

- 出願番号：2008-258235
発明の名称：関節リウマチに対する抗TNF α 抗体薬の薬効予測方法及び薬効予測措置

出願日：2008年10月3日

坂口志文

- 出願番号：12/339, 129
発明者：坂口志文。
発明の名称：4型葉酸受容体の発現を指標とした制御性T細胞の検出方法、及び免疫賦活剤
出願人：国立大学法人 東京大学
出願日：2008.12.19.

藤尾圭志

- 出願番号：国際特許番号
PCT/JP2008/057460
発明者：藤尾圭志，岡村僚久，
山本一彦。
発明の名称：新規T細胞
出願人：国立大学法人 東京大学
出願日：2008.4.10.
- 出願番号：(未定)
発明者：藤尾圭志，庄田宏文，
山本一彦。
発明の名称：関節炎モデル治療効果を持つ関節リウマチ関連エピトープ
出願人：国立大学法人 東京大学
出願日：2009年出願予定

住田孝之

- 出願番号：2008-074288
発明者：松下正毅，土屋尚之，
住田孝之。
発明の名称：インフリキシマブの有効性判定方法
出願人：国立大学法人筑波大学、
湧永製薬株式会社
出願日：2008.3.21.

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

Ⅲ. 分担研究報告書

関節リウマチ患者性差の検討による重症化因子の解析 (2)
-抗 CCP 抗体と喫煙の影響の性差-

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総合医学 I 教授

研究要旨

抗CCP抗体と喫煙と性差につき東京女子医科大学膠原病リウマチ痛風センターで実施中のRA患者前向きコホートIORRAデータベースを用いて検討した。2001年に抗CCP抗体、喫煙歴が調査され2006年にも調査対象となった781例において、喫煙歴は男性80%強、女性RAで約20%にみられたが、抗CCP抗体陽性率には男女差はなかった。抗CCP抗体陽性例では、男女ともDAS28にみる疾患活動性が高く、5年間のHAQの低下も大きい傾向がみられた。男性では、喫煙歴と抗CCP抗体陽性に正の相関が示唆されたが、女性では喫煙歴のある女性で抗CCP抗体陽性率が低く、抗体価も低値であった。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おらず、喫煙以外の因子によって抗CCP抗体が誘導されることが示唆された。

A. 研究目的

RA患者では女性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を重症化させる因子を抽出することを目的とし、昨年度は妊娠と出産の影響について検討した。

抗CCP抗体はRA発症前から高率に陽性化し、抗CCP抗体陽性はRA機能予後のリスクであり、また喫煙もRA発症リスクで喫煙による抗CCP抗体誘導の可能性が考えられている。今年度は抗CCP抗体と喫煙と性差の関連につき検討した。

B. 研究方法

東京女子医科大学膠原病リウマチ痛風センターで実施中の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。2001年10月の第3回IORAA調査に参加し抗CCP抗体を測定した1269例のうち、5年後の2006年10月実施の第13回IORRA調査に参加していた781例(男性

112例、女性669例)につき、抗CCP抗体値、喫煙歴、RA家族歴、アルコール歴、性別、発症年齢、罹病期間、BMI、RF、炎症マーカー、DAS28、HAQにつき解析した。HAQの2001年から2006年の5年間の変動を Δ HAQとした。抗CCP抗体は4.5U/ml未満を陰性とした。抗CCP抗体価100U/ml以上は100として計算に用いた。

(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

2001年10月時点での平均年齢は男性60.0才(発症50.9才、平均罹病期間9.1年)、女性56.6才(発症45.1才、平均罹病期間11.5年)。抗CCP抗体は男性91人(81.3%)、女性562人(84.0%)で陽性であった。非ステロイド抗炎症薬、DMARD、メトトレキサート、ステロイドの使用頻度に男女差はなかった。関節炎の指標では腫脹関節数、圧痛関節数、赤沈、DAS28、患者general VAS、医師によるgeneral VAS、が女性で有意に高く、HAQ、

JAHQ も女性で有意に高値であったが、CRP は男性が女性より高値であった。

2001年10月での喫煙歴有は男性94人(84.7%)、女性135人(21.1%)で5年間に男性2名が喫煙を再開したが喫煙歴有の人数は変動しなかった。喫煙歴有の男性の抗CCP抗体陽性率は81.9%、無が76.5%で喫煙歴による抗CCP抗体陽性のOddsは1.4倍、現喫煙者に限るとOddsは2.1倍であったがともに有意差はなかった。喫煙歴有の女性患者の抗CCP抗体陽性率は83.7%、無が84.0%で喫煙歴による抗CCP抗体陽性のOddsは0.98倍であった。喫煙歴有男性の抗CCP抗体値は60.6U/ml、無し男性では39.1(p=0.06)であったが、女性では喫煙歴有52.5、無57.2とむしろ喫煙歴有で低値であった。

男性抗CCP抗体陽性群で、DAS28は3.20(2001年)、3.15(2006年)、抗CCP抗体陰性群では2.57(2001)、2.51(2006)で抗CCP抗体陽性群で有意に高値を示した。女性では陽性群で3.87(2001)、3.58(2006)で、陰性群3.66(2001)、3.40(2006)より高いが有意差はなかった。一方、喫煙歴の有無によるDAS28の比較では男性喫煙群で高値、女性では非喫煙群で高い傾向がみられた。

2001年のHAQは男性抗CCP抗体陽性群0.41、陰性群0.29と抗CCP抗体陽性群で高値を示し、 Δ HAQは陽性群0.09、陰性群0.02で5年間にHAQの差はさらに拡大した。2001年の女性抗CCP抗体陽性群のHAQは0.77、陰性群では0.68、2006年は陽性群0.93、陰性群0.78で、 Δ HAQは陽性群で0.15の増加に対し、陰性群では0.10であった。喫煙の有無による Δ HAQは男性喫煙歴有で0.09、無で0.01、女性喫煙歴有で0.12、無で0.14と差は認められなかった。

D. 考 察

喫煙とHLA-DRB1による抗CCP抗体誘導の可能性が報告されている。また、抗CCP抗体陽性例ではRAの重症化が知られている。

女性患者でRA罹患率が高く、活動性がより強く、重症化しやすい要因を検討するにあたり、喫煙と抗CCP抗体の関与につき検討した。男性において、喫煙と抗CCP抗体陽性に関連が示唆されたが、女性では関連はみられず、むしろ喫煙歴のある女性で抗CCP抗体陽性率が低く、抗体価も低値であった。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。

また、抗CCP抗体陽性例では、男女ともDAS28にみる疾患活動性が高く、5年間のHAQの低下も陽性群でより大きかった。しかし、喫煙は男性では疾患活動性、HAQ低下に関連する可能性があるが、女性ではむしろ逆の傾向を示した。喫煙以外にも抗CCP抗体を誘導する多くの環境因子があると考えられ、女性患者において抗CCP抗体を誘導する因子は男性とは大きく異なる可能性が高い。

E. 結 論

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。

F. 健康危機情報

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* 58: 1940-1946, 2008.

- 2) Hoshi D, Okamoto H, Kaneko H, Ichikawa N, Terai C, Yamanaka H, Kamatani N. Association of polymorphism in the monocyte chemoattractant protein-1/CCL2 gene and lupus nephritis in systemic lupus erythematosus patients. *Clin Exp Rheum* 26 (5): 972-973, 2008.
- 3) 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.
- 4) 佐藤美樹、森口正人、高鳥志乃、樋口敬和、寺井千尋. 大量免疫グロブリン療法が奏効した抗リン脂質抗体関連血球食症候群の1例. *日本内科学会誌* 97: 125-127, 2008.
- ## 2. 学会発表
- 1) 寺井千尋、北浜真理子、井上永介、飯国紀子、岡本 完、山中 寿、原まさ子、戸松泰介、鎌谷直之. 関節リウマチ患者性差の検討による重症化因子の解析. 第52回日本リウマチ学会総会・学術集会プログラム・抄録集、p 298, 2008.
- 2) 小関由美、北浜真理子、櫻井 正、井上永介、原まさ子、戸松泰介、山中 寿、鎌谷直之、寺井千尋. RA患者の予後に関連する炎症値の比較 -IORRA コホートにおける検討-. 第52回日本リウマチ学会総会・学術集会プログラム・抄録集、p 446, 2008.
- 3) 小林 秀、猪狩勝則、金子裕隆、岡本 完、川口鎮司、戸松泰介、戸山芳昭、寺井千尋、原まさ子、山中 寿、鎌谷直之、桃原茂樹. 日本人におけるSATT4遺伝子の関節リウマチ、全身性エリテマトーデスとの関連. 第52回日本リウマチ学会総会・学術集会プログラム・抄録集、p 352, 2008.
- 4) 櫻井 正、北浜真理子、小関由美、鎌谷直之、寺井千尋. HBV 関連結節性多発動脈炎の一例. 第52回日本リウマチ学会総会・学術集会プログラム・抄録集、p 379, 2008.
- 5) 岡本 完、金子裕隆、猪狩勝則、市川奈緒美、桃原茂樹、寺井千尋、谷口敦夫、山中 寿、鎌谷直之. クラス II 組織適合抗原 (MHCIIA) 遺伝子多型と関節リウマチ、全身性エリテマトーデスの疾患感受性の相関. 第52回日本リウマチ学会総会・学術集会プログラム・抄録集、p 307, 2008.
- 6) 北浜真理子、櫻井 正、小関由美、鎌谷直之、寺井千尋. 関節リウマチと悪性腫瘍 一部検輯報 2000-04 年度収載 1225 例から-. 第52回日本リウマチ学会総会・学術集会プログラム・抄録集、p 304, 2008.
- 7) 北浜真理子、井上永介、金子裕隆、櫻井 正、小関由美、山中 寿、原まさ子、戸松泰介、鎌谷直之、寺井千尋. 関節リウマチ患者の腎機能低下に関連する因子 -IORRA コホートの検討-. 第52回日本リウマチ学会総会・学術集会プログラム・抄録集、p 303, 2008.
- 8) 神谷百合香、森口正人、宇賀田祐介、谷口祐子、寺井千尋. サラゾスルファピリジンが奏効したSAPHO症候群の一例. 第19回日本リウマチ学会関東支部学術集会プログラ

ム予稿集, p 56, 2008.

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

RAの重症化に関わる遺伝的要因の解析に関する研究

研究分担者： 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

京都大学大学院医学研究科内科学講座臨床免疫学 助教

研究要旨

関節リウマチ(RA)の重症化に関連する遺伝子、および発症に関連する遺伝子を探索した。発症に強く関連する *HLA-DRB1* 遺伝子が重症化に関わるかどうか定説がなく、我々の収集した重症型 RA と軽症型 RA 患者の DNA を用いて *HLA-DRB1 allele* の利用率を比較検討した結果、重症度とは明らかな関連が認められなかった。また日本人の RA 発症に関わる新規遺伝子を探索するため、大規模な全ゲノム case-control 関連解析を DNA チップを用いて行ったところ、3箇所の新規 RA 関連遺伝子領域を同定した。

A. 研究目的

本研究はムチランス型を中心とする重症関節リウマチと通常の DMARDs 療法で長期間骨破壊の進行が見られない軽症型 RA のゲノムを比較することで 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第1の目的とするが、RA 発症に関連する新規遺伝子を同定することを第2の目的とする。今年度は我々の収集した RA サンプルを用いて、重症化との関連に議論のある *HLA-DRB1* 遺伝子が重症化と関連するかどうかの検討を行うと同時に、RA の関連遺伝子をスクリーニングするために大規模な全ゲノム関連解析を行った。

B. 研究方法

血清と DNA の両方が入手可能であった重症型 RA 患者 34 例、軽症 RA 患者 34 例を抽出し *HLA-DRB1* のタイピングを WAKFlow[®] キットと Luminex システムで行った。抗 CCP 抗体の有無を MESACUP CCP ELISA kit にて判定した (> 4.5 U/ml を陽性)。

ケースコントロール関連解析では1次スクリーニングで 669 例の RA を Illumina 社

の DNA chip HumanHap300Duo[®] (30 万 SNP) で typing し、JSNP web site で入手可能な 934 人の日本人健常人 SNP 情報をコントロールとした。また2次スクリーニングでは 332 例の RA と 307 例の健常人を Illumina 社 Human610Quad[®] (61 万 SNP) で typing した。Typing data の quality control (SNP の call rate >0.95, minor allele frequency >0.05, 検体の missing genotype <10%) を行った結果、最終的に1次スクリーニングは 656 RA vs 934 健常人、2次スクリーニングは 330 RA vs 298 健常人となり、SNP の数は1次スクリーニングで 232, 109 SNPs、2次スクリーニングで 241, 560 SNPs となった。関連解析 (Trend test) を行い、1次スクリーニング、2次スクリーニングともに $p < 0.01$ でかつ meta-analysis で $p < 0.0001$ となる SNP を抽出し3次スクリーニングとして候補遺伝子解析を行った。3次スクリーニングでは Affymetrix 社の TaqMan 法を用いて 930 例の RA と 855 例の健常人の SNP タイピングを行った。統計解析は χ^2 検定、トレンド検定、Mantel-Haenszel 検定を用いた。

(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

RA発症との関連が明らかな *HLA DRB1* alleleのうち CDR3領域に共通のアミノ酸配列をもつものを *HLA-DRB1* shared epitope (SE) というが、その陽性率は重症型、軽症型でそれぞれ 24/34 (71%)、21/34 (62%) で有意差は認められなかった ($p=0.44$)。表1に示したように抗 CCP 抗体の有無で階層化し SE の頻度を検討したところ、抗 CCP 抗体陰性群では軽症群に SE (-)が多い傾向が見られたが、症例数が少なく有意差は認められなかった。抗 CCP 抗体陽性群では SE (+)群、SE (-)群に差はみられなかった。

Case-control 関連解析では1次スクリーニング、2次スクリーニングともに $p<0.01$ でかつ meta-analysis で $p<0.0001$ となる SNP を図1に四角で囲って示している。既報の HLA 領域 (chr6) と PADI4 領域 (chr1) に有意な関連がみられた (それぞれ $p=1.34\times 10^{-30}$, $p=5.27\times 10^{-6}$)。それらを除いた上位11領域 (11 SNPs) を選択し、別コホート (930 RA vs 855 ctr) を用いて TaqMan 法による SNP typing の後、関連解析 (3次スクリーニング) を行った。この3次スクリーニングで $p<0.05$ を示した SNP は染色体 15, 18, 21 に1つずつ認められそれぞれ $p=2.9\times 10^{-6}$, 4.2×10^{-6} , 4.6×10^{-5} であった。オッズ比 (95% CI) はそれぞれ 1.24 (1.13-1.37), 1.24 (1.13-1.35), 1.21 (1.10-1.32) であった (表2)。

D. 考 察

今回解析に用いた重症型、軽症型患者では SE の頻度に差がなく、重症型との関連は見つからないという結果であったが、症例数が少ないことから、今後さらに症例数を増やして検討することが重要であり現在新たな協力病院からサンプル収集中である。

本年度は Case-control 関連解析を日本人ではこれまでに例のない大規模全ゲノム解析 (986 RA vs 1232 Ctr) を行い、 p 値上位の SNP を candidate としてさらなる 930 RA vs 855 Ctr で validation を行った。その結果見つかった3個の SNP はいずれもこれまでに報告がなく、うち2つの SNP が存在する遺伝子がコードする蛋白は自己免疫との関連が示唆されている。ただし、全ゲノム関連解析に求められる有意な p 値 (10^{-7} から 10^{-8} レベル) にはまだ到達していないため、さらに別のコホート (ケースコントロールサンプル) での確認を進めている。また変異による遺伝子や蛋白発現の変化などの機能解析を進めていく予定である。

E. 結 論

HLA-DRB1 (shared epitope) は重症化と関連しないという結果であったが、今後症例数を増やして再検討する必要がある。ケースコントロール関連解析では、既報の HLA 領域、PADI4 領域以外に新たな疾患関連 SNP (感受性領域) が3個見つかった。十分な有意差を得るために、4次スクリーニング (validation) を行うと同時に変異の機能解析を行う。

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

なし

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・学術集会, 2008. 4. 20. -23, 札幌.
- 2) 寺尾知可史, 山田亮, RoubilaMeziani, 高橋めい子, 大村浩一郎, 小久保美紀, 吉住明子, 水谷美香, MarkLathrop, IngaMelchers, 松田文彦. 日本人、白人のリウマチ検体を用いたゲノムワイド相関解析. テーラーメイド医療を目指したゲノム情報活用基盤技術 第 4 回公開シンポジウム. 2008. 8. 1, 東京.

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

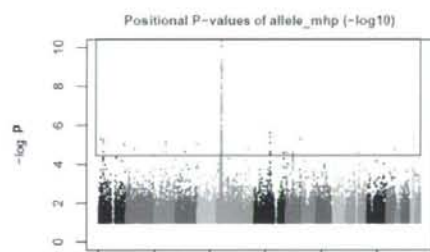
なし

(表 1) HLA-DRB1 SE の重症度との関連

	Ctr	CCP(+)-RA		CCP(-)-RA	
		重症	軽症	重症	軽症
SE (+)	190	23	21	1	0
SE (-)	380	9	9	1	4

Shared epitope (SE): HLA-DRB1 *0101, *0102, *0401, *0404, *0405, *0408, *0410, *1001, *1402

(図 1) 各 SNP と RA との関連



986 人の RA 患者と 1232 人の健常人 (1 次、2 次スクリーニングを集計) での全ゲノム関連解析を Mantel-Haenszel 検定を用いて行った際の p 値から $-\log P$ を縦軸にし、すべてのマーカー (SNP) を染色体ごとに plot した。P < 0.0001 となる SNP を四角で囲って示している。

(表 2) 関連候補領域の P 値とオッズ比

SNP 位置	P 値	odds ratio
Chr. 15	2.9×10^{-6}	1.24
Chr. 18	4.2×10^{-6}	1.24
Chr. 21	4.6×10^{-5}	1.21

1 次、2 次スクリーニングともに $p < 0.01$ で 3 次スクリーニングで $p < 0.05$ となった SNP (の存在する染色体) の p 値と odds ratio。

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

研究分担者：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

本年度は、日本人集団における *STAT4* および *C8orf13-BLK* 領域多型と関節リウマチ (RA) 疾患感受性および infliximab 応答性との関連を検討した。*STAT4* については、欧米および日本の先行研究同様、rs7574865 T アリルと RA の疾患感受性との有意な関連を確認した。さらに、rs7574865 T アリル保有者は、infliximab 抵抗例に有意に増加していることが新たに見出された。すなわち、ACR50 達成群 13 例中、T アリル保有者は 4 例 (30.8%) であったのに対し、ACR50 非達成群 24 例中 21 例 (87.5%) が T アリル保有者であった ($P=0.0008$, オッズ比 [OR] 14.8, 95%信頼区間 [CI] 2.6-77.5)。さらに、全身性エリテマトーデス (SLE) の疾患感受性と関連する *C8orf13-BLK* 遺伝子間領域の rs13277113A アリルが、有意に RA に増加していることが新たに見出された (アリル頻度の比較において $P=0.016$, OR 1.31, 95%CI 1.05-1.63)。

A. 研究目的

本研究は、日本人集団において関節リウマチ (rheumatoid arthritis, RA) の発症、臨床経過や生物学的製剤に対する応答性に関連する遺伝子多型の検出を目的とする。

2007 年以降、ヨーロッパ系集団において、signal transducer and activator of transcription 4 (*STAT4*) 多型と全身性エリテマトーデス (systemic lupus erythematosus, SLE) および RA、B lymphoid tyrosine kinase (*BLK*) 領域多型と SLE との関連が報告された。

われわれはこれまでに、いずれの多型も日本人 SLE と関連するのみならず、リスクアリル頻度が高いため、集団寄与危険度割合が、日本人においてヨーロッパ系集団よりも大きいことを報告した (Kawasaki et al., *Arthritis Res Ther* 2008; Ito et al., *Arthritis Rheum* in press)。本年度の研究では、日本人集団における *STAT4* と RA との関連の検証に加え、*BLK* 多型と RA との関連を検討した。さらに、これらの多型と、infliximab 有効性との関連を検討した。

B. 研究方法

SLE と関連する *STAT4* intron 3 の SNP rs7574865 および *BLK* の上流側に位置する rs13277113 につき、ケースコントロール研究により、RA 発症との関連を検討した。また、infliximab 治療を受けた RA 37 例について、54 週における ACR 改善基準および EULAR 改善基準とそれぞれの SNP の遺伝子型との関連を検討した。

(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、匿名化した試料を用いて施行した。

C. 研究結果

(1) RA の疾患感受性との関連

STAT4 rs7574865 において、T/T 遺伝子型が RA に有意に増加していた (RA 59/312 (19.0%)、健常対照群 32/306 (10.5%)、 $P=0.003$ 、オッズ比 [OR] 2.00, 95%信頼区間 [CI] 1.26-3.16, \cdot^2 test)。

一方、*BLK* と *C8orf13* の遺伝子間領域に

位置する SNP rs13277113 において、A アリルが RA に有意に増加していた (RA 487/678 (71.8%)、健常対照群 552/836 (66.0%)、 $P=0.016$ 、OR 1.31、95%CI 1.05-1.63、 χ^2 test)。

(2) Infliximab 応答性との関連

Infliximab 治療開始後 54 週において、RA 発症に関するリスクアリルである *STAT4* rs7574854 T アリル陽性者の割合が、ACR 改善度が高くなるに従い、減少することが見出された (ACR20 非達成群 84.2%、ACR20 達成群 50.0%、ACR50 達成群 30.7%、ACR70 達成群 25.0%)。ACR50 達成群 13 例中、T アリル保有者は 4 例 (30.8%)であったのに対し、ACR50 非達成群 24 例中 21 例 (87.5%)が T アリル保有者であった ($P=0.0008$ 、OR 14.8、95% CI 2.6-77.5、Fisher's exact test)。

また、EULAR 改善基準を用いた場合、no response、あるいは moderate response に分類された 26 例中 20 例 (76.9%)が T アリルを保有していたのに対し、good response に分類された 11 例中では 4 例 (36.4%)のみであった ($P=0.028$ 、OR 5.83、95%CI 1.26-26.9、Fisher's exact test)。

BLK rs13277113 に関しては、infliximab 応答性との有意な関連は検出されなかった。

D. 考 察

STAT4 多型と RA との関連は、2007 年にヨーロッパ系集団において報告され、2008 年、日本人においても確認されている (Kobayashi et al., *Arthritis Rheum* 2008)。本研究では、独立なケースコントロール群を用いて、日本人 RA における *STAT4* の関連を確認し得た。

BLK と RA の関連は、これまで、国内を通じて、報告がない。SLE、RA に共通の疾患感受性遺伝子はすでに多数報告されており、*BLK* もその一つになる可能性がある。*BLK* は B 細胞に発現する Src family kinase であるが、今回関連が検出された SNP は、*BLK* と、遍在的に発現する機能不明の遺伝子で

ある *C8orf13* の遺伝子間領域に位置するため、現在、周辺領域の高密度マッピングにより、原因的多型の同定を進めている。

STAT4 の RA 発症リスクアリルが infliximab 抵抗性と関連することを示唆する知見も、国内外を通じてこれまでに報告のない新規知見である。現在、症例数を増やしてさらなる検証を進めている。

E. 結 論

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、infliximab 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 と関連することが見出された。

(協力者) 川崎綾¹、伊東郁恵¹、大橋順¹、伊藤聡²、近藤裕也²、杉原誠人²、堀越正信²、林太智²、後藤大輔²、松本功²、堤明人^{2,3}、松多邦雄⁴、住田孝之² (¹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、²同・疾患制御医学専攻、³滝川市立病院、⁴松多内科医院)

F. 健康危機情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kawasaki A, Ito I, Hikami K, Ohashi J, Hayashi T, Goto D, Matsumoto I, Ito S, Tsutsumi A, Koga M, Arinami T, Graham RR, Hom G, Takasaki Y, Hashimoto H, Behrens TW, Sumida T, **Tsuchiya N**. Role of *STAT4* polymorphisms in systemic lupus erythematosus in a Japanese population: a case-control association study of the *STAT1-STAT4* region. *Arthritis Res Ther* 10: R113, 2008.
- 2) Furuya T, Matsumoto I, **Tsuchiya N**, Hakoda M, Ichikawa N, Higami K, 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. **Clin Exp Rheumatol** 26: 918-921, 2008.

- 3) Ichikawa N, Kotake S, Hakoda M, Higami K, Kawasaki A, Furuya T, Nanke Y, **Tsuchiya N**, Tokunaga K, Kamatani N. Combining effects of polymorphism of tumor necrosis factor alpha 5'-flanking region and HLA-DRB1 on radiological progression in patients with rheumatoid arthritis. **Mod Rheumatol**. Published Online First: 12 November 2008. doi: 10.1007/s10165-008-0134-0
 - 4) Ito I, Kawasaki A, Ito S, Hayashi T, Goto D, Matsumoto I, Tsutsumi A, Hom G, Graham RR, Takasaki Y, Hashimoto H, Ohashi J, Behrens TW, Sumida T, **Tsuchiya N**. Replication of the association between C8orf13-BLK region and systemic lupus erythematosus in a Japanese population. **Arthritis Rheum.** in press.
 - 5) **土屋尚之**: 関節リウマチとHLA。 **MHC** 15: 235-248, 2008.
 - 6) **土屋尚之**: 関節リウマチ、全身性エリテマトーデスとSTAT4遺伝子。 **Frontiers in Rheumatology & Clinical Immunology** 2: 146-149, 2008.
- ## 2. 学会発表
- 1) Ito I, Kawasaki A, Hayashi T, Matsumoto I, Ito S, Tsutsumi A, Ohashi J, Hom G, Graham RR, Takasaki Y, Hashimoto H, Behrens TW, Sumida T, **Tsuchiya N**. Replication of the association between C8orf13-BLK region and systemic lupus erythematosus in a Japanese population. 2008 American College of Rheumatology Annual Scientific Meeting, 2008.10.24-29, San Francisco. (Arthritis Rheum 58(Suppl): S220, 2008.)
 - 2) Kawasaki A, Ito I, Hikami K, Hayashi T, Matsumoto I, Ito S, Tsutsumi A, Koga M, Arinami T, Graham RR, Hom G, Ohashi J, Takasaki Y, Hashimoto H, Behrens TW,

Sumida T, **Tsuchiya N**. Association of STAT4 polymorphisms with systemic lupus erythematosus in a Japanese population. 2008 American College of Rheumatology Annual Scientific Meeting, 2008.10.24-29, San Francisco. (Arthritis Rheum 58(Suppl): S221, 2008.)

- 3) **土屋尚之**, 伊藤聡, 松下正毅, 川崎綾, 伊東郁恵, 近藤裕也, 杉原誠人, 堀越正信, 松本功, 堤明人. 関節リウマチにおけるインフリキシマブ応答性関連遺伝子多型の探索. 第52回日本リウマチ学会総会・学術集会, 2008.4.20-4.23, 札幌.
- 4) 古谷武文, 松本功 **土屋尚之**, 箱田雅之, 市川奈緒美, 八子徹, 樋上謙士, 南家由紀, 住田孝之, 鎌谷直之, 小竹茂. 早期RA患者における抗GPI抗体と抗CCP抗体およびHLA-DRB1遺伝子型との関連. 第52回日本リウマチ学会総会・学術集会, 2008.4.20-4.23, 札幌.
- 5) **土屋尚之**, 川崎綾, 伊東郁恵, 氷上光輝, 伊藤聡, 林太智, 後藤大輔, 松本功, 住田孝之, 古賀農人, 有波忠雄, 堤明人, 松多邦雄, 高崎芳成, 橋本博史, Robert R, Graham, Geoffrey Hom, Timothy W, Behrens. 日本人全身性エリテマトーデスおよび関節リウマチにおけるSTAT4多型の関連. 日本人類伝学会第53回大会, 2008.9.29, 横浜.
- 6) 伊東郁恵, 川崎綾, 伊藤聡, 林太智, 後藤大輔, 松本功, 堤明人, Geoffrey Hom, Robert R, Graham, 高崎芳成, 橋本博史, 大橋順, Timothy W, Behrens, 住田孝之, **土屋尚之**. 日本人における全身性エリテマトーデス(SLE)とC8orf13-BLK領域遺伝子多型の関連. 日本人類伝学会第53回大会, 2008.9.29, 横浜

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

- 1) インフリキシマブの有効性判定方法。出願番号2008-074288 出願人:国立大

学法人筑波大学、湧永製薬株式会社、
発明者：松下正毅、土屋尚之、住田孝之
(平成20年3月21日出願、出願中)

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

なし

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 有効性予測法の開発

研究分担者：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

無作為に抽出した RA 患者 30 例を対象とし、インフリキシマブ (INF) 投与前の末梢血を採取し血中 ADAMTS5 mRNA を real-time PCR 法で測定した。その結果、ADAMTS5 mRNA 低値の場合の good response を予測する陽性予測値 (PPV) は 75.0% と高く、寛解を予測する PPV も 68.8% と高く、投与前 ADAMTS5 発現量は有用な INF 有効性予測法であった。

A. 研究目的

近年、関節リウマチ (RA) 寛解目的に TNF α を標的にした生物学的製剤が使用されるようになり、その有効性が認められるようになってきた。Infliximab (INF) は抗 TNF α モノクローナル抗体から成る TNF α をターゲットとする生物学的製剤で、RA の活動性を抑えることが DAS (Disease activity score) 28 と呼ばれる臨床的指標を用いて既に知られている。また、RA の活動性を抑えるのみならず、RA に伴う骨破壊も抑制することが報告されている。しかし、このように顕著な有効性を持ち合わせているにもかかわらず、INF 無効の RA 症例も存在する。さらに INF にはニューモシスティス肺炎や肺結核等の感染症を惹起しやすい副作用もあるため、投与前に INF の有効性を予測することで、より確実に効く症例に INF を投与することで無駄な副作用を回避することもできる。INF の有効性予測因子を同定する試みはこれまでのところいくつか報告が認められるが、INF 有効例と無効例間で比較した後向き試験で、有効例と関連する遺伝子発現をアルゴリズムで解析したものが多く、前向き試験等で確認し得た確実な INF 有効性予測因子はまだ同定されていない。ADAMTS (a disintegrin and

metalloproteinase with thrombospondin motifs) 5 は ADAMTS ファミリーに属する軟骨破壊に関与するアグリカナゼであることが知られている。とくに、変形性関節症モデルマウスにおいて、ADAMTS5 の決失が軟骨破壊を抑制することが報告されている。さらに、ADAMTS5 発現は TNF α や IL-1 で誘導されずエタネルセプト投与でも阻害されないことが報告されている^{1,2)}。そこでわれわれはこの ADAMTS5 に着目し、INF 投与前の血中 ADAMTS5 発現量によって INF の有効性予測が可能かどうかを前向き試験により検討した。

B. 研究方法

平成 19 年 10 月から平成 20 年 4 月までに埼玉医科大学総合医療センター・リウマチ膠原病内科外来を受診し、無作為に抽出した RA 患者 30 例 (女性 26 例、平均年齢：54.1 \pm 13.3 歳、INF 投与前平均 DAS28 スコア：5.65 \pm 1.35、INF 投与前平均 HAQ 値：1.43 \pm 0.84) を対象とした。INF 投与前の末梢血を採取し PAXgene tube に刺入後、Blood RNA Kit[®] を用いて Total RNA を抽出し、Reverse transcriptase で cDNA に変換したものを template DNA として TaqMan[®] Gene Expression Assay を用いて ADAMTS5 mRNA

を real-time PCR 法で測定し、 β -actin mRNA との相対量で定量化を行った。RA 患者の RA 活動性は INF 投与前ならびに投与 14 週後の DAS28 [DAS28(0w), DAS28(14w)] で評価し、INF 有効性は DAS28(14w)を用いた EULAR 改善基準によって、good responder, moderate responder, no responder とした。

C. 研究結果

INF 投与前における血中平均 ADAMTS5 mRNA 値は $0.559 \pm 0.281 \times 1/25$ であった。また投与 14 週後における EULAR 改善基準に基づく INF の有効性は、good responder が 16 例 (53.3%)、moderate responder が 6 例 (20.0%)、no response が 8 例 (26.7%) であり、寛解例 (DAS28 < 2.6) は 14 例であった。これら INF 投与 RA 患者 30 例を投与 14 週後の EULAR 改善基準によって層別化した群と比較すると、NR 群 (no response) と比較して R 群 (moderate+good response) では、ADAMTS5 mRNA 発現量は有意に低かった (表 1)。また、ADAMTS5 mRNA 発現量が $0.6 \times 1/25$ より小さい場合を低値群、 $0.6 \times 1/25$ 以上の場合を高値群とした場合に、低値群での DAS28(14w) (2.36 ± 1.06) は高値群 (4.16 ± 1.35) と比較して有意 ($p=0.0003$) に低かった。さらに、INF 投与前 DAS28 と比較した INF 投与 14 週後の DAS28 の変化率 (%DAS28reduction) は高値群 (22.8 ± 21.9) と比較して低値群 (58.1 ± 28.1) では有意 ($p=0.0001$) に高く、ADAMTS5 mRNA 低値群では INF が明らかに有効であった。さらに、INF 投与前 DAS28 と比較した INF 投与 14 週後の DAS28 の変化率 (%DAS28reduction) と、INF 投与前の血中 ADAMTS5 mRNA 発現量との相関を検討してみたところ、両者の間に負の相関 ($r=-0.6$) が認められた (図 1)。一方、HAQ 改善を Δ HAQ で検討したところ、低値群

での INF 投与 14 週後までの Δ HAQ (0.725 ± 0.680) は高値群 (0.348 ± 0.347) と比較して有意 ($p=0.0358$) に高く、ADAMTS5 mRNA 低値群では INF によって ADL もより改善することが明らかとなった。さらに、低値群での R を予測する PPV (陽性予測値) は 100% で高かった。GR 群 (good response) と NGR 群 (no response+moderate response) とで比較した場合でも ADAMTS5 mRNA 発現量は GR 群で有意に低く、ADAMTS5 mRNA 低値群での GR を予測する PPV は 75.0% と高かった。さらに、Re (remission:寛解) 群と Nre (non-remission:非寛解) 群とで比較した場合でも ADAMTS5 mRNA 発現量は Re 群で有意に低く、ADAMTS5 mRNA 低値群での GR を予測する PPV は 68.8% と高く、逆に高値群であった場合に GR を否定する NPV (陰性予測値) も 78.6% で高かった (表 1)。

D. 考察・結論

INF の有効性予測因子に関してはすでに既報が存在する。INF 投与前 DAS28 と比較した投与 14 週後における DAS28 の減少量 (Δ DAS) が 1.2 未満を有効とした場合に本法での PPV は 93.8% で、Luquerre ら²⁾が real time PCR とアルゴリズムを用いて解析した結果では 75% (20 transcripts) ならびに 100% (8 transcripts) だった。また、DAS28 で good response 群を有効、no response 群を無効とした場合には本法では感度 75%、特異度 100% に対して、ACR 70 を有効、ACR 20 に満たない場合を無効とした例を real time PCR とアルゴリズムを用いて解析した Trocme ら⁴⁾の報告では、感度 97.1%、特異度 97.5% であった。しかしいずれの報告も、用いた有効性予測試験は後ろ向き試験であり、本法の成績が前向き試験に基づくものであり、優れていると言える。%DAS28reduction と INF 投与前の血

中 ADAMTS5 mRNA 発現量との間に有意な相関が得られたことから、INF 投与前の血中 ADAMTS5 mRNA 量によって、INF 投与 14 週間における INF 有効性が定量化して推測できることを示しており、前向き試験によって得られた本法の最も優れた点であると言える。また、INF 投与による寛解予測も可能とした方法は本法を除いては現在のところ他になく、本法は INF 投与前のワンポイントにおける ADAMTS5 という単一遺伝子によって INF 投与による寛解を含めた有効性が予測できる点で他の方法よりも優れていると考えられる。
参考文献)

1. Tortorella MD, Malfait AM, Deccico C, et al. Osteoarthritis Cartilage 9: 539-52, 2001.
2. Bau B, Gebhard PM, Haag J, et al. Arthritis Rheum 46: 2648-57, 2002.
3. Laqurre T, Gauthier-Jauneau A, Bansard C, et al. Arthritis Res Ther 8: R105, 2006.
4. Trocme C, Marotte H, Baillet A, et al. Ann Rheum Dis ; Epub ahead of print, 2008.

E. 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) **Tsuzaka K**, Itami Y, Kumazawa C, Suzuki M, Setoyama Y, Yoshimoto K, Suzuki K, Abe T, Takeuchi T. Conservative sequences in 3'UTR of TCR ζ mRNA regulate TCR ζ in SLE T cells. **Biochem Biophys Res Commun** 367: 311-317, 2008.
- 2) Ohashi Y, **Tsuzaka K**, Takeuchi T, Sasaki Y, Tsubota k. Reduced expression of aquaporin 5 and its C-terminal binding protein in the lacrimal glands of a mouse model for Sjögren's syndrome.

Current Eye Res 33: 621-629, 2008.

- 3) Suzuki K, Setoyama Y, Yoshimoto K, **Tsuzaka K**, Abe T, Takeuchi T. Effect of interleukin 2 on synthesis of B cell activating factor belonging to the tumor necrosis factor family (BAFF) in human peripheral blood mononuclear cells. **Cytokine** 44: 44-48, 2008.
- 4) 津坂憲政. SLE T細胞におけるTCR ζ 鎖発現低下. **最新医学** 63: 904-911, 2008.
- 5) 津坂憲政. SLEモデルマウスはT細胞非依存性に発症する. **リウマチ科** 40: 181-184, 2008.

2. 学会発表

- 1) **Tsuzaka K**, Itami Y, Kumazawa C, et al. ACR 72nd Annual Meeting, 2008.10, San Francisco, U.S.A.
- 2) **Tsuzaka K**, Itami Y, Kumazawa C, et al. Oklahoma City, U.S.A. October, 2008.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

発明の名称：関節リウマチに対する抗TNF α 抗体薬の薬効予測方法、及び薬効予測装置

出願番号：特願2008-258235

出願日：平成20年10月3日

2. 実用新案登録

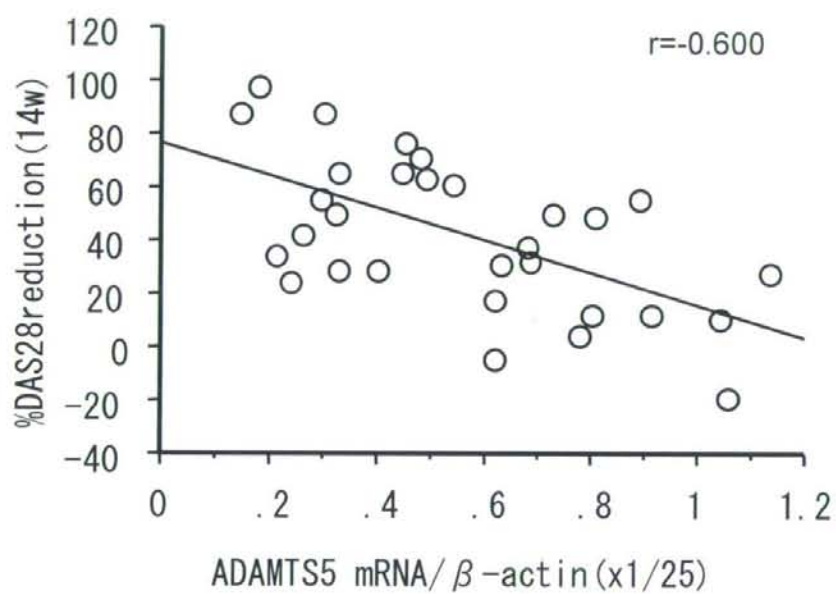
特記すべきことなし

3. その他

特記すべきことなし

図1

INF投与前ADAMTS5 mRNA量と投与14週後の%DAS28reductionとの関連



診断未確定関節炎における非造影手関節 MRI の有用性に関する研究

研究分担者：上谷雅孝

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科展開医療科学講座
放射線診断治療学 教授

研究要旨

診断未確定関節炎 (UA) の早期診断 (RA への移行) および予後判定における非造影 MRI の有用性を検討した。対象は UA129 症例で、両手指の 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) の診断能について、非造影 MRI (T1 強調像および STIR 像) 単独と非造影/造影 MRI 併用で各判定を行い、診断能を比較した。さらに血清マーカーによる評価も加え、早期診断および予後判定における有用性を評価した。

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り、X 線所見の進行予測においては非造影 MRI 単独でも十分な情報が得られることが示された。非造影手関節 MRI は骨髄浮腫の診断能に関して造影 MRI と同等の診断能を有し、RA への移行とりわけ X 線所見の進行予測に有用である。

A. 研究目的

MRI は RA の早期診断や進行予測に有用であることが報告されているが、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。昨年度の研究で、関節リウマチ (RA) における骨変化 (骨髄浮腫あるいは骨侵食) は非造影 MRI でも評価可能であることを報告した。今回は診断未確定関節炎 (UA) の早期診断 (RA への移行) および予後判定における非造影 MRI の有用性を検討した。

B. 研究方法

関節症状が出現するも初診後 2 週間で診断がつかない UA129 症例を対象とした。1 年間の経過観察において、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 X 線スコアの進行 (Δ Genant-Sharp score > 0.5) を判

定した。初診時の両手指の MRI は、滑膜炎および骨変化 (骨侵食もしくは骨髄浮腫) の診断能について、1) 非造影 MRI (T1 強調像および STIR 像) 単独、2) 非造影/造影 MRI 併用で各判定を行い、診断能を比較した。さらに血清マーカーによる評価も加え、早期診断および予後判定における有用性を評価した。

(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

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、滑膜炎に関して感度 98.7%、特異度 32.0%、骨髄浮腫に関して感度 75.0%、特異度 98.9%、骨侵食に関して感度 66.7%、特異度 93.1%であった。2) 我々が提

唱している早期鑑別診断基準（抗 CCP 抗体または IgM-RF, MRI における対称性滑膜炎, 骨髄浮腫または骨侵食 2 項目陽性）をあてはめると, 非造影/非造影 MRI 併用で感度 68.0%, 特異度 74.1%, 非造影 MRI 単独で感度 74.7%, 特異度 66.6%であった。3) X線スコアの進行予測 (Δ Genant-Sharp score >0.5) に関しては骨髄浮腫の診断能が高く, 造影/非造影 MRI 併用で感度 77.8%, 特異度 62.5%, 非造影 MRI で感度 83.3%, 特異度 80%であった。

D. 考察

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り, X線所見の進行予測においては非造影 MRI 単独でも十分な情報が得られることが示された。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。今後はこの結果に基づき, UA 症例の治療方針決定における非造影 MRI の有用性について前向き研究を行う予定である。

E. 結論

非造影手関節 MRI は骨髄浮腫の診断能に関して造影 MRI と同等の診断能を有し, RA への移行とりわけ X線所見の進行予測に有用である。

F. 健康危機情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 江口勝美, 上谷雅孝. 【整形外科疾患に対する最新画像診断】 MRI を用いた関節リウマチの早期診

断予測. 関節外科 27 (10 増刊): 82-95, 2008.

- 2) 山下康行, 富樫かおり, 中本裕士, 川光秀昭, 加藤勤, 門澤秀一, 松井美詠子, 北垣一, 内田幸司, 興梠征典, 福田国彦, 中島康雄, 佐久間肇, 鳴海善文, 堀之内隆, 上谷雅孝, 土橋俊男, 土井司, 林田佳子, 小味昌憲, 肥合康弘. 日本磁気共鳴医学会研究プロジェクト「ルーチン MRI 撮像法の標準化検討」成果報告(第 1 報)脊椎・脊髄・乳腺. 日本磁気共鳴医学会雑誌 28: 196-209, 2008.

- 3) 上谷雅孝, 川上純, 玉井慎美, 江口勝美. 【骨関節画像診断の最前線 MSK を識る】骨関節組織の MR imaging 関節炎の MRI 関節リウマチを中心に. 臨床画像 24: 1336-1345, 2008.

2. 学会発表

- 1) 藏岡愛, 山岡俊文, 佐藤伸一, 井田弘明, 青木浩, 井手口怜子, 上谷雅孝, 関山華子. 仙腸関節炎を伴い, 歩行困難となった掌蹠膿疱症の 1 例. 西日本皮膚科 70: 575, 2008.
- 2) 上谷雅孝. 早期リウマチ 早期 RA の MRI 診断. 日本関節病学会誌 27: 267, 2008.
- 3) 高尾正一郎, 山口哲治, 上谷雅孝, 米倉暁彦, 弦本敏行, 進藤裕幸. MR microscopy による膝蓋骨関節軟骨の評価. Rad Med 26 Suppl 1: 82, 2008.
- 4) 玉井慎美, 上谷雅孝, 川上純, 川尻真也, 岩本直樹, 藤川敬太, 荒牧俊幸, 一瀬邦弘, 蒲池誠, 有馬和彦, 中村英樹, 井田弘明, 折口智樹, 青柳潔, 江口勝美. 早期関節リウマチでの両手撮像 MRI. 日本リウマチ学会総会・学術集会・国際リウマチシンポジウムプログラム・抄録集 52 回・17 回: 249, 2008.
- 5) 川上純, 玉井慎美, 岩本直樹, 川尻真

也，藤川敬太，荒牧俊幸，一瀬邦広，蒲池誠，中村英樹，井田弘明，折口智樹，上谷雅孝，青柳潔，江口勝美：関節リウマチの予後改善のために 抗 CCP 抗体と関節リウマチの診断・病態。日本リウマチ学会総会・学術集会・国際リウマチシンポジウムプログラム・抄録集 52 回・17 回：202, 2008.

- 6) 江口勝美，上谷雅孝，川上純，玉井慎美：リウマチ診療における画像診断学 MRI 画像による関節リウマチの早期診断予測と関節破壊進行予測。日本リウマチ学会総会・学術集会・国際リウマチシンポジウムプログラム・抄録集 52 回・17 回：163, 2008.

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