

- 12) 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* 26 (1): 101-104, 2007.
- 13) 中野正明, 菊地珠美, 村上修一, 黒田 毅, 下条文武. 新しい腎機能評価法としてのシスタチンCのRAにおける有用性. *リウマチ科* 36 (3): 305-311, 2006.
- 14) 中野正明. 腎臓への副作用の評価と対策. *骨・関節・靭帯* 19 (6): 485-492, 2006.
- ## 2. 学会発表
- 1) 佐藤弘恵, 和田庸子, 村上修一, 長谷川尚, 黒田 毅, 中野正明, 下条文武. 関節リウマチ患者における血中 Alpha 2-Heremans Schmid glycoprotein / Fetuin-A (AHS)濃度の検討. 第50回日本リウマチ学会総会・学術集会, 2006年4月23日~26日, 長崎.
- 2) 村上修一, 佐藤弘恵, 黒田 毅, 下条文武, 中野正明. 関節リウマチ外来患者における睡眠の質と不安, 抑うつとの関係. 第50回日本リウマチ学会総会・学術集会, 2006年4月23日~26日, 長崎.
- 3) 黒田 毅, 佐藤弘恵, 村上修一, 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の透析導入法の検討. 第50回日本リウマチ学会総会・学術集会, 2006年4月23日~26日, 長崎.
- 4) 中野正明, 佐藤弘恵, 村上修一, 黒田 毅, 下条文武. リウマチ膠原病疑い新患症例における抗CCP抗体の測定意義—リウマトイド因子と対比して. 第50回日本リウマチ学会総会・学術集会, 2006年4月23日~26日, 長崎.
- 5) 原田 隆, 安城淳哉, 柏木 聡, 豊原一作, 堀井可奈, 宮下宏子, 阿部麻美, 石川 肇, 中園 清, 村沢 章, 村上修一, 黒田 毅, 中野正明, 下条文武. RAに対するミノサイクリン-シクロホスファミド併用療法;症例報告. 第50回日本リウマチ学会総会・学術集会, 2006年4月23日~26日, 長崎.
- 6) 中枝武司, 小柳明久, 黒田 毅, 中野正明, 下条文武. 血清顆粒球コロニー刺激因子(G-CSF)高値を呈した成人スティル病の3例. 第50回日本リウマチ学会総会・学術集会, 2006年4月23日~26日, 長崎.
- 7) 長谷川尚, 安城淳哉, 中枝武司, 村上修一, 黒田 毅, 中野正明, 下条文武. サイトメガロウイルス腸炎の2例. 第50回日本リウマチ学会総会・学術集会, 2006年4月23日~26日, 長崎.
- 8) 中野正明, 村上修一, 黒田 毅, 下条文武. ループス腎炎における抗DNA抗体と抗ヒストン抗体の病的意義の比較検討. 第49回日本腎臓学会学術総会, 2006年6月14日~16日, 東京.
- 9) 高橋真梨子, 浅田奈緒美, 関崎奈都子, 中野正明. 抗 Peroxiredoxin1(Prx1)抗体の検索. 第18回中部リウマチ学会, 2006年9月2日, 津.
- 10) 関崎奈都子, 中野正明, 浅田奈緒美, 高橋真梨子. 各種膠原病における抗カルボニックアンヒドラーゼ2抗体の検索. 第18回中部リウマチ学会, 2006年9月2日, 津.
- 11) 清水孝子, 長谷川隆志, 鈴木栄一, 村上修一, 菊地珠美, 黒田 毅, 下条文武, 中野正明. 間質性肺炎が先行した多発性筋炎の一例. 第18回中部リウマチ学会, 2006年9月2日, 津.
- 12) 中枝武司, 斎藤真紀, 高野政彦, 田部浩行, 山本佳子, 深瀬幸子, 秋山史大, 黒田 毅, 中野正明, 下条文武. けいれん, 意識障害で発症した高安動脈炎の一例. 第18回中部リウマチ学会, 2006年9月2日, 津.
- 13) 黒田 毅, 佐藤弘恵, 菊地珠美, 村上修一, 中野正明, 下条文武. 高安動脈炎に膜性増殖性腎炎様病変を合併した一例. 第18回中部リウマチ学会, 2006年9月2日, 津.
- 14) 村上修一, 菊地珠美, 黒田 毅, 下条文武, 中野正明. 全身性エリテマトーデスの維持治療中に発症した皮膚筋炎の一例. 第18回中部リウマチ学会, 2006年9月2日, 津.
- 15) 浅田奈緒美, 中野正明, 関崎奈都子, 高橋真梨子. 全身性エリテマトーデス(SLE)患者における抗C1q抗体の検索. 第18回中部リウマチ学会, 2006年9月2日, 津.
- 16) 保坂聖子, 飯野則昭, 村上修一, 黒田 毅, 上野光博, 西 慎一, 中野正明, 下条文武. 関節リウマチに微小変化型ネフローゼ症候群を合併した一例. 第36回日本腎臓

学会東部学術大会, 2006年11月3日~4日, 横浜.

#### 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 各群の抗CCP、MMP-3、RFの陽性率の比較

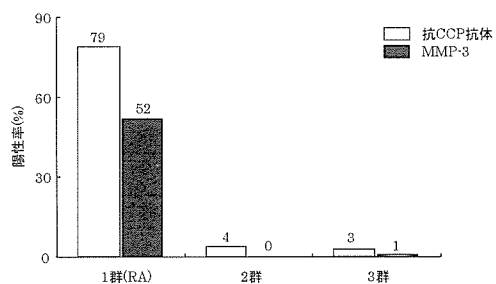
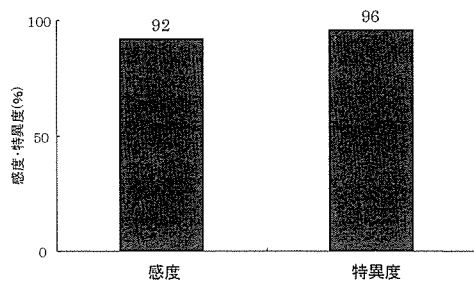


図2 抗CCP抗体/MMP-3の感度と特異度



## 抗環状シトルリン化ペプチド抗体 (抗 CCP 抗体) の特異性に関する研究

分担研究者：右田清志

長崎医療センター病因解析研究部 病因解析研究部長

### 研究要旨

抗 CCP 抗体の特異性を検証する目的で、肝疾患患者 (C 型肝炎、原発性胆汁肝硬変、自己免疫性肝炎) で抗 CCP 抗体を測定した。その結果、肝疾患患者では RF が 18~24% に検出されるのに対して、抗 CCP 抗体は C 型肝炎患者で 0%、PBC 2.7%、AIH 10.9% に検出された。さらに抗 CCP 抗体陽性 PBC、AIH 患者のほとんどが RA を合併していた。抗 CCP 抗体の測定は、肝疾患患者の RA 合併の診断に有用と考えられた。

### A. 研究目的

抗 CCP 抗体は、RA に対する特異度、感度も高く、現在 RA の疾患特異的自己抗体と考えられている。一方、リウマチ因子 (RF) は、RA 以外の疾患でも広く検出されることより、その診断的意義は乏しい。特に肝疾患においては、C 型肝炎、自己免疫性肝疾患患者に高頻度に検出されることが知られている。今回、これら肝疾患患者で、抗 CCP 抗体を測定したので報告する。

### B. 研究方法

対象：健常人 25 名、ARA の診断基準を満たす RA 患者 50 名、国際診断基準を満たす type1 自己免疫性肝炎患者 (AIH) 55 名、原発性胆汁性肝硬変症 (PBC) 75 名、C 型慢性肝炎患者 46 名。これら患者の血清を用い、RF、抗 CCP 抗体を測定した。RF はラテックス凝集法、抗 CCP 抗体は第二世代 ELISA キットを用い測定した。

### (倫理面への配慮)

本研究は、厚生労働省の臨床研究の倫理指針に沿って行った。

### C. 研究結果

RF の陽性率は、C 型慢性肝炎 22.2% (8/45)、PBC 17.8% (13/73)、AIH 23.6% (13/55)、RA 81.3% (39/48) であった。抗 CCP 抗体の陽性率は、C 型慢性肝炎 0% (0/45)、PBC 2.7% (2/73)、AIH 10.9% (6/55)、RA 89.5% (43/48) であった。抗 CCP 抗体が検出された PBC 2 例、AIH 6 例の患者のうち AIH の 1 例を除き、全例が RA を合併していた。

### D. 考察

今回の検討の結果、C 型慢性肝炎患者において RF と異なり抗 CCP 抗体は検出されず、PBC 患者においても、RA 合併例以外では CCP 抗体は検出されなかったことより、抗 CCP 抗体の RA 疾患特異性が確認された。一方 AIH 患者において、6 名 (10.4%) に抗 CCP 抗体が検出されたが、6 名中 5 名は RA を合併しており、RA 合併のない AIH 患者において 1 名 (1.7%) に抗 CCP 抗体が検出された。AIH 症例の 10% 前後に、RA 合併なしに抗 CCP 抗体が検出されることが報告されている。今回の結果では、AIH 患者における抗 CCP 抗体の保有率は、これら海外の結果より低い値であった。AIH の症例の中でも肝線維化の進行例において CCP 抗体の保有率が高いとの最近の報告もあり、今回の結果の相違は、これら疾患の重症度の違いが関連して可能性も考えられた。

### E. 結論

C 型肝炎、自己疾患性肝疾患患者において、RA 非合併例での抗 CCP 抗体の検出率は低く、これら疾患における RA 合併の診断に有用と考えられた。

### 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) Migita K, Abiru S, Maeda Y, Daikoku M, Ohata K, Nakamura M, Komori A, Yano K, Yatsushashi H, Eguchi K, Ishibashi H. Serum levels of interleukin-6 and its soluble

- receptors in patients with hepatitis C virus infection. *Hum Immunol* 67 (1-2): 27-32, 2006.
- 2) 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, Yatsuhashi H, Eguchi K, Ishibashi H. Serum cytokine and soluble cytokine receptor levels in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Liver Int* 26 (1): 39-45, 2006.
  - 3) 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, Yatsuhashi 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): 138-145, 2006.
  - 4) Migita K, Maeda Y, Abiru S, Nakamura M, Komori A, Yokoyama T, Takii Y, Mori T, Yatsuhashi H, Eguchi K, Ishibashi H. Immunosuppressant FK506 inhibits matrix metalloproteinase-9 induction in TNF-alpha-stimulated human hepatic stellate cells. *Life Sci* 78 (21): 2510-2515, 2006.
  - 5) Yokoyama T, Komori A, Nakamura M, Takii Y, Kamihira T, Shimoda S, Mori T, Fujiwara S, Koyabu M, Taniguchi K, Fujioka H, Migita K, Yatsuhashi H, Ishibashi H. Human intrahepatic biliary epithelial cells function in innate immunity by producing IL-6 and IL-8 via the TLR4-NF-κB and -MAPK signaling pathways. *Liver Int* 26 (4): 467-476, 2006.
  - 6) Asada Y, Isomoto H, Shikuwa S, Wen CY, Fukuda E, Miyazato M, Okamoto K, Nakamura T, Nishiyama H, Mizuta Y, Migita K, Ito M, Kohno S. Development of ulcerative colitis during the course of rheumatoid arthritis: Association with selective IgA deficiency. *World J Gastroenterol* 12 (32): 5240-5243, 2006.
  - 7) Tsurumaru M, Kawasaki E, Ida H, Migita K, Moriuchi A, Fukushima K, Fukushima T, Abiru N, Yamasaki H, Noso S, Ikegami H, Awata T, Sasaki H, Eguchi K. Evidence for the role of small ubiquitin-like modifier 4 as a general autoimmunity locus in the Japanese population. *J Clin Endocrinol Metab* 91 (8): 3138-3143, 2006.
  - 8) Ikeda Y, Migita K, Ito M, Miyazato M, Okamoto K, Eguchi K, Ishibashi H, Shikuwa S. A case of classical polyarteritis nodosa complicated by ulcerative colitis. *Am J Med Sci* 332 (3): 137-139, 2006.
  - 9) Migita K, Nakamura T, Maeda Y, Miyashita T, Origuchi T, Yatsuhashi H, Nakamura M, Ishibashi H, Eguchi K. HLA-DRB1\*04 alleles in Japanese rheumatoid arthritis patients with AA amyloidosis. *J Rheumatol*. 2006;33(11):2120-3.
  - 10) Nakamura M, Kondo H, Mori T, Komori A, Matsuyama M, Ito M, Takii Y, Koyabu M, Yokoyama T, Migita K, Daikoku M, Abiru S, Yatsuhashi H, Takezaki E, Masaki N, Sugi K, Honda K, Adachi H, Nishi H, Watanabe Y, Nakamura Y, Shimada M, Komatsu T, Saito A, Saoshiro T, Harada H, Sodeyama T, Hayashi S, Masumoto A, Sando T, Yamamoto T, Sakai H, Kobayashi M, Muro T, Koga M, Shums Z, Norman GL, Ishibashi H. Anti-gp210 and anti-centromere antibodies are different risk factors for the progression of primary biliary cirrhosis. *Hepatology*. 2006;45(1):118-127.
  - 11) Hui-Bing H, Migita K, Miyashita T, Maeda Y, Nakamura M, Yatsuhashi H, Ishibashi H, Eguchi K, Kimura H. Relationship between serum resistin concentrations and inflammatory markers in patients with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism* 55 (12): 1670-1673, 2006.
  - 12) Migita K, Maeda Y, Miyashita T, Kimura H, Nakamura M, Ishibashi H, Eguchi K. The serum levels of resistin in rheumatoid arthritis patients. *Clin Exp Rheumatol* 24 (6): 698-701, 2006.
  - 13) Migita K, Maeda Y, Abiru S, Nakamura M, Komori A, Miyazoe S, Nakao K, Yatsuhashi H, Eguchi K, Ishibashi H. Polymorphisms of interleukin-1beta in Japanese patients with hepatitis B virus infection. *J Hepatol*, in press.
2. 学会発表
    - なし
  - 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

## 関節リウマチにおける TNF 阻害療法の自己抗体による効果予測に関する研究

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

研究協力者：湯川尚一郎

京都大学医学部附属病院免疫・膠原病内科

### 研究要旨

我々はこれまで本研究班において、抗環状シトルリン化ペプチド(CCP)抗体が関節リウマチ(RA)の早期診断および経過予測因子として有用であることを報告してきた。そこで本年度は、TNF 阻害療法の効果判定予測における抗 CCP 抗体および抗カルパスタチン(CS)抗体の意義について検討した。TNF 阻害療法施行 RA 患者 37 例中、抗 CCP 抗体は 31 例(84%)、抗 CS 抗体は 16 例(43%)で認められた。抗 CCP 抗体は EULAR 反応性 good response 群で低い傾向がみられ、治療後有意に低下していた。また、抗 CCP 抗体上昇群 12 例中に good response は 1 例のみと少なくとも no response が 2 例存在したのに対し、抗 CCP 抗体低下ないし陰性群では計 21 例中 10 例が good response であり no response は認めなかった。RF の変動は生物学的製剤の効果とより顕著に相関していた。抗 CS 抗体は、治療前後の変動や臨床効果との関連性に関して一定の傾向は認められなかった。以上の結果から、RA に対する TNF 阻害療法による臨床効果と一部の自己免疫異常の変動との間の関連性が示唆された。

### A. 研究目的

関節リウマチ(RA)の治療戦略において TNF 阻害療法の導入によってパラダイムシフトがもたらされ、その結果として RA の早期診断と予後予測はより重要となり、加えて TNF 阻害療法の有効性予測も必要と考えられている。我々はこれまで本研究班において、抗環状シトルリン化ペプチド(cyclic citrullinated peptide: CCP)抗体が RA の早期診断および経過予測因子として有用であることを報告してきた。そこで本年度は、infliximab(INF)および etanercept(ETA)施行症例の効果判定予測における抗 CCP 抗体および抗カルパスタチン(calpastatin: CS)抗体の意義について検討した。

### B. 研究方法

- 1) 対象: TNF 阻害療法を施行した RA 患者のうち、治療前後で血清を採取し保存していた 37 症例(INF 26 例、ETA 11 例)を対象とした。それらの血清につき抗 CCP 抗体と抗 CS 抗体を測定し、EULAR 反応性による臨床効果や、リウマトイド因子(RF)、血清 MMP-3 値との関連につき検討した。
- 2) 抗体測定法: 抗 CCP 抗体の測定には Axis-Shield 社製 ELISA キットを用いた。抗

CS 抗体は、リコンビナントヒト全長 CS を抗原として固相化し、ELISA 法により測定した。カットオフ値は、抗 CCP 抗体は昨年度の研究結果より 20 U/ml とした。また、抗 CS 抗体は健常人コントロール(n=12、mean±2SD = 0.27±0.11)より 0.38 とした。

### (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、患者血清はすべて文書による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) 抗 CCP 抗体 (図 1)

抗 CCP 抗体は、治療開始前 37 例中 31 例(84%)で陽性であり、抗体価は 2.0~1100 U/ml、平均 210 U/ml であった。

治療前後において、平均としては有意な変動は認められず(治療前 210 U/ml、治療後 475 U/ml)、抗 CCP 抗体の変動は上昇が 12 例、不変 4 例、低下 16 例という内訳であった。抗 CCP 抗体の変動と EULAR 反応性の関連性を検討したところ、抗体価低下群 16 例中には good response を 8 例認め、no response が存在しなかったのに対して、上昇群 12 例では good response は 1 例のみと少なくとも、no response が

2例存在していた。

そこで、EULAR 反応性各群に分けて抗 CCP 抗体の変動を比較検討した。その結果、good response 群では治療前  $197 \pm 158$  U/ml から治療後  $135 \pm 123$  U/ml と有意に低下していた。一方、moderate および no response 群では、有意差はないものの反対に上昇している傾向が認められた(図 2)。

また抗体の変動のみではなく、治療前後それぞれの各群での抗 CCP 抗体価を比較してみても、治療前抗 CCP 抗体価は有意差はなかったものの good response 群において低い傾向が認められ、さらに治療後には no response 群と比べ有意に低値であった(図 3)。

#### 2) 抗 CS 抗体 (図 4)

抗 CS 抗体は 37 例中 16 例、43% で陽性であった。治療前後で有意な変化はなく(治療前平均 0.45、治療後 0.44)、変動パターンについても上昇 9 例、不変 3 例、低下 7 例であり、また EULAR 反応性との関連も一定の傾向は認められなかった。

#### 3) RF (図 5)

今回検討した TNF 阻害療法施行 RA 37 例中の 35 例、95% が RF 陽性であった。TNF 阻害療法により RF は低下する傾向が認められ(有意差はなし)、30 例において低下し 4 例のみ上昇していた。RF の変動と EULAR 反応性については、RF 上昇または不変の 5 例では no response が 3 例で good response は認められなかったのに対し、RF 低下ないし陰性例には good response の全例が含まれ、no response は存在しなかった。

#### 4) MMP-3 (図 6)

治療前 MMP-3 は 95% の症例において高値で平均  $324$  ng/ml であったが、治療後には平均  $158$  ng/ml と有意に低下していた ( $P < 0.001$ )。MMP-3 が上昇していた 5 例と不変であった 2 例の中には、RF と同様に、good response は存在せず、また good response であった 14 例全例において MMP-3 は低下していた。

結果はここに示さないが、治療前後それぞれにおける抗 CCP 抗体と抗 CS 抗体、RF、および MMP-3 との間には、いずれにおいても関連性は見出されなかった。

### D. 考察

今回検討した TNF 阻害療法施行 RA 患者 37 例においては、治療前に抗 CCP 抗体が

84%、抗 CS 抗体が 43% に認められた。この結果はこれまでの RA 全般における陽性率の報告とほぼ同程度であり、少なくとも本研究における TNF 阻害療法施行症例に大きな偏りや特徴はなかったものと考えられた。

臨床効果との関連性を検討したところ、抗 CCP 抗体は good response 群では治療前から低い傾向が認められ、さらに治療後には good response 群でのみ有意に低下していた。治療による変動から見ると、抗 CCP 抗体上昇群 12 例中には good response は 1 例のみと少なく no response が 2 例存在したのに対し、抗 CCP 抗体低下ないし陰性群では計 21 例中 10 例が good response であり no response は認めなかった。これらの事実からは、治療前後の抗 CCP 抗体の変動が TNF 阻害療法の有効性をある程度反映する可能性が示唆された。

これまでも TNF 阻害療法施行 RA 患者における抗 CCP 抗体に関する報告は散見される。過去の報告ではベースラインの抗 CCP 抗体の陽性率は約 80% であり、本研究での陽性率とほぼ同程度であった。治療による抗体価の変化に関しては、低下または変化なしと結果が一致しておらず、依然定まった見解は得られていない。平均での前後比較のみではなく、本研究のごとき抗体価の変動パターンや臨床効果の各群毎での検討といった詳細な検討方法が必要であるものと考えられた。

一方、抗 CS 抗体に関しては、TNF 阻害療法による治療前後の変動や、臨床効果との関連性についても、一定の傾向は認められなかった。

これに対して、RF 価の変動は生物学的製剤の臨床効果とより顕著に相関しており、Good response は全例で RF が低下または陰性だったのに対し、no response は 3 例全例が RF 増加または不変であった。MMP-3 にも同様の傾向が認められたが、効果予測という面からは RF が最も優れている可能性がある。

以上の研究結果から、RA に対する TNF 阻害療法による臨床効果と、抗 CCP 抗体および RF など一部の自己免疫異常の変動との間の関連性が示唆された。

### E. 結論

TNF 阻害療法施行 RA 患者では、治療前後における抗 CCP 抗体、RF および MMP-3 値の変動が、少なくとも一部の患者においては TNF 阻害療法の有効性を反映する可能性が

示唆された。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Mimori T. Clinical significance of anti-CCP antibodies in rheumatoid arthritis. Intern Med 44 (11): 1122-1126, 2005.
- 2) Yoshifuji H, Mimori T, et al. Anti-aminoacyl- tRNA synthetase antibodies in clinical course prediction of interstitial lung disease complicated with idiopathic inflammatory myopathies. Autoimmunity 39 (3): 233-241, 2006.
- 3) 三森経世. 抗シトルリン化蛋白(フィラグリン/CCP)抗体. 日本臨床 63 (7): 472-475, 2005.
- 4) 三森経世. 関節リウマチの早期診断とその有用性. 日本医師会雑誌 135 (5): 1038-1042, 2006.
- 5) 三森経世. 関節リウマチと抗シトルリン化蛋白抗体. BIO Clinica 21 (10): 901-907, 2006.
- 6) 三森経世, 橋本求. 抗シトルリン化蛋白抗体. 内科 97 (4): 721-723, 2006.
- 7) 三森経世. 治療薬の使い方とピットフォ

ールー免疫抑制薬. 内科 97 (4): 641-645, 2006.

2. 学会発表

- 1) 三森経世. 自己抗体による関節リウマチの臨床経過と予後の予測 (シンポジウム「関節リウマチの経過と予後予測」). 第50回日本リウマチ学会, 2006年4月23日~26日, 長崎.
- 2) Nakashima R, Mimori T, et al. Prediction of clinical course and prognosis of rheumatoid arthritis by autoantibodies. 13th APLAR Congress, 2006 August, Kuala-Lumpur.
- 3) 三森経世. RAの関節破壊予測マーカー (特別シンポジウム「関節破壊」). 第34回日本リウマチ・関節外科学会, 2006年11月, 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. 抗CCP抗体

■ 治療前 profile

陽性: 31 / 37 (84%)

mean±SD: 210±249 U/ml

range: 2.0~1100 U/ml

■ 抗体価の変動とEULAR反応性

EULAR-DAS28 反応性	抗CCP抗体			
	↑	→	↓	(-)
good ●—●	1	3	8	2
moderate -▲-	9		8	3
no -×-	2	1		
total	12	4	16	5

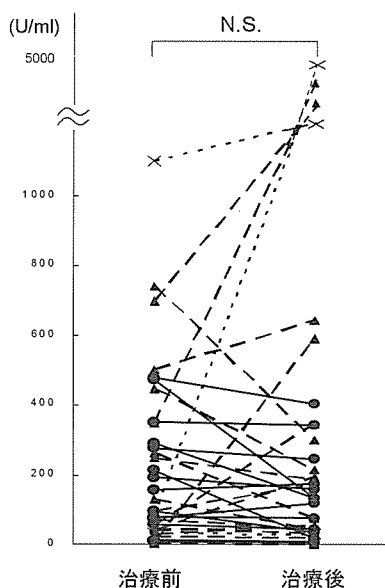


図2. EULAR反応性各群での抗CCP抗体の変動

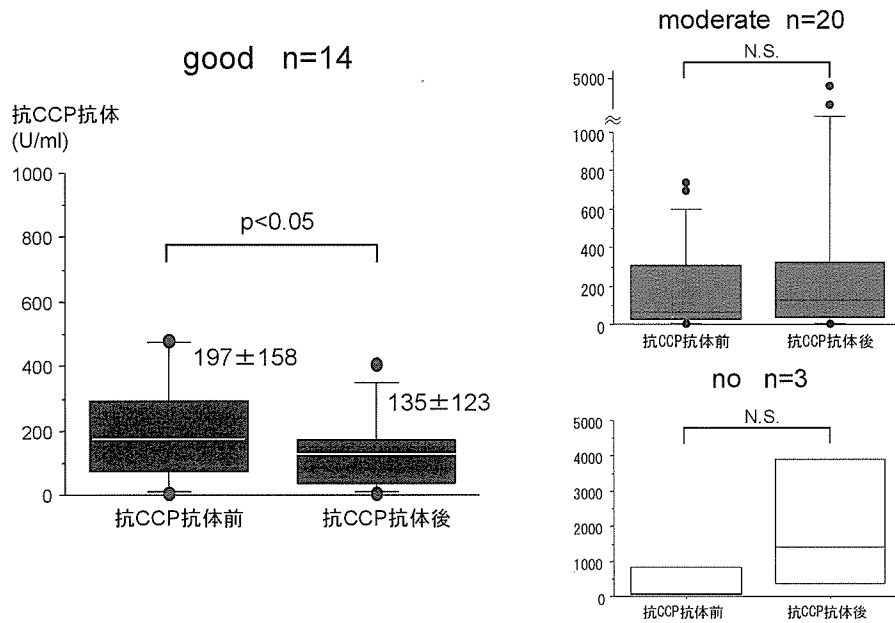


図3. EULAR反応性各群での抗CCP抗体価

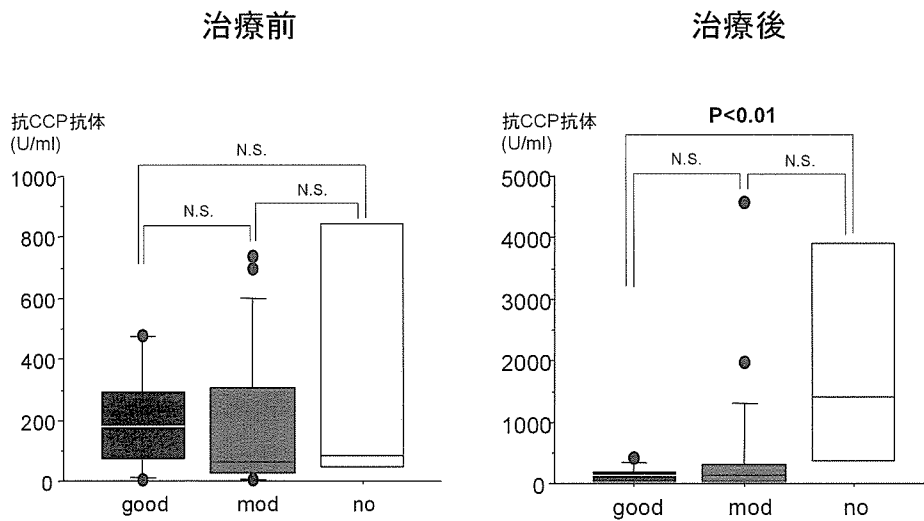




図4. 抗カルパスタチン (CS) 抗体

■ 治療前 profile

陽性: 16 / 37 (43%)  
 mean±SD: 0.45±0.21  
 range: 0.19~0.98

■ 抗体価の変動とEULAR反応性

EULAR-DAS28 反応性	抗CS抗体			
	↑	→	↓	(-)
good ●—●	2	1	3	8
moderate -▲-	7	2	3	8
no ---×---			1	2
total	9	3	7	18

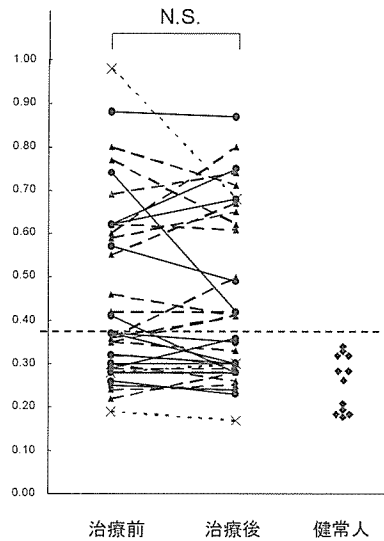


図5. リウマトイド因子 (RF)

■ 治療前 profile

陽性: 35 / 37 (95%)  
 mean±SD: 475±1288 IU/ml  
 range: <6.0~7788 IU/ml

■ RFの変動とEULAR反応性

EULAR-DAS28 反応性	RF			
	↑	→	↓	(-)
good ●—●			13	1
moderate -▲-	2		17	1
no ---×---	2	1		
total	4	1	30	2

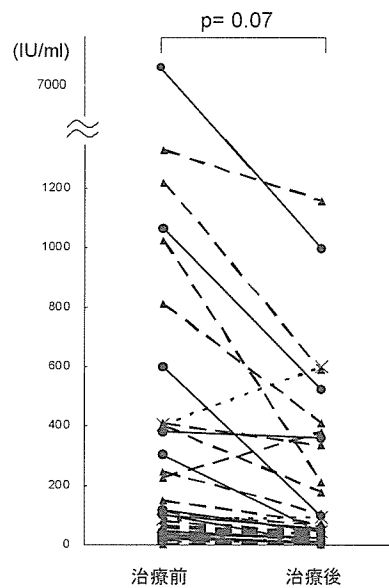


図6. MMP-3

■ 治療前 profile

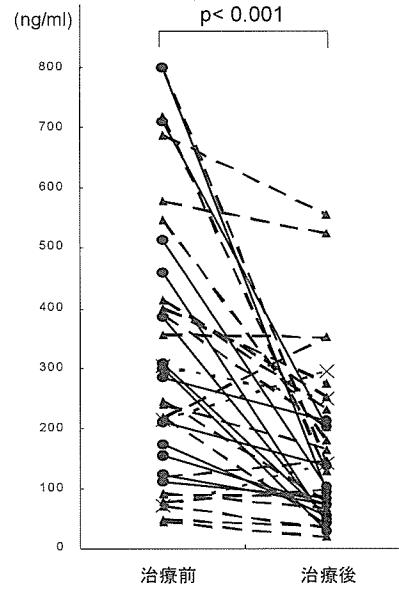
上昇: 35 / 37 (95%)

mean±SD: 321±223 ng/ml

range: 42.6~>800 ng/ml

■ MMP-3の変動とEULAR反応性

EULAR-DAS28 反応性	MMP-3			
	↑	→	↓	(-)
good ●			14	
moderate ▲	3	2	13	2
no ×	2		1	
total	5	2	28	2



## 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)の早期診断は治療を導入する上で不可欠である。骨破壊を生じない早期で RA を診断するためには、造影剤不用で時間のかからない手軽なコンパクト MRI 装置による診断が望ましい。本研究では、コンパクト MRI 装置(0.2T)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 RA 患者(発症後 1 年以上)37 名、早期 RA (発症後 1 年以内) 15 名、RA 診断前 31 名、健常人 26 名を対象とした。
- 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(磁束密度 0.2T、磁石重量が 500kg)を附属病院外来の一角に設置し、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。
- 3) 抗 CCP 抗体を測定した早期 RA11 例、RA 診断前 26 例を対象として、抗 CCP 抗体とコンパクト MRI 所見との相関性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) コンパクト MRI の STIR 画像では、骨髄浮腫、滑膜炎、腱滑膜炎など単純 X 線写真で描出されない軟部組織の炎症を描出することができた。
- 2) T1 強調画像の断層像では、単純 X 線写真では判別できない小さな骨びらんを描出することができた (図 1 に典型的な所見を示す)。
- 3) 早期 RA 症例では、抗 CCP 抗体陽性例の頻度は 7/11(63.6%)、コンパクト MRI 所見陽性例は 11/11(100%)であった。MRI 上の関節炎スコア (筑波大学方式) の平均値は 6.727 であった。一方、RA 以外の症例も含まれた RA 診断前症例では、抗 CCP 抗体陽性例の頻度は 11/26(42.3%)、コンパクト MRI 所見陽性例は 24/26(92.3%)であった。MRI 上の関節炎スコアの平均値は 4.192 と早期 RA 症例より低値であった。

### D. 考察

コンパクト MRI 装置による早期 RA の画像は、X 線画像や臨床症状・所見からでは検出できない病態を描出することが可能であり早期 RA の診断に有用と考えられた。抗 CCP 抗体との関連性の検討では、症例数が少ないので結論をだすことはできないが、抗 CCP 抗体より感度は高いことが判明した。今後は、Prospective な検討によりコンパクト MRI 検査の特異性についても検討していきたい。

### 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, Haishi T, Tsutsumi A, Sumida T. Low-field compact magnetic resonance imaging system for the hand and wrist in rheumatoid arthritis. *J Magn Res* 23: 370-376, 2006.
- 2) Wakamatsu E, Matsumoto I, Naito Y, Goto D, Mamura M, Ito S, Tsutsumi A, Sumida T. Overexpression of phosphorylated STAT-1 $\alpha$  in the labial salivary glands from patients with Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 54: 3476-3484, 2006.
- 3) Kori Y, Matsumoto I, Zhang H, Yasukochi T, Hayashi T, Iwanami K, Goto D, Ito S, Tsutsumi A, Sumida T. Characterization of Th1/Th2 type, glucose-6-phosphate isomerase reactive T cells in the generation of rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum Dis* 65: 968-969, 2006.
- 4) Naito Y, Matsumoto I, Wakamatsu E, Goto D, Ito S, Tsutsumi A, 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.
- 5) Suzuki E, Tsutsumi A, Sugihara M, Mamura M, Goto D, Matsumoto I, Ito S, Ikeda K, Ochiai N, Sato Y, Sumida T. Expression of TNF- $\alpha$ , tristetraprolin, T-cell intracellular antigen-1 and Hu antigen R genes in synovium of patients with rheumatoid arthritis. *Int J Mol Med* 18: 273-278, 2006.
- 6) Suzuki E, Tsutsumi A, Goto D, Matsumoto I, Ito S, Otsu M, Onodera M, Takahashi S, Sato Y, Sumida T. Gene transduction of tristetraprolin or its active domain reduces TNF- $\alpha$  production in Jurkat T cells. *Int J Mol Med* 17: 801-809, 2006.
- 7) Chino Y, Murata H, Goto D, Matsumoto I, Tsutsumi A, Sakamoto T, Ohtsuka M, Sekisawa K, Ito S, 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.
- 8) Wakamatsu E, Nakamura Y, Matsumoto I, Goto D, Ito S, Tsutsumi A, Sumida T. DNA microarray analysis of labial salivary glands from patients with Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis*, in press.

##### 2. 学会発表

なし

#### H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定も含む)

##### 1. 特許取得

申請準備中

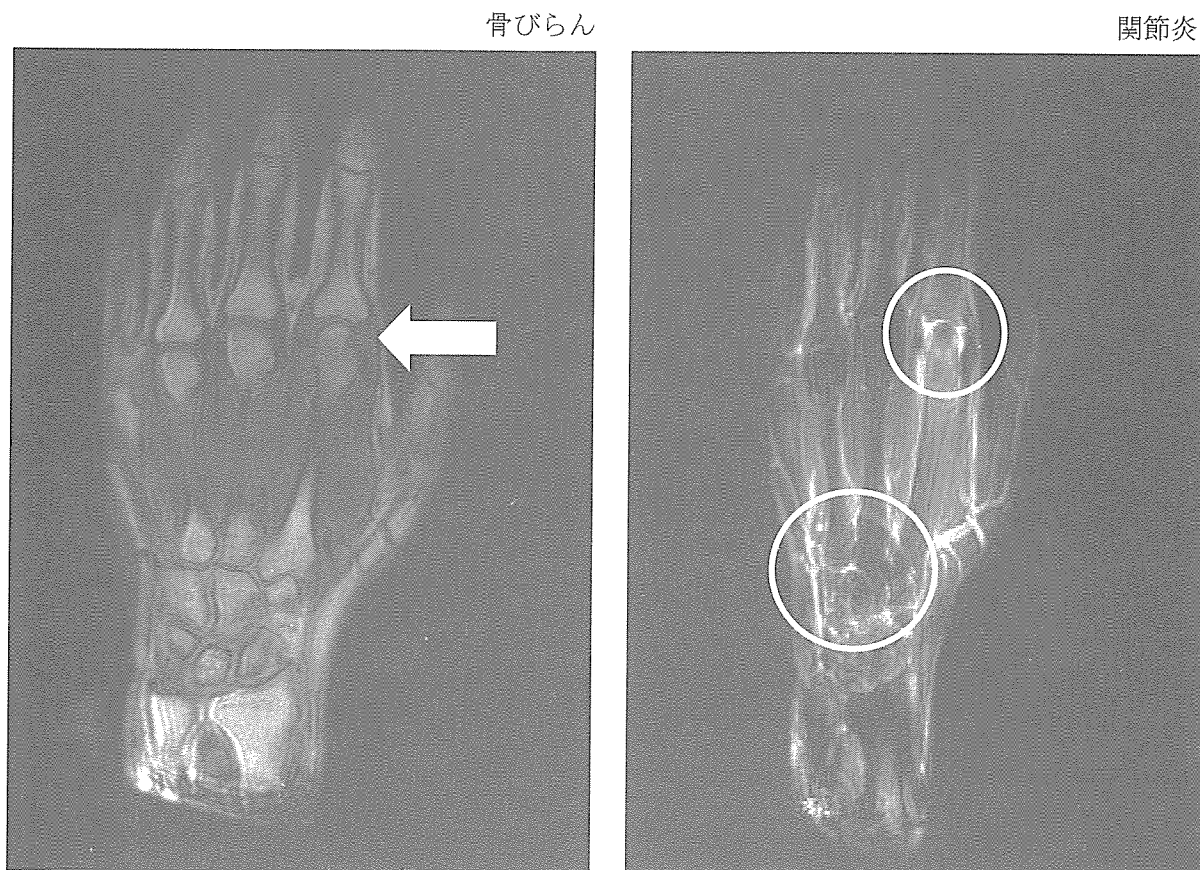
##### 2. 実用新案登録

なし

##### 3. その他

なし

図 1. 早期関節リウマチ症例



(A) T1 画像

左手第 II MCP 関節周辺に骨びらんが認められる。

(B) STIR 画像

左手第 II MCP 関節に滑膜炎、手根骨にもび慢性の滑膜炎が認められる。

## 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

分担研究者：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

### 研究要旨

RA の診断確定症例において、両手関節の MRI および X 線撮影による経時的観察を行った。MRI 上の骨変化が認められる症例は滑膜炎の活動性が高く、血清マーカーとの相関が認められた。初回 MRI で骨変化が認められる関節は X 線所見の進行が早く、RA における骨関節破壊の予後を推測する因子になりうる事が明らかになった。骨変化の有無は比較的安価な装置で造影剤を使用せずに判定可能で、診断基準としての標準化、コスト節減の面で有用性が高い。

### A. 研究目的

MRI は RA における滑膜炎および骨変化の描出に有用で、早期診断、活動性判定、予後推定への応用が期待されている。これまでの研究で、MRI でみられる骨変化は単純写真よりも早期から認められ、RA の活動性との相関があること、X 線所見における骨関節破壊の予後を推測する因子になりうることを示した。本年度の研究目的は、さらに症例数を増やし、両手関節 MRI における骨変化と単純 X 線写真の経時的変化の関連について解析を行い、MRI における骨変化の臨床的意義を明らかにすることである。

### B. 研究方法

2006 年 3 月までに両手関節の MRI を行った症例のうち、RA の診断が確定したものは 123 名である。このうち X 線所見による半年以上の経過観察が行われた 74 名 (男 15 名、女 59 名、平均年齢 54.7 歳) の 145 手関節 (両手 71 名、片手 3 名) を対象とした。

MRI の撮像法および分析方法は前回までに報告した通りで、両手関節の MRI を同時に撮像し、手指関節の左右それぞれ 15 部位において dynamic study 上の滑膜最大造影速度 (e-rate) を算出した。さらに 15 部位の骨変化 (骨髄浮腫および骨浸食) の有無を判定し、以下の方法で X 線所見と比較した。

1) 初回 MRI において骨変化があった患者群 (P-group A, 39 名) と骨変化がなかった患者群 (P-group B, 35 名) に大別した。いずれも年齢、発症からの期間に有意差はなかった。さらに左右の手について骨変化のあった群

(H-group A, 61 関節) となかった群 (H-group B, 84 関節) に分け、X 線所見の経過と比較した。X 線所見の進行度は Modified Sharp-Genant 法を用い、骨浸食および関節裂隙狭小化の程度から片手毎の点数 (0-100 点) を算出した。

2) 手指関節の 15 部位について、MRI 上骨変化のあった部位となかった部位に分け、X 線所見の進行の有無を判定した。

### (倫理面への配慮)

対象者にはあらかじめ本研究の目的と MRI 検査の方法を十分に説明し、同意を得た。造影剤、X 線フィルムなどの実費は研究費で負担した。

### C. 研究結果

MRI で骨変化のあった P-group A は P-group B に対して初診時の RF 陽性率 (76.9% vs 57.0%)、抗 CCP 抗体陽性率 (82.1% vs 60.0%)、CRP 平均値 (2.50 vs 1.20)、MMP-3 値 (200.7 vs 106.3) が有意に高かった (表 1)。MRI で骨変化のあった H-group A は H-group B に対して、X 線スコアの値が有意に高く (2.6 vs 0.5)、滑膜炎の活動性 (e-rate) も高値を示した (9.3 vs 6.4) (表 2)。その後の経過観察では初回 MRI で骨変化のあった関節で、X 線スコアの進行関節の頻度 (60.7% vs 17.9%) が有意に高かった (図 1, 2)。

1-3 回目の MRI 所見のいずれかで骨変化がみられた関節で、X 線スコアの進行がみられる頻度は 62.3% (48/77) であったが、1-

3回のいずれのMRIでも骨変化がない場合は、X線スコアの進行が認められる関節の割合は5.9% (4/68)であった。

#### D. 考察

MRIで認められるRAの骨変化としては骨髄浮腫と骨侵食があるが、このうち骨髄浮腫は滑膜炎の活動性と関連が高く、軟骨下骨における炎症性変化を反映していると推測されている。従来から報告されていることであるが、今回の検討でも、MRI上の骨変化が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。しかし、初回MRIで比較的強い骨変化が認められる部位でもX線所見の進行がみられないことがあり、このような例では経過観察のMRIで骨変化が早期に消退していることが多かった。逆に、初回MRIで全く骨変化がない部位にX線所見の進行がみられる場合は、経過観察のMRIで骨変化が出現していることが多かった。このようにRAの活動性は一定したものでなく、治療の影響も考慮すると、一定の期間で経過をみる必要があると考えられた。

MRI上の骨変化は比較的安価な装置で造影剤を使用せずに判定可能で、診断基準としての標準化、コスト節減の面で有用性が高い。今後はこのような結果をふまえた上で、治療方針決定におけるMRIの役割を明らかにしたい。

#### E. 結論

MRI上の骨変化が認められる症例はX線所見の進行が早く、MRI上の骨変化の部位にX線上の骨関節破壊進行を認めることが多い。MRI上の骨変化はRAにおける骨関節破壊の予後を推測する因子になりうる。

#### 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) 川上純, 玉井慎美, 藤川敬太, 岩本直樹, 有馬和彦, 江口勝美, 上谷雅孝, 高尾正一郎, 青柳潔. 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. 臨床リウマチ 18 (4): 352-357, 2006.
- 2) 上谷雅孝, 川上純, 玉井慎美, 江口勝美, 神島保, 佐川昭. 【最新の関節リウマチ

評価法】MRI,超音波による関節リウマチの画像診断. リウマチ科 36 (3): 269-276, 2006.

- 3) 上谷雅孝, 高尾正一郎, 川上純, 玉井慎美, 江口勝美. ひと目でわかるリウマチ画像診断 関節リウマチのMRI診断. 分子リウマチ 3 (2): 163-168, 2006.
- 4) 上谷雅孝, 高尾正一郎, 川上純, 玉井慎美, 江口勝美. 【関節リウマチ 早期診断と最新の治療】関節リウマチ診断のstate-of-the-art 関節リウマチの画像診断MRIを中心に. カレントセラピー 24 (5): 416-420, 2006.
- 5) 玉井慎美, 川上純, 上谷雅孝, 江口勝美. 【膠原病 膠原病の新たな治療戦略とその実際】早期関節リウマチの診断と治療その重要性. Med Pract 23 (4): 619-625, 2006.
- 6) 川上純, 玉井慎美, 藤川敬太, 岩本直樹, 有馬和彦, 江口勝美, 上谷雅孝, 高尾正一郎, 青柳潔. 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. 臨床リウマチ 18 (4): 352-357, 2006.
- 7) 上谷雅孝. 関節リウマチにおける四肢MRIに関するACR報告. リウマチ科 37 (1): 54-60, 2007.

##### 2. 学会発表

- 1) 玉井慎美, 川上純, 上谷雅孝, 有馬和彦, 藤川敬太, 中村英樹, 井田弘明, 折口智樹, 青柳潔, 江口勝美. 診断未確定関節炎から関節リウマチへの進展予測. 第34回日本臨床免疫学会, 東京.
- 2) 玉井慎美, 川上純, 上谷雅孝, 有馬和彦, 田中史子, 中村英樹, 井田弘明, 折口智樹, 青柳潔, 江口勝美. 関節リウマチの経過と予後予測 関節リウマチの早期診断と予後予測. 第50回日本リウマチ学会総会, 2006年4月23日~26日, 長崎.
- 3) 上谷雅孝. 関節リウマチのX線診断とMRI. 第26回滋賀リウマチ・膠原病臨床談話会, 2006年9月2日, 滋賀.
- 4) 上谷雅孝. 関節リウマチの画像診断. 第11回リウマチフォーラム, 2007年1月14日, 東京.
- 5) 上谷雅孝. 関節リウマチの画像診断. 第41回筑豊画像診断研究会, 2007年1月17日, 飯塚.





## 関節リウマチに進展する早期関節炎の鑑別と早期からの関節破壊の予知に関する研究

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展開医療科学講座 (第一内科) 教授

### 研究要旨

私たちは診断未確定早期関節炎患者を初診時から前向き臨床研究のプロトコールでフォローアップし、血清マーカー、MRI での早期骨関節画像所見および疾患遺伝子解析を組み合わせ、関節リウマチ (RA) に進展する早期関節炎と早期から関節破壊を予知する因子の抽出を試みた。エントリー時には診断未確定早期関節炎の 118 症例を 12 ヶ月フォローアップしたが、この期間中に 66 症例は RA に進展した。エントリー時の所見で RA への進展予測に最も有用な血清マーカーは抗 CCP 抗体、MRI 所見では骨髄浮腫であった。抗 CCP 抗体と骨髄浮腫の組み合わせでは、エントリー時に抗 CCP 抗体と骨髄浮腫がともに認められた症例は全例 RA に進展した。IgM-RF も抗 CCP 抗体よりは特異度は落ちるも骨髄浮腫との組み合わせで効率よく RA への進展を予測できた。早期 RA 関節破壊の進展を  $\Delta$  シャープスコアで評価すると、初診時に抗 CCP 抗体と骨髄浮腫もしくは IgM-RF と骨髄浮腫が陽性の症例群では関節破壊の進展が有意に強く認められた。遺伝子解析では HLA-DR タイピング、MMP 遺伝子発現調節部位遺伝子多型、PADI4 遺伝子多型を解析した。RA に進展した早期関節炎症例には HLA-DRB1\*0405 アリル頻度が高く、これは早期 RA を骨髄浮腫の有無で層別化した場合、HLA-DRB1\*0405 アリルは骨髄浮腫陽性例に有意に検出されること (前年度までの報告) を反映していると思われた。MMP 遺伝子との関連では、MMP-1 および MMP-9 遺伝子発現調節部位多型の偏りと骨髄浮腫に相関が認められた。また、PADI4 高発現遺伝子多型ディプロタイプは抗 CCP 抗体陽性例に多い傾向があった。今回のデータより血清マーカーと MRI 所見-特に抗 CCP 抗体と骨髄浮腫-は早期関節炎の鑑別ならびに早期からの関節破壊の予知にきわめて有用であることがわかった。すなわち自己抗体 (抗 CCP 抗体、IgM-RF) と骨髄浮腫が初診時から認められる早期関節炎症例は 1987 年 ACR の RA 分類基準を待たずに、早期から積極的に治療すべきと考えられる。また、これら病態と特定の遺伝的背景が相関していることも明らかになりつつあり、今後はより多数症例で検証し、本邦発 "high quality" 臨床研究の発展を目指したい。

### A. 研究目的

RA 治療の最終的なゴールは個別化医療の推進ならびにハイリスクグループの発症予防だが、それには RA 臨床病態の解明 - RA 自然経過の理解 - が必要である。また、RA の機能的予後および生命予後を改善するには、より "早期から RA を診断" し、その骨・関節傷害の予後を "適切に早期から予知する" ことがきわめて大切である。私たちは自己抗体と MRI 早期骨関節画像所見が RA と非 RA の鑑別に有用と報告してきた。本年度は対象をエントリー時診断未確定早期関節炎に絞った前向き症例対照研究のプロトコールに則り、自己抗体と MRI 早期骨関節画像所見が、"RA に進展する早期関節炎と早期から関節破壊を予知する因子か否か" を検証し、これらパラメーター

による RA 臨床病態の解析を試みた。それに加え RA の発症および骨・関節傷害の進展への遺伝的背景の関わりを、HLA-DR タイピングと非 HLA 遺伝子多型解析で評価した。

### B. 研究方法

対象はインフォームド・コンセントが得られたエントリー時診断未確定早期関節炎患者である。6 ヶ月おきのフォローアップで、各々以下に示す血清マーカーと MRI の検査を行いフォローアップの過程で診断を確定するが、今回はエントリー 1 年後の臨床診断で RA か非 RA の分類を行った。HLA-DRB1 タイピング、MMP 遺伝子多型、PADI4 遺伝子多型は初回検査時の採血で検討した。

血清マーカー

CRP、抗 CCP 抗体、IgM-RF、MMP-3 を評価項目とした。

#### MRI

両手同時撮像 MRI で評価した。MRI 所見は滑膜炎に加え、単純 X 線での骨びらんの先行病変とされる骨髄浮腫と MRI での骨浸食を評価項目とした。

#### 骨 X 線

フォローアップ期間中の関節破壊の進展は Δ シャープスコアで評価した。

### (倫理面への配慮)

個々人に対しては、文書でのインフォームド・コンセントが得られている。疾患遺伝子解析についても、プロトコルを長崎大学遺伝子解析倫理委員会に提出し既に承認を得ている (021008-1: 遺伝子多型による関節リウマチ臨床経過分類の prospective study: 関節リウマチの疾患感受性遺伝子の解析研究)。

### C. 研究結果

#### 診断未確定早期関節炎から RA への進展予測

図 1 にプロトコルを示す。エントリー時から 2 週間で確定診断がつかない症例を診断未確定早期関節炎と定義し、本年度は一年後の臨床診断で RA もしくは非 RA に分類したが、RA66 症例、非 RA52 症例となった。これら 2 群間の初診時データの比較を表 1 に示すが、特に血清マーカーでは抗 CCP 抗体、MRI 所見では骨髄浮腫が診断未確定早期関節炎から RA への進展予測に有用と考えられた。抗 CCP 抗体と骨髄浮腫の組み合わせで診断未確定早期関節炎を層別化すると、エントリー時にこれらがともに陽性であれば全例が RA に進展した (表 2)。IgM-RF も特異度では抗 CCP 抗体に劣るも (表 1) 骨髄浮腫との組み合わせで、効率よく RA への進展を予測しえた (表 3)。関節破壊進展の予知

早期 RA と診断された症例を用い、抗 CCP 抗体と骨髄浮腫の有用性を検討した。図 2 にプロトコルを示すが、今回は Δ シャープスコアが 1 点以上を関節破壊進展あり群、1 点未満を関節破壊進展なし群と定義した。表 4 に結果を示すが、初診時にこれらマーカーが陽性の早期 RA は関節破壊の進展を来しやすいも (59.4%) これらマーカーがともに陰性の早期 RA は全例が関節破壊進展なしに分類された。

#### 遺伝的背景の検討

現在検討中の項目である。表 5 に現時点の結果を示すが、1. HLA-DR タイピングでは HLA-DRB1\*0405 アリルが早期 RA では最も高頻度に検出される SE であった 2. PADI4 高発現遺伝子多型ディプロタイプは抗 CCP 抗体陽性の RA 進展群にのみ検出された 3. MMP 発現調節部位遺伝子多型の検索では MMP-3 遺伝子では有意なものはなく、MMP-1 および MMP-9 遺伝子発現調節部位多型の偏りと骨髄浮腫に相関が認められたことが明らかとなった。

### D. 考察

診断未確定早期関節炎から RA への進展予測ならびに早期 RA の関節破壊進展の予知の両項目において、自己抗体 (特に抗 CCP 抗体) と関節 MRI (特に骨髄浮腫) はきわめて有用であると考えられた。また、遺伝的背景の検討も早期関節炎の病態層別化に有用と思われる。

### E. 結論

本年は RA 臨床病態の解明に関して RA に進展する診断未確定早期関節炎を対象を絞り研究を行った。その結果では自己抗体、MRI、疾患遺伝子解析は RA の早期診断と早期からの関節破壊の予知に有用であることがわかった。すなわち初診時のデータから RA 自然経過による疾患層別化は可能であり、自己抗体 (抗 CCP 抗体、IgM-RF) と骨髄浮腫が初診時から認められる症例は 1987 年 ACR の RA 分類基準を待たずに、早期から積極的に治療すべきと考えられる。今後はより多角的な解析 [抑制性サーキットの研究 (制御性 T 細胞、NKT 細胞、制御性サイトカインなど)、RA 自己抗原の同定およびそれを提示する HLA や認識 T 細胞エピトープの解析など] を行い、最終的なゴールの個別化医療の推進ならびにハイリスクグループの発症予防 (抗原特異的なワクチン療法等) につなげたい。

### 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

- 1) Tanaka F, Kawakami A, Iwanaga N, Tamai M, Izumi Y, Aratake K, Arima K, Kamachi M, Nakamura H, Huang M, Ida H, Origuchi T,

- Eguchi K. Infliximab is effective for Takayasu arteritis refractory to glucocorticoid and methotrexate. *Intern Med* 45 (5): 313-316, 2006.
- 2) Nakamura H, Kawakami A, Eguchi K. Mechanisms of autoantibody production and the relationship between autoantibodies and the clinical manifestations in Sjögren's syndrome. *Transl Res* 148 (6): 281-288, 2006.
  - 3) 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.
  - 4) 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.
  - 5) Taura N, Yatsushashi H, Hamasaki K, Nakao K, Daikoku M, Ueki T, Yano K, Matsumoto T, Ishibashi H, Eguchi K. Increasing hepatitis C virus-associated hepatocellular carcinoma mortality and aging: Long term trends in Japan. *Hepatol Res* 34: 130-134, 2006.
  - 6) Mizutori Y, Saitoh O, Eguchi K, Nagayama Y. Adenovirus encoding the thyrotropin receptor A-subunit improves the efficacy of dendritic cell-induced Graves' hyperthyroidism in mice. *J Autoimmun* 26 (1): 32-6, 2006.
  - 7) Imaizumi M, Usa T, Tominaga T, Neriishi K, Akahoshi M, Nakashima E, Ashizawa K, Hida A, Soda M, Fujiwara S, Yamada M, Ejima E, Yokoyama N, Okubo M, Sugino K, Suzuki G, Maeda R, Nagataki S, Eguchi K. Radiation dose-response relationships for thyroid nodules and autoimmune thyroid diseases in Hiroshima and Nagasaki atomic bomb survivors 55-58 years after radiation exposure. *JAMA* 295 (9): 1011-1022, 2006.
  - 8) Kawasaki E, Awata T, Ikegami H, Kobayashi T, Maruyama T, Nakanishi K, Shimada A, Uga M, Kurihara S, Kawabata Y, Tanaka S, Kanazawa Y, Lee I, Eguchi K. Systematic search for single nucleotide polymorphisms in a lymphoid tyrosine phosphatase gene (PTPN22): association between a promoter polymorphism and type 1 diabetes in Asian populations. *Am J Med Genet A* 140 (6): 586-593, 2006.
  - 9) Kawasaki E, Matsuura N, Eguchi K. Type 1 diabetes in Japan. *Diabetologia* 49 (5): 828-836, 2006.
  - 10) 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.
  - 11) Izumi Y, Tominaga M, Iwanaga N, Huang M, Tanaka F, Aratake K, Arima K, Tamai M, Kamachi M, Nakamura H, Ida H, Origuchi T, Kawakami A, Eguchi K. Twenty-four-week follow-up examination of a leukocytapheresis therapy in rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol* 16 (1): 20-23, 2006.
  - 12) Miyasaka N, Takeuchi T, Eguchi K. Guidelines for the proper use of etanercept in Japan. *Mod Rheumatol* 16 (2): 63-67, 2006.
  - 13) Nakao K, Hamasaki K, Ichikawa T, Arima K, Eguchi K, Ishi N. Suevivin downregulation by siRNA sensitizes human hepatoma cells to TRAIL-induced apoptosis. *Oncology Reports* 16: 389-392, 2006.
  - 14) Satoh K, Shirabe S, Eguchi K, Yamauchi A, Kataoka Y, Niwa M, Nishida N, Katamine S. 14-3-3 protein, total tau and phosphorylated tau in cerebrospinal fluid of patients with Creutzfeldt-Jakob disease and neurodegenerative disease in Japan. *Cell Mol Neurobiol* 26 (1):45-52, 2006.
  - 15) Okuda K, Inoue A, Okada M, Murata Y, Kakuta S, Jigami T, Kubo S, Shiraishi H, Eguchi K, Motomura M, Akiyama T, Iwakura Y, Higuchi O, Yamanashi Y. The muscle protein Dok-7 is essential for Neuromuscular synaptogenesis. *Science* 23 (312): 1802-1805, 2006.
  - 16) Takeshita S, Nakamura H, Kawakami A, Fukushima T, Gotoh T, Ichikawa T, Tsujino A, Ida H, Toriyama K, Hayashi T, Eguchi K. Hepatitis B-related polyarteritis nodosa presenting necrotizing vasculitis in the hepatobiliary system successfully treated with lamivudine, plasmapheresis and

- glucocorticoid. *Intern Med* 45 (3): 145-9, 2006.
- 17) Tamai M, Kawakami A, Tanaka F, Miyashita T, Nakamura H, Iwanaga N, Izumi Y, Arima K, Aratake K, Huang M, Kamachi M, Ida H, Origuchi T, Eguchi K. Significant inhibition of TRAIL-mediated fibroblast-like synovial cell apoptosis by IFN-gamma through JAK/STAT pathway by translational regulation. *J Lab Clin Med* 147 (4): 182-90, 2006.
  - 18) Nishimura D, Ishikawa H, Matsumoto K, Shibata H, Motoyoshi Y, Fukuta M, Kawashimo H, Goto T, Taura N, Ichikawa T, Hamasaki K, Nakao K, Umezawa K, Eguchi K. DHMEQ, a novel NF-kappaB inhibitor, induces apoptosis and cell-cycle arrest in human hepatoma cells. *Int J Oncol* 29(3): 713-9, 2006.
  - 19) Tsurumaru M, Kawasaki E, Ida H, Migita K, Moriuchi A, Fukushima K, Fukushima T, Abiru N, Yamasaki H, Noso S, Ikegami H, Awata T, Sasaki H, Eguchi K. Evidence for the role of small ubiquitin-like modifier 4 as a general autoimmunity locus in the Japanese population. *J Clin Endocrinol Metab* 91(8):3138-43, 2006.
  - 20) Taura N, Hamasaki K, Nakao K, Ichikawa T, Nishimura D, Goto T, Fukuta M, Kawashimo H, Miyaaki H, Fujimoto M, Kusumoto K, Motoyoshi Y, Shibata H, Inokuchi K, Eguchi K. Aging of patients with hepatitis C virus-associated hepatocellular carcinoma: long-term trends in Japan. *Oncol Rep* 16(4):837-43, 2006.
  - 21) Taura N, Hamasaki K, Nakao K, Ichikawa T, Nishimura D, Goto T, Fukuta M, Kawashimo H, Fujimoto M, Kusumoto K, Motoyoshi Y, Shibata H, Eguchi K. The impact of newer treatment modalities on survival in patients with hepatocellular carcinoma. *Clin Gastroenterol Hepatol* 4(9):1177-83, 2006.
  - 22) Motoyoshi Y, Kaminoda K, Saitoh O, Hamasaki K, Nakao K, Ishii N, Nagayama Y, Eguchi K. Different mechanisms for anti-tumor effects of low- and high-dose cyclophosphamide. *Oncol Rep* 16(1):141-6, 2006.
  - 23) Kawasaki E, Eguchi K. Genetics of fulminant type 1 diabetes. *Ann N Y Acad Sci.* 1079:24-30, 2006.
  - 24) Izumi Y, Ida H, Huang M, Iwanaga N, Tanaka F, Aratake K, Arima K, Tamai M, Kamachi M, Nakamura H, Origuchi T, Kawakami A, Anderson P, Eguchi K. Characterization of peripheral natural killer cells in primary Sjogren's syndrome: impaired NK cell activity and low NK cell number. *J Lab Clin Med* 147(5):242-9, 2006.
  - 25) 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.
  - 26) Tamai M, Kawakami A, Iwanaga N, Fujikawa K, Tanaka F, Aramaki T, Izumi Y, Aratake K, Arima K, Kamachi M, Nakamura H, Huang M, Ida H, Origuchi T, Eguchi K. Examination of IgM rheumatoid factor (IgM-RF) and anti-cyclic citrullinated peptide antibody (anti-CCP Ab) in Japanese patients with palindromic rheumatism. *Intern Med* 45(12):795-7, 2006.
  - 27) Kawasaki S, Nakamura H, Honda E, Iwanaga N, Kawakami A, Ida H, Origuchi T, Honda S, Tsuchihashi Y, Yoshimine H, Eguchi K. Tacrolimus as a reinforcement therapy for a patient with MPO-ANCA-associated diffuse alveolar hemorrhage. *Clin Rheumatol* 2006.
  - 28) Ida H, Aramaki T, Arima K, Origuchi T, Kawakami A, Eguchi K. Successful treatment using tacrolimus (FK506) in a patient with TNF receptor-associated periodic syndrome (TRAPS) complicated by monocytic fasciitis. *Rheumatology (Oxford)* 45(9):1171-3, 2006.
  - 29) Eguchi H, Tsujino A, Kaibara M, Hayashi H, Shirabe S, Taniyama K, Eguchi K. Acetazolamide acts directly on the human skeletal muscle chloride channel. *Muscle Nerve* 34(3):292-297, 2006.
  - 30) Takeshita S, Nakamura H, Kawakami A, Fukushima T, Gotoh T, Ichikawa T, Tsujino A, Ida H, Toriyama K, Hayashi T, Eguchi K. Hepatitis B-related polyarteritis nodosa presenting necrotizing vasculitis in the hepatobiliary system successfully treated with lamivudine, plasmapheresis and glucocorticoid. *Intern Med* (3):145-9, 2006.
  - 31) Yamasaki S, Yagishita N, Sasaki T, Nakazawa M, Kato Y, Yamadera T, Bae E, Toriyama S, Ikeda R, Zhang L, Fujitani K, Yoo E, Tsuchimochi K, Ohta T, Araya N, Fujita H, Aratani S, Eguchi K, Komiya S,