

200832015A

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20年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 江口 勝美

平成21(2009)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) 関節リウマチ患者性差の検討による重症化因子の解析 自治医科大学附属さいたま医療センターアレルギー・リウマチ科 寺井千尋	39
ii) RA の重症化に関わる遺伝子要因の解析 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	43
iii) 関節リウマチ発症、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生命システム医学専攻社会保健医学分野分子遺伝子疫学 土屋尚之	47
iv) 投与前血中 ADAMTS5 発現量をもとにした RA に対するインフリキシマブ有効性予測性の開発 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	51
v) 診断未確定関節炎における非造影手関節 MRI の有用性の検討 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科放射線医学 上谷雅孝	55
vi) 関節リウマチの早期治療開始基準作成データベースに関する研究 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	59
vii) 関節リウマチの早期診断予測、早期治療、病態解析に関する研究 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
viii) 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免疫学 坂口志文	79
ix) 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 東京大学医学部附属病院アレルギーリウマチ内科リウマチ学 藤尾圭志	83
x) 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疾患制御医学専攻臨床免疫学 住田孝之	85
xi) 免疫アレルギー疾患の経口免疫寛容療法に向けた新規瀧胞被覆上皮 M 細胞特異的マーカーの同定とそれに対するモノクローナル抗体の樹立 東京大学医科学研究所粘膜免疫学 清野 宏	89
IV. 研究成果の刊行に関する一覧表	93
V. 研究成果の刊行物・別冊 (主なもの)	127

## I. 構成員名簿

平成 20 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	寺井千尋	教授	自治医科大学附属さいたま医療センター アレルギー・リウマチ科	〒330-8503 さいたま市大宮区天沼町 1-847
	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 生命システム医学専攻 社会健康医学分野 分子遺伝子疫学	〒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
	上谷雅孝	教授	長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 放射線医学	〒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 公衆衛生学分野	〒852-8523 長崎市坂本 1-12-4
	坂口志文	教授	京都大学再生医科学研究所 免疫学	〒606-8507 京都市左京区聖護院川原町 53
	藤尾圭志	助教	東京大学医学部附属病院 アレルギーリウマチ内科 リウマチ学	〒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 疾患制御医学専攻 臨床免疫学	〒305-8575 茨城県つくば市天王台 1-1-1
清野 宏	教授	東京大学医科学研究所粘膜免疫学	〒108-8639 東京都港区白金台 4-6-1	

## 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

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診断未確定関節炎の時期に、将来関節破壊を伴った RA に移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自己反応性 T 細胞や制御性 T 細胞を標的とした RA の治療・発症予防法からなる。前者については、経口免疫寛容誘導ワクチン開発を目指して、FAE(Follicle-associated epithelium)-M 細胞特異的分子に対するモノクローナル抗体(抗 GP2 抗体)を作成した。本抗体がこれまでに作成した抗 M 細胞特異的抗体(NKM16-2-4)と同様にデリバリー分子として働き、経口ワクチンによる抗原特異的免疫応答を粘膜系のみならず全身系に誘導できるか検討する。

昨年度の研究から、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ことが示唆された。本年度は BiP、抗酸菌 HSP70 の全長をカバーするエピトープライブラリーを作製し、HLA-DR4 を含む shared epitope(SE)陽性の RA 患者末梢血単核球が高頻度に増殖反応を誘導するエピトープ BiP-Ep と MHSP-Ep を同定した。BiP-Ep と MHSP-Ep は高い相同性を持ち、HLA-DR4 タンパクと高い結合性を示した。今後 BiP-Ep と MHSP-Ep により活性化される T 細胞の解析を進めることにより、BiP-Ep と MHSP-Ep を用いた抗原特異的免疫制御療法の開発につながると期待される。

自己抗原のコラーゲンタイプ II (CII)を標的分子として、そのアナログペプチドを *in vitro* で選別し、CII で誘導される関節炎マウスモデルにおいて *in vitro* での予防、治療効果を検討した。アナログペプチドの一部(APL6)は関節炎に対し予防及び治療効果があることが判明した。さらに、アナログペプチド発現米の作製に成功した。

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環境因子( $\beta$ -glucan)が自然免疫系を刺激して Th-17 細胞を増殖させることを明らかにした。RA 滑膜組織では炎症性サイトカインの刺激により過剰の CCL20 が産生される。この CCL20 は CCR6<sup>+</sup>Th-17 細胞を滑膜組織に遊走させ、関節炎を増悪させると考えられた。活動性 RA 患者末梢血単核球の CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>CD127<sup>low/-</sup>制御性 T 細胞は健康人と比較して減少していた。しかし、治療により、寛解導入が達成されると制御性 T 細胞の比率は回復した。

RA の発症及び重症化関連遺伝子を探索した。日本人における STAT4 多型と RA の疾患感受性との関連が確認されるとともに、インフリキシマブ抵抗性との関連が示唆された。また、

BLK の SLE 関連アリルが RA とも関連することを見出した。インフリキシマブ投与前ワンポイントにおける ADAMTS5mRNA 発現量を指標にすることにより RA に対するインフリキシマブ有効性を予測できることが判明した。

診断未確定関節炎の臨床的検討と治療アルゴリズム作成を試みた。非造影手・指関節 MRI 撮像は骨髄浮腫の診断能に関して造影 MRI と診断能において遜色なかった。骨髄浮腫は RA への移行、特に単純 X 線写真所見の関節破壊進行予測に有用であった。

これらの結果から、自己抗体と手・指関節 MRI 画像所見の骨変化が共に陽性の UA 症例を登録し、抗リウマチ薬(メトトレキサート(MTX)あるいはサラゾスルファピリジン(SASP))を投与し、臨床経過を追跡中である。主要目標項目は RA への移行阻止、臨床的寛解導入、MRI 画像所見の消失、単純 X 線写真による関節破壊の進行阻止である。このプロトコールは名称を Nagasaki-Early Arthritis Intervention Trial(Nagasaki-Early Trial)とし、UMIN に登録を開始した。既に、パイロット研究を行い、主要目標項目の達成に不一致が認められている。今後、治療目標を RA 発症阻止、臨床的寛解、画像的寛解のいずれかにおくか新たな問題が生まれている。

#### 研究分担者

寺井千尋：自治医科大学附属さいたま医療センター  
アレルギー・リウマチ科 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  
生命システム医学専攻 社会健康医学分野  
分子遺伝子疫学 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  
上谷雅孝：長崎大学大学院医歯薬学総合研究科  
放射線医学 教授  
青柳 潔：長崎大学大学院医歯薬学総合研究科  
公衆衛生学分野 教授  
坂口志文：京都大学再生医学研究所 免疫学 教授  
藤尾圭志：東京大学医学部附属病院  
アレルギーリウマチ内科 リウマチ学 助教  
住田孝之：筑波大学大学院人間総合科学研究科  
疾患制御医学専攻 臨床免疫学 教授  
清野 宏：東京大学医科学研究所粘膜炎免疫学 教授

#### A. 研究目的

研究目的は、診断未確定関節炎(undifferentiated arthritis; UA)患者の中から、1年後には RA に移行し、重症化(関節破壊に進展)する可能性が高い患者を RA 発症前に抽出するとともに、これらの患者に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。すなわち、本免疫寛容誘導療法は、次世代の治

療法の開発といえる。本研究では粘膜免疫を応用し、自己抗原ペプチドの同定及びそのアナログペプチドを用いたワクチン療法と自己抗原特異的制御性 T 細胞を誘導する治療法を開発する。これらの治療法は従来の薬物療法と比較して、より生理的で、安全で且つ安価である。

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) 経口免疫寛容誘導ワクチン開発(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(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(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・予防法に関する研究(坂口)
  - 2) 病態形成における Th-17 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 患者性差の検討による重症化因子の解析 (寺井)
- 2) RA 患者の重症化に関わる遺伝子的要因の解析 (三森)
- 3) RA 発症、臨床経過及び薬剤応答性に関する遺伝子の探索 (土屋)
- 4) 投与血中 ADAMTS5 発現量をもとにした RA に対するインフリキシマブ有効性予測法の開発 (津坂)

### IV. 診断未確定関節炎の臨床検討と治療アルゴリズムの作成

- 1) 診断未確定関節炎における非造影手関節 MRI の有用性の検討 (上谷)
- 2) RA の早期治療開始基準作成データベースに関する研究 (青柳)
- 3) RA の早期治療開始基準に基づく抗リウマチ薬治療;パイロット研究 (江口)

## 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) 経口免疫寛容誘導ワクチン開発 (清野)

FAE(Follicle-associated epithelium)-M細胞、吸収上皮細胞、M-like細胞をそれぞれマウス小腸より mRNA を調整し、DNA マイクロアレイ法を用いて包括的遺伝子発現解析を行った。得られた遺伝子発現プロファイルをもとに、FAE-M細胞に特異的に発現する遺伝子候補をスクリーニングし、最終候補遺伝子については in situ hybridization 法による同定を行った。同定された分子が細胞表面に発現するもの場合はさらに、その分子をラット上皮細胞株に強制発現させ、これらをラットに免疫してそれらに対するモノクロー

ナル抗体を作製した。

#### 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 (藤尾)

- ① BiP、抗酸菌 HSP70 の全長をカバーするエピトープライブラリーを作製し、SE 陽性末梢血の増殖反応を検討した。
- ② リコンビナント HLA-DR4 タンパクを作製し、HLA-DR4 への高い親和性が判明している HA ペプチドをコントロールとして、同定したエピトープの結合実験を行った。
- ③ RA 患者血清を用いて抗 BiP 抗体、抗抗酸菌 HSP70 抗体のエピトープを検索した。

#### 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 (住田)

- ① HLA-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 細胞エピトープを検索する。
- 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 の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あるいは経口投与して、その治療、予防効果を検定した。
- ④ 遺伝子工学的手法を用いて CII アナログペプチドを産生する米を作製し、CIA モデルマウスにおける関節炎に対する治療、予防効果を検討する。
- ⑤ CII アナログペプチド米を用いて RA



における臨床試験を実施する。

## 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・予防法に関する研究 (坂口)

RA モデルマウス (SKG マウス) を用いて、自己免疫性関節炎の発症のトリガーとなりうる環境因子を検索し、それらの環境因子が、エフェクター及び制御性 T 細胞にどのような影響を与え、関節炎発症に至るかを解析した。

### 2) 病態形成における Th-17 細胞と制御性 T 細胞の役割とその統御方法の開発 (江口)

① RA 滑膜線維芽細胞 (FLS) からの CCL20 の産生機序を解析した。

② RA 末梢血の CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>CD127<sup>low/-</sup> 制御性 T 細胞を検討した。

## III. RA の発症及び重症化関連遺伝子の探索

### 1) RA 患者性差の検討による重症化因子の解析 (寺井)

RA 患者前向きコホート IORRA データベースを用いて、男女差、抗 CCP 抗体、喫煙が疾患活動性、機能予後に与える影響を検討した。

### 2) RA 患者の重症化に関わる遺伝的要因の解析 (三森)

重症型と軽症型 RA 患者の血清と DNA を用いて、重症化に関わる血清学的及び遺伝的要因を解析した。

### 3) RA 発症、臨床経過及び薬剤応答性に関する遺伝子の探索 (土屋)

① STAT4 intron3 の SNPrs7574865 及び BLK の上流側に位置する rs13277113 につき、RA 発症との関連を検討した。

② Infliximab (INF) 治療による臨床的改善との関連を検討した。

### 4) 投与血中 ADAMTS5 発現量をもとにした RA に対するインフリキシマブ有効性予測法の開発 (津坂)

INF 投与前の末梢血から Total RNA を抽出後、ADAMTS5 mRNA を real-time PCR 法で測定した。RA 患者の活動性は INF 投与前と投与後 14 週後の DAS28 で評価した。

## IV. 診断未確定関節炎の臨床検討と治療アルゴリズムの作成

### 1) 診断未確定関節炎における非造影手関節 MRI の有用性の検討 (上谷)

診断未確定関節炎 (UA) 患者 129 症例を 1 年間経過観察した。最終的に RA と診断されたものは 75 例で、このうち 58 例について単純 X 線スコアの進行 ( $\sphericalangle$  Genant-Sharp score > 0.5) を判定した。

① 非造影単独と非造影/造影 MRI 併用で判定を行い、診断能を比較した

② 血清マーカーによる評価を加え、早期診断及び予後判定における有用性を評価した。

### 2) RA の早期治療開始基準作成データベースに関する研究 (青柳)

関節破壊を伴った RA に進行することが予測される UA 症例を抽出し、抗リウマチ薬 (MTX あるいは SASP) を投与して RA の発症を阻止する NAGASAKI Early Arthritis Intervention Trial (NAGASAKI-Early Trial) を計画し、UMIN に登録した。

### 3) RA の早期治療開始基準に基づく抗リウマチ薬治療; パイロット研究 (江口)

① UA の前向き症例研究で、エントリー時所見と 1 年後のアウトカムを比較し、私たちが提唱する早期診断予測基準 (Nagasaki スコア) と Breedveld らが提唱する早期診断予測基準 (Leiden スコア) の妥当性を検証した。

- ② 関節破壊を伴った RA へ進行するリスクの高い UA を抽出し、抗リウマチ薬を投与し、RA の発症阻止、臨床的寛解導入、関節破壊進行阻止(単純 X 線、MRI 画像所見)をアウトカムとして、臨床的経過を追及した。

#### (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への審査を受け、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) 経口免疫寛容誘導ワクチン開発 (清野)  
遺伝子発現プロファイルから 1272 個の遺伝子が選択された。これらの中で上位に位置する MARCKS-like protein 及び glycoprotein2(GP2) について in situ hybridization を行い、FAE-M 細胞に特異的に発現する遺伝子であることを確認した。GP2 を強制発現させた細胞株を樹立し、これを用いてサブクラスが IgG2a であるラットモノクローナル抗体の作製に成功した。
- 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(藤尾)
- ① SE 陽性の RA 患者末梢血単核球で高頻度に増殖反応を誘導するエピトープ BiP-Ep と MHSP-Ep を同定した。
- ② BiP-Ep と MHSP-Ep は高い相同性を持っていた。

- ③ RA 患者末梢血の BiP-Ep と MHSP-Ep への反応率は SE がホモの個体では 95%、ヘテロでは 50%、SE を持たない個体では 0%であり、SE と強い関連を示した。

- ④ HLA-DR4 タンパクとの結合性は、コントロールの HA ペプチドが 30nM の条件下で、BiP-Ep は IC50(40nM)、MHSP-Ep は IC50(200nM)とそれぞれ高い結合性を示した。

- ⑤ RA 患者血清を用いて、抗 BiP 抗体、抗抗酸菌 HSP70 抗体のエピトープを検索したところ、抗 BiP 抗体のエピトープは BiP の N 末側に、抗抗酸菌 HSP70 抗体のエピトープは抗酸菌 HSP70 の C 末側に同定された。

#### 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(住田)

- ① HLA-DRB1\*0101、0401、0405 に共通に結合するアンカーモチーフを有する C II ペプチドは GEPG IAGFKGEQGPKG(AA256-271)であった。
- ② 21 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。
- ③ CIA マウスモデルにおける in vitro の解析では、AA262G→D(APL4)、AA262G→K(APL5)、AA262G→A(APL6)、AA264K→A(APL7)の 4 個がアナログペプチドとして機能していた。
- ④ CIA モデルマウスを用いた in vivo の解析では、APL6 が関節炎の治療と予防効果を、APL7 が予防効果のみを認めた。
- ⑤ C II (AA256-271)、APL4、APL6、APL7 をそれぞれ 3 連結したペプチドを発現ベクターに組み込み、米に発現させた。収穫した稲から得られた米に関し

て、SDS-PAGE 及び Western blot 解析で蛋白発現を検討したところ APL4、APL6、APL7 ともに高発現していた。

## 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・予防法に関する研究 (坂口)

- ① Zymosan などの  $\beta$ -glucan による樹状細胞の成熟には、dectin-1 依存的な経路と、非依存的な経路が存在する。
- ② dectin-1 刺激により、Th-17 細胞分化を誘導する IL-6 や IL-23 の産生は強力に誘導されるが、Th-1 細胞分化を促進させる IL-12 の産生はほとんど見られなかった。

### 2) 病態形成における Th-17 細胞と制御性 T 細胞の役割とその統御方法の開発 (江口)

- ① 血清中 CCL20 濃度は、活動性 RA 患者で有意に増加し、治療により減少した。
- ② 滑膜線維芽細胞は IL-1 $\beta$  刺激で CCL20 産生を増加させ、IL-1 $\beta$  に TNF $\alpha$ 、IL-6、IL-17 を共刺激すると相乗的に産生を増加させた。
- ③ CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>T 細胞では CD127<sup>+</sup>細胞集団に加え、CD127<sup>low/-</sup>細胞集団を認めた。CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>hi<sup>th</sup>T 細胞は全て CD127<sup>low/-</sup>で、且つ Foxp3<sup>+</sup>T 細胞であった。
- ④ RA 患者末梢血は健康人と比較して CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>CD127<sup>low/-</sup>T 細胞の数が減少していたが、寛解導入によりこの細胞集団は回復した。

## III. RA の発症及び重症化関連遺伝子の探索

### 1) RA 患者性差の検討による重症化因子の解析 (寺井)

① 女性が男性と比較して DAS28、HAQ などで有意に高値を示した。

② 男性で抗 CCP 抗体陽性群は、陰性群と比較して DAS28 と  $\Delta$ HAQ は有意に高値を示した。

### 2) RA 患者の重症化に関わる遺伝子的要因の解析 (三森)

重症型と軽症型 RA を比較して、抗 CCP 抗体及び SE の陽性率は有意差を認めなかった。

### 3) RA 発症、臨床経過及び薬剤応答性に関する遺伝子の探索 (土屋)

① STAT4rs7574865 において、T/T 遺伝子型が RA に有意に増加していた。

② INF 治療開始後 54 週において、RA 発症に関するリスクアレルである STAT4rs7574854T アレル陽性者の割合が、ACR 改善度が高くなるに従い減少することが見出された。EULAR 改善基準を用いた場合、no response や moderate response に分類された症例群は good response 群と比較して、T アレルの保有率が高かった。

③ BLK と C8orf $\beta$  の遺伝子間領域に位置する SNPrs13277113 において、A アレルが有意に増加していた。

### 4) 投与血中 ADAMTS5 mRNA 発現量をもとにした RA に対するインフリキシマブ有効性予測法の開発 (津坂)

① ADAMTS5mRNA は no response 群と比較して、moderate/good response 群で有意に低かった。

② ADAMTS5mRNA 発現量低値群での response を予測する PPV は 100% であった。

③ 寛解群は非寛解群と比較した場合 ADAMTS5mRNA 発現量は、寛解群で有意に低く、PPV は 69% と高い値を示

した。

#### IV. 診断未確定関節炎の臨床検討と治療アルゴリズムの作成

##### 1) 診断未確定関節炎における非造影手関節MRIの有用性の検討(上谷)

- ① 非造影/造影 MRI 併用を基準とした時の非造影 MRI の診断能は、滑膜炎では低く、骨髄浮腫や骨侵食では高かった。
- ② 私たちが提唱している早期診断予測基準に当て嵌めると、非造影/造影併用で感度 68%、特異度 74%、非造影単独で感度 75%、特異度 67%であった。
- ③ 単純骨 X線写真スコアの進行予測に関して骨髄浮腫の診断能が高く、造影/非造影併用で感度 78%、特異度 63%、非造影単独で感度 83%、特異度 80%であった。

##### 2) RA の早期治療開始基準作成データベースに関する研究(青柳)

関節破壊を伴った RA を発症することが予測される UA 症例を抽出した。治療介入は MTX あるいは SASP の 2 群前向き動的割り付けとした。UMIN に登録し、臨床経過を追跡した。アウトカムは①RA 発症阻止 (ACR1987 年改訂分類基準で判定)、②臨床的寛解導入 (DAS28<2.6 を達成と判定)、③画像的寛解(単純 X線写真、MRI 画像所見から判定)の導入とした。

##### 3) RA の早期治療開始基準に基づく抗リウマチ薬治療;パイロット研究(江口)

- ① Leiden スコア 8 点以上を RA に移行すると予測した場合、PPV95%、感度 49%であり、Nagasaki スコアでは PPV80%、感度 68%で、Leiden スコアと Nagasaki スコアは正の相関を示した。Nagasaki スコアでは抗

CCP 抗体と MRI の骨髄浮腫が 1 年後の RA 移行と最も相関し、また、自己抗体と MRI 骨変化が共に陽性の UA は 1 年後に 100%RA に移行した。

- ② UA 症例で、自己抗体(抗 CCP 抗体あるいは IgM-RF)と手指関節 MRI 画像所見の骨変化(骨髄浮腫と骨侵食)の 2 項目とも陽性症例は将来関節破壊を伴った RA に進行すると予測された。この事実から、この 2 項目とも合致する UA 症例 17 名をパイロット研究として前向きに研究を行った。評価項目として①RA への進展 (ACR1987 年改訂分類基準に合致)、②臨床的寛解導入 (DAS28<2.6)、③単純 X線写真による関節破壊の進行 ( $\Delta$ Genant-modified Sharp score)、④MRI 画像所見で経過をみた。抗リウマチ薬は MTX14、SASP2 名、タクロリムス 1 名で投薬後 6 ヶ月以上経過がみられたのは 10 症例である。10 症例中 RA への進展を阻止できたのは 4 例(40%)、臨床的寛解を導入できたのは 8 例(80%)であった。10 症例中 9 症例で経時的に MRI を撮像し 6 か月後 MRI では 6 症例中 4 症例に骨変化の改善、12 か月後 3 例中 1 例が骨変化の改善を認め、3 例中 1 例のみ骨変化が消失した。

#### 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) 経口免疫寛容誘導ワクチン開発(清野)  
FAE-M 細胞特異的発現遺伝子の 1 つとして GP2 遺伝子がある。GP2 は GPI アンカープロテインであり、今回樹立した抗 GP2 抗体を用いた免疫組織組織学的解析

から、実際に FAE-M 細胞の管腔表面に発現しており、抗原送達系における標的分子となり得ることが期待される。

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(藤尾)

BiP 及び抗酸菌 HSP70 において、RA 患者末梢血に SE と関連した増殖反応を誘導するエピトープ BiP-Ep と MHSP-Ep を同定した。特に SE がホモの患者での BiP-Ep と MHSP-Ep への反応率は 9 割以上であることから、BiP-Ep と MHSP-Ep が RA の病態形成に深く関わっている可能性が考えられた。T 細胞エピトープの BiP-Ep と MHSP-Ep は高い相同性を持っていたが、B 細胞エピトープは異なっていた。この理由から、RA の病態は外来抗原に対する免疫応答と自己抗原に対する免疫応答がある程度独立して成立しつつ相互に影響しあって形成される可能性が示唆された。

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(住田)

RA における CII の T 細胞エピトープ、及びアナログペプチドを *in vitro* で明らかにした。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、予防効果も証明した。本研究結果から、CII をターゲットと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・予防法に関する研究(坂口)

SKG マウスを用いて、 $\beta$ -glucan などが自然免疫を刺激して Th-17 細胞を増殖させるような環境因子が自己免疫性関節炎発症のトリガーとなりうることを示した。

2) 病態形成における Th-17 細胞と制御性 T 細胞の役割とその統御方法の開発(江口)

① 関節リウマチの滑膜線維芽細胞は炎症性サイトカイン刺激により CCL20 を産生し、Th-17 細胞を末梢血から関節局所に誘導することが示唆された。滑膜線維芽細胞による CCL20 産生はインフリキシマブ、エタネルセプト、トシリズマブで抑制された。

②  $CD4^+CD25^+CD127^{low/-}$  T 細胞は制御性 T 細胞である。このサブセットは活動性 RA 末梢血では減少し、寛解導入されると正常に回復した。

III. RA の発症及び重症化関連遺伝子の探索

1) RA 患者性差の検討による重症化因子の解析(寺井)

① 喫煙と抗 CCP 抗体との関連は男性においてみられたが、女性ではみられなかった。女性においては喫煙以外の因子によって抗 CCP 抗体が誘導されると考えられる。

② 抗 CCP 抗体陽性群は陰性群と比較して DAS28 にみる疾患活動性が高く、5 年間の HAQ の低下も大きかった。

2) RA 患者の重症化に関わる遺伝子的要因の解析(三森)

今回の解析結果では、抗 CCP 抗体及び HLA-DRB1\* SE 共に重症病型との関連は見つからなかった。

3) RA 発症、臨床経過及び薬剤応答性に関する遺伝子の探索(土屋)

① 日本人 RA における STAT4 の関連を確認し得た。

② STAT4 の RA 発症リスクアレルがインフリキシマブ抵抗性と関連することが示唆された。

- 4) 投与血中 ADAMTS5mRNA 発現量をもとにした RA に対するインフリキシマブ有効性予測法の開発 (津坂)

INF 投与前ワンポイントにおける ADAMTS5mRNA 発現量を指標とする RA に対する INF 有効性予測法は、INF 投与による RA 寛解も予測しうる極めて有効な方法であることがわかった。

#### IV. 診断未確定関節炎の臨床検討と治療アルゴリズムの作成

- 1) 診断未確定関節炎における非造影手関節 MRI の有用性の検討 (上谷)

非造影 MRI による滑膜炎の診断能は不十分であり、UA の早期鑑別診断において特異度が低下する原因となる。しかし、骨変化、特に骨髄浮腫の診断に関しては造影 MRI に匹敵する診断が可能である。単純 X 線所見に検出される関節破壊の進行予測に非造影 MRI 単独でも十分な情報が得られることが示唆された。

- 2) RA の早期治療開始基準作成データベースに関する研究 (青柳)

NAGASAKI Early Arthritis

Intervention Trial を計画し、UMIN に登録するプロトコルを確立した。

- 3) RA の早期治療開始基準に基づく抗リウマチ薬治療 ; パイロット研究 (江口)

RA への進展リスクが高い UA に対する抗リウマチ薬治療介入試験のパイロット研究では臨床的寛解が得られても RA に進行する症例がみられた。また、臨床的寛解が得られても、MRI 画像所見では骨変化の改善は見られるものの消失したのは 1 例のみであった。今後、MRI 画像所見で骨変化を消失させることができるのは抗リウマチ薬で可能か、生物学的製剤を導入する必要があるのか、疑問が残るところである。薬剤の投与が不必要とな

る真の寛解は達成できるのか興味ある課題が残されている。

## 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

免疫寛容を含む、より効率的・効果的な粘膜免疫応答を誘導させるためには、バイエル板などの粘膜誘導組織における抗原感作が必要であることから、FAE-M細胞の膜表面に特異的に発現する分子を標的とした抗原送達系の構築が望まれる。M細胞特異的抗体(NKM16-2-4)の作製に成功し、この抗体をデリバリー分子として用いることで経口ワクチンによる抗原特異的免疫応答を粘膜系のみならず全身系に誘導できることを確認した。今回樹立した抗 GP2 抗体は FAE-M細胞の管腔表面に発現しており、抗原送達系における標的分子となり得ることが期待される。

BiP 及び抗酸菌 HSP70 において、RA 患者末梢血に HLA-DRB1\*SE と関連した増殖反応を誘導するエピトープ BiP-Ep と MHSP-Ep を同定し、HLA-DR との結合性を確認した。BiP-Ep と MHSP-Ep が RA の病態形成に深く関わっている可能性が考えられた。

SE がホモの RA 患者において、抗酸菌 HSP70 及びシトルリン化 BiP の相同性のあるエピトープに対する T 細胞免疫応答が確認できた。今後、RA 患者でこのエピトープを認識している T 細胞の表現型と機能の解析を進めて行く予定である。もし、このエピトープが病原性のある T 細胞を誘導している場合、このエピトープに特異的な免疫抑制療法が RA の治療法となる可能性が期待される。

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制御戦略は、モデル動物において治療及び予防効果が認められた。今後、CIIアナログペプチド高発現株を用いてマウスモデルでの関節炎抑制効果の検討を行い、将来的にはRA患者を対象とした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の発症における環境因子とTh-17細胞とのかかわりを明らかにした。感染などの環境刺激によるTh-17細胞の増殖を抑制することが、RAの発症予防・重症化抑制につながる可能性がある。今後、より一般的なTh-17細胞の増殖を促す環境因子の検索と制御性T細胞によるTh-17細胞の分化・増殖の制御について研究を進めたい。

炎症局所であるRA滑膜組織では、炎症性サイトカインの刺激により過剰のCCL20が産生されている。そのCCL20によりCCR6陽性Th-17細胞が局所に遊走し、関節炎をさらに増悪させる。このように、RA滑膜組織ではサイトカイン及びケモカインの悪循環状態にあると考えられる。

Foxp3<sup>+</sup>制御性T細胞はRAの病因と深く関与し、抑制的に機能する。また、CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>CD127<sup>low/-</sup>T細胞はFoxp3<sup>+</sup>T細胞であった。RA患者末梢性単核球ではCD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>CD127<sup>low/-</sup>T細胞が減少し、制御性T細胞機能の低下が示唆された。一方、活動性RAが寛解導入された場合、CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>CD127<sup>low/-</sup>T細胞は回復した。今後、制御性T細胞の変動の要因について研究を進めたい。

## III. RAの発症及び重症化関連遺伝子の探索

日本人男性においては、喫煙と抗CCP抗体陽性に関連が示唆されたが、女性では関連が見られなかった。日本人女性RA患者では、喫煙は抗CCP抗体誘導に大きな役割を果たしていないと考えられた。

日本人におけるSTAT4多型とRAの疾患感受性との関連が確認されると共に、INF抵抗性との関連が示唆された。また、BLKのSLE関連アレルが、RAとも関連することを見出した。

INF投与前ワンポイントにおけるADAMTS5mRNA発現量を指標とするRAに対するINF有効性予測法は、INF投与によるRA寛解も予測しうる極めて有効な方法であることがわかった。

## IV. 診断未確定関節炎の臨床検討と治療アルゴリズムの作成

非造影手指関節MRI撮像は骨髄浮腫の診断能に関して造影MRIとほぼ同等の診断能を有し、RAへの移行とりわけ単純X線写真所見の進行予測に有用である。この事実から、自己抗体と手・指関節MRI画像所見の骨変化が共に陽性のUA症例を登録し、抗リウマチ薬(MTXあるいはSASP)を投与し、臨床経過を追跡中である。主要評価項目はRAへの移行(ACR1987年改訂分類基準に合致)、臨床的寛解導入(DAS28<2.6)、MRI画像所見の消失(滑膜炎、骨変化)、単純骨X線写真による関節破壊進行( $\Delta$  Genant-modified Sharp score)とした。このプロトコールは名称をNagasaki-Early Arthritis Intervention Trial (Nagasaki-Early Trial)とし、UMINに登録した。パイロット研究として17例のUA症例に抗リウ

マチ薬(MTX, SASP, Tac)を投与し、臨床経過を追跡した。6ヶ月以上経過を追跡できたのは10症例であった。8例に臨床的寛解を導入できたが、既にRAに進行してしまった症例、MRI画像所見で骨変化は改善するも完全に消失させることは難しかった。今後、症例を積み重ね、真の寛解を目指すにはどこまで改善させるべきか、あるいはいつ生物学的製剤に切り替える必要があるのか検討が必要である。

## 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, Takao S, Arima K, Iwamoto N, Fujikawa K, Aramaki T, Kawashiri S, Ichinose K, Kamachi M, Nakamura H, Origuchi T, Aoyagi K, **Eguchi K**. A prediction rule for disease outcome in patients with undifferentiated arthritis using MRI of wrists and finger joints and serologic autoantibodies. *Arthritis Care & Research*, accept.
- 2) Tateishi Y, Iguchi Y, Kimura K, Kobayashi K, Shibazaki K, **Eguchi K**. Right-to-left shunts may be not uncommon cause of TIA in Japan. *J Neurol Sci* 277 (1-2): 13-16, 2009.
- 3) Iwamoto N, Kawakami A, Tamai M, Fujikawa K, Arima K, Aramaki T, Kawashiri S, Ichinose K, Kamachi M, Nakamura H, Origuchi T, Ida H, **Eguchi K**. Determination of the subset of Sjögren's syndrome with articular manifestations by anticyclic citrullinated peptide antibodies. *J Rheumatol*, in press.
- 4) Miyaaki H, Zhou H, Ichikawa T, Nakao K, Shibata H, Takeshita S, Akiyama M, Ozawa E, Miuma S, **Eguchi K**. Study of liver-targeted regulatory T cells in hepatitis B and C virus in chronically infected patients. *Liver Int*, in press.
- 5) Kawasaki E, Awata T, Ikegami H, Kobayashi T, Maruyama T, Nakanishi K, Shimada A, Uga M, Kurihara S, Kawabata Y, Tanaka S, Kanazawa Y, **Eguchi K**. Genetic association between the IL2RA and mode of onset of type 1 diabetes in the Japanese population. *J Clin Endocrinol Metab*, in press.
- 6) Akiyama M, Miyaaki H, Miuma S, Shibata H, Fujimoto M, Takeshita S, Ozawa E, Ichikawa T, Nakao K, **Eguchi K**. Significance of trans-hepatic arterial chemotherapy for advanced hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus. *Oncol Rep* 20 (2): 353-357, 2008.
- 7) Goto T, Ishikawa H, Matsumoto K, Nishimura D, Kusaba M, Taura N, Shibata H, Miyaaki H, Ichikawa T, Hamasaki K, Nakao K, Maeshima Y, **Eguchi K**. Tum-1, a tumstatin fragment, gene delivery into hepatocellular carcinoma suppresses tumor growth through inhibiting angiogenesis. *Int J Oncol* 33 (1): 33-40, 2008.
- 8) Hirano K, Ichikawa T, Nakao K, Matsumoto A, Miyaaki H, Shibata H, **Eguchi S**, Takatsuki M, Ikeda M, Yamasaki H, Kato N, Kanematsu T, Ishii N, **Eguchi K**. Differential effects of calcineurin inhibitors, tacrolimus and cyclosporine A, on interferon-induced antiviral protein in human hepatocyte cells. *Liver Transplant* 14 (3): 292-298, 2008.
- 9) Kusumoto K, Yatsushashi H, Nakao R,



- Hamada R, Fukuda M, Tamada Y, Taura N, Komori A, Daikoku M, Hamasaki K, Nakao K, Ishibashi H, Miyakawa Y, **Eguchi K**. Detection of HBV core promoter and precore mutations helps distinguish flares of chronic hepatitis from acute hepatitis B. **J Gastroenterol Hepatol** 23 (5): 790-793, 2008.
- 10) Miyasaka N, **Eguchi K**, the CHANGE study investigators. Clinical investigation in highly disease-affected rheumatoid arthritis patients in Japan with adalimumab applying standard and general evaluation: the CHANGE study. **Mod Rheumatol** 18 (3): 252-262, 2008.
- 11) Yoshizaki A, Kawakami A, Aramaki T, Ida H, **Eguchi K**. Preferential recovery by an intensive initial therapy from hemophagocytic syndrome complicated with adult onset Still's disease presenting as agranulocytosis and hypercytokinemia. **Clin Exp Rheumatol** 26(2): 383, 2008.
- 12) Kasagi S, Kawano S, Nakazawa T, Sugino H, Koshiha M, Ichinose K, Ida H, **Eguchi K**, Kumagai S. A case of periodic-fever-syndrome-like disorder with lipodystrophy, myositis, and autoimmune abnormalities. **Mod Rheumatol** 18(2): 203-207, 2008.
- 13) Hida A, Akahoshi M, Takagi Y, Ashizawa K, Imaizumi M, Soda M, Maeda R, Nakashima E, Ida H, Kawakami A, Nakamura T, **Eguchi K**. Prevalence of Sjögren syndrome among Nagasaki atomic bomb survivors. **Ann Rheum Dis** 67(5): 689-695, 2008.
- 14) Fujikawa K, Kawakami A, **Eguchi K**. Recovery from multiple cranial nerve palsy of Wegener granuloma with infliximab. **J Rheumatol** 35(7): 1471, 2008.
- 15) Nakamura H, Takagi Y, Kawakami A, Ida H, Nakamura T, Nakamura T, **Eguchi K**. HTLV-I infection results in resistance toward salivary gland destruction of Sjögren's syndrome. **Clin Exp Rheumatol** 26(4): 653-655, 2008.
- 16) Nakamura H, Tateishi S, Kawakami A, Ida H, Fukuda T, Sasaki M, Koide Y, Ashizawa N, Seto S, Hayashi T, Sato S, **Eguchi K**. A case of mixed connective tissue disease complicated with hypertrophic obstructive cardiomyopathy. **Rheumatol Int** 28(12): 1273-1275, 2008.
- 17) Nakamura H, Kawakami A, Iwamoto N, Ida H, Koji T, **Eguchi K**. Rapid and significant induction of TRAIL-mediated type II cells in apoptosis of primary salivary epithelial cells in primary Sjögren's syndrome. **Apoptosis** 13(11): 1322-1330, 2008.
- 18) Nakamura H, Usa T, Motomura M, Ichikawa T, Nakao K, Kawasaki E, Tanaka M, Ishikawa K, **Eguchi K**. Prevalence of interrelated autoantibodies in thyroid disease and autoimmune disorders. **J Endocrinol Invest** 31 (10): 861-865, 2008.
- 19) Fukushima K, Abiru N, Nagayama Y, Kobayashi M, Satoh T, Nakahara M, Kawasaki E, Yamasaki H, Ueha S, Matsushima K, Liu E, **Eguchi K**. Combined insulin B:9-23 self-peptide and polyinosinic-polycytidylic acid accelerate insulinitis but inhibit development of diabetes by increasing the proportion of CD4<sup>+</sup> Foxp3<sup>+</sup> regulatory T cells in the islets in non-obese diabetic mice. **Biochem Bioph Res Com** 367 (4): 719-724, 2008.
- 20) Kawasaki E, Kuriya G, Satoh T, Fujishima K, Moriuchi A, Fukushima K, Ozaki M, Abiru N, Yamasaki H, **Eguchi K**. Humoral

- immune response to islet autoantigens in Japanese patients with type 1 diabetes. **Ann N Y Acad Sci** 1150 :248-251, 2008.
- 21) Kawasaki E, Imagawa A, Makino H, Uga M, Abiru N, Hanafusa T, Uchigata Y, **Eguchi K**. Differences in the contribution of CTLA4 gene to susceptibility to fulminant and type 1A diabetes in Japanese patients. **Diabetes Care** 31(8): 1608-1610, 2008.
- 22) Kawasaki E, Uga M, Nakamura K, Kuriya G, Satoh T, Fujishima K, Ozaki M, Abiru N, Yamasaki H, Wenzlau JM, Davison HW, Hutton JC, **Eguchi K**. Association between anti-ZnT8 autoantibody specificities and SLC30A8 Arg325Trp variant in Japanese patients with type 1 diabetes. **Diabetologia** 51 (12): 2299-2302, 2008.
- 23) Imaizumi M, Ashizawa K, Neriishi K, Akahoshi M, Nakashima E, Usa T, Tominaga T, Hida A, Sera N, Soda M, Fujiwara S, Yamada M, Maeda R, Nagataki S, **Eguchi K**. Thyroid diseases in atomic bomb survivors exposed in utero. **J Clin Endocrinol Metab** 93(5): 1641-1648, 2008.
- 24) Fukushima N, Nakamura T, Nishiura Y, Ida H, Aramaki T, **Eguchi K**. HTLV-I production based on activation of integrin/ligand signaling in HTLV-I-infected T cell lines derived from HAM/TSP patients. **Intervirology** 51(2): 123-129, 2008.
- 25) Tateishi Y, Iguchi Y, Kimura K, Inoue T, Shibazaki K, **Eguchi K**. Contrast-enhanced transcranial color-coded duplex sonography criteria for basilar artery stenosis. **J Neuroimaging** 18(4): 407-410, 2008.
- 26) Miyaaki H, Ichikawa T, Nakao K, Yatsuhashi H, Furukawa R, Ohba K, Omagari K, Kusumoto Y, Yanagi K, Inoue O, Kinoshita N, Ishibashi H, Yano M, **Eguchi K**. Clinicopathological study of nonalcoholic fatty liver disease in Japan: the risk factors for fibrosis. **Liver Int** 28 (4): 519-524, 2008.
- 27) Shibata H, Ichikawa T, Nakao K, Miyaaki H, Takeshita S, Akiyama M, Fujimoto M, Miuma S, Kanda S, Yamasaki H, **Eguchi K**. A high glucose condition sensitizes human hepatocytes to hydrogen peroxide-induced cell death. **Mol Med Rep** 1: 379-385, 2008.
- 28) Migita K, Abiru S, Tanaka M, Ito M, Miyashita T, Maeda Y, Koga T, Nakamura M, Komori A, Yatsuhashi H, Ida H, **Eguchi K**, Hirayama K, Yasunami M, Ishibashi H. Acute hepatitis in a patient with familial Mediterranean fever. **Liver Int** 28 (1): 140-142, 2008.
- 29) 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.
- 30) Tamai M, Kawakami A, Uetani M, Takao S, 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**. 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.
- 31) 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.
- 32) 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.
- 33) Koga T, Miyashita T, Matsuoka Y, Hamawaki M, Hashizume K, Hashimoto W, Ito M, Osumi M, **Eguchi K**, Migita K. Acute dissecting thoracic aortic aneurysm in a patient with polymyalgia rheumatica. **Am J Med Sci** 334 (5): 386-388, 2007.
- 34) Huang M, Ida H, Arima K, Nakamura H, Aramaki T, Fujikawa K, Tamai M, Kamachi M, Kawakami A, Yamasaki H, Origuchi T, **Eguchi K**. La autoantigen translocates to cytoplasm after cleavage during granzyme B-mediated cytotoxicity. **Life Sci** 81 (19-20): 1461-1466, 2007.
- 35) Miyaaki H, Ichikawa T, Nakao K, Yatsushashi H, Furukawa R, Ohba K, Omagari K, Kusumoto Y, Yanagi K, Inoue O, Kinoshita N, Ishibashi H, Yano M, **Eguchi K**. Clinicopathological study of nonalcoholic fatty liver disease in Japan: the risk factors for fibrosis. **Liver Int**, Nov 1, 2007.
- 36) 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.
- 37) Kobayashi M, Abiru N, Arakawa T, Fukushima K, Zhou H, Kawasaki E, Yamasaki H, Liu E, Miao D, Wong FS, Eisenbarth GS, **Eguchi K**. Altered B:9-23 insulin, when administered intranasally with cholera toxin adjuvant, suppresses the expression of insulin autoantibodies and prevents diabetes. **J Immunol** 179 (4): 2082-2088, 2007.
- 38) 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**. Japanese Study Group on Type 1 Diabetes Genetics. 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** 143 (15): 1812-1813, 2007.
- 39) 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.
- 40) 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.
- 41) 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.
- 42) Migita K, Abiru S, Maeda Y, Nakamura M, Komori A, Ito M, Fujiwara S, Yano K, Yatsushashi H, **Eguchi K**, Ishibashi H. Elevated serum BAFF levels in patients with autoimmune hepatitis. **Hum Immunol** 68 (7): 586-591, 2007.
- 43) Kamachi M, Aramaki T, Tanimura S, Ichinose K, Fujikawa K, Iwamoto N, Yoshizaki A, Ida H, Kawakami A, Kohno M, **Eguchi K**. Activation of protein phosphatase causes alternative splicing of tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL): potential effect on immune surveillance. **Biochem Biophys Res Commun** 360 (1): 280-285, 2007.
- 44) Kawasaki E, **Eguchi K**. Current aspects on the clinical immunology and genetics of autoimmune diabetes in Japan. **Diabetes Res Clin Pract** 77 (Suppl 1): S104-109, 2007.
- 45) 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.
- 46) 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.
- 47) Migita K, Miyashita T, Maeda Y, Nakamura M, Yatsushashi H, Kimura H, Ishibashi H, **Eguchi K**. Toll-like receptor expression in lupus peripheral blood mononuclear cells. **J Rheumatol** 34 (3): 493-500, 2007.
- 48) Migita K, Maeda Y, Abiru S, Nakamura M, Komori A, Miyazoe S, Nakao K, Yatsushashi H, **Eguchi K**, Ishibashi H. Polymorphisms of interleukin-1beta in Japanese patients with hepatitis B virus infection. **J Hepatol** 46 (3): 381-386, 2007.
- 49) 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.
- 50) 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.
- 51) 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.