopathic Arthritis. *Arthritis Rheum.* 52: 818-825, 2005
- ・Mihara M, Nishimoto N, Ohsugi Y. The therapy of autoimmune diseases by anti-interleukin-6 receptor antibody. *Expert Opin. Biol. Ther.* 5:683-690, 2005
- ・Nishimoto N. Clinical study in patients with Castleman's disease, Crohn's disease and rheumatoid arthritis in Japan. *Clin. Rev. in Allegy and Immunol.* 28:221-230, 2005
- ・Nishimoto N, Kanakura Y, Aozasa K, et al. Humanized anti-interleukin-6 receptor antibody treatment of multicentric Castleman's disease. *Blood* 106:2627-2632, 2005

2. 学会発表

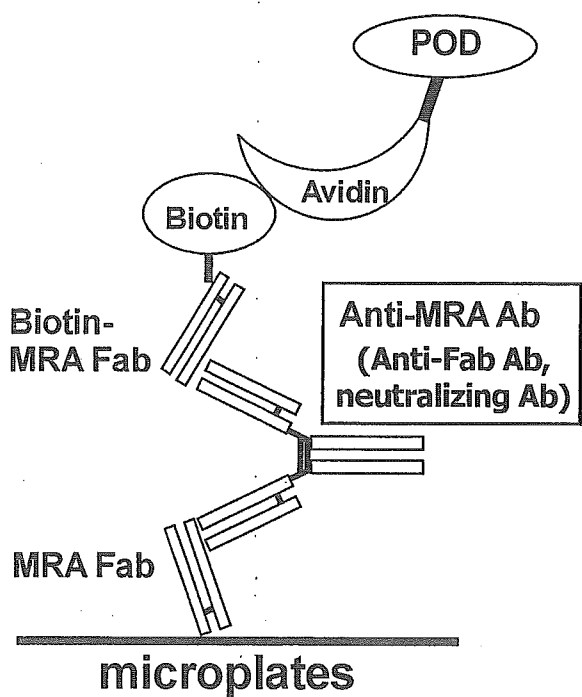
- ・Nishimoto N. Anti-IL-6 receptor antibody therapy for immunological diseases. Keystone Symposia: Cytokines, Disease and Therapeutic Intervention. 2005.2.12-17
- ・Nishimoto N. et al. Blocking interleukin-6 (IL-6) by tocilizumab (a humanized anti-IL-6 receptor antibody) monotherapy reduces joint damage in active rheumatoid

arthritis -evidence from an X-ray reader-blinded randomized controlled trial-. ACR/ARHP 69th Annual Scientific Meeting 2005. 2005.11.17

H. 知的財産権の出願・登録

1. 特許取得
2. 実用新案登録
3. その他
特記すべきことなし

- Neutralizing antibodies -



- anti-MRA antibody IgE type -

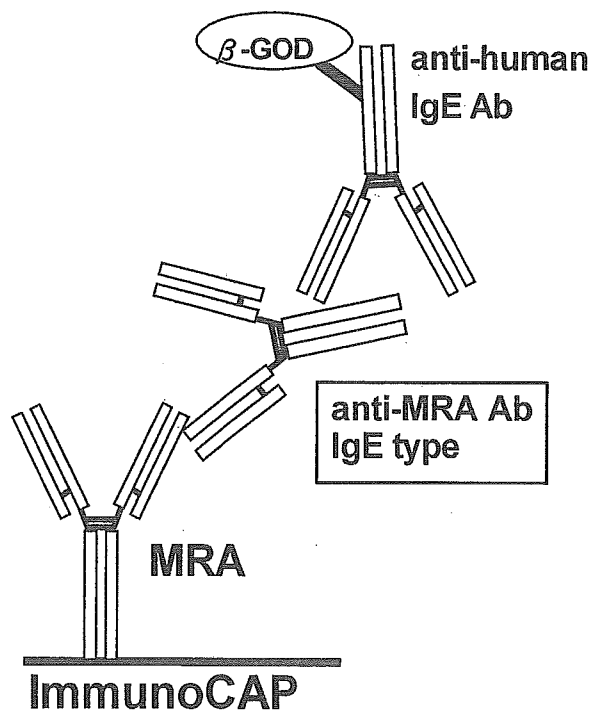


図1. 抗tocilizumab (MRA) 抗体のアッセイ法

	Tocilizumab	Incidence of anti-tocilizumab Abs		
MTX 12.5mg/weeks (-)	2 mg/kg	14/53 (26.4%)	22/159 (13.8%)	25/310 (8.1%)
	4 mg/kg	8/54 (14.8%)		
	8 mg/kg	0/52 (0%)		
MTX 12.5mg/weeks (+)	2 mg/kg	2/52 (3.8%)	3/151 (2.0%)	
	4 mg/kg	1/49 (2.0%)		
	8 mg/kg	0/50 (0%)		

表1. 欧州のRAに対する第Ⅱ相臨床試験での抗Tocilizumab抗体の出現頻度

IV. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表（平成17年度）

分担研究者氏名： 針谷正祥

書籍

	著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	出版社名	出版年
			書籍名	出版地	ページ
1	針谷正祥	Q37.今後の生物学的製剤の 基本情報と使い方。	川合眞一、山本一彦、田中良哉編	日本医学出版	2005
			DMARDs抗リウマチ薬Q&A 5 5	東京	130-134
2	針谷正祥	Q38.抗リウマチ薬開始の タイミング。	川合眞一、山本一彦、田中良哉編	日本医学出版	2005
			DMARDs抗リウマチ薬Q&A 5 5	東京	135-139
3					
4					
5					
6					
7					
8					
9					
10					
11					
12					
13					

研究成果の刊行に関する一覧表（平成17年度）

分担研究者氏名： 針谷正祥

雑誌

	発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
1	針谷正祥	関節リウマチの治療 薬物療法 DMARDs Tacrolimus	日本臨床	63(suppl 1)	508-512	2005
2	針谷正祥	生物学的製剤 新たな治療法の展望 と問題点	内科	95	487-492	2005
3	針谷正祥	RA治療のnew standard -生物学的製剤の使い方-	Medical Practice	22	465-471	2005
4	針谷正祥	抗TNF- α 抗体の作用機序	内科	95	741-744	2005
5	針谷正祥	可溶性TNF受容体の作用機序	内科	95	923-926	2005
6	針谷正祥	CTLA-4-Ig	炎症と免疫	13	312-320	2005
7	針谷正祥	CTLA4-Ig	アレルギーの臨床	25	630-636	2005
8	針谷正祥	TNF阻害療法と日和見感染症	最新医学	60	1631-1638	2005
9	針谷正祥	内科外来の「関節痛」の上手な診かた	モダンフィジシャン	25	1172	2005
10	針谷正祥	膠原病の新たな治療、生物学的製剤 の展望	日本医事新報	4250	1-9	2005
11	小川 純、針谷正祥	インフリキシマブによるカリニ肺炎 の特徴とその対策	リウマチ科	33	485-489	2005
12	Ogawa J, Harigai M, et al.	Prediction of and prophylaxis against Pneumocystis pneumonia in patients with connective tissue diseases undergoing medium- or high-dose corticosteroid therapy	Mod Rheumatol	15	91-96	2005
13						
14						
15						
16						

研究成果の刊行に関する一覧表（平成17年度）

分担研究者氏名： 宮坂信之

雑誌

	発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
1	Nanki T., Shimaoka T., Hayashida K., Taniguchi K., Yonehara S., <u>Miyasaka N.</u>	Pathogenic role of the CXCL16-CXCR6 pathway in rheumatoid arthritis.	Arthritis Rheum.	52	3004-3014	2005
2	Ogawa J., Harigai M., Nagasaka K., Nakamura T., <u>Miyasaka N.</u>	Prediction of and prophylaxis against Pneumocystis pneumonia in patients with connective tissue diseases undergoing medium-or high-dose corticosteroids therapy.	Mod. Rheumatol.	15	91-96	2005
3	Wakamatsu K., Nanki T., <u>Miyasaka N.</u> , Umezawa K., Kubota T.	Effect of a small molecule inhibitor of nuclear factor- κ B nuclear translocation in a murine model of arthritis and cultured human synovial cells.	Arthritis Res. Therapy	7	R1348-R1359	2005
4	<u>Miyasaka N.</u> , Takeuchi T., Eguchi K.	Proposed Japanese guidelines for the use of infliximab for rheumatoid arthritis.	Mod. Rheumatol,	15	4-8	2005
5	Nonomura Y, Nagasaka K, Hagiyama H, Sekine C, Nanki T, Tamamori-Adachi M, <u>Miyasaka N.</u> , Kohsaka H.	Cyclin-dependent kinase 46 directly modulates expression of rheumatoid inflammatory mediators in retinoblastoma protein-dependent and independent pathways.	Arthritis Rheum			in press
6	Abe T., Takeuchi T., <u>Miyasaka N.</u> , Hashimoto H., Kondo H., Ichikawa Y., Nagata I.	A multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled trial of infliximab combined with low dose methotrexate in Japanese patients with rheumatoid arthritis.	J. Rheumatol.			in press
7	<u>Miyasaka N.</u> , Takeuchi T., Eguchi K.	Guidelines for the proper use of etanercept in Japan.	Mod Rheumatol			in press
8	<u>Miyasaka N.</u>	Etanercept and methotrexate for the treatment of rheumatoid arthritis.	Therapy			in press
9						
10						
11						
12						
13						
14						
15						
16						

研究成果の刊行に関する一覧表（平成17年度）

分担研究者氏名： 田中良哉

雑誌

	発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
1	Tokunaga M, Fujii K, Saito K, Nakayamada S, Tsujimura S, Nawata M, <u>Tanaka Y.</u>	Down-regulation of CD40 and CD80 on B cells in patients with life-threatening systemic lupus erythematosus after successful treatment with rituximab.	Rheumatology	44	176-182	2005
2	<u>Tanaka Y.</u> , Tokunaga M.	Rituximab reduces both quantity and quality of B cells in SLE.	Rheumatology	45	122-123	2006
3	Tsujimura S, Saito K, Nakayamada S, Nakano K, <u>Tanaka Y.</u>	Clinical relevance of expression of P-glycoprotein on peripheral lymphocytes to steroid-resistance in systemic lupus erythematosus.	Arthritis Rheum	52	1676-1683	2005
4	Saito K, Nawata M, Iwata S, Tokunaga M, <u>Tanaka Y.</u>	Extremely high titre of antihuman chimeric antibody following re-treatment with rituximab in a patient with active systemic lupus erythematosus.	Rheumatology	44	1462-1464	2005
5	Nakayamada S, Kurose K, Saito K, Mogami A, <u>Tanaka Y.</u>	Small GTP-binding protein rho-mediated signaling promotes proliferation of rheumatoid synovial fibroblasts.	Arthritis Res Ther	7	476-484	2005
6	Sobue T, Naganawa T, Xiao L, Okada Y, <u>Tanaka Y.</u> , Ito M, Okimoto N, Nakamura T, Coffin JD, Hurley MM.	Over-expression of fibroblast growth factor-2 causes defective bone mineralization and osteopenia in transgenic mice.	J Cell Biochem	95	83-94	2005
7	Sakuma-Zenke M, Sakai A, Nakayamada S, Kunugita N, Uchida S, Tanaka S, Mori T, <u>Tanaka Y.</u> , T Nakamura.	Reduced expression of platelet endothelial cell adhesion molecule-1 in bone marrow cells in mice after unloading.	J Bone Miner Res	20	1002-1010	2005
8	Higashi T, Tsukada J, Yoshida Y, Mizobe T, Mouri F, Minami Y, Morimoto H, <u>Tanaka Y.</u>	Constitutive tyrosine and serine phosphorylation of STAT4 in T-cells transformed with HTLV-I.	Genes Cells	10	1153-1162	2005
9	Kishikawa H, Mine S, Kawahara C, Tabata T, Hirose a, Okada Y, <u>Tanaka Y.</u>	Glycated albumin and cross-linking of CD44 induce scavenger receptor 3 expression and uptake of oxidized LDL in human monocytes.	Biochem Biophys Res Commun	339	846-851	2006
10	<u>Tanaka Y.</u> , Nakayamada S, Okada Y.	Osteoblasts and osteoclasts in bone remodeling and inflammation	Curr Drug Targets Inflamm Allergy	4	325-328	2005
11	Morimoto H, Tsukada J, Kominato Y, <u>Tanaka Y.</u>	Reduced expression of human mismatch repair genes in adult T-cell leukemia.	Am J Hematol	78	100-107	2005
12	Fujii Y, Fujii K, <u>Tanaka Y.</u>	Attempt to correct abnormal signal transduction in T lymphocytes from systemic lupus erythematosus patients	Autoimmunity Rev	5	143-144	2006
13	Tsujimura S, Saito K, Tokunaga M, Nakatsuka K, Nakayamada S, Nakano K, <u>Tanaka Y.</u>	Overcoming treatment unresponsiveness mediated by P-glycoprotein overexpression on lymphocytes in refractory active systemic lupus erythematosus.	Mod Rheumatol	15	28-32	2005
14	Soen S, <u>Tanaka Y.</u>	Glucocorticoid-induced Osteoporosis - Skeletal Manifestation of Glucocorticoid and 2004 Japan Society for Bone and Mineral Research-Proposed Guideline for Its Management	Mod Rheumatol	15	163-168	2005
15	Tsujimura S, Saito K, Nakayamada S, <u>Tanaka Y.</u>	Human urinary trypsin inhibitor bolus infusion improved severe interstitial pneumonia in mixed connective tissue disease	Mod Rheumatol	15	374-380	2005
16	<u>Tanaka Y.</u> , Okada Y.	Acro-osteolysis and symphalangism mutations.	J Bone Miner Res	20	160	2005

研究成果の刊行に関する一覧表（平成17年度）

分担研究者氏名： 當間重人

書籍

	著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	出版社名	出版年
			書籍名	出版地	ページ
1	當間重人	特集<薬物アレルギーとその周辺> レフルノミドによる肺障害	黒沢元博	タイコ	2005
			Topics in Atopy	東京	34-39
2	當間重人	薬物療法の実際 治療戦略	川合眞一	日本医事新報社	2005
			慢性疾患薬物療法のツボ 「関節リウマチ」	東京	107-115
3					
4					
5					
6					
7					
8					
9					
10					
11					
12					
13					

研究成果の刊行に関する一覧表（平成17年度）

分担研究者氏名： 當間重人

雑誌

	発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
1	Matsui T, Shimada K, <u>Tohma S.</u>	Anti-cyclic citrullinated peptide antibody in rheumatic diseases other than rheumatoid arthritis.	Clin Rheumatol [Epub ahead of print]	Nov 10;1- 2		2005
2	Shimada K, Matsui T, Kuga Y, Nishino J, Takemura M, Ozawa N, Nakayama H, Sugii S, Ozawa Y, <u>Tohma S.</u>	Serum Cartilage Oligomeric Matrix Protein (COMP) Level as a Prediction Marker for Joint Destruction in Japanese Patients of Early Rheumatoid Arthritis (RA) before Anti-Rheumatic Treatment.	Arthritis & Rheumatism	52	S125	2005
3						
4						
5						
6						
7						
8						
9						
10						
11						
12						
13						
14						
15						
16						

研究成果の刊行に関する一覧表（平成17年度）

分担研究者氏名： 石ヶ坪良明

雑誌

	発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
1	H. Kobayashi, M. Takeno, T. Saito, Y. Takeda, Y. Kirino, K. Noyori, T. Hayashi, A. Ueda, Y. Ishigatsubo	Regulatory Role of Heme Oxygenase 1 in Inflammation of Rheumatoid Arthritis.	Arthritis Rheum	in press		
2	R. Yoshimi, S. Yamaji, A. Suzuki, W. Mishima, M. Okamura, T. Obana, C. Matsuda, Y. Miwa, S. Ohno, Y. Ishigatsubo	The γ -Parvin-Integrin-Linked Kinase Complex Is Critically Involved in Leukocyte-Substrate Interaction.	J Immunol	in press		
3	Y. Yamaguchi, S. Ohno, S. Yamazaki, H. Ideguchi, A. Shirai, M. Takeno, Y. Ishigatsubo	A case of systemic lupus erythematosus complicated with pneumatosis cystoides intestinales.	Mod Rheumatol	15	440-444	2005
4	M. Takeno, Y. Ishigatsubo	Intestinal manifestations in systemic lupus erythematosus.	Intern Med	45(2)	41-42	2006
5	R. Sakai, S. Fujisawa, K. Fujimaki, H. Kanamori, Y. Ishigatsubo	Long-term remission in a patient with hepatosplenic gammadelta T cell lymphoma after cord blood stem cell transplantation following autologous peripheral blood stem cell transplantation.	Bone Marrow Transplant	37(5)	537-538	2006
6	T. Kaneko, Y. Ishigatsubo	Isoniazid and food interactions: -fish, cheese, and wine.	Intern Med	44(11)	1120-1121	2006
7	S. Kagami, M. Shimizu, S. Kondo, A. Kitamura, M. Urushihara, M. Takamatsu, S. Yamaji, Y. Ishigatsubo, H. Kawachi, F. Shimizu	Up-regulation of integrin-linked kinase activity in rat mesangioproliferative glomerulonephritis.	Life Science	13;78(16)	1794-1800	2005
8	K. Fujimaki, H. Takasaki, H. Koharazawa, M. Takabayashi, S. Yamaji, Y. Baba, H. Kanamori, Y. Ishigatsubo	Idiopathic thrombocytopenic purpura and myasthenia gravis after fludarabine treatment for chronic lymphocytic leukemia.	Leuk Lymphoma	46(7)	1101-1102	2005
9	M. Tanaka, J. Taguchi, R. Hyo, T. Kawano, C. Hashimoto, S. Motomura, F. Kodama, S. Kobayashi, G. Okabe, A. Maruta, T. Nagao, Y. Ishigatsubo	Human herpesvirus-6 encephalitis after unrelated cord blood transplantation.	Leuk Lymphoma	46(4)	561-566	2005
10	A. Tagawa, T. Kaneko, T. Shinohara, A. Ueda, T. Sato, Y. Ishigatsubo	Heme oxygenase-1 inhibits cigarette smoke-induced increase in the tracheal mucosal permeability in guinea pigs in vivo.	Inflamm Res	54(5)	229-234	2005
11	Y. Kirino, M. Takeno, M. Iwasaki, A. Ueda, S. Ohno, A. Shirai, H. Kanamori, K. Tanaka, Y. Ishigatsubo	Increased serum HO-1 in hemophagocytic syndrome and adult-onset Still's disease: use in the differential diagnosis of hyperferritinemia.	Arthritis Res Ther	7(3)	R616-624	2005
12	H. Koharazawa, H. Kanamori, M. Takabayashi, S. Yamaji, J. Taguchi, K. Fujimaki, Y. Ishigatsubo	Resolution of atopic dermatitis following allogeneic bone marrow transplantation for chronic myelogenous leukemia.	Bone Marrow Transplant	35(12)	1223-1224	2005
13	T. Shinohara, T. Kaneko, Y. Nagashima, A. Ueda, A. Tagawa, Y. Ishigatsubo	Adenovirus-mediated transfer and overexpression of heme oxygenase 1 cDNA in lungs attenuates elastase-induced pulmonary emphysema in mice.	Hum Gene Ther	16(3)	318-327	2005
14						
15						
16						

研究成果の刊行に関する一覧表（平成17年度）

分担研究者氏名： 朝野和典

書籍

	著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	出版社名	出版年
			書籍名	出版地	ページ
1	橋本章司	《感染症診断の新展開》 結核 の診断	朝野 和典	南江堂	2005年
			内科	東京都	881-885
2					
3					
4					
5					
6					
7					
8					
9					
10					
11					
12					
13					