

200729029A

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による
発症及び重症化予防

平成19年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 江口 勝美

平成20(2008)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による発症及び重症化予防 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. 分担研究報告書	
i) 粘膜系制御性ネットワークの解明 東京大学医科学研究所 清野 宏	29
ii) 関節リウマチに関連する自己抗原に対する T 細胞免疫応答の解析に関する研究 東京大学医学部アレルギーリウマチ内科 藤尾圭志	33
iii) コラーゲンタイプIIをターゲットとした関節リウマチの抗原特異的制御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	37
iv) 制御性 T 細胞を用いた関節リウマチの治療・予防法に関する研究 京都大学再生医科学研究所 坂口志文	41
v) 関節リウマチの重症化に関わる遺伝的要因の解析に関する研究 京都大学大学院医学研究科内科学講座臨床免疫学 三森経世	45
vi) 関節リウマチの発症、臨床経過および薬剤応答性に関連する遺伝子の探索 筑波大学大学院人間総合科学研究科 土屋尚之	49
vii) Differential subtraction chain 法を用いた関節リウマチ発症関連遺伝子の同定に関する研究 埼玉医科大学総合医療センターリウマチ・膠原病内科 津坂憲政	53
viii) 関節リウマチ患者性差の検討による重症化因子の解析 東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センター 寺井千尋	55
ix) 関節リウマチの手関節 MRI における造影および非造影 MRI の診断能に関する研究 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
x) 病態形成における TH17 細胞と制御性 T 細胞の役割とその統御方法の開発 早期診断予測基準と早期関節破壊進行基準の妥当性の研究 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	63
xi) 診断未確定関節炎の治療アルゴリズムの作成と臨床試験 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科公衆衛生学分野 青柳 潔	75
IV. 研究成果の刊行に関する一覧表	79
V. 研究成果の刊行物・別冊 (主なもの)	99

I. 構成員名簿

平成 19 年度 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による発症及び重症化予防

構成員名簿

	氏名	職名	所属	所属施設の所在地
主任	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	清野 宏	教授	東京大学医科学研究所炎症免疫学分野	〒108-8639 東京都港区白金台 4-6-1
	藤尾圭志	助教	東京大学医学部アレルギーリウマチ内科	〒113-0033 東京都文京区本郷 7-3-1
	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 茨城県つくば市天王台 1-1-1
	坂口志文	教授	京都大学再生医科学研究所	〒606-8507 京都市左京区聖護院川原町 53
	三森経世	教授	京都大学大学院医学研究科内科学講座 臨床免疫学	〒606-8507 京都市左京区聖護院川原町 54
	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 茨城県つくば市天王台 1-1-1
	津坂憲政	講師	埼玉医科大学総合医療センター リウマチ・膠原病内科	〒350-8550 川越市鴨田辻道町 1981
	寺井千尋	准教授	東京女子医科大学附属 膠原病リウマチ痛風センター	〒162-0054 東京都新宿区河田町 10-22
	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
	青柳 潔	教授	長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 社会医療科学講座公衆衛生学分野	〒852-8523 長崎市坂本 1-12-4

II. 総括研究報告書

関節リウマチの早期診断による発症及び重症化予防

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）

研究要旨

研究目的は、関節炎症状が出現して間もない時期に RA に移行し、関節破壊に進行する症例を抽出し、自己抗原特異的免疫寛容誘導療法を施し、RA の発症及び重症化を阻止することである。

抗原特異的免疫寛容誘導療法は、粘膜免疫を応用した自己抗原アナログペプチドによるワクチン療法と制御性 T 細胞や自己反応性 T 細胞を標的とした RA の治療・予防法からなる。前者については、粘膜免疫において腸管関連リンパ組織中のパイエル板が粘膜系制御性ネットワークに重要な役割を果たしていることを明らかにした。RA 患者の抗 CCP 抗体産生及び関節炎の進行に抗酸菌 HSP70 及びシトルリン化 BiP に対する免疫応答が関与していることが示唆された。RA における自己抗原（コラーゲンタイプ II）を標的とした抗原特異的戦略はアナログペプチドを用いることにより、RA の治療及び発症阻止が可能であることを証明した。今後、CII アナログペプチド発現株を用いたマウスモデルや臨床試験を進める予定である。後者については、SKG マウスの自己免疫性関節炎発症における TH17 細胞の重要性を明らかにした。TH17 細胞あるいは TH17 細胞浸潤を誘導する炎症性微小環境を変えることが関節炎治療の標的となることが示唆された。

RA の発症及び重症化関連遺伝子を探索した。Infliximab の有効性と HLA-DRB1 遺伝子型の関連が示唆された。また、日本人 RA においても IRF5、STAT4 と疾患感受性との関連が支持された。

診断未確定関節炎 (UA) の治療アルゴリズムの作成と臨床検討を開始した。まず、新たな UA 129 症例を用いて、私たちが提唱した早期診断予測基準の妥当性を検証することができた。すなわち、①自己抗体 (抗 CCP 抗体あるいは IgM-RF)、②MRI 画像所見の対称性手・指滑膜炎、③MRI 画像所見の骨変化 (骨髄浮腫あるいは骨侵食) から構成され、3 項目中 2 項目陽性であれば後に RA に移行する RA 早期診断予測基準は陽性予測値 80%、特異度 76%、感度 68%であった。さらにオランダ早期関節炎研究グループ予測スコアとも相関が認められた。先に、抗 CCP 抗体と MRI 骨髄浮腫の両方陽性症例は関節破壊に進行する可能性が高いと予測する早期関節破壊進行予測基準を提唱した。非造影 MRI による骨変化 (骨髄浮腫と骨侵食) は造影 MRI の結果に匹敵することを明らかにした。MRI の費用や標準化を考慮し、無造影 MRI による骨変化を可とした。抗 CCP 抗体陽性及び MRI 骨変化陽性の UA を対象に動的割り付け MTX、SASP の前向き臨床試験を企画した。この臨床試験のプライマリーエンドポイントは RA への進行阻止率とした。

分担研究者

清野 宏：東京大学医科学研究所炎症免疫学分野 教授
藤尾圭志：東京大学医学部アレルギーリウマチ内科 助教
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
坂口志文：京都大学再生医科学研究所 教授
三森経世：京都大学大学院医学研究科内科学講座
臨床免疫学 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
津坂憲政：埼玉医科大学総合医療センター
リウマチ・膠原病内科 講師
寺井千尋：東京女子医科大学附属
膠原病リウマチ痛風センター 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
青柳 深：長崎大学大学院医歯薬学総合研究科
社会医療科学講座公衆衛生学分野 教授

A. 研究目的

関節リウマチ (RA) 治療は、生物学的製剤が導入され、大変革の時を迎えている。早期 RA に TNF 阻害薬を投与すると、約 40% に寛解を導入できる。この理由から、早期診断及び早期治療の重要性が脚光を浴びている。

生物学的製剤や抗リウマチ薬は非特異的免疫修飾/抑制療法であり、完全寛解や治療を導入することは難しく、致死的な感染症や腫瘍発生などの有害事象を来すなど安全性に問題がある。さらに薬価が高額であることから、医療費は益々高騰し、保険財政の破綻を来すことは必至である。

私たちの班の研究目的は、関節炎症状が出現して間もない時期に RA に移行し、重症化 (関節破壊に進行) する可能性が高い患者を抽出し、自己抗原特異的免疫寛容誘導療法を施すものである。この早期治療により RA の発症及び重症化を阻止することが出来るかもしれない。抗原特異的免疫寛容誘導療法は、1) 粘膜免疫を応用した自己抗原アナログペプチドによるワクチン療法、2) 制御性 T 細胞や自己反応性 T 細胞を標的とした RA の治療・予防法からなる。本研究は従来の治療法と比較して、より生理的、よ

り安全、より安価な治療法の開発であり、まさに次世代の治療法の開発といえる。本年度の分担研究者と研究テーマを以下に記す。

I. 抗原特異的アナログペプチドを用いたワクチン療法の開発

- 1) 粘膜系制御性ネットワークの解明 (清野)
- 2) RA の関連する自己抗原に対する T 細胞免疫応答の解析に関する研究 (藤尾)
- 3) コラーゲンタイプ II をターゲットとした RA の抗原特異的制御法の確立に関する研究 (住田)

II. 制御性 T 細胞や自己反応性 T 細胞を標的とした RA 発症阻止療法の開発

- 1) 制御性 T 細胞を用いた RA 治療・予防法の開発 (坂口)
- 2) 病態形成における TH17 細胞と制御性 T 細胞の役割とその統御方法の開発 (江口)

III. RA の発症及び重症化関連遺伝子の探索

- 1) RA の重症化に関わる遺伝的要因の解析に関する研究 (三森)
- 2) RA の発症、臨床経過及び薬剤応答性に関連する遺伝子の探索 (土屋)
- 3) Differential subtraction chain 法を用いた RA 発症関連遺伝子の同定に関する研究 (津坂)
- 4) RA 患者性差の検討による重症化因子の解析 (寺井)

IV. 診断未確定関節炎の治療アルゴリズムの作成と臨床検討

- 1) RA の手関節 MRI における造影及び非造影 MRI の診断能に関する研究 (上谷)
- 2) 早期診断予測基準と早期関節破壊進行基準の妥当性の検証 (江口)
- 3) 診断未確定関節炎の治療アルゴリズム

の作成と臨床試験 (江口、青柳)

B. 研究方法

I. 抗原特異的アナログペプチドを用いたワクチン療法の開発

1) 粘膜系制御性ネットワークの解明 (清野)

腸管関連リンパ組織誘導・発達に関連する IL-7R、LT β R、TNFR シグナル系を胎生期に選択的阻止することで、特定腸管関連リンパ組織欠損マウスを作成し、各組織の経口免疫寛容誘導への関与を正常マウス群と比較・検討する。

2) RA の関連する自己抗原に対する T 細胞免疫応答の解析に関する研究 (藤尾)

RA 患者血清においてリコンビナントの BiP、シトルリン化 BiP、抗酸菌 HSP70 に対する抗体価を検討した。B6 マウス、DBA1 マウス、HLA-DRB1*0401 トランスジェニックマウスをこれらの蛋白で免疫し、抗体産生及び抗原に対する T 細胞増殖を検討した。

3) コラーゲンタイプ II (CII) をターゲットとした RA の抗原特異的制御法の確立に関する研究 (住田)

①HLA-DRB1*0101、0401、0405 に共通な HLA 結合アンカーモチーフを有する CII の T 細胞エピトープを探索した。② HLA-DRB1*0101 陽性 RA 患者から樹立した T 細胞株、B 細胞株を用いて、作製した変異ペプチドから CII アナログペプチドを *in vitro* で選定した。③コラーゲン誘導関節炎 (CIA) マウスモデルを用いて、CII アナログペプチドを皮下注射して、その治療、予防効果について *in vivo* で検定した。

II. 制御性 T 細胞や自己反応性 T 細胞を標的とした RA 発症阻止療法の開発

1) 制御性 T 細胞を用いた RA 治療・予防法の開発 (坂口)

内在性制御性 T 細胞、及び関節炎惹起性エフェクター T 細胞を弁別する細胞表面抗原を検索する。そのような分子に対する単クローン抗体を作製し、RA の動物モデル RA 様自己免疫性関節炎を自然発症する SKG マウスを用いて、RA 治療の可能性を探る。

2) 病態形成における TH17 細胞と制御性 T 細胞の役割とその統御方法の開発 (江口)

RA 患者滑膜組織由来線維芽細胞 (fibroblast-like synovial cells: FLS) の炎症性サイトカイン刺激による CCL20 産生と RA 患者治療経過での血清 CCL20 の変動を ELISA で測定した。

III. RA の発症及び重症化関連遺伝子の探索

1) RA の重症化に関わる遺伝的要因の解析に関する研究 (三森)

ムチランス型及び軽症型 RA 患者より血液を採取し、DNA を抽出した。Illumina 社の DNA チップを用いて全ゲノムにわたる SNP typing を行い、関連解析を行った。

2) RA の発症、臨床経過及び薬剤応答性に関連する遺伝子の探索 (土屋)

①Infliximab 治療を受けた RA 患者で、その有効性と HLA-DRB1 との関連を検討した。②IRF5 の 5'-flanking region、intron 1、3'非翻訳領域、3'-flanking region の SNP を中心に、日本人 RA との関連を検討した。③type I IFN 関連 55 遺伝子から日本人におけるアリル頻度と連鎖不平衡を勘案して 384 の tag SNP を選定し、関連解析を行った。

3) Differential subtraction chain 法を用いた RA 発症関連遺伝子の同定に関する研究

(津坂)

RA 患者遺伝子発現パターンと健常人あるいは他の膠原病患者遺伝子発現パターンとの差を Differential subtraction chain 法と Differential screening 法を用いて検討した。

4) RA 患者性差の検討による重症化因子の解析 (寺井)

①日本病理剖検輯報 (2000~2004 年) より剖検例を抽出し、RA 患者の死因・死亡年齢を検討した。②IORRA データベース (2006 年 10 月) を用いて横断的に性別、年齢による RA 活動性の違いにつき解析した。

IV. 診断未確定関節炎の治療アルゴリズムの作成と臨床検討

1) RA の手関節 MRI における造影及び非造影 MRI の診断能に関する研究 (上谷)

診断の確定した RA 患者の手関節 MRI について検討した。造影前は T1 強調像及び STIR 冠状断像、造影後は脂肪抑制併用 T1 強調冠状断像について 2 名の放射線医師が評価した。

2) 早期診断予測基準と早期関節破壊進行基準の妥当性の検証 (江口)

診断未確定関節炎 (UA) の前向き症例研究でエントリー時所見と 1 年後のアウトカムから私たちが提唱する早期診断予測基準とオランダ早期関節炎研究グループの提唱する予測スコアの妥当性を検証した。

3) 診断未確定関節炎の治療アルゴリズムの作成と臨床試験 (江口、青柳)

①UA の前向き症例対照研究で、エントリー時所見と 1 年後のアウトカムや臨床診断を比較して、関節破壊へ進行する RA の特徴を見出す。②早期からの UA 治療

開始基準作成にあたり、簡便、安価、有害事象の少ない無造影 MRI の有用性を探る。③上記①及び②のデータをもとに、UA の早期治療開始基準案を作成する。

(倫理面への配慮)

全ての研究は、各施設の遺伝子倫理委員会の審査を受け、承認を受けた研究計画に則って実施された。検体は匿名化され、個人情報と切り離された形で研究された。実験動物使用にあたっては独立行政法人国立大学実験動物施設協議会指針に基づき、当研究機関動物実験施設の管理化で実験を行った。

C. 研究結果

I. 抗原特異的アナログペプチドを用いたワクチン療法の開発

1) 粘膜系制御性ネットワークの解明 (清野)

①IL-7 特異的モノクローナル抗体をマウス胎生期 14 - 17 日に投与すると、パイエル板欠損マウスが作製できた。②卵白アルブミン (OVA) で感作し、その後、同抗原を連続的に経口投与すると、パイエル板欠損マウスでは抗原特異的 IgE 誘導を含めて過度な Th2 型環境による病態が腸管に形成された。

2) RA の関連する自己抗原に対する T 細胞免疫応答の解析に関する研究 (藤尾)

①RA 患者血清において抗 CCP 抗体価はシトルリン化 BiP や抗酸菌 HSP70 に対する抗体価と有意な相関を示した。②BiP、シトルリン化 BiP、抗酸菌 HSP70 を免疫したマウスにおいて抗 CCP 抗体が産生された。③抗酸菌 HSP70 免疫マウス脾臓 CD4 陽性 T 細胞は抗酸菌 HSP70、シトルリン化 BiP に対する増殖反応を示したが、BiP に対する増殖反応を示さなか

った。④DBA1 マウスにおいて抗酸菌 HSP70 で免疫後に CIA を惹起すると、関節炎の増悪を認めた。

3) コラーゲンタイプIIをターゲットとした RA の抗原特異的制御法の確立に関する研究 (住田)

①HLA-DRB1*0101、0401、0405 に共通に結合するアンカーモチーフを有する CII ペプチドは GEPGIAGFKGEQGPKG (AA256-271) であることが判明した。②21 個の変異ペプチドから 10 個のアナログペプチドを選定した。特に AA262G→D, A が有力候補と考えられた。③CIA マウスモデルにおける *in vitro* での解析では、AA262G→D, K, A, AA264R→A の 4 個がアナログペプチドとして機能していた。④AA262G→A (APL6) を皮下注射することにより、関節炎の治療、予防効果が明らかになった。

II. 制御性 T 細胞や自己反応性 T 細胞を標的とした RA 発症阻止療法の開発

1) 制御性 T 細胞を用いた RA 治療・予防法の開発 (坂口)

①SKG マウスは関節炎発症以前から TH17 細胞が増殖していた。②IL-6 あるいは IL-17 欠損 SKG マウスでは完全に関節炎発症が抑制された。③試験管内自家混合リンパ球反応 (AMLR) で SKG マウス CD4⁺T 細胞は活発な増殖反応を示した。④TH17 細胞がケモカインレセプター CCR6 を特異的に発現していた。TH17 細胞の誘導制御には転写因子 ROR γ t が重要であり、この転写因子が IL-17 産生のみならず CCR6 の発現も制御していた。⑤TH17 細胞、CCR6 のみならず CCL20 も産生し、SKG マウス関節滑膜細胞は TNF α 、IL-1 刺激で大量の CCL20 を産生した。⑥SKG マウスに抗 CCL6 阻害抗体を投与す

ると関節炎発症を有意に抑制した。

2) 病態形成における TH17 細胞と制御性 T 細胞の役割とその統御方法の開発 (江口)

①FLS は IL-1 β 、TNF α 単独刺激で CCL20 の産生を増強した。IL-1 β や TNF α 刺激に IL-17、IL-16 (+sIL-6R) を添加すると、CCL20 産生は相乗的に増加した。②infiximab や etanercept 治療は血清中の CCL20 濃度を減少させた。

III. RA の発症及び重症化関連遺伝子の探索

1) RA の重症化に関わる遺伝的要因の解析に関する研究 (三森)

①ムチランス型 78 例と軽症型 64 例を含む計 400 例の RA 検体から DNA を抽出し、30 万 SNP を網羅した DNA チップを用いて全ゲノムにわたる SNP タイピングを行った。関連解析にて p 値の低いものから上位 20SNPs を抽出すると染色体 chr1、2、3、4、8、9、12、13、19 に限られており、HLA を含む chr6 は上位 20 位には入っていなかった。

2) RA の発症、臨床経過及び薬剤応答性に関連する遺伝子の探索 (土屋)

①Infiximab 治療、開始後 30 週の評価では、ACR 70 の改善が得られたものは、SE を持たない群で 33% (3/9) であったのに対し、SE を持つ群では 7% (2/28) に過ぎなかった (Fisher's exact test P=0.08)。アレル別の比較では、DRB1*0101 陽性者 6 例全例が ACR 20 以下であったのに対し、陰性者 21 例中 11 例 (35.5%) が ACR 50 以上を達成した。②HLA-DRB1*0901 陽性群において、IRF5 の発現レベルと関連する 3'非翻訳領域の poly A シグナル部位の SNP rs 10954213 及びそれと連鎖不平衡にある 5kb 下流の rs 2280714 において、発現量上昇と関連する A/A 遺伝子型の有意

な減少が検出された (それぞれ、オッズ比 0.44, 0.47, $p=0.042, 0.047$)。③type I IFN 関連 55 遺伝子から選択した 384 tag SNP の関連解析の一次スクリーニングにより 52 SNP において RA と関連が示唆された。うちヨーロッパ系集団と同じく STAT4 に関しては、顕著な関連が確認された ($p=0.004$)。

3) Differential subtraction chain 法を用いた RA 発症関連遺伝子の同定に関する研究 (津坂)

subtracted tester DNA (RA) プローブと反応するが、subtracted tester DNA (normal) プローブとは反応しない subtracted tester DNA (RA) が 1 クローン得られた。PCR で増幅した結果、190bp の大きさであった。

4) RA 患者性差の検討による重症化因子の解析 (寺井)

①平均死亡年齢は男性 RA が 70.1 歳、女性 RA が 69.1 歳で、同時期の日本人死亡年齢より男性で 8.0 歳、女性で 15.8 歳短縮していた。続発性アミロイドーシスは女性 RA 死因の第 2 位を占めるのに対し、男性 RA では第 6 位で、病理学的なアミロイドーシス合併は男性 RA 症例の 15%、女性 RA 症例の 32% に認められた。②IORRA 調査結果、女性 RA は男性 RA 患者と比較して、DAS 28、HAQ、J-HAQ、腫脹関節数、疼痛関節数、患者疼痛 VAS、患者による general VAS、医師による general VAS、赤沈すべてで有意に高かった。しかし、妊娠出産歴の有無で DAS 28 との差はなかった。

IV. 診断未確定関節炎の治療アルゴリズムの作成と臨床検討

1) RA の手関節 MRI における造影及び非造影 MRI の診断能に関する研究 (上谷)

① 滑膜炎の診断能：非造影 MRI のみの診断能は感度 78%、特異度は 50% であった。

② 骨変化 (骨髄浮腫、骨侵食) の診断能：非造影 MRI のみの診断能は 82%、特異度は 99% であった。

2) 早期診断予測基準と早期関節破壊進行基準の妥当性の検証 (江口)

①UA 129 症例の臨床経過を追跡し、1 年後の臨床診断は RA 75 症例、非 RA 54 症例であった。②私たちが提唱した早期診断予測基準は陽性予測値 80%、特異度 76%、感度 68% であった。③オランダ早期関節炎研究グループが提唱した予測スコアは 8 点以上を RA に移行すると予測した場合、陽性予測値は 96%、特異度は 95% と高いも、感度は 49% に留まった。

④UA 129 症例のサブ解析では、RA 進展予測に強く寄与する因子は抗 CCP 抗体と MRI の骨髄浮腫であった。抗 CCP 抗体と骨髄浮腫が共に陽性の UA は全例 RA に移行した。

3) 診断未確定関節炎の治療アルゴリズムの作成と臨床試験 (江口、青柳)

①UA の前向き症例対照研究。エントリーした UA 129 症例は 1 年後 75 症例が RA に、54 症例が非 RA に移行した。エントリー時、抗 CCP 抗体と造影 MRI 骨髄浮腫が共に陽性の UA は全症例、1 年後に RA に進展した。②無造影 MRI の評価。骨変化 (骨髄浮腫と骨侵食) の一致率は 99% と極めて高く、かつ無造影条件の感度は 78% と良好であった。

D. 考 察

I. 抗原特異的アナログペプチドを用いたワクチン療法の開発

1) 粘膜系制御性ネットワークの解明 (清

野)

腸管関連組織の要であるパイエル板に腸管粘膜における恒常性を誘導・維持するための粘膜系制御ネットワークが存在することを示唆する結果が得られた。パイエル板欠損マウスに正常マウスから採取したパイエル板細胞を移入すると、蛋白抗原経口曝露に起因する過度な抗原特異的免疫応答誘導を抑制または遅延した。パイエル板における粘膜系制御性ネットワークの要となるリンパ球 (制御性 T 細胞群の可能性も含め) について検討中である。

2) RA の関連する自己抗原に対する T 細胞免疫応答の解析に関する研究 (藤尾)

RA 患者において抗酸菌 HSP、シトルリン化 BiP に対する抗体価と抗 CCP 抗体価が有意に相関を示したことから、抗酸菌 HSP70 及びシトルリン化 BiP に対する免疫応答が抗 CCP 抗体産生に関与している可能性が考えられた。現時点では抗酸菌 HSP70 に対する免疫応答によりシトルリン化 BiP に対する免疫応答が誘導されている可能性が考えられる。CIA において抗酸菌 HSP70 による前免疫により関節炎の増悪が認められた事実は、抗酸菌 HSP70 と関節炎の関連を考える上で興味深い。

3) コラーゲンタイプ II をターゲットとした RA の抗原特異的制御法の確立に関する研究 (住田)

RA における CII の T 細胞エピトープ、及びそのアナログペプチドの *in vitro* での選定を行った。さらに、CIA マウスモデルにおいて、アナログペプチドによる治療・予防効果も検討した。本研究から CII をターゲットにした関節炎の制御が可能であることが判明した。

II. 制御性 T 細胞や自己反応性 T 細胞を標的とした RA 発症阻止療法の開発

1) 制御性 T 細胞を用いた RA 治療・予防法の開発 (坂口)

SKG マウスの自己免疫性関節炎発症における IL-17 及び TH17 細胞の重要性を明確に示した。関節炎惹起性 TH17 細胞分化・増殖のメカニズムとして IL-6、IFN- γ の重要性を明らかにした。さらに、CCR6 が TH17 細胞の重要な機能分子であることを見出した。関節炎局所に集ってくる制御性 T 細胞の一部もまた CCR6 を発現していることから、局所での TH17 細胞、制御性 T 細胞の動態解析が重要と考えられた。

2) 病態形成における TH17 細胞と制御性 T 細胞の役割とその統御方法の開発 (江口)

CCR20 は TH17 細胞の組織浸潤を誘導するケモカインリガンドである。FLS は RA 滑膜組織への TH17 細胞浸潤を誘導する細胞群であり、かつ炎症性微小環境はその機序を増強させることが示唆された。

III. RA の発症及び重症化関連遺伝子の探索

1) RA の重症化に関わる遺伝的要因の解析に関する研究 (三森)

今回、十分に有意差を示す SNP を探し出すためには、2次スクリーニングを行い、両スクリーニングで共通して低い p 値をとるものを選択する必要がある。

2) RA の発症、臨床経過及び薬剤応答性に関連する遺伝子の探索 (土屋)

HLA-DRB1*SE 陰性例では、infiximab 有効性が高い傾向が観察された。また、HLA-DRB1*0101 は infiximab 抵抗性の可能性が示唆された。HLA-DRB1*0901 陽性群において、IRF5SNP と RA との関連が検出され、IRF5 は少なくとも一部の RA について、疾患感受性と関連する可能性が支持された。Type I IFN pathway 遺伝子群

のカスタムアレイによる一次スクリーニングから、関連の可能性を示す多数の SNP が検出された。このアレイには STAT4 の SNP は顕著な関連が検出され、STAT4 は日本人においても RA 感受性遺伝子である可能性が強く示唆された。

3) Differential subtraction chain 法を用いた RA 発症関連遺伝子の同定に関する研究 (津坂)

Differential subtraction chain 法と Differential screening 法を用いて得られた 190bp の subtracted tester DNA は RA 患者に優位に発現される遺伝子の可能性があり、RA 発症関連遺伝子につながる可能性が示唆された。

4) RA 患者性差の検討による重症化因子の解析 (寺井)

一般日本人とは逆に女性の方が男性より寿命が短く、その死因として男性で死因の第 6 位であるアミロイドーシスが女性では死因の第 2 位であった。アミロイド沈着が病理学的に証明された続発性アミロイドーシス合併が女性患者に圧倒的に多い要因としては、女性で RA 罹病期間がより長期であるか、関節炎活動性が女性でより高い可能性が考えられた。

IORRA 調査における検討：女性は男性より DAS28 が高く、年齢を 10 歳ごとに区切ったすべての年代で女性の DAS28 は男性より有意に高値で、その差は 31-40 歳で最大であった。20-50 歳で最も顕著である女性の DAS28 の上昇は、妊娠、出産によっては説明できず、女性ホルモン自体が関与する可能性が高いと考えられた。

IV. 診断未確定関節炎の治療アルゴリズムの作成と臨床検討

1) RA の手関節 MRI における造影及び非造影 MRI の診断能に関する研究 (上

谷)

非造影 MRI による滑膜炎の診断能は不十分であった。これに対して非造影 MRI による骨変化の評価は造影 MRI に匹敵した。骨変化は滑膜炎の活動性が高く、予後不良の症例に検出されることが知られている。治療方針決定に限れば非造影 MRI における骨変化のみの判定で十分かもしれない。

2) 早期診断予測基準と早期関節破壊進行基準の妥当性の検証 (江口)

私たちが提唱する自己抗体と MRI 所見を用いる早期診断予測基準の妥当性を検証することができた。オランダ早期関節炎研究グループ・予測スコアとも相関が認められた。骨変化は無造影 MRI でも十分評価可能である理由から、抗 CCP 抗体陽性と MRI 画像所見による骨変化の 2 項目とも陽性であれば、関節破壊進行を伴う RA に移行することが予測され、抗リウマチ薬治療を開始することが推奨される。

3) 診断未確定関節炎の治療アルゴリズムの作成と臨床試験 (江口、青柳)

手指関節 MRI で骨変化 (骨髄浮腫と骨侵食) 陽性と抗 CCP 抗体陽性の UA は、RA に移行すると共に関節破壊が進行することが予測された。この結果を踏まえ、抗 CCP 抗体陽性と MRI での骨変化を共に陽性の場合、抗リウマチ薬の治療が推奨される。治療プロトコルを作成し、動的割り付け MTX、SASP の前向き臨床試験を計画した。

E. 結 論

I. 抗原特異的アナログペプチドを用いたワクチン療法の開発

多種多様な抗原が恒常的に取り込まれている腸管粘膜において、そこに存在する腸管

関連リンパ組織の中のパイエル板が粘膜系制御性ネットワークにおいて重要な役割を果たしていることを証明した。RA 患者において、抗酸菌 HSP70 及びシトルリン化 BiP に対する免疫応答が抗 CCP 抗体産生及び関節炎の進行に関与している可能性が示唆された。RA における自己抗原 (コラーゲンタイプ II) を標的とした抗原特異的戦略は、アナログペプチドを用いることにより、RA の治療及び発症阻止が可能であることを証明した。今後、CII アナログペプチド発現米を用いたマウスモデルや臨床試験を進めていきたい。

II. 制御性 T 細胞や自己反応性 T 細胞を標的とした RA 発症阻止療法の開発

SKG マウスの自己免疫性関節炎発症における TH17 細胞の重要性を明らかにし、抗 CCR6 阻害抗体の投与は関節炎発症を抑制することから、TH17 細胞は関節炎治療の標的として重要である。線維芽滑膜細胞は、RA 滑膜組織への TH17 細胞浸潤を誘導する細胞群であり、かつ、炎症性微小環境はその機序を増強することが示唆された。

III. RA の発症及び重症化関連遺伝子の探索

Infliximab の有効性と HLA-DRB1 遺伝子型の関連が示唆された。また、日本人 RA においても、IRF5、STAT4 と疾患感受性との関連が支持された。Differential subtraction chain 法と Differential screening 法を用いて得られた 190bp の subtracted tester DNA は RA 患者に優位に発現される遺伝子の可能性があり、RA 発症関連遺伝子につながる可能性が示唆された。RA 増悪因子として女性ホルモンの影響が考えられるが、妊娠・出産は重症化とは関連しなかった。

IV. 診断未確定関節炎の治療アルゴリズムの作成と臨床検討

新たな UA 症例を用いて自己抗体 (抗

CCP 抗体と IgM-RF) と MRI 画像所見 (対称性滑膜炎と骨髄浮腫/骨侵食) からなる私たちが提唱した早期診断予測基準の妥当性を検証した。さらに、オランダ早期関節炎研究グループの予測スコアとも相関が認められた。非造影 MRI による骨変化 (骨髄浮腫と骨侵食) は造影 MRI の結果に匹敵することを明らかにした。先に、抗 CCP 抗体と MRI 骨髄浮腫の両方陽性症例は関節破壊に進行する可能性が高いと予測する早期関節進行予測基準を提唱した。MRI の費用や標準化を考慮し、無造影 MRI による骨変化を可とした。抗 CCP 抗体陽性及び手指関節 MRI 骨変化陽性の UA を対象に、動的割り付け MTX、SASP の前向き臨床試験を計画した。この臨床試験のプライマリーエンドポイントは RA への進行阻止率とする。

F. 健康危機情報

特記すべきことなし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Satoh K, Shirabe S, Eguchi H, Tsujino A, Motomura M, Satoh A, Tsujihata M, Eguchi K. Chronological changes in MRI and CSF biochemical markers in Creutzfeldt-Jakob disease patients. *Dement Geriatr Cogn Disord* 23 (6): 272-281, 2007.
- 2) Moriuchi A, Yamasaki H, Shimamura M, Kita A, Kuwahara H, Fujishima K, Satoh T, Fukushima K, Fukushima T, Hayakawa T, Mizuguchi H, Nagayama Y, Abiru N, Kawasaki E, Eguchi K. Induction of human adiponectin gene transcription by telmisartan, angiotensin receptor blocker, independently on PPAR-gamma activation. *Biochem Biophys Res Commun* 356 (4):

- 1024-1030, 2007.
- 3) Fukushima N, Nishiura Y, Nakamura T, Kohno S, Eguchi K. Blockade of IL-2 receptor suppresses HTLV-I and IFN-gamma expression in patients with HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *Intern Med* 46 (7): 347-351, 2007.
 - 4) Migita K, Maeda Y, Abiru S, Nakamura M, Komori A, Miyazoe S, Nakao K, Yatsunami H, Eguchi K, Ishibashi H. Polymorphisms of interleukin-1beta in Japanese patients with hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 46 (3): 381-386, 2007.
 - 5) Ando T, Yasui J, Inokuchi N, Usa T, Ashizawa K, Kamihara S, Eguchi K. Non-specific activities against ruthenium crosslinker as a new cause of assay interference in an electrochemiluminescent immunoassay. *Intern Med* 46 (15): 1225-1229, 2007.
 - 6) Iwanaga N, Kamachi M, Fujikawa K, Aramaki T, Izumi Y, Arima K, Tamai M, Aratake K, Nakamura H, Origuchi T, Ida H, Kawakami A, Taguchi T, Eguchi K. Membranous glomerulonephritis and non-Hodgkin's lymphoma in a patient with primary Sjögren's syndrome. *Intern Med* 46 (4): 191-194, 2007.
 - 7) Fujikawa K, Aratake K, Kawakami A, Aramaki T, Iwanaga N, Izumi Y, Arima K, Kamachi M, Tamai M, Huang M, Nakamura H, Nishiura Y, Origuchi T, Ida H, Eguchi K. Successful treatment of refractory neuro-Behçet's disease with infliximab: a case report to show its efficacy by magnetic resonance imaging, transcranial magnetic stimulation and cytokine profile. *Ann Rheum Dis* 66 (1): 136-137, 2007.
 - 8) Soejima K, Nakamura H, Tamai M, Kawakami A, Eguchi K. Activation of MKK4 (SEK1), JNK, and c-Jun in labial salivary infiltrating T cells in patients with Sjögren's syndrome. *Rheumatol Int* 27 (4): 329-333, 2007.
 - 9) Kawakami A, Tamai M, Eguchi K. Classification of early arthritis patients and how to determine disease severity. *Nihon Rinsyo Meneki Gakkai Kaishi* 30 (1): 37-40, 2007.
 - 10) 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* 26 (7): 1211-1214, 2007.
 - 11) Mutsukura K, Nakamura H, Iwanaga N, Kawakami A, Origuchi T, Furuyama M, Eguchi K. Successful treatment of a patient with primary Sjögren's syndrome complicated with pericarditis during pregnancy. *Intern Med* 46 (14): 1143-1148, 2007.
 - 12) Kawakami A, Nakashima K, Tamai M, Nakamura H, Iwanaga N, Fujikawa K, Aramaki T, Arima K, Iwamoto N, Ichinose K, Kamachi M, Ida H, Origuchi T, Eguchi K. Toll-like receptor in salivary glands from patients with Sjögren's syndrome: Functional analysis by human salivary gland cell line. *J Rheumatol* 34 (5): 1019-1026, 2007.
 - 13) Izumikawa K, Morinaga Y, Kondo A, Hara K, Izumikawa K, Miyazaki Y, Kohno S, Igari N, Akaboshi M, Kawakami A, Eguchi K. Adult Still's disease associated with

- cytomegalovirus infection. *J Infect Chemother* 13 (2): 114-117, 2007.
- 14) Ichinose K, Kawasaki E, Eguchi K. Recent advancement of understanding pathogenesis of type 1 diabetes and potential relevance to diabetic nephropathy. *Am J Nephrol* 27 (6): 554-564, 2007.
- 15) Satoh K, Shirabe S, Tsujino A, Eguchi H, Motomura M, Honda H, Tomita I, Satoh A, Tsujihata M, Matsuo H, Nakagawa M, Eguchi K. Total tau protein in cerebrospinal fluid and diffusion-weighted MRI as an early diagnostic marker for Creutzfeldt-Jakob disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 24 (3): 207-212, 2007.
- 16) Mizutori Y, Saitoh O, Eguchi K, Nagayama Y. Lack of effect of methimazole on dendritic cell (DC) function and DC-induced Graves' hyperthyroidism in mice. *Autoimmunity* 40 (5): 397-402, 2007.
- 17) Nakamura H, Aramaki T, Arima K, Iwamoto N, Nakajima H, Iwanaga N, Kawakami A, Ida H, Origuchi T, Yamachika S, Tsuchihashi Y, Kamihira S, Eguchi K. Deep vein thrombosis and pulmonary thromboembolism in a patient with eosinophilia and obesity. *Acta Med Nagasaki* 52 (3): 87-91, 2007.
- 18) Koike R, Takeuchi T, Eguchi K, Miyasaka N. Update on the Japanese guidelines for the use of infliximab and etanercept in rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol* 17(6): 451-458, 2007.
- 19) Eguchi K, Saito K, Kondo M, Hidaka T, Ueki Y, Tanaka Y. Enhanced effect of high-dose leukocytapheresis using a large filter in rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol* 17 (6): 481-485, 2007.
- 20) Ichikawa T, Nakao K, Hamasaki K, Furukawa R, Tsuruta S, Ueda Y, Taura N, Shibata H, Fujimoto M, Toriyama K, Eguchi K. Role of growth hormone, insulin-like growth factor 1 and insulin-like growth factor-binding protein 3 in development of non-alcoholic fatty liver disease. *Hepatol Int* 1 (2): 287-294, 2007.
- 21) Ichikawa T, Nakao K, Hamasaki K, Honda T, Shibata H, Akahoshi M, Eguchi S, Takatsuki M, Kanematsu T, Eguchi K. Clearance of hepatitis C virus after living-donor liver transplantation in spite of residual viremia on end date of interferon therapy before transplantation. *World J Gastroenterol* 13 (30): 4149-4151, 2007.
- 22) Kusaba M, Nakao K, Goto T, Nishimura D, Kawashimo H, Shibata H, Motoyoshi Y, Taura N, Ichikawa T, Hamasaki K, Eguchi K. Abrogation of constitutive STAT3 activity sensitizes human hepatoma cells to TRAIL-mediated apoptosis. *J Hepatol* 47 (4): 546-555, 2007.
- 23) Miyaaki H, Nakashima O, Kurogi M, Eguchi K, Kojiro M. Lens culinaris agglutinin-reactive alpha-fetoprotein and protein induced by vitamin K absence II are potential indicators of a poor prognosis: a histopathological study of surgically resected hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol* 42 (12): 962-968, 2007.
- 24) Nakamura H, Kawakami A, Ida H, Koji T, Eguchi K. EGF activates PI3K-Akt and NF-kappaB via distinct pathways in salivary epithelial cells in Sjögren's syndrome. *Rheumatol Int* 28 (2): 127-136, 2007.
- 25) 荒牧俊幸, 井田弘明, 岩本直樹, 藤川敬太, 一瀬邦弘, 岩永 希, 玉井慎美, 有馬和彦, 蒲池 誠, 中村英樹, 川上 純, 江

- 口勝美, 折口智樹, 中島宗敏, 塚田敏昭, 松岡直樹, 植木幸孝, 福田孝昭. 多施設における関節リウマチ患者に対するタクロリムスの短期成績. 九州リウマチ 26 (2): 102-108, 2007.
- 26) 岩本直樹, 川上 純, 江口勝美, 後藤明子, 福田孝昭, 中島宗敏, 河部庸次郎, 松岡直樹, 溝上明成, 古山雅子, 塚田敏昭, 右田清志, 峰 雅宣, 植木幸孝. 関節リウマチに対するエタネルセプトの治療成績の検討: 併用抗リウマチ薬による層別化. 九州リウマチ 27: 8-14, 2007.
- 27) 岩本直樹, 荒武弘一朗, 川尻真也, 藤川敬太, 荒牧俊幸, 一瀬邦弘, 蒲池 誠, 玉井慎美, 中村英樹, 井田弘明, 川上 純, 江口勝美, 折口智樹. ミゾリビン投与により寛解を得られている増殖性ループス腎炎の1例. 九州リウマチ 27: 41-45, 2007.
- 28) 中島宗敏, 川上 純, 江口勝美. Mollaret 髄膜炎を合併したリウマチ性多発筋痛症の一例. 九州リウマチ 27: 52-55, 2007.
- 29) 一瀬邦弘, 川上 純, 江口勝美. 【関節リウマチにおける生物学的製剤の実際と問題点】アダリムマブ -PREMIER 試験の示すもの-. リウマチ科 37 (1): 17-21, 2007.
- 30) 江口勝美, 折口智樹, 一瀬邦弘, 川上純. 【新薬展望 2007】治療における最近の新薬の位置付け<薬効別> 新薬の広場 抗リウマチ薬. 医薬ジャーナル 43 (増刊): 386-393, 2007.
- 31) 川上 純, 玉井慎美, 江口勝美. 早期関節炎の捉え方と病態解析の方向性. 日本臨床免疫学会会誌 30 (1): 37-40, 2007.
- 32) 江口勝美. 【プライマリ・ケア医のための関節リウマチの診かた 知っておきたいその基本と最新知見】関節リウマチの早期診断. 治療 89 (2): 345-350, 2007.
- 33) 江口勝美. 【関節リウマチの最新治療】関節リウマチの早期診断とその意義. Medical Science Digest 33 (2): 697-701, 2007.
- 34) 上谷雅孝, 川上 純, 玉井慎美, 江口勝美. 【骨軟部画像診断の新たなる展開】早期関節リウマチの MRI 診断. 日独医報 51 (4): 659-668, 2007.
- 35) 江口勝美. ここまで知っておきたい痛みへのアプローチ 関節リウマチへの新たなアプローチ 1. 早期診断と早期治療. 痛みと臨床 7 (2): 172-179, 2007.
- 36) 江口勝美. 【関節リウマチの骨・軟骨破壊】関節破壊進行の予測因子. Clinical Calcium 17 (4): 517-525, 2007.
- 37) 井田弘明, 江口勝美. 【Autoinflammatory syndrome の新たなる展開と治療法の確立】TRAPS の診断と新しい治療法の展開. 日本臨床免疫学会会誌 30 (2): 90-100, 2007.
- 38) 江口勝美, 折口智樹. 実践講座 疾患特有の評価法 関節リウマチ. 総合リハビリテーション 35 (4): 365-371, 2007.
- 39) 江口勝美. 【リウマチ治療の新時代 治療薬を使いこなす】関節リウマチの早期診断-いかに早期から診断するか?. 内科 99 (4): 587-594, 2007.
- 40) 岩永 希, 川上 純, 江口勝美. 【関節リウマチのパラダイムシフト 生物学的製剤時代の最新治療動向】生物学的製剤の最新エビデンス アダリムマブの欧米におけるエビデンス. 医学のあゆみ 221 (5): 437-440, 2007.
- 41) 江口勝美. 卒後研修講座 関節リウマチの早期診断と臨床経過の予知. 整形外科 58 (5): 571-575, 2007.

- 42) 江口勝美. 関節リウマチの早期診断と関節破壊進行の予知. 炎症と免疫 15 (4): 519-525, 2007.
- 43) 藤川敬太, 川上 純, 江口勝美. 【生物学的製剤の免疫薬理と臨床 変貌する関節リウマチ治療ストラテジー】主要な生物学的製剤の構造、免疫薬理学的特徴と有用性のエビデンス サイトカインを標的とする生物学的製剤 TNF 阻害薬可溶性 TNF 受容体 IgG キメラ(エタネルセプト). 日本臨床 65 (7): 1211-1217, 2007.
- 44) 江口勝美. 【生物学的製剤の免疫薬理と臨床 変貌する関節リウマチ治療ストラテジー】TNF 阻害薬の臨床 我が国における臨床成績を中心に 市販後全例使用成績が示す臨床的有用性と使用上の留意点 エタネルセプト. 日本臨床 65 (7): 1259-1266, 2007.
- 45) 蒲池 誠, 江口勝美. 【SLE の発症機序と新たな治療法の探索】SR 蛋白質のリン酸化、脱リン酸化と alternative splicing 制御. SLE (全身性エリテマトーデス) における病態的意義と新規治療法への展望. リウマチ科 38 (2): 109-112, 2007.
- 46) 折口智樹, 江口勝美. 【新しい生物学的製剤】完全ヒト抗 TNF α 抗体 adalimumab. 炎症と免疫 15 (5): 558-564, 2007.
- 47) 井田弘明, 江口勝美. Autoinflammatory syndrome. リウマチ科 38 (3): 283-289, 2007.
- 48) 江口勝美. 【関節リウマチ 患者さんに信頼されるための最新知識とその活用】関節リウマチ・トピックス 関節リウマチと抗 CCP 抗体 早期診断と早期治療への有用性. Medical Practice 24 (10): 1783-1784, 2007.
- 49) 井田弘明, 江口勝美. 【発熱と多関節痛を主訴とする疾患 その病因と膠原病との鑑別について】 TRAPS (TNF receptor-associated periodic syndrome). リウマチ科 38 (4): 361-369, 2007.
- 50) 江口勝美. 【整形外科医のための care と cure I RA の window of opportunity を逃さないために】整形外科医のための RA 診断 診断未確定関節炎症例の RA 発症と関節破壊の出現・進行の予測. 骨・関節・靭帯 20 (10): 941-949, 2007.
- 51) 上谷雅孝, 川上 純, 玉井慎美, 江口勝美. 【整形外科医のための care と cure I RA の window of opportunity を逃さないために】整形外科医のための RA 診断 早期関節リウマチの MRI. 骨・関節・靭帯 20 (10): 983-991, 2007.
- 52) 江口勝美. 関節リウマチと抗 CCP 抗体. 関節リウマチ 24 (10): 1783-1784, 2007.
- 53) 江口勝美. 関節リウマチの診断. Animus 49 (春): 17-21, 2007.
- 54) 川上 純, 中村英樹, 江口勝美. 【TNF ファミリーの分子リウマチ学 基礎から臨床へ】FasL/Fas (CD95). 分子リウマチ 4 (4): 320-323, 2007.
- 55) 蒲池 誠, 江口勝美. シグナル伝達経路を介した alternative splicing の誘導 — その生物学的意義と制御メカニズム—. Inflammation and Regeneration 27 (6): 575-578, 2007.
- 56) 江口勝美. 【関節リウマチ治療 インフリキシマブとエタネルセプト】エタネルセプトの使い方 ガイドライン. Mebio 24 (12): 50-56, 2007.
- 57) 折口智樹, 一瀬邦弘, 玉井慎美, 中村英樹, 川上 純, 江口勝美. ANCA 関連血管炎の病態と治療における最近の知見. 日本臨床免疫学会会誌 30 (6): 432-443, 2007.

- 58) 折口智樹, 江口勝美. 開発メーカーが知っておきたい抗体医薬品 (抗リウマチ薬) の有害事象. *Pharm Stage* 7 (5): 9-12, 2007.
- 59) 江口勝美. 臨床免疫学概論. (木本雅夫, 阪口薫雄, 山下優毅 (編): 免疫学コア講義 改訂 2 版, 南江堂, 東京, pp.169-175 所収), 2007.
- 60) 江口勝美. 関節リウマチ. (木本雅夫, 阪口薫雄, 山下優毅 (編): 免疫学コア講義 改訂 2 版, 南江堂, 東京, pp.203-208 所収), 2007.
- 61) 江口勝美, 折口智樹. 感染性関節炎. (杉本恒明, 矢先義雄 (編): 内科学, 朝倉書店, 東京, pp.1104-1105 所収), 2007.
- 62) 江口勝美. 関節リウマチの早期診断法の確立及び臨床経過の予測に関する研究. 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 18 年度厚生労働科学研究費補助金 (免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業) 総括・分担研究報告書, pp.1-12, 2007.
- 63) 江口勝美. 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. 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 18 年度厚生労働科学研究費補助金 (免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業) 総括・分担研究報告書, pp.31-42, 2007.
- 64) 江口勝美, 蒲池 誠. RNA スプライシング異常による SLE 発症機序の解明と新規治療法の開発. 自己免疫疾患に関する調査研究 平成 18 年度厚生労働科学研究費補助金 (難治性疾患克服研究事業) 総括・分担研究報告書, pp.81-83, 2007.
- 65) 井田弘明, 荒牧俊幸, 和泉泰衛, 黄 明国, 松岡直樹, 江口勝美. 関節リウマチに対する生物学的製剤による悪性腫瘍発生リスクの検討: ナチュラル・キラー (NK) 細胞への影響に関する研究. 関節リウマチ治療における新規生物製剤の治療方針の作成及び検証に関する研究 平成 17 年度厚生労働科学研究費補助金 (免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業) 総括・分担研究報告書, pp.35-38, 2006.
- 66) 中村龍文, 福島直美, 西浦義博, 井田弘明, 山田恭暉, 江口勝美. インデグリン阻害による HTLV-I 産生抑制効果 — 各種 HTLV-I 感染 T 細胞株における解析 —. 免疫性神経疾患に関する調査研究 平成 17 年度厚生労働科学研究費補助金 (難治性疾患克服研究事業) 総括・分担研究報告書, pp.119-121, 2006.
- 67) Takayama N, Igarashi O, Kweon MN, Kiyono H. Regulatory role of Peyer's patches for the inhibition of OVA-induced allergic diarrhea. *Clin Immunol* 123: 199-208, 2007.
- 68) Kim N, Kunisawa J, Kweon MN, Eog JG., Kiyono H. Oral feeding of *Bifidobacterium bifidum*(BGN4) prevents CD4⁺ CD45RB^{high} T cell activation. *Clin Immunol*.123: 30-39, 2007.
- 69) Tamagawa, H., Hiroi, T., Mizushima, T., Ito, T., Matsuda, H., and Kiyono, H. 2007. Therapeutic effects of roxithromycin in interleukin -10-deficient colitis. *Inflamm. Bowel Dis.* 13 : 547-556.
- 70) Makita S, Kanai T, Nemoto Y, Totsuka T, Okamoto R, Tsuchiya K, Yamamoto M, Kiyono H, Watanabe M. Intestinal lamina propria retaining CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells is a suppressive site of intestinal inflammation. *J Immunol* 178: 4937-4946, 2007.

- 71) Kunisawa J, Takahashi I, Kiyono H. Intraepithelial lymphocytes: their shared and divergent immunological behaviors in the small and large intestine. *Immunol Rev* 215: 136-153, 2007.
- 72) McGhee JR, Kunisawa J, Kiyono H. Gut lymphocyte migration: we are halfway 'home'. *Trends Immunol* 28: 150-153, 2007.
- 73) Fukuyama S, Kiyono H. Neuroregulator RET initiates Peyer's-patch tissue genesis. *Immunity* 26: 393-395, 2007.
- 74) Nagai S, Mimuro H, Sasakawa C, Nochi T, Kiyono H, Koyasu S. Role of Peyer's patches in *Helicobacter pylori*-induced gastritis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 104: 8971-8976, 2007.
- 75) Kunisawa J, Kurashima Y, Higuchi M, Gohda I, Ishikawa I, Ogahara I, Kim N, Shimizu M, Kiyono H. Distinct dependence upon sphingosine 1-phosphate in the regulation of lymphocyte trafficking to the gut epithelium. *J Exp Med* 204: 2335-2348, 2007.
- 76) Nochi T, Yuki Y, Matsumura A, Mejima M, Terahara K, Kim DY, Fukuyama S, Iwatsuki-Horimoto K, Kawaoka Y, Igarashi O, Kiyono H. A novel M-cell-specific carbohydrate-targeted mucosal vaccine induces effectively antigen-specific immune responses. *J Exp Med* 204: 2789-2796, 2007.
- 77) Yamaguchi Y, Fujio K, Shoda H, Okamoto A, Tsuno NH, Takahashi K, Yamamoto K. Interleukin-17B and interleukin-17C are associated with TNF-alpha production and contribute to the exacerbation of inflammatory arthritis. *J Immunol* 179: 7128-7136, 2007.
- 78) Fujio K, Okamura T, Okamoto A, Yamamoto K. T cell receptor gene therapy for autoimmune diseases. *Ann N Y Acad Sci* 1110: 222-232, 2007.
- 79) Fujio K, Okamoto A, Araki Y, Shoda H, Tahara H, Tsuno NH, Takahashi K, Kitamura T, Yamamoto K. Gene therapy of arthritis with TCR isolated from the inflamed paw. *J Immunol.* 177: 8140-8147, 2006.
- 80) Shoda H, Fujio K, Yamaguchi Y, Okamoto A, Sawada T, Kochi Y, Yamamoto K. Interactions between IL-32 and tumor necrosis factor alpha contribute to the exacerbation of immune-inflammatory diseases. *Arthritis Res Ther* 8: R166, 2006.
- 81) Yu R, Fujio K, Tahara H, Araki Y, Yamamoto K. Clonal dynamics of tumor-infiltrating lymphocytes. *Eur J Immunol* 35: 1754-1763, 2005.
- 82) Iwanami K, Matsumoto I, Watanabe Y, Mihara M, Ohsugi Y, Mamura M, Goto D, Ito S, Tsutsumi A, Kishimoto T, Sumida T. Crucial role of IL-6/IL-17 cytokine axis in the induction of arthritis by glucose-6-phosphate-isomerase. *Arthritis Rheum*, in press.
- 83) Matsui H, Tsutsumi A, Sugihara M, Suzuki T, Iwanami K, Kohno M, Goto D, Matsumoto I, Ito S, Sumida T. Expression of Visfatin (pre-B cell colony-enhancing factor) gene in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*, in press.
- 84) Nakamura Y, Wakamatsu E, Matsumoto I, Tomiita M, Kohno Y, Mori M, Yokota S, Goto D, Ito S, Tsutsumi A, Sumida T. High prevalence of autoantibodies to muscarinic 3 acetylcholine receptor in patients with juvenile Sjögren's syndrome.