

## 2. 学会発表

なし

## H. 知的財産権の出願・登録状況

### 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

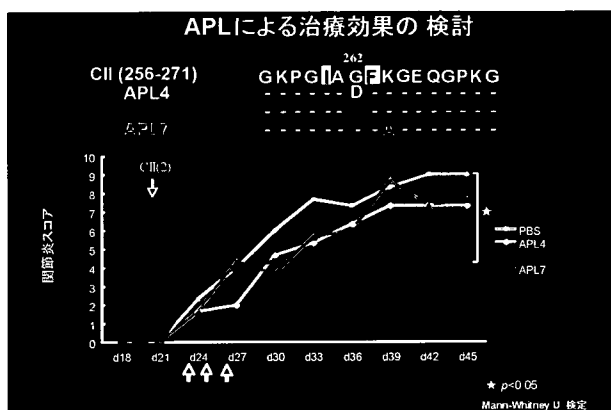


図 1. CII のアナログペプチド (APL6) による CIA の治療効果

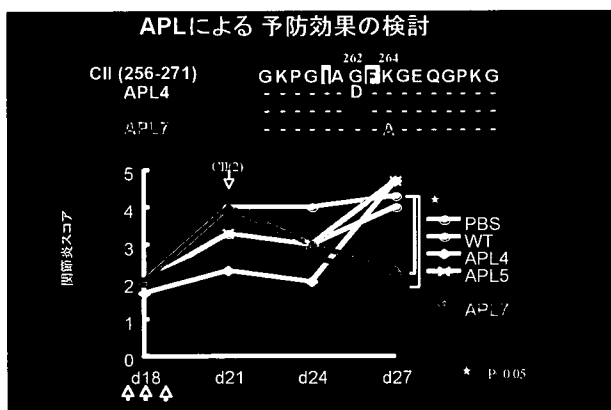


図 2. CII のアナログペプチド (APL6) による CIA の予防効果

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

分担研究者：坂口 志文

京都大学・再生医科学研究所 教授

**研究要旨**

RA の動物モデル (自己免疫性関節炎を自然発症する SKG マウス) を用いて、内存性制御性 T 細胞や関節炎惹起性エフェクター T 細胞を操作することにより、RA の治療・予防法の開発を目指した。SKG マウスは関節炎発症以前から IL-17 を産生する T 細胞 (TH17 細胞) が増加していた。IL-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。試験内自己混合リンパ球反応 (AMLR) で、SKG マウス CD4<sup>+</sup>T 細胞は活発に増殖反応を示した。TH17 細胞は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 $\gamma$ t が重要であり、この転写因子は IL-17 産生のみならず CCR6 の発現も制御していた。TH17 細胞は CCR6 のリガンドである CCL20 も産生し、関節滑膜細胞は TNF $\alpha$ 、IL-1 刺激で大量の CCL20 を産生した。SKG マウスに抗 CCR6 阻害抗体を投与すると、関節炎発症が有意に抑制された。以上の結果は、自己免疫性関節炎発症において TH17 細胞が重要であり、この細胞が関節炎治療の標的になることを明らかにした。今後、制御性 T 細胞による TH17 細胞の分化・増殖の制御について研究を進める予定である。

**A. 研究目的**

関節リウマチ (RA) の治療・予防へのひとつのアプローチとして、如何に自己抗原特異的制御性 T 細胞を増殖、機能活性化を図り、如何に、自己抗原特異的メモリー T 細胞、エフェクター T 細胞を除去、活性の弱体化を図るかが重要である。本分担研究では、RA 動物モデルを用いて、内在性制御性 T 細胞、エフェクター T 細胞の操作による RA の治療・予防法の開発を目的とする。

**B. 研究方法**

内在性制御性 T 細胞、およ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。

**(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を考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格な審査が行われた上で実験を行う。また患者、その家族や健常人の末梢血、関節液、関節組織を使用する必要がある場合には、当該施設ごとの倫理委員会規定に基づき、提供者と研究者との間で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

での使用を義務付ける。

### C. 研究結果

SKG マウスは、関節炎発症以前から、IL-17 を産生する T 細胞 (TH17 細胞) が増加する。IL-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る。逆に、IFN- $\gamma$  欠損マウスでは関節炎が増悪する。SKG マウス T 細胞を RAG 欠損マウスに移入すれば関節炎が発症する。この養子移入の系で、ドナー T 細胞、レシピエントマウス共に IL-6 を欠損させると関節炎発症が完全に抑制される。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す。この反応は抗クラス II MHC 抗体で阻害できる。この AMLR では、SKG マウス T 細胞によって刺激された抗原提示細胞 (APC) は大量の IL-6 を産生する。SKG マウスは、SPF 環境下では、関節炎を発症しない。しかし zymosan あるいは  $\beta$ -glucan を SKG マウスに投与すると関節炎を誘発できる。この関節炎誘発効果を解析し、zymosan,  $\beta$ -glucan の投与によって TH17 細胞が著しく増加することを見出した。さらに、このような TH17 細胞に特異的に発現する細胞表面分子を検索し、TH17 細胞がケモカインレセプター CCR6 を特異的に発現することを見出した。TH17 細胞の誘導制御には、転写因子 ROR $\gamma$ t が重要であるが、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ることを見出した。CCR6 の知られている唯一のリガンドは CCL20 である。今回の実験で、TH17 細胞は、CCR6 のみならず、CCL20 も産生し、SKG マウス関節滑膜細胞は、TNF- $\alpha$ 、IL-1 の刺激で大量の CCL20 を産生することを見出した。さらに、抗 CCR6 阻害抗体の投与は、関節炎発症を有意に抑制した。

### D. 考 察

RA の発症機構に IL-17 が重要である可能性が指摘されてきた。動物モデルを用いた今回の実験結果は、自己免疫性関節炎発症における IL-17 および 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- $\gamma$  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。関節炎局所に集まってくる制御性 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。

### E. 結 論

以上の結果は、自己免疫性関節炎発症における TH17 細胞の重要性を示す。TH17 細胞は関節炎治療の標的として重要である。制御性 T 細胞による TH17 細胞分化・増殖の制御について今後研究を進めたい。

### 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) Hirota K, Yoshitomi H, Hashimoto M, Maeda S, Teradaira S, Sugimoto N, Yamaguchi T, Nomura T, Ito H, Nakamura T, Sakaguchi N, Sakaguchi S. Preferential recruitment of arthritogenic Th17 cells to inflamed joints via CCR6/CCL20 in rheumatoid arthritis and its animal model. *J Exp Med* 204 (12): 2803-2812, 2007.
- 2) Sakaguchi S, Wing K, Miyara M. Regulatory T cells in brief history and perspective. *Eur J Immunol* 37: S116-123, 2007.
- 3) Sakaguchi S, Powrie F. Emerging

- challenges in regulatory T cell function and biology. *Science* 317: 627-629, 2007.
- 4) Ko H J, Kim YJ, Kim YS, Chang WS, Ko SY, Chang SY, Sakaguchi S, Kang CY. A combination of chemoimmunotherapies can efficiently break self-tolerance and induce antitumor immunity in a tolerogenic murine tumor model. *Cancer Res* 67: 7477-7486, 2007.
- 5) Yamaguchi T, Hirota K, Nagahama K, Ohkawa K, Takahashi T, Nomura T, Sakaguchi S. Control of immune responses by antigen-specific regulatory T cells expressing the folate receptor. *Immunity* 27: 145-159, 2007.
- 6) Ono M, Yaguchi H, Ohkura N, Kitabayashi I, Nagamura Y, Nomura T, Miyachi Y, Tsukada T, Sakaguchi S. Foxp3 controls regulatory T cell function via interacting with AML1/Runx1. *Nature* 446: 685-689, 2007.
- 7) Nomura T, Sakaguchi S. Foxp3 and Aire in thymus-generated T(reg) cells: a link in self-tolerance. *Nat Immunol* 8: 333-334, 2007.
- 8) Miyara M, Sakaguchi S. Natural regulatory T cells: mechanisms of suppression. *Trends Mol Med* 13: 108-116, 2007.
- 9) Hirota K, Hashimoto M, Yoshitomi H, Tanaka S, Nomura T, Yamaguchi T, Iwakura Y, Sakaguchi N, Sakaguchi S. T cell self-reactivity forms a cytokine milieu for spontaneous development of IL-17<sup>+</sup> Th cells that cause autoimmune arthritis. *J Exp Med* 204: 41-47, 2007.
- 10) Koshiba T, Li Y, Takemura M, Wu Y, Sakaguchi S, Minato N, Wood KJ, Haga H, Ueda M, Uemoto S. Clinical, immunological, and pathological aspects of operational tolerance after pediatric living-donor liver transplantation. *Transpl Immunol* 17: 94-97, 2007.
- 11) Bodor J, Fehervari Z, Diamond B, Sakaguchi S. ICER/CREM-mediated transcriptional attenuation of IL-2 and its role in suppression by regulatory T cells. *Eur J Immunol* 37: 884-895, 2007.
- 12) Bodor J, Fehervari Z, Diamond B, Sakaguchi S. Regulatory T cell-mediated suppression: potential role of ICER. *J Leukoc Biol* 81: 161-167, 2007.
2. 学会発表  
なし
- H. 知的財産権の出願・登録状況
1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし

## 関節リウマチの重症化に関わる遺伝的要因の解析に関する研究

分担研究者：三森 経世

京都大学大学院医学研究科内科学講座臨床免疫学 教授

研究協力者：大村浩一郎、寺尾知可史

京都大学大学院医学研究科内科学講座臨床免疫学

### 研究要旨

関節リウマチ(RA)の重症化に関わる遺伝子多型を検索するため、最重症型 RA と考えられるムチランス型 RA 患者および 10 年以上経ても軽症のまま寛解状態を維持している軽症型 RA 患者、また健常人より DNA 検体を収集した。全ゲノム SNP タイピング、関連解析により関節炎の重症化（関節破壊）に関係する遺伝子多型（SNP）を見つけ出すことにより、将来のテーラーメイド医療、新規治療開発の基礎を作る。

### A. 研究目的

本研究は従来より行われているような患者と健常人を比較することで得られる疾患感受性遺伝子を見出すことにとどまらず、ムチランス型を中心とする重症関節リウマチ (RA) と通常の DMARDs 療法で寛解状態にある軽症型 RA を比較することで RA の重症化に関わる遺伝子を発見し、治療法の開発や選択に役立てることを目的とする。

### B. 研究方法

ムチランス型 RA 患者（3 箇所以上の関節に Larsen 分類 grade V の骨融解像を認める患者）および、軽症型 RA 患者（RA 発症後 10 年以上経ても生物学的製剤を除く通常量の DMARDs で寛解を保っている患者）より文書による同意を得たのち、血液を採取し DNA を抽出した。Illumina 社の DNA チップ (HumanHap300) を用いて全ゲノムにわたる SNP typing を行った。不良サンプルと不良 SNP (call rate 95%以下) および minor allele

frequency が 5%以下の SNP をデータから削除した上で、関連解析を行った。関連解析は 2x3 Fisher's exact test を用いた。

### (倫理面への配慮)

本研究は遺伝子情報を扱う臨床研究であることから「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」「臨床研究に関する倫理指針」およびヘルシンキ宣言（2004 年改訂）を遵守する。本研究は京都大学医学部医の倫理委員会の承認を受けて進めており、研究協力病院においても倫理委員会で協議、承認されている。

### C. 研究結果

DNA 採取を京都大学医学部附属病院、および協力病院（道後温泉病院リウマチセンター、国立病院機構相模原病院）にて行った。これまでに計 1897 例の RA 検体を収集し、そのうちムチランス型 78 例、軽症型 64 例を認めた。各病型群の患者背景は年齢がそれぞれ

れ  $63.5 \pm 10.7$  才、 $64.4 \pm 10.0$  才、男女比が 67 : 2、44 : 14、罹患年齢は  $29.4 \pm 11.1$  年、 $17.6 \pm 9.1$  年、stage は  $3.9 \pm 0.3$ 、 $1.9 \pm 1.0$ 、class は  $2.7 \pm 0.7$ 、 $1.7 \pm 0.7$  であった。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 (Illumina 社 HumanHap300) を用いて全ゲノムにわたる SNP の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 20 SNPs 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。ただし、最も低い p 値でも  $1.09 \times 10^{-5}$  と 30 万 SNP を対象にすると偶然の確率で出現する程度であった。

#### D. 考 察

RA の重症度における両極端の症例を比較することにより、重症化に関与する遺伝子多型を発見することを目的として症例の収集を行ったが、厳密なムチランス型、軽症型の criteria を満たす症例は予想よりも少なかった。関連解析の結果をみると、Case-control study では必ず見つかる HLA 内の SNP が上位に見つからない点はある意味 HLA の影響を排除しているとも言え、その点では assay はうまく機能しているといえる。しかしながら、十分な有意差を示す SNP は今回検出されず (30 万 SNP を用いると、偶然の確率で  $p < 0.01$  となる SNP が 3000 個、 $p < 0.001$  でも 300 個出現する計算になる)、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。今後 2 次スクリーニングに必要な症例を収集する必要があり現在、協力病院増加の手續き中である。十分な検体数を確保することがこの研究の成功の鍵と考える。また、軽症型と判断

した症例の中には手首のみ stage IV という症例も散見され、また重症型の中に手指のみのムチランス型症例も含まれ、重症型、軽症型の定義を見直す必要もあるかもしれない。生物学的製剤不応例や多関節手術 RA 症例も重症型に含めることも検討する。さらに一步進めて、最近抗 CCP 抗体陽性 RA と陰性 RA は異なる subset であるとする報告が見られることから、抗 CCP 抗体や RF といった血清マーカーで階層化し、より純粋な集団とすることにより効率的に関連解析を行うことも考慮する。

#### E. 結 論

3 施設から計 78 例のムチランス型 RA と 64 例の軽症型 RA 患者の DNA を収集し、全ゲノムにわたる SNP typing を行った。今回の解析のみで十分な有意差を示す関連 SNP は検出されなかった。平成 20 年度は検体数を増やし、症例の吟味、階層化などを行うことで重症型 RA 関連遺伝子多型の絞込みを行っていく。

#### 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) Mimori T, Imura Y, Nakashima R, Yoshifuji H. Autoantibodies in idiopathic inflammatory myopathy: an update on clinical and pathophysiological significance. *Curr Opin Rheumatol* 19 (6): 523-529, 2007.
- 2) Handa T, Nagai S, Miki S, Ueda S, Yukawa N, Fushimi Y, Ito Y, Ohta K, Mimori T, Mishima M, Izumi T. Incidence of pulmonary hypertension and its clinical relevance in patients with interstitial pneumonias: comparison between idiopathic

and collagen vascular disease associated interstitial pneumonias. Intern Med 46 (12): 831-837, 2007.

- 3) Tokunaga M, Saito K, Kawabata D, Imura Y, Fujii T, Nakayamada S, Tsujimura S, Nawata M, Iwata S, Azuma T, Mimori T, Tanaka Y. Efficacy of rituximab (anti-CD20) for refractory systemic lupus erythematosus involving the central nervous system. Ann Rheum Dis 66 (4): 470-475, 2007.
- 4) Hirakata M, Suwa A, Takada T, Sato S, Nagai S, Genth E, Song YW, Mimori T, Targoff IN. Clinical and immunogenetic features of patients with autoantibodies to asparaginyl-transfer RNA synthetase. Arthritis Rheum 56 (4): 1295-1303, 2007.
- 5) Fujita Y, Fujii T, Takeda N, Tanaka M, Mimori T. Successful treatment of primary Sjögren's syndrome with chronic natural killer lymphocytosis by high-dose prednisolone and indomethacin farnesil. Intern Med 46 (5): 251-254, 2007.
- 6) Ito Y, Kawabata D, Yukawa N, Yoshifuji H, Usui T, Tanaka M, Fujii T, Mimori T. Severe subcutaneous generalized edema in a patient with dermatomyositis. Mod Rheumatol 17 (2): 171-173, 2007.
- 7) Murakami K, Fujii T, Yukawa N, Yoshifuji H, Kawabata D, Tanaka M, Usui T, Mimori T. Successful treatment of a patient with refractory adult Still's disease by tacrolimus. Mod Rheumatol 17 (2): 167-170, 2007.

## 2. 学会発表

- 1) 寺尾知可史, 大村浩一郎, 山田亮, 島田浩太, 高杉潔, 吉藤元, 野島崇樹, 臼井崇, 藤井隆夫, 松田文彦, 三森経世. 日本人 RA 患者を用いた TRAF1/C5 遺伝子の多

型と疾患感受性の検討. 第52回日本リウマチ学会総会, 2008年4月20日-23日, 札幌.

- 2) 三森経世. RA の臨床経過予測マーカーとしての抗 CCP 抗体 (シンポジウム). 第51回日本リウマチ学会総会, 2007年4月26日-29日, 横浜.

## H. 知的財産権の出願・登録状況

### 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

分担研究者：土屋 尚之

筑波大学大学院人間総合科学研究科 教授

### 研究要旨

関節リウマチ(RA)の創薬、早期診断、個別化医療の実現に貢献しうる遺伝子多型の探索を目的として、本年度は、インフリキシマブ有効性と *HLA-DRB1* との関連、*IRF5* 多型と疾患感受性との関連を検討した。*HLA-DRB1* shared epitope 陰性群においてインフリキシマブ有効性が高い傾向が、*HLA-DRB1\*0101* 陽性群においてインフリキシマブ抵抗例が多い傾向が観察されたが、統計学的有意差には到達せず、今後、より症例数を増やして検討する予定である。また、日本人 RA においても、疾患感受性と *IRF5* 多型との関連が支持された。次に、新たな疾患感受性遺伝子の検出を目的として、type I interferon pathway 55 遺伝子より選定した 384 tagSNP を対象とするカスタムアレイを作製し、RA96 例、健常対照群 102 例を対象とした一次スクリーニングを施行したところ、52 SNP の関連傾向が観察された。今後、二次スクリーニングおよび高密度マッピングを施行し、新たな疾患感受性遺伝子の検出を試みる。また、カスタムアレイに搭載した SNP のうち、最近ヨーロッパ系集団における関連が報告された *STAT4* の SNP は、日本人 RA においても疾患感受性と関連することが強く示唆された。

### A. 研究目的

関節リウマチ(RA)の創薬、早期診断、個別化医療の実現に貢献しうる遺伝子多型の探索を目的とする。

現在、ゲノムワイド関連解析が各種疾患において大規模に進められているが、現在の解析系は、免疫系遺伝子の多くに認められるコピー数多型が存在する領域を網羅するものではなく、また、common disease common variant 仮説が成り立たない疾患感受性遺伝子も存在するため、機能的候補遺伝子の関連解析は、依然重要性が高い。

また、多種の生物学的製剤が実用化する時代を迎え、それぞれの生物学的製剤の有効性や有害事象を予測しうるマーカーが強く求められている。

本研究においては、(1) 生物学的製剤の有効性や有害事象と関連する遺伝子多型の探索、(2) 機能的候補パスウェイ遺伝子群を対象とした RA 関連遺伝子の探索、の 2 点を目的とする。

(2)の候補パスウェイとしては、全身性エリテマトーデス(SLE)のみならず、RA においても重要性が示唆されている、I 型インターフェロン(type I IFN)経路に注目した。本年度は、われわれが日本人集団においても SLE との関連を報告し(Kawasaki et al. in press)、RA における関連も最近ヨーロッパ系集団において報告された (Sigurdsson et al., 2007)*IRF5* (interferon regulatory factor 5)について、詳細な検討を加えるとともに、Illumina Golden Gate assay システムを用いて、type I



IFN 関連 55 遺伝子から選択した 384 tag SNP を搭載したカスタムアレイを作製し、一次スクリーニングを施行した。

## B. 研究方法

(1) 筑波大膠原病内科との共同研究により、インフリキシマブ治療を受けた RA について、30 週、54 週における有効性を、ACR20, 50, 70 改善度を指標として、*HLA-DRB1* との関連を検討した。

(2) SLE やヨーロッパ系集団における RA との関連の報告がある *IRF5* 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。

(3) type I IFN 関連 55 遺伝子から、日本人におけるアレル頻度と連鎖不平衡を勘案して 384 の tag SNP を選定し、Golden Gate assay (Illumina)を利用してカスタムアレイを作製し、RA96 例、健常対照群 102 例を用いた一次スクリーニングを施行した。

### (倫理面への配慮)

本研究は、筑波大学医の倫理委員会の審議・承認を得た研究計画に基づき、研究参加者のインフォームド・コンセントを得て施行した。

## C. 研究結果

(1) これまでに、インフリキシマブ治療を受けた RA について、30 週(37 例)、54 週(33 例)における ACR 改善率と *HLA-DRB1* との関連を解析した。Shared epitope (SE)陰性群では有効性が高い傾向が観察され、30 週の評価では、ACR70 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 7.1% (2/28)にすぎなかった(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 ACR20 以下であったのに対し、*DRB1\*0101* 陰性者 21 例中 11 例(35.5%)が ACR50 以上を達成しており、*DRB1\*0101* がインフリキシマブ抵抗性と関連する傾向が観察された(Fisher's exact test,  $P=0.15$ )。

(2) *IRF5* SNP について、*HLA-DRB1* による層別化を含めて検討したところ、*HLA-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 rs10954213 およびそれと連鎖不平衡にある 5 kb 下流の rs2280714 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)。

また、5'-flanking region に位置する SNP rs729302 において、A アレル陽性者の増加傾向が観察された(オッズ比 1.62,  $P=0.21$ )。

(3) Type 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 との関連が示唆された( $P<0.07$ )。うち、ヨーロッパ系集団において RA との関連が報告された *STAT4* (Remmers et al., 2007)に関しては、日本人 RA においても、現在の検体数において、顕著な関連が確認されている( $P=0.004$ )。

## D. 考 察

*HLA-DRB1* SE 陰性例では、インフリキシマブ有効性が高い傾向が観察された。また、*HLA-DRB1\*0101* は、インフリキシマブ抵抗性の可能性が示唆された。これらについては、症例数が少ないため、統計学的有意差に到達しておらず、現在、症例数を増やして解析中である。

*HLA-DRB1\*0901* 陽性群において、*IRF5* SNP と RA との関連が検出された。われわれは以前、*DRB1\*0901* と抗 CCP 抗体陰性 RA

との関連を報告しているが、Sigurdsson らも抗 CCP 抗体陰性群において *IRF5* 多型と RA との関連がより顕著であることを報告しており (Sigurdsson et al., 2007)、今回の知見もそれらと整合性を持つものと考えられる。また、統計学的有意差には到達しなかったものの、日本人 RA に関して Shimane らが報告した (Shimane et al., American College of Rheumatology 2007)、上流領域 SNP との関連の傾向が再現された。以上の結果から、*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は、関連の可能性を示す多数の SNP が検出され、今後、症例数を増やすとともに、高密度マッピングを加え、RA との関連をさらに検討していく予定である。このアレイには、最近、ヨーロッパ系集団のゲノムワイド関連解析から報告された *STAT4* (Remmers et al., 2007) の SNP が含まれているが、われわれの検討においても、すでに現在の検体数において、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。

## E. 結 論

インフリキシマブ有効性と *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。

(研究協力者)

伊東郁恵、川崎綾、氷上光輝 (筑波大学大学院人間総合科学研究科社会健康医学分野)  
伊藤聡、近藤裕也、杉原誠人、堀越正信、松本功、住田孝之 (筑波大学大学院人間総合科学研究科臨床免疫学分野)

古賀農人、有波忠雄 (筑波大学大学院人間総合科学研究科遺伝医学分野)

松下正毅、岡孝紀 (湧永製薬株式会社バイオ事業開発部)

堤明人 (滝川市立病院)

松多邦雄 (松多内科医院)

## 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) Kawasaki A, Kyogoku C, Ohashi J, Miyashita R, Hikami K, Kusaoi M, Tokunaga K, Takasaki Y, Hashimoto H, Behrens TW, Tsuchiya N. Association of interferon regulatory factor 5 (*IRF5*) polymorphisms with systemic lupus erythematosus in Japanese: Support for a crucial role of intron 1 polymorphisms. *Arthritis Rheum*, in press.
- 2) 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 early rheumatoid arthritis in relationship to autoantibodies to cyclic citrullinated peptide. *Clin Exp Rheumatol* 25: 219-224, 2007.
- 3) Tsuchiya N, Kyogoku C, Miyashita R, Kuroki K. Diversity of human immune system multigene families and its implication in the genetic background of rheumatic diseases. *Curr Med Chem* 14: 421-439, 2007.
- 4) Kyogoku C, Tsuchiya N. A compass that points to lupus: Genetic studies on type I interferon pathway. *Genes Immun* 8: 445-455, 2007.

5) 土屋尚之. 関節リウマチ関連遺伝子解析に基づく新規治療法開発の可能性. *BIO Clinica* 22: 894-897, 2007.

## 2. 学会発表

1) 土屋尚之, 川崎綾, 京極千恵子. 全身性エリテマトーデスにおける interferon regulatory factor 5 (IRF5) 多型の関連 (シンポジウム). 2007 年日本リウマチ学会総会, 2007 年 4 月 26 日 - 29 日, 横浜 (抄録集 p190).

2) 川崎綾, 草生真規雄, 深沢徹, 橋本博史, 高崎芳成, 徳永勝士, 土屋尚之. 日本人集団における interferon regulatory factor 5(IRF5)遺伝子多型と全身性エリテマトーデスの関連. 2007 年日本リウマチ学会総会, 2007 年 4 月 26 日 - 29 日, 横浜 (抄録集 p467).

3) 土屋尚之, 川崎綾, 宮下リサ, 大橋順, 徳永勝士, 草生真規雄, 高崎芳成, 橋本博史, Timothy W. Behrens, 京極千恵子. 日本人における全身性エリテマトーデスと interferon regulatory factor 5 (IRF5)との関連. 日本人類遺伝学会第 52 回大会, 2007 年 9 月 12 日-15 日, 東京 (抄録集 p171).

4) 古谷武文, 箱田雅之, 土屋尚之, 松本功, 市川奈緒美, 南家由紀, 八子徹, 小橋川剛, 住田孝之, 鎌谷直之, 小竹茂. 早期 RA 患者における抗 CCP 抗体および抗 GPI 抗体と HLA-DRB1 遺伝子型との関連. 日本人類遺伝学会第 52 回大会, 2007 年 9 月 12 日-15 日, 東京 (抄録集 p161).

5) Kawasaki A, Kyogoku C, Miyashita R, Ohashi J, Tokunaga K, Kusaoi M, Takasaki Y, Hashimoto H, Behrens TW, Tsuchiya N. A SNP in IRF5 intron 1 defines a protective haplotype against SLE in Japanese. 2007 American College of Rheumatology Annual scientific Meeting, November 6-11, Boston.

6) Furuya T, Matsumoto I, Tsuchiya N, Hakoda

M, Ichikawa N, Yago T, Nanke Y, Sumida T, Kamatani N, Kotake S. Anti-glucose-6-phosphate isomerase, anti-cyclic citrullinated peptide antibodies and HLA-DRB1 genotypes in Japanese patients with early rheumatoid arthritis. 2007 American College of Rheumatology Annual Scientific Meeting, November 6-11, Boston.

## H. 知的財産権の出願・登録状況

### 1. 特許取得

2008 年度特許出願予定

### 2. 実用新案登録

なし

### 3. その他

なし

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

分担研究者：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

**研究要旨**

関節リウマチ (RA) は、関節滑膜をその炎症の首座とし、関節破壊の進行する難治性の全身性自己免疫疾患であるが、その発症機序に関してはいまだ不明な点が多い。そこで本年度われわれは、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。その結果、RA 患者に優位に発現される 190bp の subtracted tester DNA を検出し、RA 発症関連遺伝子の可能性が示唆された。

**A. 研究目的**

関節リウマチ (RA) は、関節滑膜をその炎症の首座とし、関節破壊の進行する難治性の全身性自己免疫疾患であるが、その発症機序に関してはいまだ不明な点が多い。そこで本年度われわれは、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 法等を用いて検出し、RA 発症関連遺伝子の同定を試みることを目的とした。

**B. 研究方法**

RA 患者末梢血リンパ球 (PBT) と、健常人 PBT からそれぞれ全ゲノム DNA を抽出し、Bgl II 処理を行った。つぎにアダプターDNA をそれぞれの制限酵素処理ゲノム DNA とライゲートさせ、Tester DNA を作製した。また、Tester DNA を Bgl II 処理したものを Driver DNA とした。Tester DNA, Driver DNA をハイブリダイゼーションした後に mung bean nuclease で処理した。同様な過程をさらに 3

回繰り返して得られた産物を PCR 法で増幅したものを subtracted tester DNA とした。

RA 患者 DNA を Tester DNA とした場合の subtracted tester DNA(RA) と健常人 DNA を Tester DNA とした場合の subtracted tester DNA(normal) をそれぞれ  $^{32}\text{P}$ -dUTP でラベルしたプローブを作製し、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) のみを Differential screening 法で抽出した。

**(倫理面への配慮)**

末梢血採取ならびに mRNA・ゲノム DNA 抽出にあたって、研究対象者には不利益・危険性の排除と十分な説明 (インフォームドコンセント) を行う。また本研究での遺伝子解析にあたっては、ヒトゲノム・遺伝子解析に関する倫理指針 (平成 13 年 3 月 29 日付 文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第 1 号) を遵守した。

## C. 研究結果

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。

## D. 考察・結論

近年、RA の治療法として生物学的製剤が注目され、その有効性に脚光が浴びつつある。しかし、RA の発症要因はいまだ不明のままです。その一刻も早い解明が待たれる。本研究では、ゲノム DNA あるいは RNA を用いて、遺伝子発現パターンを RA と健常人あるいは RA と他の膠原病疾患で比較することで、両者の差を見いだすことができ、そのような差こそが、RA 発症関連遺伝子と結びつく可能性が高いと考えられる。今回、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。

## 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) Ogawa H, Kameda H, Nagasawa H, Sekiguchi N, Takei H, Tsuzaka K, Amano K, Takeuchi T. *Mod Rheumatol* 17: 92-97, 2007.
- 2) Tsuzaka K, Matsumoto Y, Sasaki Y, Abe T, Tsubota K, Takeuchi T. *Autoimmunity* 40: 497-502, 2007.
- 3) Suzuki K, Kobayashi S, Yamazaki K, Gondo M, Tomizawa K, Arimura Y, Nakabayashi K, Ozaki S, Yoshida M, Yoshida T, Tsuzaka

K, et al. *Microbiol Immunol* 51: 1215-1220, 2007.

### 2. 学会発表

- 1) Tsuzaka K, Itami Y, Kumazawa C, et al. 71st Annual Meeting, November 2007, Boston.
- 2) Yoshimoto K, Setoyama Y, Tsuzaka K, et al. 71st Annual Meeting, November 2007, Boston.
- 3) Tsuzaka K, Itami Y, Kumazawa C, et al. 71st Annual Meeting, November 2007, Boston.

## H. 知的財産権の出願・登録状況

### 1. 特許取得

2008 年度特許出願予定

### 2. 実用新案登録

なし

### 3. その他

なし

## 関節リウマチ患者性差の検討による重症化因子の解析

分担研究者：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 准教授

### 研究要旨

関節リウマチ (RA) は女性で疾患活動性が高く、予後が不良である。2000年から2004年の全国剖検症例中のRA1225例の死亡時年齢は女性が69才で男性70才より短縮している。これらRA例の死因では長期の炎症持続が原因となるアミロイドーシスが男性の4.7%に対し女性では14.7%を占め死因の第2位である。DAS28をRA活動性の指標として大規模前向きRAコホートであるIORRAで検討すると女性は全年齢層で男性よりDAS28が高く、その差は30代で最も大きかった。重回帰分析では性別はDAS28の最大の寄与因子でありOdds 1.74を与えるが、妊娠・出産の有無はDAS28に有意な影響を与えなかった。これより妊娠・出産はRA活動性の増強因子ではなく、おそらく女性ホルモンがRA活動性の性差に関与すると考えられた。

### A. 研究目的

関節リウマチ (RA) の遺伝的・先天的要因の中で、性別は最も顕著な要因のひとつである。女性患者ではRAの罹患率が男性より高く、RAの活動性がより強く、重症化しやすいと報告されている。女性と男性のRA症状や活動性の差、治療に対する反応性の差、経過・予後の差を検討することにより、RAをより重症化させる因子を抽出することを目的とする。

### B. 研究方法

1. RA患者の男女別の死因を大規模に調査した。2000年から2004年の5年間の日本病理剖検輯報より臨床診断あるいは病理診断名に関節リウマチの記載のある剖検例を抽出し、個々の例で死因を確定し、RA患者の死因、死亡年齢を検討した。

2. 当センターで実施中のRA前向きコホ

ートIORRAを用いて男女差が疾患活動性を与える影響を検討する。2006年10月の第13回IORRA調査に参加した5,073名のRA患者を対象とし性別、年齢によるRA活動性の違いにつき解析した。さらに女性患者を妊娠・出産歴の有無で区別しRA活動性を与える影響を検討した。活動性の指標としてDAS28を用い、DAS28を目的変数、説明変数として年齢、性別、発症年齢、罹病期間、身長、体重、BMI、飲酒歴、喫煙歴、妊娠・出産歴、薬剤 (NSAID, DMARD, steroid, MTX, BUC, SASP, DPC, GST, AF, ACT, MZR, LEF, TAC, IFX, ETN, MTX dose, PSL dose) を用い重回帰分析を行った。

### (倫理面への配慮)

IORRA調査においては参加者全員の文書によるinformed consentを取得した。

## C. 研究結果

1. 2000-2005 年の 5 年間の全国の剖検例 126,437 例中に RA 剖検例 1,225 例、男性 408 例（男性剖検例の 0.5%）と女性 817 例（女性剖検例の 1.84%）が見出された。男性 RA の平均死亡年齢は 70.1 才、女性 RA の平均死亡年齢は 69.1 才で、同時期の日本人死亡年齢より男性で 8.0 年、女性で 15.8 年短縮していた。死亡原因が男性 RA では感染症、呼吸器疾患、心血管障害、悪性疾患の順であったが、女性 RA では感染症、続発性アミロイドーシス、呼吸器疾患の順で男女で大きく異なった。続発性アミロイドーシスは、女性 RA 死因の第 2 位（14.7%）を占めるのに対し、男性 RA では第 6 位（4.7%）で、病理学的なアミロイドーシスの合併は男性 RA 例の 15.0%、女性 RA 例の 31.9% に認められた。

2. IORRA 調査 2006 年 10 月参加者中、平均年齢 61.3 才（発症年齢 50.0 才、平均罹病期間 11.3 年）の男性 RA 806 例の DAS28 は  $2.96 \pm 1.23$  に対し、平均年齢 58.2 才（発症 45.9 才、罹病期間 12.3 年）の女性 RA 4267 例の DAS28 は  $3.49 \pm 1.16$  と有意に高く、HAQ、J-HAQ、腫脹関節数、疼痛関節数、患者疼痛 VAS、患者 general VAS、医師による general VAS、赤沈値すべてで女性が有意に高値を示した。一方 CRP は男性が女性より高値であった。次に男女を 10 才ごとに分け比較すると、DAS28 は男女とも年齢が高くなるほど高値を示したが、DAS28 の男女差は 31-40 才で最大 ( $\Delta 0.78$ ) で、年齢が高くなるにつれその差は縮小した (71-80 才で  $\Delta 0.39$ )。DAS28 に関連する因子を重回帰分析により解析すると、女性であると Odds 1.74 ( $p=5.9 \times 10^{-32}$ ) で DAS28 は上昇した。

妊娠出産歴有り群 3201 例と無し群 912 例の比較では、全体では両群で年齢差が大きい

ため、10 才毎に分け比較したが、各年齢群において妊娠出産歴の有無で DAS28 の差は無かった。妊娠出産歴有り群を RA 発症後の妊娠出産歴有りとし無しに分けた場合にも DAS28 には差はなかった。

妊娠・出産に関連する説明変数として、妊娠出産歴有無、総出産回数、総妊娠回数、RA 発症前出産回数、RA 発症後出産歴、RA 発症後出産回数、RA 発症後妊娠回数を順に先の説明変数のひとつとして採用して重回帰分析を行った。いずれの妊娠・出産に関連する説明変数を用いても、有意な差はみられなかった。

## D. 考 察

2000-2004 年の剖検 RA 1225 例の検討では、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は死因の第 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。続発性アミロイドーシスは急性炎症蛋白である血清アミロイド A の高値持続が主要な要因であり、長期間にわたり関節炎炎症がコントロールされなかった症例に発症しやすい。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る。

次に、IORRA 調査における検討では、女性は男性より DAS28 が高く、年齢を 10 才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 才で最大であった。また性別は今回検討した多数の変数の中で DAS28 に最も大きな影響をあたえる因子であったが、妊娠・出産自体は DAS28 に有意な影響をあたえなかった。したがって 20-50 才でもっと

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されず、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。

## E. 結 論

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。

## 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) Kobayashi S, Ikari K, Kaneko H, Kochi Y, Yamamoto K, Shimane K, Nakamura Y, Toyama Y, Mochizuki T, Tsukahara S, Kawaguchi Y, Terai C, Hara M, Tomatsu T, Yamanaka H, Horiuchi T, Tao K, Yasumoto K, Hamada D, Yasui N, Inoue H, Itakura M, Okamoto H, Kamatani N, Momohara S. Association of STAT4 with susceptibility to rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus in Japanese. *Arthritis Rheum*, in press.
- 2) Yamanaka H, Inoue E, Tanaka E, Nakajima A, Taniguchi A, Terai C, Hara M, Tomatsu T, Kamatani N. Influence of methotrexate dose on its efficacy and safety in rheumatoid arthritis patients: evidence based on the variety of prescribing approaches among practicing Japanese rheumatologists in a single institute-based large observational cohort (IORRA). *Mod Rheumatol* 17: 98-105, 2007.
- 3) Moriguchi M, Kaneko H, Terai C, Koseki Y, Kajiyama H, Inada S, Kitamura Y, Kamatani N. Relative transcriptional activities of

SAA1 promoters polymorphic at position -13(T/C): potential association between increased transcription and amyloidosis. *Amyloid* 12: 26-32, 2005.

### 2. 学会発表

- 1) Koseki Y, Inada S, Kitahama M, Sakurai T, Kamatani N, Terai C. Methotrexate improved outcome of Japanese AA-amyloidosis patients secondary to rheumatoid arthritis. *Amyloid* 13: 38, 2006.
- 2) Kitahama M, Sakurai T, Itoh M, Koseki Y, Kamatani N, Terai C. Prevalence of AA-amyloidosis in autopsied patients in Japan. *Amyloid* 13: 37-38, 2006.
- 3) Terai C, Kaneko H, Koseki Y, Sakurai T, Kitahama M, Kamatani N. Study of MEFV gene mutations in Japanese patients with AA-amyloidosis secondary to rheumatoid arthritis. *Amyloid* 13: 62-63, 2006.
- 4) Koseki Y, Inada S, Kitahama M, Sakurai T, Kamatani N, Terai C. Methotrexate improved outcome of Japanese AA-amyloidosis patients secondary to rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 54: S373-S374, 2006.
- 5) Kitahama M, Sakurai T, Itoh M, Koseki Y, Kamatani N, Terai C. Causes of death and prevalence of AA-amyloidosis among Japanese patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 54: S186, 2006.
- 6) 小関由美, 北浜真理子, 櫻井正, 鎌谷直之, 寺井千尋. 大量ステロイド投与での SAA と CRP の動態に関する検討. 第 51 回日本リウマチ学会総会・学術集会・第 16 回国際リウマチシンポジウムプログラム, p416, 2007.
- 7) 岡本完, 桃原茂樹, 寺井千尋, 谷口敦夫, 山中寿, 鎌谷直之. 血清アミロイド A 蛋



白の関節リウマチ病態における意義. 第 51 回日本リウマチ学会総会・学術集会・第 16 回国際リウマチシンポジウムプログラム, p275, 2007.

8) 北浜真理子, 小関由美, 桜井正, 伊藤美紀, 鎌谷直之, 寺井千尋. AA-アミロイドーシス臨床像の年代別変化. 第 51 回日本リウマチ学会総会・学術集会・第 16 回国際リウマチシンポジウムプログラム, p282, 2007.

9) 森口正人, 高鳥志乃, 渡辺恭孝, 金子裕隆, 寺井千尋: 日本人地中海熱の 2 例報告. 第 51 回日本リウマチ学会総会・学術集会・第 16 回国際リウマチシンポジウムプログラム, p339, 2007.

10) Kitahama M, Koseki Y, Sakurai T, Kamatani N, Terai C. Female is a risk factor for developing AA-amyloidosis in patients with Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum* 56: S410-411, 2007.

11) 小関由美. SAA1 遺伝子多型と関節リウマチ (RA) に合併した反応性 AA-アミロイドーシス (ア症) の臨床的特徴と予後との関連. 日本人類遺伝学会第 52 回大会, 2007.9.14, 東京.

12) 小関由美, 北浜真理子, 桜井正, 鎌谷直之, 寺井千尋. ステロイド投与での SAA と CRP の動態に関する検討. 第 35 回日本臨床免疫学会, 2007.10.16, 大阪.

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

##### 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

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

非造影 MRI における滑膜炎および骨変化（骨侵食もしくは骨髄浮腫）の診断能を造影 MRI と比較した。非造影 MRI による滑膜炎の診断能は不十分であるが、骨変化の評価は造影 MRI に匹敵する。非造影 MRI は診断基準としての標準化、コスト節減の面で有用性が高く、治療方針の決定との関連も含め、今後さらに検討を行う。

### A. 研究目的

MRI は関節リウマチ（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。我々は、MRI でみられる骨変化が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。これまでの検討は造影 MRI によるものであり、医療コストや検査の標準化の点で問題があった。非造影 MRI であれば、患者の負担が少なく、反復して行うことも容易であり、低磁場の装置でも検査が可能である。本研究の目的は非造影 MRI における滑膜炎および骨変化（骨侵食もしくは骨髄浮腫）の診断能を造影 MRI と比較することである。

### B. 研究方法

診断の確定した RA 患者 51 例の手関節 MRI について、手関節の 15 部位（両手で 30 部位）を検討した。造影前は T1 強調像および 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評価した。1 例以外は

両手の検査が行われ、撮影範囲外 1 部位を除外した計 1514 部位について、2 名の放射線科が評価した。まず非造影 MRI のみで滑膜炎の有無および骨変化（骨侵食もしくは骨髄浮腫）の有無について、所見あり、所見なし、評価困難の 3 段階評価を行った。その後非造影 MRI に造影 MRI を追加して同様の判定を行った。後者の判定結果を基準にして、非造影 MRI の診断能を評価した。

### (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

滑膜炎の診断能：造影 MRI を加えた判定では滑膜炎あり 788 部位、滑膜炎なし 628 部位であった。これを基準とした場合、非造影 MRI のみの診断能は感度 77.8% (613/788)、特異度 49.7% (312/628) であった（表 1）。骨変化の診断能：造影 MRI を加えた判定では骨変化あり 114 部位、骨変化なし 1387 部

位, 評価困難 13 部位であった。これを基準とした場合, 非造影 MRI のみの診断能は感度 81.5% (93/114), 特異度 99.4% (1379/1387) であった (表 2)。

#### D. 考 察

非造影 MRI による滑膜炎の診断能は不十分であった。特に滑膜炎の診断における特異度が低く, 滑膜炎がないにもかかわらず滑膜炎ありと診断することが多かった。STIR では関節軟骨が高信号を呈して, 滑膜炎と紛らわしい所見をきたすことが多く, これが非造影 MRI の感度を低下させる主原因と考えられる。これに対して非造影 MRI による骨変化の評価は造影 MRI に匹敵する。骨変化は滑膜炎の活動性が高く, 予後不良の症例に認めら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。今後の検討が必要である。

#### E. 結 論

非造影 MRI による滑膜炎の診断能は不十分であるが, 骨変化の評価は造影 MRI に匹敵する。今後は非造影 MRI の結果に基づく RA 診断基準, 治療方針設定を検討する。

#### 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) Tamai M, Kawakami A, Uetani M, et al. Bone edema determined by magnetic resonance imaging reflects severe disease status in patients with early-stage rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 34 (11): 2154-2157, 2007.

- 2) 上谷雅孝. 【関節リウマチの骨・軟骨破壊】画像診断による関節破壊評価 単純 X線写真と MRI. *Clinical Calcium* 17 (4): 453-462, 2007.

- 3) 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.

##### 2. 学会発表

- 1) 上谷雅孝. 早期関節リウマチの MRI. RA 画像診断セミナー, 2008.2.2, 名古屋.
- 2) 上谷雅孝. 関節リウマチの MRI. 第 2 回リウマチ画像診断研究会, 2007.12.22, 東京.
- 3) 上谷雅孝. MRI を用いたリウマチ性疾患の診断と病態把握. 長崎地区リウマチ教育研修会, 2007.10.14, 長崎.
- 4) Uetani M, Yamaguchi T, Tamai M, Kawakami A, Eguchi K. Bone changes on MR imaging has a prognostic value in early rheumatoid arthritis: Results of prospective study with MR imaging and plain radiography. *RANZCR 58th Annual Scientific Meeting*, 2007.10.3, Melbourne.
- 5) 上谷雅孝. 関節リウマチの画像診断. 第 19 回中部リウマチ学会特別講演, 2007.9.8.

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

##### 1. 特許取得

なし

##### 2. 実用新案登録

なし

##### 3. その他

なし

表 1：滑膜炎の診断における造影 MRI, 非造影 MRI の比較  
 51 例、1514 部位のうち 98 部位で評価困難  
 計 1416 部位で評価

		造影 MRI		
		滑膜炎 +	滑膜炎 -	計
非造影 MRI	滑膜炎 +	613	316	929
	滑膜炎 -	175	312	487
	計	788	628	1416

表 2：骨変化の診断における造影 MRI, 非造影 MRI の比較  
 51 例、1514 部位のうち 13 部位で評価困難  
 計 1501 部位で評価

		造影 MRI		
		骨変化 +	骨変化 -	計
非造影 MRI	骨変化 +	93	8	101
	骨変化 -	21	1379	1400
	計	114	1387	1501