

厚生労働科学研究費補助金
免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業

関節リウマチの早期診断法の確立及び
臨床経過の予測に関する研究

平成16年度～平成18年度
総合研究報告書

主任研究者 江口 勝美

平成19（2007）年3月

— 目 次 —

I. 構成員名簿	1
II. 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展開医療科学講座 (第一内科) 江口勝美	3
III. 総合研究報告書	
i) 関節リウマチの初期診断や臨床経過における抗 CCP 抗体の測定意義 新潟大学医学部保健学科 中野正明	37
ii) 関節リウマチ (RA) の進展に関わる遺伝的要因の検討 長崎医療センター 病因解析研究部 右田清志	43
iii) 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 三森経世	47
iv) 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 住田孝之	53
v) 関節リウマチにおける両手指関節 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 上谷雅孝	59
vi) 関節リウマチの早期診断と早期からの関節破壊進展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展開医療科学講座 (第一内科) 江口勝美	65
vii) 日本人集団における関節リウマチ発症および臨床経過関連遺伝子の検討 筑波大学大学院人間総合科学研究科社会環境医学専攻 教授 土屋尚之	81
viii) 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 岡本 尚	92
ix) 関節リウマチの疾患遺伝子と新規治療薬に関する研究 神戸大学医学部保健学科 塩沢俊一	93
IV. 研究成果の刊行に関する一覧表	107
V. 研究成果の刊行物・別冊 (主なもの)	135

I. 構成員名簿

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（江口班）
 構成員名簿

	氏名	職名	所属	所属施設の所在地
主任研究者	江口勝美	教授	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）	〒852-8501 長崎市坂本 1-7-1
分担研究者	中野正明	教授	新潟大学医学部保健学科	〒951-8518 新潟市旭町通二番町 746 番地
	右田清志	研究部長	長崎医療センター病因解析研究部	〒856-8562 長崎県大村市久原 2 丁目 1001-1
	三森経世	教授	京都大学大学院医学研究科臨床免疫学	〒606-8507 京都市左京区聖護院川原町 54
	住田孝之	教授	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	〒305-8575 つくば市天王台 1-1-1
	上谷雅孝	教授	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	〒852-8501 長崎市坂本 1-7-1
	土屋尚之	教授	筑波大学大学院人間総合科学研究科 社会環境医学専攻	305-8575 つくば市天王台 1-1-1
	岡本 尚	教授	名古屋市立大学大学院医学研究科 細胞分子生物学	〒467-8601 名古屋市瑞穂区瑞穂町川澄 1
	塩沢俊一	教授	神戸大学医学部保健学科	〒654-0142 神戸市須磨区友が丘 7-10-2

II. 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展開医療科学講座（第一内科） 教授

研究要旨

RA の臨床所見、自己抗体、画像所見、免疫機構、組織学的所見、疾患感受性遺伝子などを解析し、「RA の早期診断基準」を作成した。本基準は①抗 CCP 抗体もしくは IgM-RF、②MRI 画像における対称性手・指滑膜炎、③MRI 画像における骨髄浮腫もしくは骨浸蝕像で、この 3 項目中 2 項目が陽性であると、後に RA に移行した。本基準の感度は 83%、特異度は 85%、陽性予測値は 93%、陰性予測値は 67%、診断確度 83%であり、「RA の早期診断基準」として優れていた。

次に、「RA の早期診断基準」の妥当性を検証を試みた。関節炎症状が出現し（平均 4～5 ヶ月）、初診時診断未確定関節炎（UA）の患者を 1 年間以上経過を観察した。後に RA の ACR 1987 年改訂分類基準を満たした RA 移行群と UA のまま継続あるいは非 RA の診断がついた群の 2 群に分けた。これら 2 群間の初診時検査項目を比較し、血清マーカーでは抗 CCP 抗体、IgM-RF、MMP-3 が、MRI 画像所見では骨髄浮腫、対称性手・指滑膜炎、骨浸蝕像が鑑別するのに有用な項目として抽出された。初診時抗 CCP 抗体、IgM-RF、骨髄浮腫は単独陽性でも 1 年後にはそれぞれ 90.5%、72.3%、87.5%が UA から RA に移行した。①抗 CCP 抗体もしくは IgM-RF、②MRI 画像における骨髄浮腫、の 2 項目を満たす初診時 UA は全例 1 年後には RA に移行した。以上の結果より、「RA の早期診断基準」の妥当性を検証することができた。

次に、[RA の重症化（関節破壊の出現・進行）の予測] と [早期治療開始基準] の作成を試みた。MRI 画像で検出される骨変化（骨髄浮腫、骨浸蝕像）は、単純骨 X 線上の骨びらんに行先して見られた。初診時 MRI 画像で骨変化があった手関節は単純骨 X 線上に検出される関節破壊の出現・進行（ Δ Sharp Genant スコア）が高率に見られた。この結果から、関節炎症状が出現した早期から MRI 画像で滑膜炎、骨髄浮腫、骨浸蝕像が描出され、これらが単純骨 X 線で検出される関節破壊に進展していくものと考えられた。また、骨髄浮腫は滑膜炎、特に E-rate が高い活動性滑膜炎を伴っていた。

RA に移行した症例で、初診時の MRI 画像における骨変化は関節炎症状が出現して 4～5 ヶ月目で 45～50%に検出され、これは炎症所見（CRP、MMP-3）、自己抗体（IgM-RF、抗 CCP 抗体）、MRI 画像所見（滑膜炎の数、E-rate）と強い相関がみられた。また、初診時の MRI 画像における骨変化は HLA-DRB1*0405 保有者に多く検出された。初診時 UA 症例で、①抗 CCP 抗体もしくは IgM-RF、②MRI 画像における骨髄浮腫、の 2 項目を満たす症例は関節破壊の出現・進行（ Δ Sharp Genant スコア）が高率に認められた。この結果から、上記 2 項目は [関節破壊進行の強力な予測因子] であるとともに、「RA の早期治療開始基準」として提唱した。

RA にアミロイドーシスを合併すると予後が著しく悪い。HLA-DRB1*SE、特に *04SE を 2 つ保有する症例はアミロイドーシスを合併してくる確率が高かった。RA 発症と関連する LILRB1 多型は LILRB1 の発現低下を来すことを見出した。さらに、FCGR3A、LILRA2、LILRB4、IL10 プロモーター多型と RA の重症度との関連を見出した。また、抗 CCP 抗体陽性 RA 群は HLA-DRB1*SE と、抗 CCP 抗体陰性 RA 群は HLA-DRB1*0901 との関連が明らかになった。DR3 遺伝子変異が RA 患者に高頻度に検出され、疾患発症への関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し、関節炎の発症・進展に関与していることから、DR3 の生理的リガンド TLIA を投与して減弱している DR3 からのシグナルを増強することにより、実験的関節炎

を抑制することができた。この結果は、今後の創薬に結び付くことが期待される。関節炎症状出現早期は炎症所見の悪化が強く、この時期に積極的に治療すると寛解・治癒を導入することができるという提唱されている (therapeutic window of opportunity)。岡本らは抗リウマチ薬 SASP が、塩沢らは新規治療薬 c-Fos/AP-1 阻害薬がマウス II 型コラーゲン誘発関節炎の炎症初期を著明に抑制することを見出した。特に、c-Fos/AP-1 阻害薬は臨床的にも副作用が少なく、生物学的製剤に替わる次世代の薬剤で、RA の寛解・治癒導入薬として期待される。

(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
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
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
土屋尚之：筑波大学大学院人間総合科学研究科社会環境医学専攻 教授
岡本 尚：名古屋市立大学大学院医学研究科細胞分子生物学 教授
塩沢俊一：神戸大学医学部保健学科 教授

A. 研究目的

関節リウマチ (RA) 治療は TNF 阻害薬が導入され、大変革の時を迎えている。本薬は関節炎や生活の質 (QOL) を改善するだけでなく、関節破壊を阻止もしくは修復することができる。最近の臨床研究では、早期 RA 患者を積極的に治療することにより、寛解導入率を上げることができると報告されている。さらに、関節炎症状が出現して間もない時期に積極的に治療を施すことにより、臨床経過を変え、完全寛解を導入できると提唱されている (therapeutic window of opportunity hypothesis)。

この観点から、関節炎症状が出現して間もない診断未確定関節炎 (undifferentiated arthritis; UA) 時期に、すなわち RA の ACR 1987 年改訂分類基準を満たす以前に、RA に移行するのか、あるいは重症化 (関節破壊の出現・進行) するのか予測することが希求されている。現時点では、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 RA の早期診断には不相当であることは衆目の一致するところである。RA を早期に診断することには種々の試みがなされてきたが、世界的に認知された基準は未だ皆無である。

今回、RA の臨床所見、自己抗体、画像所見、免疫機構、組織学的所見、疾患感受性遺伝子などを解析し、[RA の早期診断基準] を作成した。更に、[関節破壊の出現・進行を予

測する因子] を解明し、[RA の早期治療開始基準] を提唱した。また、関節炎発症早期に積極的に治療を施すことにより、寛解・治癒を目指すことができるよう、従前の生物学的製剤に替わる次世代の新規薬物の開発も試みた。

以下に、今回の主任及び分担研究者とテーマをそれぞれ記載した。

- I) 関節リウマチの初期診断や臨床経過における抗 CCP 抗体の測定意義 (中野)
- II) 関節リウマチ (RA) の進展に関わる遺伝的要因の検討 (右田)
- III) 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)
- IV) コンパクト MRI を用いた関節リウマチの早期診断法の確立に関する研究 (住田)
- V) 関節リウマチにおける両手指関節 MRI の有用性に関する研究 (上谷)
- VI) 関節リウマチの早期診断と早期からの関節破壊進展の予測に関する研究 (江口)
- VII) 日本人集団における関節リウマチ発症及び臨床経過関連遺伝子の検討 (土屋)
- VIII) CIITA トランスジェニックマウスによる実験的関節リウマチ発症モデル (岡本)
- IX) 関節リウマチの疾患遺伝子と新規治療薬に関する研究 (塩沢)

B. 研究方法

- 1) 自己抗体、画像検査、遺伝子解析などの臨床検査からみた RA の早期診断{診断未確定関節炎 (undifferentiated arthritis; UA) から RA に移行するかどうかの予測基準}
 - (1) 自己抗体や炎症所見からみた早期診断—自己抗体として抗環状シトルリン化ペプチド抗体 (抗 CCP 抗体)、抗カルパスタチン抗体 (抗 CS 抗体)、リウマトイド因子 (IgM-RF)、炎症反応として CRP、赤沈、MMP-3 について検討した。
 - (2) 画像所見からみた早期診断—単純骨 X 線と MRI 画像検査により経過観察した。両手全体同時に MRI を撮像し、30 部位の関節について滑膜炎、骨髄浮腫、骨浸蝕の有無を判

定した。Dynamic Study の結果から E-rate を求め、滑膜炎の活動性を評価した。単純骨 X 線での関節破壊の進行は Δ Sharp Genant スコアで評価した。

(3) コンパクト MRI 装置の開発とその有用性—コンパクト MRI 装置 (0.2T) を開発し、リウマチ専門外来に設置した。RA の早期診断における本装置の有用性について検討した。

(4) 診断未確定関節炎症例の前向き臨床研究—関節炎を発症して数ヶ月の症例で、診断が確定できない症例を診断未確定関節炎 (UA) とし、長期間に亘って臨床経過を追跡した。後に、ACR 1987 年 RA 改訂分類基準を満たした RA 症例群と診断できなかった症例群 (UA あるいは RA 以外の疾患) の初診時の検査所見を対比し、RA に移行するのを予測できる検査項目を抽出した。

2) 関節破壊進行の予測と早期治療開始基準の作成

(1) 前向き臨床研究で、UA から RA に移行した症例について、関節破壊へ進展する予測因子を解析した。関節破壊の進展は単純骨 X 線による Δ Sharp Genant スコアにて判定した。

3) RA の臓器障害の予測

(1) 臓器障害として、二次性アミロイドーシスの合併について検討した。RA に二次性アミロイドーシスを合併しやすい疾患感受性遺伝子について検索した。遺伝子として、HLA-DRB1、IL-1 β -31 (プロモーター領域)、IL-18-607、-137 (プロモーター領域)、IL-10 (-1082/-819/-529) (プロモーター領域)、TGF- β codon 10 (シグナルペプチド)、MEFV 遺伝子の M694I 変異について解析した。

4) 日本人集団における RA 発症及び重症化 (臨床経過) の関連遺伝子の検討

(1) HLA 遺伝子 (HLA-DRB1* shared epitope)、非 HLA 遺伝子 (LILRB1、LILRB4、LILRA2、FCGR2B、FCGR3A、TNFRSF1B (TNFR2)、CD72、TNFSF13B (BlyS)、CTLA4 多型)、IL-10 遺伝子プロモーター多型など解析した。

(2) 臨床所見 (単純骨 X 線病期分類、手術回数、抗 CCP 抗体) との関連を検討した。

5) RA の疾患遺伝子として、①DR3 (death receptor 3) 遺伝子、②アンギオポエチン 1 遺伝子、③Dbl プロトオンコジーン遺伝子変異を見出した。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。

6) 新規 RA 動物モデルの開発と抗リウマチ薬の効果—DBA1 マウス (H-2^d バックグラウンド) に MHC クラス II 群の転写活性化因子である CIITA 遺伝子を導入し、トランスジェニックマウスを作製した (DICC マウス)。このマウスでサラゾスルファピリジン (SASP) の治療効果をみた。

7) 新規治療薬 c-Fos/AP-1 阻害薬の開発

c-Fos/AP-1 阻害薬は c-Fos/c-Jun 複合体が DNA・AP-1 結合サイトに結合する 3 次元立体構造を分子 MD シミュレーションによって描き、これに合致する低分子阻害薬を合成した。

(倫理面への配慮)

研究課題に基づく全ての動物実験においては、実験動物に関する取り扱いについて使用する動物の苦痛の軽減や安楽死の方法などを中心として、当該実験動物施設において定められている倫理面に配慮した実験動物運営規定に基づき、各施設実験動物委員会による厳正な審査が行われた上で実験がなされた。

患者や健康人の末梢血、血清、組織 (滑膜組織) を使用する必要性が生じた場合には、当該施設ごとに倫理委員会にて審査を受け、承認を受けた後に提供者と研究者との間にインフォームドコンセントに基づく承諾書に署名、捺印した上で使用する。

C. 研究結果

1) 自己抗体、画像検査、遺伝子解析などの臨床検査からみた RA の早期診断

(1) 自己抗体や炎症所見からみた早期診断

①膠原病・リウマチ性疾患が疑われた初診患者群から RA が発症した患者は、初診時検査で抗 CCP 抗体と MMP-3 のいずれかに異常を認める症例であった。両者を組み合わせて相加的に評価することで、RA における感度が上昇し (92%)、特異度も高く維持された (96%) (中野)。

②原発性胆汁性肝硬変症や自己免疫性肝炎患者でも抗 CCP 抗体が検出されたが、ほとんどが RA を合併しており、抗 CCP 抗体は

RA に特異的であった (右田)。

③初診時 UA で抗 CCP 抗体陽性症例は、後に 77%が RA と診断された。一方、同抗体陰性症例の中から後に RA と診断されたのは 18%に過ぎなかった (三森)。

④初診時 UA で抗 CCP 抗体陽性症例は 1 年後に 90.5%が、一方、IgM-RF は 1 年後に 72.3%が RA に移行した (江口)。

⑤TNF 阻害薬前後で抗 CCP 抗体上昇例は、DAS 28 評価で good response が少なく、no response が存在したのに対し、抗 CCP 抗体低下例ないし陰性例では good response が多く、no response は認めなかった。

(2) 画像所見からみた早期診断

①両手指同時 MRI 撮像法と評価法を確立した (上谷)。

②RA における MRI 撮像にみられる骨変化 (骨髄浮腫、骨浸蝕像) は滑膜炎の活動性 (E-rate) と強い相関がみられ、臨床的な活動性マーカー (CRP、MMP-3、TNF- α 、IL-6) と強い相関が認められた (上谷、江口)。

③初診時 UA で MRI 画像において骨髄浮腫を認める患者は、1 年後に 93%が RA に移行した (江口)。

(3) コンパクト MRI 装置の開発とその有用性 (住田)。

①コンパクト MRI 装置 (磁束密度 0.2T、磁石重量 500kg) を開発し、筑波大学附属病院外来の一角に設置した。

②STIR 画像では骨髄浮腫、滑膜炎、腱滑膜炎など単純骨 X 線写真では描出できない軟部組織の炎症を描出することができた。

③T1 強調画像の断層像では、単純骨 X 線では判定できない小さな骨浸蝕像を描出することができた。

④早期 RA 症例では、全例にコンパクト MRI 所見が陽性であった。

(4) 診断未確定関節炎症例の前向き臨床研究 (江口)。

①関節炎を発症して平均 5 ヶ月の症例を前向きに臨床経過を追跡し、1 年後に RA に移行した群と非 RA と診断がついた群の初診時検査を比較し、両群を鑑別するのに有意な検査項目をロジスティック回帰分析を行い、抽出した。①抗 CCP 抗体あるいは IgM-RF 陽性、②MRI 画像による対称性手・指滑膜炎、③MRI 画像による骨髄浮腫あるいは骨浸蝕像、の 3 項目からなる診断基準を作成した。

3 項目中 2 項目以上が陽性であれば、将来 RA に移行すると診断をした場合、感度 83%、特異度 85%、陽性予測値 93%、陰性予測値 67%、診断確度 83%と RA の早期診断基準として優れていた。

②早期診断基準の妥当性の検証 (江口)。

初診時から 2 週間で確定診断できなかった症例を UA として臨床経過を追跡した。1 年後、RA に移行した症例 (66 例) と UA もしくは RA 以外の診断がついた症例 (52 例) の 2 群に分けることができた。これらの 2 群間の初診時検査所見の比較では、血清マーカーでは抗 CCP 抗体、IgM-RF、MMP-3 が、MRI 画像所見では骨髄浮腫、対称性手・指滑膜炎、骨浸蝕像が、UA から RA に移行するのを予測するのに有用と考えられた。特に、①抗 CCP 抗体あるいは IgM-RF、②MRI 画像の骨髄浮腫、①と②の両項目が陽性であれば、1 年後には全例 RA に移行した。以上の結果から、RA の早期診断基準の妥当性を検証することができた。

2) 関節破壊進行の予測と早期治療開始基準の作成

(1) 初診時抗 CCP 抗体陽性 RA 患者群は陰性群に比較して、治療開始時の疾患活動性が有意に高く、より強力な治療が実施され、単純骨 X 線上の関節破壊進行が有意に早かった (三森)。

(2) 初診時 MRI 画像所見で骨変化 (骨髄浮腫、骨浸蝕像) がみられた群は、みられなかった群に比較して、関節破壊進行 (Δ Sharp Genant score) の頻度が有意に高かった (手関節で 60.7% vs 17.9%) (上谷)。

(3) 単純骨 X 線での関節破壊の進行 (Δ Sharp Genant スコア) は初診時 MRI 画像所見 (滑膜炎数、E-rate、骨髄浮腫数、骨浸蝕像)、血清所見 (IgM-RF、抗 CCP 抗体、MMP-3) と相関した。また、関節破壊に進行する症例は、HLA-DRB1*0405 アリル陽性頻度が高かった (上谷、江口)。

(4) UA から RA に移行した患者の初診時 MRI 画像所見で検出される骨髄浮腫陽性群は陰性群に比較して、抗 CCP 抗体 (陽性率、値)、MMP-3 (陽性率、値)、MRI 画像所見の骨浸蝕像 (陽性率) が有意に高かった (上谷、江口)。

(5) UA から RA に移行した患者の初診時抗 CCP 抗体陽性群は、陰性群に比較して、

IgM-RF (陽性率、値)、MRI 画像の骨髄浮腫 (陽性率、数) が有意に高かった。PADI4 高発現遺伝子多型ディプロタイプは初診時抗 CCP 抗体陽性で RA に移行した群にのみ検出された。

(6) UA から RA に移行した患者群で、①抗 CCP 抗体あるいは IgM-RF、②MRI 画像で骨髄浮腫、の両項目とも陽性患者は、関節破壊の進行が顕著であった。この結果から、最も優れた [関節破壊進行の予測因子] として、両項目が挙げられ、これを [RA の早期治療開始基準] として提唱した。

3) RA の臓器障害の予測 (右田)

(1) 二次性アミロイドーシス合併 RA 症例は、HLA-DRB1*shared epitope (SE) の保有率が増加していた (健常人 26.2%、RA 患者 44.5%、アミロイドーシス合併 RA 患者 57.6%)。また、*04SE (*0401、*0404、*0405、*0410) を 2 つ保有する比率は、健常人 1.6%、RA 患者 9.9%、アミロイドーシス合併 RA 患者 36.4% で、アミロイドーシス合併 RA 患者で有意に高かった。

(2) IL-18 遺伝子プロモーター領域-137 の C キャリア (C/C、C/G) がアミロイドーシス合併 RA 患者で有意に高かった (RA 患者 16.5%、アミロイドーシス合併 RA 患者 33.3%)。

(3) RA、アミロイドーシス合併 RA 患者で、家族性地中海熱の責任遺伝子である MEFV 遺伝子の M694I 変異は検出できなかった。

4) 日本人集団における RA 発症及び重症化 (臨床経過) の関連遺伝子の検討

(1) RA の滑膜組織の包括的遺伝子発現解析から、RA の血管内皮細胞における発現を見出した Id (inhibitor of differentiation/DNA binding) 1、Id 3 の gene splicing により、ヒト臍帯静脈由来血管内皮細胞における TNF α 誘導性 E セレクチン発現が抑制されることを見出した (土屋)。

(2) 免疫系遺伝子多型と RA の臨床病型や臨床経過との関連を検出した。HLA-DRB1*SE、FCGR3A、LILRA1、LILRB4、IL-10 プロモーターと Steinbrocker 病型分類や手術歴と有意の関連あるいは関連傾向が検出された (土屋)。

(3) 抗 CCP 抗体陽性 RA 群においては、HLA-DRB1*SE 陽性率が、抗 CCP 抗体陰性群や健常対照群に比較して有意に増加して

いた。抗 CCP 抗体陰性 RA 群においては、HLA-DRB1*0901 陽性率が抗 CCP 抗体陽性群と比較して有意に増加していた (土屋)。

(4) PADI4 高発現遺伝子多型ディプロタイプは初診時抗 CCP 抗体陽性 UA で後に RA に進展する群にのみ検出された (江口)。

(5) MMP 発現調節部位遺伝子多型の検索により、MMP-1 及び MMP-9 遺伝子発現調節部位多型の偏りと MRI 画像の骨髄浮腫に相関が認められた (江口)。

(6) RA の疾患遺伝子として、DR3 (death receptor 3) 遺伝子変異を見出した。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、また実際、ヒト変異 DR3 保有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かにおいても関節炎が有意に促進された。第 8 染色体上の疾患遺伝子 ANG-1 (angiopoietin 1) は 269Gly を伴う 3 塩基 GGT 挿入変異体で、変異は血管新生を促進し、滑膜増殖と関節破壊を促進する一方、膠原病性肺高血圧症の原因遺伝子である可能性が示唆された。X 染色体上の疾患遺伝子は Dbl 遺伝子 3' 端近くの 223bp、第 23、24 エキソンのスキッピング変異で、変異が PH (prextrin homology) ドメインの末尾にあたることから、Dbl 支配下の低分子量 G 蛋白 cdc42 に対する GEF 機能及び好中球 NADPH オキシダーゼ産生が低下していた。また、変異型保有例及び実験的変異導入細胞の好中球と滑膜細胞でアクチン重合が阻害されていた (塩沢)。

5) 新規 RA 動物モデルの開発と抗リウマチ薬の効果 (岡本)

(1) DICC マウスでは MHC クラス II の発現によりコラーゲン誘発関節炎 (CIA) 発症に対する感受性が上昇し、従来のマウスと比較して関節病変もよりヒト RA に酷似していた。

(2) DICC マウスの CIA 発症率は SASP 投与で著しく低下し、関節炎スコアでみた重症度も著しく低下した。

6) 新規治療薬 c-Fos/AP-1 阻害薬の開発 (塩沢)

(1) 新規に開発した c-Fos/AP-1 阻害薬はマウスの CIA を発症前及び発症後のいずれの時

点の投与においても完全に抑制した。

(2) IL-1 β などの炎症性サイトカイン及び MMP-3 などは血中では蛋白と mRNA レベルで、関節局所では mRNA レベルで抑制された。

(3) 上記の抑制効果はルシフェラーゼアッセイ下に AP-1 特異的に抑制した。使用用量を超えても副作用を認めなかった。

D. 考察

1) 自己抗体、画像検査、遺伝子解析などの臨床検査からみた RA の早期診断

(1) 初診時診断未確定関節炎であっても抗 CCP 抗体が陽性であれば、RA に移行する可能性が高く、その診断予測率は RF よりも優れていた。

(2) MRI 画像で対称性滑膜炎、骨髄浮腫、骨浸蝕像を検出する症例は、後に RA に移行する確率が高い。

(3) 私たちは①抗 CCP 抗体あるいは IgM-RF、②MRI 画像による対称性手・指滑膜炎、③MRI 画像による骨髄浮腫あるいは骨浸蝕像、この3項目中2項目以上陽性であれば、将来 RA に移行するという [RA の早期診断基準] を作成した。この診断基準は感度 83%、特異度 85%、陽性予測値 93%、陰性予測値 67%、診断確度 83%と優れていた。

(4) 上記診断基準の妥当性について検討した。UA から 1 年後に RA に移行した症例群と UA のまま継続あるいは非 RA と診断された症例群の 2 群に分け、初診時の検査項目を対比し、鑑別に有用な検査項目を抽出した。上記診断基準と同じ項目が挙がり、特に①抗 CCP 抗体あるいは IgM-RF、②MRI 画像における骨髄浮腫、の 2 項目が共に陽性であれば 1 年後には全例が RA に移行した。この結果から、提唱した診断基準の妥当性を検証することができた。

(5) コンパクト MRI 装置とその有用性。早期 RA のコンパクト MRI 画像は、臨床症状・所見や単純骨 X 線画像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 の診断に有用である。

2) 関節破壊進行の予測と早期治療開始基準の作成

(1) MRI 画像上の骨変化 (骨髄浮腫、骨浸蝕像) は単純骨 X 線所見の骨びらんには先行して見られ、最も確実な [関節破壊進行の予測因子] である。

(2) 関節破壊進行の予測因子には炎症所見 (MMP-3、CRP)、自己抗体 (抗 CCP 抗体、IgM-RF)、疾患感受性遺伝子 (HLA-DRB1*0405) が挙げられた。

(3) ①抗 CCP 抗体あるいは IgM-RF、②MRI 画像における骨髄浮腫、2 項目とも陽性 UA 症例は、1 年後に RA に移行すると共に、関節破壊が進行した。この結果、2 項目は [関節破壊進行予測因子] であると同時に [RA の早期治療開始基準] として提唱できた。

3) RA の臓器障害の予測

(1) HLA-DRB1*SE は、RA の関節破壊進行と密接な関連があると同時に、RA におけるアミロイドーシス合併の危険因子でもある。また、IL-18 遺伝子プロモーターの遺伝子多型 (-137) を調べた結果、C アリルを保有する率が有意に高かった。

4) 日本人集団における RA 発症及び重症化 (臨床経過) の関連遺伝子の検討

(1) RA の血管内皮細胞における発現を見出した Id1、Id3 の gene splicing により、TNF α 誘導性 E セレクチン発現が抑制される。

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

(3) HLA-DRB1*SE との関連は、抗 CCP 抗体陽性群においてのみ認められた。抗 CCP 抗体陰性 RA 群では HLA-DRB1*0901 が増加していた。

(4) DR3 遺伝子変異が RA 患者に高頻度に検出され、疾患発症への寄与が明確に示された。DR3 遺伝子変異の結果、アポトーシスが阻害されて、T 細胞と滑膜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 TLIA を投与して減弱している 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。

5) 新規 RA 動物モデルの開発と抗リウマチ薬の効果

DICC マウスは CIA 発症に対する感受性が亢進し、関節病変がヒト RA に酷似していた。抗リウマチ薬 SASP は関節炎の発症率と関節炎スコアを著しく低下させた。

6) 新規治療薬 c-Fos/AP-1 阻害薬の開発

本阻害薬は、関節炎初期に作動する IL-1 β と MMP-3 を特異的に阻害する初めての薬剤であり、今後、RA 治療薬としての臨床効果

が期待される。

E. 結論

関節炎症状が出現した患者を登録し、1年間以上経過を追跡した。観察中 RA の ACR 1987 年改訂分類基準を満たした RA 患者群と、非 RA 患者群で、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、②MRI 画像における対称性手・指滑膜炎、③MRI 画像における骨髄浮腫あるいは骨浸蝕像、が RA を非 RA から鑑別する検査項目として抽出された。この3項目中2項目以上を陽性とする「RA の早期診断基準」を提唱した。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%であり、「RA の早期診断基準」として優れていた。

この「RA の早期診断基準」の妥当性を検証した。関節炎症状が出現し、平均 4~5 ヶ月で初診時診断未確定関節炎 (UA) の症例を 1 年間以上経過を観察した。後に RA の ACR 1987 年改訂分類基準を満たした RA 移行群と、UA のまま継続あるいは非 RA の診断がついた群の 2 群に分けた。これら 2 群間の初診時検査項目を比較し、血清マーカーでは抗 CCP 抗体、IgM-RF、MMP-3 が、MRI 画像所見では骨髄浮腫、対称性手・指滑膜炎、骨浸蝕像が鑑別するのに有用な項目として抽出された。初診時抗 CCP 抗体、IgM-RF、骨髄浮腫は単独陽性でも 1 年後にはそれぞれ 90.5%、72.3%、87.5%が UA から RA に移行した。①抗 CCP 抗体もしくは IgM-RF、②MRI 画像における骨髄浮腫、の 2 項目を満たす初診時 UA 例は全例が 1 年後に RA に移行した。

以上の結果より、「RA の早期診断基準」の妥当性を検証することができた。

次に、RA の重症化 (関節破壊の進行) の予測と治療開始基準の作成について記載する。MRI 画像で検出される骨変化 (骨髄浮腫、骨浸蝕像) は単純骨 X 線上の骨びらん数年先行して見られる。初診時 MRI 画像で骨変化があった手関節は、単純骨 X 線上で検出、関節破壊進行 (Δ Sharp Genant スコア) が高率にみられた。この結果から、関節炎症状が出現した早期から MRI 画像で滑膜炎、骨髄浮腫、骨浸蝕像が描出され、これらが単純骨 X 線で検出される関節破壊に進展することが明白になった。また、骨髄浮腫は滑膜炎を

伴っていた。特に、E-rate が高い活動性滑膜炎を伴っていた。

RA に移行した症例で、初診時の MRI 画像における骨変化は関節炎症状が出現して 4~5 ヶ月目で 45~50%に検出され、これは炎症所見 (CRP、MMP-3)、自己抗体 (IgM-RF、抗 CCP 抗体)、MRI 画像所見 (滑膜炎の数、E-rate) と関連が認められた。また、初診時の MRI 画像における骨変化は HLA-DRB1*0405 保有者に多く検出された。初診時 UA 症例で、①抗 CCP 抗体もしくは IgM-RF、②MRI 画像における骨髄浮腫、の 2 項目とも陽性症例は、関節破壊の進行 (Δ Sharp Genant スコア) が他と比較して有意に高い値を示した。この結果から、上記の 2 項目は関節破壊進行の強力な予測因子であるとともに、RA に対して早期に強力な治療を開始する基準となると考えられた。

RA にアミロイドーシスを合併すると予後が著しく悪い。HLA-DRB1*SE、特に *04SE (*0401、*0404、*0405、*0410) を 2 つ保有する症例はアミロイドーシスを合併してくる確率が高いと示唆された。RA 発症と関連する LILRB1 多型は LILRB1 の発現低下をもたらすことが見出された。さらに、FCGR3A、LILRA2、LILRB4、IL-10 プロモーター多型と RA の重症度との関連が見出した。また、抗 CCP 抗体陽性 RA 群は HLA-DRB1*SE と、抗 CCP 抗体陰性 RA 群は HLA-DRB1*0901 との関連が明らかになった。DR3 遺伝子変異が RA 患者に高頻度に検出され、疾患発症への関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し、関節炎の発症・進展に関与していることから、DR3 の生理的リガンド TLIA を投与して減弱している 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することができた。これは、今後の治療に結び付くことが期待される。

関節炎症状出現早期は炎症所見の悪化が強く、この時期に積極的に治療すると、寛解・治癒を導入することができると提唱されている (therapeutic window of opportunity)。岡本らは抗リウマチ薬 SASP が、塩沢らは新規治療薬 c-Fos/AP-1 阻害薬が、マウス II 型コラーゲン誘発関節炎の炎症初期を著明に抑制することを見出した。特に、c-Fos/AP-1 阻害

薬は臨床的に副作用が少なく、生物学的製剤に替わる次世代の薬剤で、RA の寛解・治癒導入薬として期待される。

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) Kawasaki E, Abiru N, Eguchi K. Prevention of type 1 diabetes: from the view point of beta cell damage. *Diabetes Res Clin Pract* 66 (Suppl 1): S27-32, 2004.
- 2) Tanaka F, Migita K, Kawabe Y, Aoyagi T, Ida H, Kawakami A, Eguchi K. Interleukin-18 induces serum amyloid A (SAA) protein production from rheumatoid synovial fibroblasts. *Life Sci* 74 (13): 1671-1679, 2004.
- 3) Yamasaki S, Nakashima T, Kawakami A, Miyashita T, Tanaka F, Ida H, Migita K, Origuchi T, Eguchi K. Cytokines regulate fibroblast-like synovial cell differentiation to adipocyte-like cells. *Rheumatology (Oxford)* 43 (4): 448-452, 2004.
- 4) Miyashita T, Kawakami A, Nakashima T, Yamasaki S, Tamai M, Tanaka F, Kamachi M, Ida H, Migita K, Origuchi T, Nakao K, Eguchi K. Osteoprotegerin (OPG) acts as an endogenous decoy receptor in tumour necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL)-mediated apoptosis of fibroblast-like synovial cells. *Clin Exp Immunol* 137 (2): 430-436, 2004.
- 5) Migita K, Miyashita T, Ishibashi H, Maeda Y, Nakamura M, Yatsuhashi H, Ida H, Kawakami A, Aoyagi T, Kawabe Y, Eguchi K. Suppressive effect of leflunomide metabolite (A77 1726) on metalloproteinase production in IL-1beta stimulated rheumatoid synovial fibroblasts. *Clin Exp Immunol* 137 (3): 612-616, 2004.
- 6) Ida H, Kawasaki E, Miyashita T, Tanaka F, Kamachi M, Izumi Y, Huang M, Tamai M, Origuchi T, Kawakami A, Migita K, Motomura M, Yoshimura T, Eguchi K. A novel mutation (T61I) in the gene encoding tumour necrosis factor receptor superfamily 1A (TNFRSF1A) in a Japanese patient with tumour necrosis factor receptor-associated periodic syndrome (TRAPS) associated with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)* 43 (10): 1292-1299, 2004.
- 7) Hida A, Kawakami A, Miyashita T, Yamasaki S, Nakashima K, Tanaka F, Izumi Y, Tamai M, Huang M, Ida H, Nakamura H, Origuchi T, Ueki Y, Eguchi K. Nitric oxide acts on the mitochondria and protects human endothelial cells from apoptosis. *J Lab Clin Med* 144 (3): 148-155, 2004.
- 8) Migita K, Abiru S, Nakamura M, Komori A, Yoshida Y, Yokoyama T, Daikoku M, Ueki T, Takii Y, Yano K, Yastuhashi H, Eguchi K, Ishibashi H. Lipopolysaccharide signaling induces serum amyloid A (SAA) synthesis in human hepatocytes in vitro. *FEBS Lett* 569 (1-3): 235-239, 2004.
- 9) Kawakami A, Urayama S, Yamasaki S, Hida A, Miyashita T, Kamachi M, Nakashima K, Tanaka F, Ida H, Kawabe Y, Aoyagi T, Furuichi I, Migita K, Origuchi T, Eguchi K. Anti-apoptogenic function of TGFbeta1 for human synovial cells: TGFbeta1 protects cultured synovial cells from mitochondrial perturbation induced by several apoptogenic stimuli. *Ann Rheum Dis* 63 (1): 95-97, 2004.
- 10) Yamasaki S, Origuchi T, Nakata K, Toriyama K, Taguchi T, Ida H, Kawakami A, Eguchi K. Autoimmune hepatitis in a patient with systemic lupus erythematosus: a case report. *Mod Rheumatol* 14 (2): 169-173, 2004.
- 11) Izumi Y, Morita S, Ueda Y, Origuchi T, Eguchi K. Transient appearance of lactate dehydrogenase (LDH)-linked immunoglobulin and thyroid dysfunction at the postpartum period. *Intern Med* 43 (7): 575-577, 2004.
- 12) Ishida Y, Migita K, Izumi Y, Nakao K, Ida H, Kawakami A, Abiru S, Ishibashi H, Eguchi K, Ishii N. The role of IL-18 in the modulation of matrix metalloproteinases and migration of human natural killer (NK) cells. *FEBS Lett* 569 (1-3): 156-160, 2004.
- 13) 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.
- 14) 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.
- 15) 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.
- 16) Miyasaka N, Takeuchi T, Eguchi K. Official Japanese guidelines for the use of infliximab for rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol* 15 (1):4-8, 2005.
- 17) Fukushima N, Nishiura Y, Nakamura T, Yamada Y, Kohno S, Eguchi K. Involvement of p38 MAPK signaling pathway in IFN- γ and HTLV-I expression in patients with HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *J Neuroimmunol* 159: 196-202, 2005.
- 18) 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. 42: 505-510, 2005.
- 19) 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.
- 20) 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.
- 21) 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: 100-102, 2005.
- 22) Ida H, Eguchi K. Hereditary periodic fever syndromes in Japan. *Intern Med* 44 (3): 174-178, 2005.
- 23) Huang M, 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.
- 24) 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.
- 25) 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.
- 26) Kawasaki E, Eguchi K. Molecular genetics and epidemiology of Japanese type 1 diabetes. *Current Pharmacogenomics* 3: 191-199, 2005.
- 27) 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): 489-495, 2005.
- 28) 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.
- 29) 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.
- 30) 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.
- 31) 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.
- 32) Kawasaki E, Matsuura N, Eguchi K. Type 1 diabetes in Japan. *Diabetologia* 49 (5): 828-836, 2006.
- 33) 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.
- 34) 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.
- 35) Miyasaka N, Takeuchi T, Eguchi K. Guidelines for the proper use of etanercept in Japan. *Mod Rheumatol* 16 (2): 63-67, 2006.
- 36) 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.
- 37) 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.
- 38) 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.
- 39) Kawasaki E, Eguchi K. Genetics of fulminant type 1 diabetes. *Ann N Y Acad Sci*. 1079: 24-30, 2006.
- 40) 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 Sjögren's syndrome: impaired NK cell activity and low NK cell number. *J Lab Clin Med* 147(5):242-9, 2006.
- 41) 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.
- 42) 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.
- 43) 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.
- 44) 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.
- 45) 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, Maruyama I, Higashi N, Sato M, Senoo H, Ochi T, Yokoyama S, Amano T, Kim J, Gay S, Fukamizu A, Nishioka K, Tanaka K, Nakajima T. Cytoplasmic destruction of p53 by the endoplasmic reticulum-resident ubiquitin ligase 'Synoviolin'. *EMBO J* 26 (1): 113-122, 2007.
- 46) 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.
- 47) 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 (4): 482-486, 2005.
- 48) 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* 25 (4): 498- 505, 2006.
- 49) Kuroda T, Ueno M, Sato H, Murakami S, Sakatsume M, Nishi S, Nakano M, Gejyo F. A case of Takayasu arteritis complicated with glomerulonephropathy mimicking membranoproliferative glomerulonephritis: a case report and review of the literature. *Rheumatol Int* 27 (1): 103- 107, 2006.
- 50) Ajiro J, Narita I, Sato F, Saga D, Hasegawa H, Kuroda T, Nakano M, Gejyo F. SAA1 gene polymorphisms and the risk of AA amyloidosis in Japanese patients with rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol* 16 (5): 294- 299, 2006.
- 51) Kuroda T, Tanabe N, Sato H, Ajiro J, Wada Y, Murakami S, Hasegawa H, Sakatsume M, Nakano M, Gejyo F. Outcome of patients with reactive amyloidosis associated with rheumatoid arthritis in dialysis treatment. *Rheumatol Int* 26 (12): 1147- 1153, 2006.
- 52) 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.
- 53) Kawakami A, Urayama S, Yamasaki S, Hida A, Miyashita T, Kamachi M, Nakashima K, Tanaka F, Ida H, Kawabe Y, Aoyagi T, Furuichi I, Migita K, Origuchi T, Eguchi K. Anti-apoptogenic function of TGFbeta1 for human synovial cells: TGFbeta1 protects cultured synovial cells from mitochondrial perturbation induced by several apoptogenic stimuli. *Ann Rheum Dis* 63 (1): 95-97, 2004.
- 54) Tanaka F, Migita K, Kawabe Y, Aoyagi T, Ida H, Kawakami A, Eguchi K. Interleukin-18 induces serum amyloid A (SAA) protein production from rheumatoid synovial fibroblasts. *Life Sci* 74 (13): 1671-1679, 2004.
- 55) Fumimori T, Honda S, Migita K, Hamada M, Yoshimuta T, Honda J, Fukuda T, Suzuki R, Gotoh M, Eguchi K, Aizawa H. Erythromycin suppresses the expression of cyclooxygenase-2 in rheumatoid synovial cells. *J Rheumatol* 31 (3): 436-441, 2004.
- 56) Yamasaki S, Nakashima T, Kawakami A, Miyashita T, Tanaka F, Ida H, Migita K, Origuchi T, Eguchi K. Cytokines regulate fibroblast-like synovial cell differentiation to adipocyte-like cells. *Rheumatology (Oxford)* 43 (4): 448-452, 2004.
- 57) Ishida Y, Migita K, Izumi Y, Nakao K, Ida H, Kawakami A, Abiru S, Ishibashi H, Eguchi K, Ishii N. The role of IL-18 in the modulation of matrix metalloproteinases and migration of human natural killer (NK) cells. *FEBS Lett* 569 (1-3): 156-160, 2004.
- 58) Migita K, Abiru S, Nakamura M, Komori A, Yoshida Y, Yokoyama T, Daikoku M, Ueki T, Takii Y, Yano K, Yastuhashi H, Eguchi K, Ishibashi H. Lipopolysaccharide signaling induces serum amyloid A (SAA) synthesis in human hepatocytes in vitro. *FEBS Lett* 569 (1-3): 235-239, 2004.
- 59) Ida H, Kawasaki E, Miyashita T, Tanaka F, Kamachi M, Izumi Y, Huang M, Tamai M, Origuchi T, Kawakami A, Migita K, Motomura M, Yoshimura T, Eguchi K. A novel mutation (T61I) in the gene encoding tumour necrosis factor receptor superfamily 1A (TNFRSF1A) in a Japanese patient with tumour necrosis factor receptor-associated periodic syndrome (TRAPS) associated with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)* 43 (10): 1292-1299, 2004.
- 60) Miyashita T, Kawakami A, Nakashima T, Yamasaki S, Tamai M, Tanaka F, Kamachi M, Ida H, Migita K, Origuchi T, Nakao K, Eguchi K. Osteoprotegerin (OPG) acts as an endogenous decoy receptor in tumour necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL)-mediated apoptosis of fibroblast-like synovial cells. *Clin Exp Immunol* 137 (2): 430-436, 2004.
- 61) Migita K, Miyashita T, Ishibashi H, Maeda Y, Nakamura M, Yatsuhashi H, Ida H, Kawakami A, Aoyagi T, Kawabe Y, Eguchi K. Suppressive effect of leflunomide metabolite (A77 1726) on metalloproteinase production in IL-1beta stimulated rheumatoid synovial fibroblasts. *Clin Exp Immunol*

- 137 (3): 612-616, 2004.
- 62) 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 (Oxford)* 44 (4): 443-448, 2005.
- 63) 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): 908-920, 2005.
- 64) 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): 505-510, 2005.
- 65) 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): 194-199, 2005.
- 66) 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): 3119-3125, 2005.
- 67) 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.
- 68) 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.
- 69) Nakamura M, Shimizu-Yoshida Y, Takii Y, Komori A, Yokoyama T, Ueki T, Daikoku M, Yano K, Matsumoto T, Migita K, Yatsushashi H, Ito M, Masaki N, Adachi H, Watanabe Y, Nakamura Y, Saoshiro T, Sodeyama T, Koga M, Shimoda S, Ishibashi H. Antibody titer to gp210-C terminal peptide as a clinical parameter for monitoring primary biliary cirrhosis. *J Hepatol* 42 (3): 386-392, 2005.
- 70) 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* 78 (21): 2510-2515, 2006.
- 71) 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.
- 72) 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): 39-45, 2006.
- 73) 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): 138-145, 2006.
- 74) 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* 78 (21): 2510-2515, 2006.
- 75) Yokoyama T, Komori A, Nakamura M, Takii Y, Kamihira T, Shimoda S, Mori T, Fujiwara S, Koyabu M, Taniguchi K, Fujioka H, Migita K, Yatsushashi H, Ishibashi H. Human intrahepatic biliary epithelial cells function in innate immunity by producing IL-6 and IL-8 via the TLR4-NF-kB and -MAPK signaling pathways. *Liver Int* 26 (4): 467-476, 2006.
- 76) 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.
- 77) 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.
- 78) 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.
- 79) 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* 46 (3): 381-386, 2006.
- 80) 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* 33 (11): 2120-2123, 2006.
- 81) 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* 45 (1): 118-127, 2006.
- 82) 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.
- 83) 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.
- 84) Kawabata D, Mimori T, et al. Ameliorative effects of follistatin-related protein/TSC-36/FSTL1 on joint inflammation in a mouse model of arthritis. *Arthritis Rheum* 50(2): 660-668, 2004.
- 85) Ichikawa Y, Mimori T, et al. 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.
- 86) Yoshifuji H, Mimori T, et al. Amelioration of experimental arthritis by a calpain-inhibitory compound: regulation of cytokaine production by E-64-d in vivo and in vitro. *Int Immunol* 23(5): 609-615, 2005.
- 87) Mimori T. Clinical significance of anti-CCP antibodies in rheumatoid arthritis. *Intern Med* 44 (11): 1122-1126, 2005.
- 88) Mimori T. Autoantibodies in rheumatoid arthritis. Pollard M ed. *Autoantibodies and Autoimmunity*, pp277-290, Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2006.
- 89) Muraki Y, Matsumoto I, Chino Y, Hayashi T, Suzuki E, Goto D, Ito S, Murata H, Tsutsumi A, Sumida T. GPI variants play a key role in the generation of anti-GPI Abs: possible mechanism of autoantibody production. *Biochem Biophys Res Commun* 60: 1316-1324, 2004.
- 90) Matsumoto I, Hua Z, Muraki Y, Hayashi T, Yasukochi T, Kori Y, Goto D, Ito S, Tsutsumi A, Sumida T. A functional variant of Fcγ receptor IIIA is associated with rheumatoid arthritis in anti-glucose-6-phosphate isomerase antibodies positive individuals. *Arthritis Res Ther* 7: 1183-1188, 2005.
- 91) Ohnishi Y, Tsutsumi A, Goto D, Itoh S, Matsumoto I, Taniguchi M, Sumida T. TCRVα14+ NKT cells function as effector T cells in collagen-induced arthritis mice. *Clin Exp Immunol* 141: 47-53, 2005.
- 92) Naito Y, Matsumoto I, Wakamatsu E, Goto D, Tsutsumi A, Sumida T. Muscarinic acetylcholine receptor autoantibodies in patients with Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 64: 510-511, 2005.
- 93) Takahashi R, Tsutsumi A, Ohtani K, Muraki Y, Goto D, Matsumoto I, Wakamiya N, Sumida T. Association of mannose-binding lectin (MBL) gene polymorphism and serum MBL concentration with characteristics and

- progression of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 64: 311-314, 2005.
- 94) 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 Reson* 23: 370-376, 2006.
- 95) Wakamatsu E, Matsumoto I, Naito Y, Goto D, Mamura M, Ito S, Tsutsumi A, Sumida T. Overexpression of phosphorylated STAT-1 α in the labial salivary glands from patients with Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 54: 3476-3484, 2006.
- 96) 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.
- 97) 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.
- 98) 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.
- 99) 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.
- 100) 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.
- 101) 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.
- 102) Chu ZT, Tsuchiya N, Kyogoku C, Ohashi J, Qian YP, Xu SB, Mao CZ, Chu JY, Tokunaga K. Association of Fc γ receptor IIb polymorphism with susceptibility to systemic lupus erythematosus in Chinese: a common susceptibility gene in the Asian populations. *Tissue Antigens* 63: 21-27, 2004.
- 103) Miyashita R, Tsuchiya N, Hikami K, Kuroki K, Fukazawa T, Bijl M, Kallenberg CGM, Hashimoto H, Yabe T, Tokunaga K. Molecular genetic analyses of human NKG2C (KLRC2) gene deletion. *Int Immunol* 16: 163-168, 2004.
- 104) Kyogoku C, Tsuchiya N, Wu H, Tsao BP, Tokunaga K. Association of Fc γ receptor IIA, but not of IIB and IIIA, polymorphisms with systemic lupus erythematosus: A family-based association study in Caucasians. *Arthritis Rheum* 50: 671-673, 2004.
- 105) Hase H, Kanno Y, Kojima M, Hasegawa K, Sakurai D, Kojima H, Tsuchiya N, Tokunaga K, Masawa N, Azuma M, Okumura K, Kobata T. BAFF/BLyS can potentiate B-cell selection with the B-cell co-receptor complex. *Blood* 103: 2257-2265, 2004.
- 106) Sato-Takeda M, Ihn H, Ohashi J, Tsuchiya N, Satake M, Arita H, Tamaki K, Hanaoka K, Tokunaga K, Yabe T. The human histocompatibility leukocyte antigen (HLA) haplotype is associated with the onset of postherpetic neuralgia after herpes zoster. *Pain* 110: 329-336, 2004.
- 107) Furuya T, Hakoda M, Tsuchiya N, Kotake S, Ichikawa N, Nanke Y, Nakajima A, Takeuchi M, Nishinarita M, Kondo H, Kawasaki A, Kobayashi S, Mimori T, Tokunaga K, Kamatani N. Immunogenetic features in 120 Japanese patients with idiopathic inflammatory myopathy. *J Rheumatol* 31: 1768-1774, 2004.
- 108) Mori K, Kizawa H, Ushiyama T, Chano T, Inoue H, Tsuchiya N, Matsusue Y, Okabe H, Ikegawa S. Association of CYP17 with HLA-B27-negative seronegative spondyloarthritis in Japanese males. *Am J Med Genet* 130A: 169-171, 2004.
- 109) Sakurai D, Tsuchiya N, Yamaguchi A, Okaji Y, Tsuno NH, Kobata T, Takahashi K, Tokunaga K. Crucial role of inhibitor of DNA binding / differentiation in the vascular endothelial growth factor-induced activation

- and angiogenic processes of human endothelial cells. *J Immunol* 173: 5801-5809, 2004.
- 110) Hitomi Y, Tsuchiya N, Kawasaki A, Kyogoku C, Ohashi J, Suzuki T, Fukazawa T, Bejrachandra S, Siriboonrit U, Chandanayingyong D, Suthipinittharm P, Tsao BP, Hashimoto H, Honda Z, Tokunaga K. CD72 polymorphisms associated with alternative splicing modify susceptibility to human systemic lupus erythematosus through epistatic interaction with FCGR2B. *Hum Mol Genet* 13: 2907-2917, 2004.
- 111) Akasaka T, Lee SG, Ohashi J, Bannai M, Tsuchiya N, Yoon Y, Tokunaga K, Song K. Comparative study of the haplotype structure and linkage disequilibrium of chromosome 1p36.2 region in the Korean and Japanese populations. *J Hum Genet* 49: 603-609, 2004.
- 112) Tsuchiya N, Kuroki K, Fujimoto M, Murakami Y, Tedder TF, Tokunaga K, Takehara K, Sato S. Association of functional CD19 polymorphism with susceptibility to systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 50: 4002-4007, 2004.
- 113) Ehara Y, Sakurai D, Tsuchiya N, Nakano K, Tanaka Y, Yamaguchi A, Tokunaga K. Follistatin-related protein gene (FRP) is expressed in the synovial tissues of rheumatoid arthritis, but its polymorphisms are not associated with genetic susceptibility. *Clin Exp Rheumatol* 22: 707-712, 2004.
- 114) Okaji Y, Tsuno NH, Kitayama J, Saito S, Takahashi T, Kawai K, Yazawa K, Asakage M, Tsuchiya T, Sakurai D, Tsuchiya N, Tokunaga K, Takahashi K, Nagawa H. A novel method for isolation of endothelial cells and macrophages from murine tumors based on Ac-LDL uptake and CD16 expression. *J Immunological Methods* 295:183-193, 2004.
- 115) Tanaka G, Matsushita I, Ohashi J, Tsuchiya N, Ikushima S, Oritsu M, Hijikata M, Nagata T, Yamamoto K, Tokunaga K, Keicho N. Evaluation of microsatellite markers in association studies: a search for an immune-related susceptibility gene in sarcoidosis. *Immunogenetics* 56: 861-870, 2005.
- 116) 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.
- 117) Tsuchiya N, Kyogoku C: Role of Fcγ receptor IIb polymorphism in the genetic background of systemic lupus erythematosus. Insights from Asia. *Autoimmunity* 38: 347-352, 2005.
- 118) Kono H, Kyogoku C, Suzuki T, Tsuchiya N, Honda H, Yamamoto K, Tokunaga K, Honda Z. FcγRIIB Ile232Thr transmembrane polymorphism associated with human systemic lupus erythematosus decreases affinity to lipid rafts and attenuates inhibitory effects on B cell receptor signaling. *Hum Mol Genet* 14: 2881-2892, 2005.
- 119) Tsuchiya T, Okaji Y, Tsuno NH, Sakurai D, Tsuchiya N, Kawai K, Yazawa K, Asakage M, Yamada J, Yoneyama S, Kitayama J, Osada T, Watanabe T, Tokunaga K, Takahashi K, Nagawa H. Targeting Id1 and Id3 inhibits peritoneal metastasis of gastric cancer. *Cancer Sci* 96: 784-790, 2005.
- 120) Tsuchiya N, Kobayashi S, Hashimoto H, Ozaki S, Tokunaga K. Association of HLA-DRB1*0901-DQB1*0303 haplotype with microscopic polyangiitis in Japanese. *Genes Immun* 7: 81-84, 2006.
- 121) Miyashita R, Tsuchiya N, Yabe T, Kobayashi S, Hashimoto H, Ozaki S, Tokunaga K. Association of killer cell immunoglobulin-like receptor (KIR) genotypes with microscopic polyangiitis. *Arthritis Rheum* 54: 992-997, 2006.
- 122) Okaji Y, Tsuno NH, Kitayama J, Sakurai D, Tsuchiya N, Saito S, Takegami K, Tsuchiya T, Kawai K, Yazawa K, Asakage M, Yoneyama S, Yamada J, Tokunaga K, Takahashi K, Nagawa H. Effects of Id (inhibitor of DNA binding / differentiation) gene down-regulation in human colorectal cancer cells on early steps of haematogenous metastasis. *Eur J Cancer* 42: 668-673, 2006.
- 123) Tsuchiya N, Honda Z, Tokunaga K. Role of B cell inhibitory receptor polymorphisms for systemic lupus erythematosus: a negative times a negative makes a positive. *J Hum Genet* 51: 741-750, 2006.
- 124) Furuya T, Hakoda M, Ichikawa N, Higami K, Nanke Y, Yago T, Kobashigawa T, Tokunaga K, Tsuchiya N, Kamatani N, Kotake S. Differential association of HLA-DRB1 alleles in Japanese patients with