

200802026A

厚生労働科学研究費補助金  
免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業

関節リウマチの関節破壊ゼロを目指す治療指針の確立、  
及び根治・修復療法の開発に関する研究

平成20年度 総括・分担研究報告書

平成21年3月

研究代表者 田中 良哉

## 【目 次】

I. 構成員名簿 .....	1
II. 総括研究報告	
関節リウマチの関節破壊ゼロを目指す治療指針の確立、及び根治・修復療法の開発に関する研究 田中 良哉 (産業医科大学 医学部 第一内科学講座) .....	3
III. 分担研究報告	
1. 関節リウマチに対する関節エコー検査の有用性に関する研究 小池 隆夫 (北海道大学大学院医学研究科 病態内科学講座・第二内科) .....	15
2. TNF- $\alpha$ 制御分子、tristetraprolin(TTP) を介した関節リウマチの治療戦略に関する研究 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) .....	18
3. インフリキシマブ投与 RA 症例における関節破壊抑制効果-RECONFIRM-2J サブ解析 竹内 勤 (埼玉医科大学総合医療センター リウマチ・膠原病内科) .....	23
4. 骨芽細胞をターゲットとする関節リウマチの治療に関する研究 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) .....	28
5. etanercept 使用時に壊死性半月体形成性糸球体腎炎を発症した2症例からの考察 宮坂 信之 (東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 膠原病・リウマチ内科学) .....	32
6. エタネルセプト治療による RA 患者の疾患活動性と機能障害度と与える影響に関する研究 山中 寿 (東京女子医科大学 膠原病リウマチ痛風センター) .....	36
7. 蛋白のシトルリン化酵素である PADI4 を標的とする治療法の開発 山本 一彦 (東京大学大学院医学系研究科 内科学専攻アレルギーリウマチ学) .....	38
IV. 研究成果の刊行に関する一覧表 .....	41
V. 研究成果の刊行物・別刷 .....	55

【 I 】 構成員名簿

厚生労働科学研究費補助金（免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業）

「関節リウマチの関節破壊ゼロを目指す治療指針の確立、  
及び根治・修復療法の開発に関する研究班」構成員名簿

区 分	氏 名	所 属	職 名
研究代表者	田中 良哉	産業医科大学 医学部 第一内科学講座	教 授
研究分担者	小池 隆夫	北海道大学大学院医学研究科 内科学講座・第二内科	教 授
	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
	竹内 勤	埼玉医科大学総合医療センター リウマチ・膠原病内科	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
	宮坂 信之	東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 膠原病・リウマチ内科学	教 授
	山中 寿	東京女子医科大学 膠原病リウマチ痛風センター	教 授
	山本 一彦	東京大学大学院医学系研究科 内科学専攻 アレルギーリウマチ学	教 授

区 分	氏 名	所 属	職 名
研究協力者	杉原 誠人	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	
	鈴木 亜香里	理化学研究所 ゲノム医科学研究センター	
	鈴木 英二	福島県立医科大学 第二内科	
	鈴木 豪	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	
	田中 栄一	東京女子医科大学附属八千代医療センター	助 教
	堤 明人	滝川市立病院 内科	副院長
	野島 崇樹	京都大学大学院医学研究科 内科学講座 臨床免疫学	助 教
	深江 淳	時計台記念病院 リウマチ膠原病センター	
	若松 英	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	

## 【Ⅱ】総括研究報告

## 関節リウマチの関節破壊ゼロを目指す治療指針の確立、及び根治・修復療法の開発に関する研究

研究代表者	田中良哉 産業医科大学医学部第一内科学講座 教授
研究分担者	小池隆夫 北海道大学大学院医学研究科 内科学講座・第二内科 教授 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 竹内 勤 埼玉医科大学大学総合医療センター リウマチ・膠原病内科 教授 三森経世 京都大学大学院医学研究科 臨床免疫学 教授 宮坂信之 東京医科歯科大学膠原病・リウマチ内科 教授 山中 寿 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 山本一彦 東京大学大学院医学系研究科内科学専攻アレルギーリウマチ学 教授

### 研究要旨

関節リウマチ(RA)は、進行性関節破壊を必発し、機能予後、生命予後不良に伴う社会的損失や経済的問題等を生じてきた。しかし、本邦では RA 患者の 50%が抗リウマチ薬、5%が生物学的製剤で治療されているに過ぎず、治療指針の設定が最重要課題である。一方、TNF 阻害薬は疾患活動性を抑制し、関節破壊を制御することが分かってきた。そこで、(1) 関節破壊ゼロを目指す関節リウマチの治療指針の確立、および、(2) 関節リウマチの根治療法、関節破壊修復療法の開発を主目的として研究を行った。平成 20 年度には、RA に対してメトトレキサート(MTX)と TNF 阻害薬の併用療法により、関節破壊を抑制するとの結果が得られた。また、関節破壊や身体機能障害が不可逆になる以前の早期からの治療介入の必要性が示された。そこで、これらの結果を基に、発症早期から関節破壊「ゼロ」を目標としたプライマリケア医から専門医まで保険診療内で実施できる治療指針を作成した(UMIN 登録済)。現在、この指針を本研究班で試用し、関節破壊を『ゼロ』にできることを検証すべく、倫理委員会の承認を得た施設を中心に既に 50 例以上の症例登録を開始した。一方、破壊された関節に対しては、再生医療を応用して修復を目指した基礎～臨床応用研究が必要である。平成 20 年度には、関節が破壊されるタイプに特異的な抗シトルリン化酵素である PADI4 を標的とする治療法の開発を目的として、PADI4 ノックアウトマウスを作製し、関節炎惹起可能な C57BL/6 の系統にバッククロスした。また、抗 PADI4 抗体に加え、特定の遺伝子型が骨・関節破壊の進行と関連する tristetraproline を用いた TNF 転写制御、DKK1 抗体を用いた骨芽細胞分化誘導系などについて、関節炎動物モデルを用いた研究を開始した。さらに、間葉系幹細胞(MSC)から骨芽細胞を誘導、再生することにより、関節破壊を修復する研究を開始した。モデル動物を用いた研究では、MSC から骨芽細胞の誘導のみならず、MSC は破骨細胞の分化を強力に阻害するとの予備的成績が得られた。MSC は免疫抑制作用を有し、関節炎抑制、関節破壊抑制、関節修復作用を併せ持ち、関節破壊ゼロ+修復療法を目指す新規治療法に適したツールと考えられた。今後は、RA 滑膜炎の病態制御のみならず、RA に伴う関節組織の再生・修復に関して更なる探究を展開していく。

## A.研究目的

関節リウマチ(RA)は、進行性関節破壊を必発し、機能予後、生命予後不良に伴う社会的損失や経済的問題等を生じてきた。しかし、TNF 阻害薬は関節破壊制御を可能とし、開発が先行した欧米では治療指針が大幅に改定された。一方、本邦では RA 患者の 50%が抗リウマチ薬、5%が生物学的製剤で治療されているに過ぎず、治療指針の設定が最重要課題である。斯様な背景を基に、本研究では、(1)関節破壊の進行前に疾患制御し、関節破壊をゼロにする治療指針を開発する、および、(2)破壊された関節に対して、再生医療を応用して修復を目指した基礎から臨床応用研究を実践することを主要目的とする。

### (1) 関節破壊ゼロを目指す関節リウマチの治療指針の確立

本研究では、関節破壊『ゼロ』を目標としたプライマリケア医から専門医まで保険診療内で実施できる治療ガイドラインを早急に作成する。これを本研究班で試用し、関節破壊を『ゼロ』にできることを検証し、日本リウマチ学会と共同で公布する。その際、統計的手法を駆使して解析し、治療効率・経済的効率の高い治療指針を目指す。

### (2) 関節リウマチの根治療法、関節破壊修復療法の開発

TNF 阻害薬にても寛解導入率は約 30%に過ぎず、根治を目指すには隔絶の感がある。RA の『根治』を目指すには病態形成に特異的な T 細胞の正のシグナルの制御と負のシグナルの賦活化を必至とする。特異抗体、複合蛋白質、遺伝子導入、細胞移入などを用いて、活性化制御と制御性回復を基本概念とする『根治療法』の開発を図る。さらに、破壊された関節の『修復』を目指した研究を遂行する。そのために、PTH 等の骨芽細胞刺激因子の応用に加えて、RA 患者骨髄由来間葉系幹細胞の増幅系を整備し、臨床応用可能な培養系を確立し、関節の『修復療法』への応用を図る。

## B.研究方法

### (1) 関節破壊ゼロを目指す関節リウマチの治療指針の確立

1. 目的: 関節破壊『ゼロ』を目標とした治療ガイドライン作成のためのエビデンスを構築する。

2. 試験のデザインと方法: (1) 関節リウマチの診断を確認し、登録の同意を取得後、メトトレキサート 6-8mg/週を投与開始する。(2) メトトレキサートを3ヶ月投与後、「関節リウマチに対する TNF 阻害療法施行ガイドライン(改訂版)」の基準を満たす症例より TNF 阻害薬使用の同意を得る。T 群: 同意が得られれば、いずれかの TNF 阻害薬を使用する。TNF 阻害薬は 1 年間投与を継続するが、TNF 阻害薬間の変更は可とする。M 群: TNF 阻害薬の使用の同意が得られなかった症例は、単剤または複数の抗リウマチ薬で 1 年間治療を継続する。(3) M 群において観察期間の1年間に TNF 阻害薬の投与を開始した症例はその旨を記載する。ガイドラインの基準を満たさない症例も 1 年間経過観察する。

3. 主要な選択基準: (1) アメリカリウマチ学会(ACR)診断基準に基づき診断されている患者、(2) 過去の治療において、非ステロイド性抗炎症剤及び他の抗リウマチ剤により十分な効果の得られていない患者、(3) 本研究の参加にあたり十分な説明を受けた後、十分な理解の上、患者本人の自由意思による文書同意が得られた 18 歳以上の患者

4. 試験方法: (1) 登録: 事務局(産業医科大学第 1 内科学講座)に登録票を Fax し、患者を登録する(中央登録方式)、(2) 患者の観察期間: MTX の使用開始日から、TNF 阻害薬または MTX 継続治療を開始した後 1 年(54 週)を経た日まで、(3) TNF 阻害薬群では、可能な限り継続使用するが、TNF 阻害薬間の変更を認める、(4) MTX 群では、可能な限り継続使用するが、増量、他の DMARD との併用を認める。

5 評価項目: (1) 主要評価項目: 初診時(MTX 開始時)、TNF 阻害薬開始時(または TNF 阻害薬に非同意時)、開始 1 年後(54 週後)の 3 ポイントに於ける modified Sharp 法による骨びらんスコア、関節裂隙狭小化スコア、総スコア。



X線の読影は、各施設から1名ずつ読影者を選任し、評価の客観性と標準化を向上させる。(2) 副次的評価項目：① 新たな骨びらんの発生、② DAS28、③ EULAR 改善基準判定、④ HAQ、⑤ MRIによる評価(可能な範囲で)

## (2) 関節リウマチの根治療法、関節破壊の修復療法の開発

1. 蛋白のシトルリン化酵素であるPADI4を標的とする治療法の開発：RAの根治療法の開発を目的として、関節が破壊されるタイプに特異的な抗シトルリン化蛋白抗体の制御を目的として、蛋白のシトルリン化酵素であるPADI4の役割を明らかにした上で、PADI4を標的とする治療法の開発を目的とする。PADI4ノックアウトマウスを中心に、誘発関節炎、自然発症関節炎の動物モデルにおけるPADI4の役割を検証する。

2. TNF- $\alpha$ 制御分子、tristetraprolin(TTP)を介した関節リウマチの治療戦略：TNF- $\alpha$ の制御分子の一つであるtristetraprolin(TTP)分子に焦点を当て、その分子の治療前後の発現と有効性との関連、TTP遺伝子のSNP、さらにTTPのトランスフェクタントおよびトランスジェニックマウスを作成して関節炎発症に対するTTPの機能を明らかにした。特に、TTP-SNP359のアリルGはTTP活性を低下し、実際にアリルGを有する患者は骨・関節破壊の進行が早いことが明らかになった。

3. 間葉系幹細胞を用いた関節破壊の再生・修復に関する応用研究：間葉系幹細胞(MSC)を用いて、関節破壊制御と関節修復を目指した。(1) in vitro 研究では、破骨細胞の分化に対するMSCの作用検討：ヒト末梢血単核球(PBMC)/ヒトMSC(hMSC)共培養試験：細胞間相互作用の評価目的にマイトマイシンC処理したhMSCとPBMCを共培養した(Co-culture assay)。また、可溶性分子の作用評価目的にTranswellの上層にhMSC、下層にPBMCを播種して培養した(Transwell assay)。何れもM-CSF、sRANKLおよび1,25(OH)<sub>2</sub>D3を添加した培地で培養した。(2) in vivo 研究では、関節炎モデル動物に対するMSCと副甲状腺ホルモン(PTH)の作用検討：雌性LEWラットにウ

シII型コラーゲン(CII)およびフロイント完全アジュバント(FCA)を免疫することで関節炎を惹起した(rat CIA)。免疫当日にラットMSCを静脈内投与し、関節炎抑制作用等を評価した。また、DBA/1JマウスにCIIおよびFCAを免疫する関節炎モデルに対して、PTHを連日または間欠投与した際の関節破壊に対する効果を検討した。

4. 骨芽細胞を標的とした関節修復療法の開発：DKK-1は骨芽細胞においてWntシグナルを抑制することで、骨形成を抑制する細胞外調節因子であり、本研究では骨芽細胞を介したRA関節破壊病態の改善を検討するために、炎症性サイトカイン存在下での骨芽細胞機能の解析、骨芽細胞機能に対するDKK-1の役割および抗DKK-1抗体の作用、さらに、RAモデルマウスを用いた抗DKK-1抗体の治療効果の検討を行う。①RA患者20例および健康人20例の血清を用いてDKK-1濃度を測定した。また、各種ヒト臓器におけるDKK-1の発現分布を、cDNAパネルを用いて検討した。②ヒト骨芽細胞(MG63およびhFOB1.19)を用いて、ALP、オステオカルシン、OPG、RANKL、Runx2などのmRNA発現をRT-PCRで評価した。

### (倫理面への配慮)

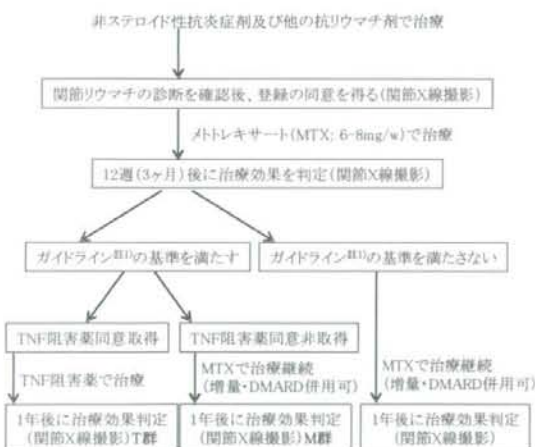
臨床検体を使用する場合には、ヘルシンキ宣言を遵守し、研究分担者の所属機関の倫理委員会、或は、IRBで承認を得た研究に限定し、患者及び家族からインフォームドコンセントを得た上で、倫理委員会の規約を遵守し、所属機関の現有設備を用いて行う。患者の個人情報と所属機関外に漏洩せぬよう、試料や解析データは万全の安全システムをもって厳重に管理し、患者は、経済的負担を始め如何なる不利益も被らない事を明確にする。なお、患者情報に関しては、個人情報守秘義務を徹底し、また、主任研究者の施設コンピューターを用いた中央管理とする。また、本研究の大きな特色として神戸大学大学院(熊谷俊一職員)を中心に専用ソフトを開発しており、医師主導型の研究で問題となる症例データの管理を円滑に行えるように配慮している。

### C. 研究結果

#### (1) 関節破壊ゼロを目指す関節リウマチの治療指針の確立

発症早期から関節破壊『ゼロ』を目標としたプライマリケア医から専門医まで保険診療内で実施できる治療ガイドラインを作成した (UMIN 登録済)。現在、この指針を本研究班で試用し、関節破壊を『ゼロ』にできることを検証すべく、倫理委員会の承認を得た研究代表者、研究分担者の施設と関連施設を中心に既に 50 例以上の症例が登録された。RA の診断を確認し、登録の同意を取得後、MTX 6-8mg/週投与が開始され、関節肺が進行する症例の一部で TNF 阻害薬の開始された (図 1)。

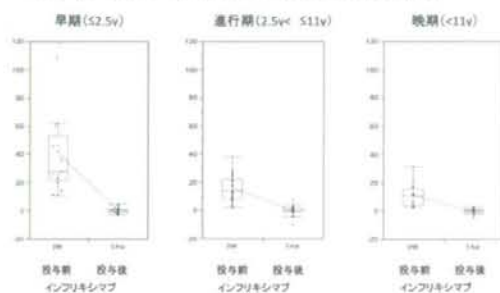
図1 関節リウマチの関節破壊ゼロを目指す治療指針の確立に関する研究 (ZERO-J)



インフリキシマブの関節破壊抑制効果に関しては、本研究班に属する3施設で実施した RECONFIRM-2J 研究によって、年間破壊進行度が 21.3 から 0.0 に低下した。(1)インフリキシマブ投与前の関節破壊は、vdH-Sharp スコアが 104 で、vdH-Sharp スコアを罹病年数で除した vdH-Sharp 年間スコア進行度は 21.3 と、ATTRACT の 7.9 に比して高かった。(2) 早期例では、vdH-Sharp 年間スコア進行度と各種臨床パラメーターとの間で、 $r=0.38$  と正の相関を示し、MTX 用量を上げても結果として関節破

壊が進行しインフリキシマブの投与になった。(3)投与前の vdH-Sharp スコアの平均値  $\pm$  標準偏差) は  $104.4 \pm 87.3$ 、中央値は 73.5 で、インフリキシマブ投与 54 週後には、 $104.4 \pm 86.9$ 、中央値 74.5 とほぼ完全に進行が阻止されていた。(4)臨床的寛解(DAS28 $<2.3$ )を用い、これを満足した20例と、満足しない非寛解47例に層別化して、年間進行度を解析した。寛解例では年間進行度  $-1.23 \pm 2.48$  と、非寛解例 0.48;  $-2.26$  と有意に低く ( $p=0.0041$ )、特に寛解例では、進行度マイナスと修復の可能性も期待された。

図2 インフリキシマブ投与による関節破壊の抑制効果



エタネルセプトを2年間継続投与した 97 症例でも、疾患活動性を抑制させるというこれまでの RA の治療目標を、骨破壊を来すことなく寛解させる、すなわち身体機能障害を進行させないという治療目標にシフトさせる可能性が示された。

また、エコーを用いた画像評価では、非 RA の関節を関節炎陰性とした関節炎血流値の理論的カットオフ値は、ROC 解析した結果 10% であった (感度 94.3%、特異度 94.7%、ROC-AUC  $0.98 \pm 0.0166$  vs 0.5  $P < 0.0001$ )。治療後には、手指 20 関節血流合計値は低下する傾向が認められたが、有意差は認められなかった。8 週間後に DAS28 は有意に低下し、DAS28 が改善した症例の中で、血流が残存した関節には関節破壊が進行した症例があった。

#### (2) 関節リウマチの根治療法、関節破壊修復療法の開発

1. 蛋白のシトルリン化酵素である PADI4 を標的とする治療法の開発: RA の根治療法の開発を目的として、関節が破壊されるタイプに特異的な抗シトルリン化蛋白抗体の制御

を目的として、蛋白のシトルリン化酵素であるPADI4を標的とする治療法の開発を目的とする。今年度は、PADI4 ノックアウトマウスを作製し、関節炎惹起可能なC57BL/6の系統にバッククロスするところまで研究を進めた。

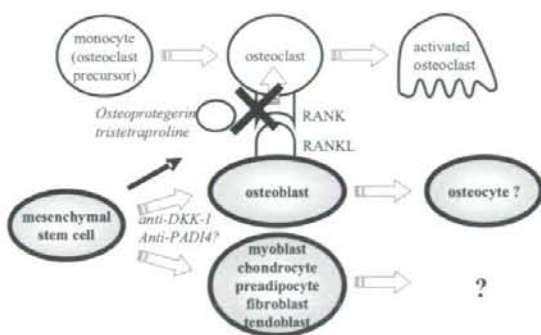
2. TNF- $\alpha$  制御分子、tristetraprolin(TTP)を介した関節リウマチの治療戦略: 1)TTPmRNA 発現は TNF- $\alpha$  mRNA 発現と極めて有意な相関を呈した。infiximab 治療有効例と無効例とで TTP 発現に相違は認められなかった。2)遺伝子型 GG が AG/AA に比べて infiximab を使用者が多い事、骨破壊の進行が早い事、が判明した。3)遺伝子型 G アリルの方が A アリルに比べて TTP プロモーター活性が 1/2 と低いことが判明した。4)TTP および ZF トランスフェクタントでは、TNF- $\alpha$  の mRNA、蛋白発現ともに減少していることが判明した。5)TTP トランスジェニックマウスおよび ZF トランスジェニックマウスで、関節炎スコアの低下および発症頻度が遅れる傾向が認められた。

3. 間葉系幹細胞を用いた関節破壊の再生・修復に関する応用研究: In vitro 研究では、Co-culture assay および Transwell assay の両試験系において、ヒト間葉系幹細胞 hMSC は破骨細胞分化を顕著に抑制した。特に、Transwell assay では、破骨細胞分化がほぼ完全に阻害され、hMSC 存在下においてのみ osteoprotegerin の産生がみられ、PBMC 存在下ではその産生は MSC 単独と比較して亢進していた。In vivo 研究では、Rat CIA に対して  $1 \times 10^7$ /rat の MSC を投与した結果、発症頻度に明確な差は見られなかったが、重症度の指標である関節炎スコアの上昇が対照群に比べ有意に抑制された。特に遅れて発症する前肢では抑制が顕著であった(図3)。

4. 骨芽細胞を標的とした関節修復療法の開発: ①血清中の DKK-1 濃度は、健康人  $603 \pm 53$ pg/ml に対し、RA 患者  $925 \pm 381$ pg/ml であり、RA 患者で有意( $P=0.0001$ )に高値であった。各種臓器から作製した cDNA パネルでの検討では、胎盤、前立腺、脾臓、睾丸で、DKK-1 mRNA の発現が確認された。②MG63 および hFOB1.19 において、種々の骨芽細胞関連マーカーの mRNA 発現を検討したところ、ALP、オステオカルシン、OPG、Runx2、Osterix の発現は

確認できたが、RANKL の発現が確認できなかった。

図3 間葉系幹細胞によるRAの疾患制御と修復



## D.考察

### (1) 関節破壊ゼロを目指す関節リウマチの治療指針の確立

RA は進行性関節破壊を必発するとされたが、発症早期からの TNF 阻害療法の導入により関節破壊を抑止することが実証されてきた。斯様なエビデンスに基づき、関節破壊『ゼロ』を目指した保険診療内で実施できる治療ガイドラインを早急に作成し、新規発症患者の関節破壊を『ゼロ』を目指すことが急務である。高価な治療薬であるが、治療効果による機能回復、職場復帰により2年後には経済的損失をプラスに転ずることが欧米各国で証明されており、本治療指針の実践により、本邦でも RA 罹患による機能予後、生命予後不良に伴う社会的損失や医療費削減を含む経済的問題の克服が現実的に期待できるはずである。また、同時に、ADL 改善・職場復帰率、並びに、疾患活動性制御などに関しても既存治療との改善点を検証し、各抗リウマチ薬、生物学的製剤の治療反応性に影響する因子を多様な臨床的指標、遺伝子情報を基に統計的手法を駆使して解析し、治療効率・経済的効率の高い治療指針を策定すると共に、テーラーメイド治療導入を目指すことが出来ると考えられる。

インフリキシマブが開始され、0週と54週の手足 X-P が撮影された67例を対象に行なわれた RECONFIRM-2J 研究登録症例のデータセットを用い、種々の臨床要因と関

節破壊抑制効果の関連について解析した。関節破壊の年間進行度が早い日本人 RA において、インフリキシマブの強力な関節破壊阻止効果が確認された。欧米にくらべ低用量の MTX で、欧米でのエビデンスと同様の成績が得られた意義は大きい。しかし、インフリキシマブ投与前にすでに関節破壊が高度に進行しているケースが多く、その場合、仮に関節破壊の進行がゼロに抑えられても、関節破壊のために起った disability は不可逆的で、この製剤のメリットが最大限活かされない可能性がある。この点を踏まえ、早期活動性で関節破壊進行度の早い症例においては、積極的なインフリキシマブの導入が必要と考えられた。

斯様な結果はエタネルセプトでも同様であり、エタネルセプト使用により長期に渡り疾患活動性や身体機能障害を有意に改善させること、さらに多変量解析の結果からエタネルセプト投与前の身体機能障害が軽度である方が、より長期の疾患活動性や身体機能障害の進行を予防できる可能性が示唆された。即ち、TNF 阻害薬の導入により、単に疾患活動性を制御するのみならず、関節破壊を来すことなく寛解を誘導し、骨機能障害を振興させないことが新たな目標となってきたことが実証されつつある。

## (2) 関節リウマチの根治療法、関節破壊の修復療法の開発

RA の根治療法の開発として、シトルリン化された自己抗原に対する免疫応答を合理的に制御することは重要と考える。今年度は、関節が破壊されるタイプに特異的な抗シトルリン化酵素である PADI4 を標的とする治療法の開発を目的として、PADI4 ノックアウトマウスを作製し、関節炎惹起可能な C57BL/6 の系統にバッククロスするところまで研究を進めた。最近、HLA-DR を抗原提示分子とし、シトルリン化された自己抗原を標的とする免疫応答が関節破壊を伴う RA に重要な役割を果たすことが示唆されていることになる。さらに、酵素の中和活性を持つ抗 PADI4 モノクローナル抗体を用いた関節炎抑制試験を行うことで、実際に PADI4 の抑制が関節炎の治療に有効であることを検証する予定である。

一方、関節炎動物モデルを用いた評価から間葉系幹細胞

(MSC) と PTH の何れにおいても関節炎制御の可能性が示唆された。PTH は投与方法により作用が異なり、機序は明らかでないが関節炎抑制と共にその性質から骨形成への可能性を示唆している。また、RA 患者血清中の DKK-1 濃度が高値であることが確認され、DKK-1 が骨芽細胞を介して骨破壊病態に寄与していることが示唆された。今後、炎症性サイトカイン存在下での、骨芽細胞の骨形成における DKK-1 の役割について、RA モデルマウスにおける抗 DKK-1 抗体治療を遂行したい。

また、さらに、モデル動物を用いて MSC から骨芽細胞を誘導、再生することにより、関節破壊を修復する研究を開始した。本研究では、MSC から骨芽細胞の誘導のみならず、MSC は破骨細胞の分化を強力に阻害するとの予備的成績が得られた。MSC の破骨細胞分化阻害作用メカニズムについては、MSC から産生される OPG が RANKL 依存性の破骨細胞分化を阻害する可能性が示唆された。MSC は免疫抑制作用を有し、関節炎抑制、関節破壊抑制、関節修復作用を併せ持ち、関節破壊ゼロ+修復療法を目指す新規治療法に適したツールと考えられた。今後は、中和抗体、阻害剤、ノックダウン等の手法を用いて更に解析を進め、炎症抑制機序の解明と共に関節組織再生の可能性を探る予定にしている。

## E. 結論

RA は進行性関節破壊を必発し、これを制御する治療指針の設定が重要課題である。本研究では、(1) 関節破壊ゼロを目指す関節リウマチの治療指針の確立、および、(2) 関節リウマチの根治療法、関節破壊修復療法の開発を主目的とした。平成 20 年度には、RA に対してメトトレキサート (MTX) と TNF 阻害薬の併用療法により、関節破壊を抑止するとの結果が得られた。また、発症早期から関節破壊『ゼロ』を目標としたプライマリケア医から専門医まで保険診療内で実施できる治療指針を作成した (UMIN 登録済)。現在、この指針の試用を開始し、倫理委員会の承認を得た施設を中心に 50 例以上の症例登録を行った。一方、破壊された関節に対しては、再生医療を応用して修復を目指した基

礎から臨床応用研究が必要である。平成 20 年度には、関節が破壊されるタイプに特異的な抗シトルリン化酵素である PADI4、tristetraproline、DKK1 などを標的として、関節炎動物モデルを用いた研究を開始した。さらに、間葉系幹細胞(MSC)から骨芽細胞を誘導、再生することにより、関節破壊を修復する研究を開始した。MSC は免疫抑制作用、骨吸収抑制作用を併せ持ち、今後は、RA 滑膜炎の病態制御のみならず、RA に伴う関節組織の再生・修復に関して更なる探究を展開していく。

## F.健康危険情報

特記事項なし

## G.研究発表

### 1. 論文発表

(研究代表者)

田中良哉

1. Tanaka Y, Takeuchi T, Inoue E, Saito K, Sekiguchi N, Sato E, Nawata M, Kameda H, Iwata S, Amano K, Yamanaka H. Retrospective clinical study on the notable efficacy and related factors of infliximab therapy in a rheumatoid arthritis management group in Japan: One-year clinical outcomes (RECONFIRM-2). *Mod Rheumatol* (2008) 18: 146-152
2. Nakano K, Higashi T, Hashimoto K, Takagi R, Tanaka Y, Matsushida S. Antagonizing dopamine D1-like receptor inhibits Th17 cell differentiation: Preventive and therapeutic effects on experimental autoimmune encephalomyelitis. *Biochem Biophys Res Commun* (2008) 373, 286-291
3. Takeuchi T, Tatsuki T, Nogami N, Ishiguro N, Tanaka Y, Yamanaka H, Harigai M, Ryu J, Inoue K, Kondo H, Inokuma S, Kamatani N, Ochi T, Koike T: Post-marketing surveillance of the safety profile of infliximab in 5,000 Japanese patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* (2008) 67, 189-195
4. Nishida K, Okada Y, Nawata M, Saito K, Tanaka Y. Induction of hyperadiponectinemia following long-term treatment of patients with rheumatoid arthritis with infliximab (IFX), an anti-TNF-alpha antibody. *Endocrine J* (2008) 55, 213-216
5. Tanikawa R, Okada Y, Nakano K, Tanikawa T, Hirashima M, Yamauchi A, Hosokawa R, Tanaka Y. Interaction of galectin-9 with lipid rafts induces osteoblast proliferation through the c-Src/ERK signaling pathway. *J Bone Miner Res* (2008) 23, 278-86
6. Okada Y, Nawata M, Nakayamada S, Saito K, Tanaka Y. Commencing use of alendronate protects premenopausal women from bone loss and fracture associated with high-dose glucocorticoid therapy. *J Rheumatol* (2008) 35, 2249-225
7. Nawata M, Saito K, Nakayamada S, Tanaka Y. Discontinuation of infliximab in rheumatoid arthritis patients in clinical remission. *Mod Rheumatol* (2008) 18, 460-464
8. Takeuchi T, Yamanaka H, Inoue E, Nagasawa H, Nawata M, Ikari K, Saito K, Sekiguchi N, Sato E, Kameda H, Iwata S, Mochizuki T, Amano K, Tanaka Y. Retrospective clinical study on the notable efficacy and related factors of infliximab therapy in a rheumatoid arthritis management group in Japan: one-year outcome of joint destruction (RECONFIRM-2J). *Mod Rheumatol* (2008) 18, 447-454
9. Tsujimura S, Saito K, Nawata M, Nakayamada S, Tanaka Y. Overcoming drug resistance induced by P-glycoprotein on lymphocytes in patients with refractory rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* (2008) 67, 380-388

(研究分担者)

小池隆夫

1. Horita T, Atsumi T, Yoshida N, Nakagawa H, Kataoka H, Yasuda S, Koike T. STAT4 single nucleotide polymorphism rs7574865G/T as a risk for antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis.* (in press)
2. Oku K, Atsumi T, Bohgaki M, Amengual O, Kataoka H, Horita T, Yasuda S, Koike T. Complement activation in patients with primary antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis.* (in press)
3. Fukaya S, Yasuda S, Hashimoto T, Oku K, Kataoka H, Horita T, Atsumi T, Koike T. Clinical features of haemophagocytic syndrome in patients with systemic autoimmune diseases: analysis of 30 cases. *Rheumatology.* 47(11):1686-1691,2008
4. Atsumi T, Horita T, Minori T, Koike T. Exchange of information in Rheumatology between East and West : From Man'yo-shu to the Future. *Arthritis Rheum.* 58(2):140-142,2008
5. Kon Y, Atsumi T, Hagiwara H, Furusaki A, Kataoka H, Horita T, Yasuda S, Amengual O, Koike T. Thrombotic microangiopathy in patients with phosphatidylserine dependent antiprothrombin antibodies and antiphospholipid syndrome. *Clin Exp Rheumatol.* 26(1):129-132,2008

住田孝之

1. Iwanami, K., Matsumoto, I., Tanaka, Y., Inoue, A., Goto, D., Ito, S., Tsutsumi, A., and Sumida, T. The dominant arthrogenic T cell epitope in glucose-6-phosphate isomerase (GPI)-induced arthritis. *Arthritis Res. Ther.* (in press).
2. Ito, I., Kawasaki, A., Ito, S., Hayashi, T., Goto, D., Matsumoto, I., Tsutsumi, A., Hom, G., Graham, R.R., Takasaki, Y., Hashimoto, H., Ohashi, J., Behrens, T.W., Sumida, T., and Tsuchiya, N. Replication of the association between C8orf13-BLK region and systemic lupus erythematosus in a Japanese

population. *Arthritis Rheum.* (in press)

3. Kawasaki A, Ito I, Hikami K, Ohashi, J., Hayashi, T., Goto, D., Matsumoto, I., Ito, S., Tsutsumi, A., Koga, M., Arinami, T., Graham, R. R., Hom, G., Takasaki, Y., Hashimoto, H., Behrens, T.W., Sumida, T., and Tsuchiya, N. Association of STAT4 polymorphisms with systemic lupus erythematosus in a Japanese population. *Arthritis Res. Ther.* (in press).
4. Matsumoto I, Zhang H, Yasukochi T, Iwanami K, Tanaka Y, Inoue, A., Goto, D., Ito, S., Tsutsumi, A., and Sumida, T. Therapeutic effects of antibodies to TNF $\alpha$  and IL-6 and CTLA-4 Ig in mice with glucose-6-phosphate isomerase-induced arthritis. *Arthritis Res. Ther.* 10: Epub 2008 Jun 5, 2008.
5. Kawaguchi Y, Wakamatsu E, Matsumoto I, Nishimagi, E., Kamatani, N., Satoh, T., Kuwana, M., Sumida, T., and Hara, M. Muscarinic-3 acetylcholine receptor autoantibody in patients with systemic sclerosis: contribution to severe gastrointestinal tract dysmotility. *Ann. Rheum. Dis.* (in press).
6. Iwanami K, Matsumoto I, Watanabe Y, Mihara M, Ohsugi Y, Mamura M, Goto, D, Ito S, Tsutsumi A, Kishimoto, T, and Sumida T. Crucial role of IL-6/IL-17 cytokine axis in the induction of arthritis by glucose-6-phosphate-isomerase. *Arthritis Rheum.* 58:754-763,2008.
7. Nakamura, Y., Wakamatsu, E., Tomiita, M, Kohno, Y., Yokoka, J., Goto, D., Ito, S., Matsumoto I., Tsutsumi, A., and Sumida, T. High prevalence of autoantibodies to muscarinic 3 acetylcholine receptor in patients with juvenile Sjogren's syndrome. *Ann. Rheum. Dis.* 67:136-137,2008.
8. Matsui H, Tsutsumi A, Sugihara M, Suzuki T, Iwanami K, Kohno M, Goto D, Matsumoto I, Ito S, and Sumida T. Expression of Visfatin (pre-B cell colony-enhancing factor) gene in patients with

rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 67:571-2, 2008.

竹内勤

1. Takeuchi T, Tatsuki Y, Nogami Y, Ishiguro N, Tanaka Y, Yamanaka H, Harigai Y, Ryu J, Inoue K, Kondo H, Inokuma S, Kamatani N, Ochi T, and Koike T. Post-marketing Surveillance of the Safety Profile of Infliximab in 5,000 Japanese Patients with Rheumatoid Arthritis. *Ann Rheum Dis* 67:189-94, 2008.
2. Sekiguchi N, Kawauchi S, Furuya T, Matsuda K, Ando S, Ogasawara M, Inaba N, Abe T, Ito S, and Takeuchi T. Monitoring of cDNA microarray profile in peripheral blood during infliximab treatment of Rheumatoid Arthritis patients. *Rheumatology* 47:780-88, 2008.
3. Tanaka Y, Takeuchi T, Inoue E, Saito K, Sekiguchi N, Iikuni N, Nawata M, Kameda H, Shinozaki M, Iwata S, and Amano K, and Yamanaka H. Retrospective clinical study on the notable efficacy and related factors of infliximab therapy in a rheumatoid arthritis management group in Japan: One-year clinical and radiographic outcomes (RECONFIRM-II). *Mod Rheum* 18:146-52, 2008.
4. Takeuchi T, Yamanaka H, Inoue E, Nagasawa Y, Nawata M, Ikari K, Saito K, Sekiguchi N, Saito E, Kameda H, Iwata S, Mochizuki T, Amano K, and Tanaka Y. Retrospective clinical study on the notable efficacy and related factors of infliximab therapy in a rheumatoid arthritis management group in Japan: One-year outcome of joint destruction (RECONFIRM-2J). *Mod Rheum* 18:447-454, 2008.
5. Nagasawa H, Kameda H, Sekiguchi N, Amano K, Takeuchi T. Improvement of the HAQ score by infliximab treatment in patients with RA: association with disease activity and joint destruction. *Mod Rheumatol*.

三森経世

1. Jin ZX, Mimori T, et al: Impaired TCR signaling through dysfunction of lipid rafts in sphingomyelin synthase 1 (SMS1)-knockdown T cells. *Int Immunol* 20(11): 1427-37, 2008.

宮坂信之

1. Miyasaka N Clinical investigation in highly disease-affected rheumatologic arthritis patients in Japan with adalimumab applying standard and general evaluation: the CHANGE study. *Mod. Rheumatol.* 18(3):252-262, 2008
2. Sekine C, Sugihara T, Miyake S, Hirai H, Yoshida M, Miyasaka N, Kohsaka H Successful treatment of animal models of rheumatoid arthritis with small-molecule cyclin-dependent kinase inhibitors. *J. Immunol.* 180:1954-1961, 2008
3. Mizoguchi F, Mizuno A, Hayata T, Nakashima K, Heller S, Ushida T, Sokabe M, Miyasaka N, Suzuki M, Ezura Y, Noda M Transient receptor potential vanilloid 4 deficiency suppresses unloading-induced bone loss. *J. Cellular Phys.* 216:47-53, 2008
4. Miyasaka N Adalimumab for the treatment of rheumatoid arthritis. *Expert Review of Clinical Immunology* in press
5. Nonomura Y, Mizoguchi F, Suzuki A, Nanki T, Kato H, Miyasaka N, Kohsaka H Hypoxia-induced abrogation of contact-dependent inhibition of rheumatoid arthritis synovial fibroblast proliferation. *J. Rheumatol.* in press

山中寿

1. Iikuni N, Inoue E, Tanaka E, Hara M, Tomatsu T, Kamatani N, et al. Low disease activity state with corticosteroid may not represent 'true' low disease activity state in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2008;47:519-21
2. Tanaka E, Mannalithara A, Inoue E, Hara M,

Tomatsu T, Kamatani N, et al. Efficient management of rheumatoid arthritis significantly reduces long-term functional disability. *Ann Rheum Dis* 2008;67:1153-8

#### 山本一彦

1. Suzuki A, Yamada R, Kochi Y, Sawada T, Okada Y, Matsuda K, Kamatani Y, Mori M, Shimane K, Takahashi A, Tsunoda T, Miyatake A, Kubo M, Kamatani N, Nakamura Y, Yamamoto K. Functional SNPs in CD244 gene increase the risk of rheumatoid arthritis in a Japanese population. *Nat Genet.* 40:1224-9, 2008.
2. Suzukawa M, Iikura M, Koketsu R, Nagase H, Tamura C, Komiya A, Nakae S, Matsushima K, Ohta K, Yamamoto K, Yamaguchi M. An IL-1 cytokine member, IL-33, induces human basophil activation via its ST2 receptor. *J Immunol.* 181:5981-9, 2008.
3. Okada Y, Mori M, Yamada R, Suzuki A, Kobayashi K, Kubo M, Nakamura Y, Yamamoto K. SLC22A4 polymorphism and rheumatoid arthritis susceptibility: a replication study in a Japanese population and a metaanalysis. *J Rheumatol.* 35:1723-8, 2008

#### 2. 学会発表

(研究代表者)

#### 田中良哉

1. Tanaka Y, Yamamoto K, Takeuchi T, Nishimoto N, Miyasaka N, Sumida T, Sawada T, Kohsaka H, Matsumoto I, Saito K, Koike T. A 2 year-extended follow-up of the phase I/II trial of rituximab for treatment of refractory systemic lupus erythematosus. Annual European Congress of Rheumatology EULAR 2008, Paris 平成 20 年 6 月 11-14 日
2. Nakano K, Saito K, Yamaoka K, Sawamukai N, Tokunaga M, Nawata M, Iwata K, Suzuki K, Hanami K, Tanaka Y. Efficacy of a calcineurin-inhibitor tacrolimus on refractory interstitial pneumonitis

complicated with connective tissue diseases. EULAR 2008, Paris 平成 20 年 6 月 11-14 日

3. Tanaka Y, Tokunaga M, Nawata M, Iwata S, Nakano K, Yamaoka K, Mima T, Nishimoto N, Saito K. Different mechanisms are involved in different organ manifestation in SLE: learning from treatments with rituximab (anti-CD20) therapy. The 72nd National Meeting of American college of Rheumatology, San Francisco. 平成 20 年 10 月 25-29 日
4. Tanaka Y, Takeuchi T, Mimori T, Miyasaka N, Koike T, Yamanaka H. Clinical and radiological remission of infliximab for RA patients in Japan. The 13<sup>th</sup> Asian Pacific League of Associations for Rheumatology (APLAR) Congress, Yokohama, 平成 20 年 9 月 23 日 ~27 日
5. Tanaka Y, Nawata M, Iwata S, Yukawa S, Sawamukai N, Nakano K, Yamaoka K, Saito K. TNF inhibitors for elderly patients with rheumatoid arthritis. The 13<sup>th</sup> APLAR Congress, Yokohama, 平成 20 年 9 月 23 日 ~27 日

(研究分担者)

#### 小池隆夫

1. Koike, T. : "Multiple Autoimmune Diseases After CD34+-Selected Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation in a patient with Systemic Sclerosis", The Mosaic of Autoimmunity, Kfar Maccabiah, Israel, February 11, 2008
2. Koike, T. : "Development of Autoimmune Diseases : A Lesson from Stem Cell Transplantation", 6<sup>th</sup> International Congress on Autoimmunity, Porto, Portugal, September 13, 2008

#### 竹内勤

1. T Takeuchi, Japanese PMS for Etanercept. 8th Asia Pacific League Against Rheumatism, 2008.
2. T. Koike, M. Harigai, S. Inokuma, K. Inoue, N. Ishiguro, J. Ryu, T. Takeuchi, Y. Tanaka, H.



- Yamanaka, B. Freundlich, K. Fujii, M. Suzukawa. Safety and effectiveness of etanercept in patients with moderate and high rheumatoid arthritis disease activity: results from a large Japanese post-marketing surveillance study. 9th annual meeting for European League Against Rheumatism, 2008
3. H.Kameda, Y. Ueki, K. Saito, S. Nagaoka, T. Hidaka, T. Atsumi, M. Tsukano, T. Kasama, S. Shiozawa, Y. Tanaka, T. Takeuchi. The comparison of efficacy and safety between etanercept(ETN) plus methotrexate(MTX) combination therapy and ETN monotherapy and ETN monotherapy in MTX-refractory Japanese patients with rheumatoid arthritis: 24-week results from the JESMR study. 9th annual meeting for European League Against Rheumatism, 2008.
  4. T. Koike, M. Harigai, S. Inokuma, K. Inoue, N. Ishiguro, J. Ryu, T. Takeuchi, Y. Tanaka, H. Yamanaka, B. Freundlich, K. Fujii, M. Suzukawa. Safty and effectiveness of switching from infliximab to etanercept in patients with rheumatoid arthritis: results from a large Japanese post marketing surveillance9th annual meeting for European League Against Rheumatism, 2008.
  5. Hideto Kameda, Yukitaka Ueki, Kazuyoshi Saito, Shouhei Nagaoka, Toshihiko Hidaka, Tatsuya Atsumi, Michishi Tsukano, Tsuyoshi Kasama, Shunichi Shinozawa, Yoshiya Tanaka, Tsutomu Takeuchi. The comparison of efficacy and safety between Etnercept(ETN) plus Methotrexate(MTX) combination therapy and ETN monotherapy in MTX-refractory Japanese patients with rheumatoid arthritis: 52-week clinical results from the JESMR study. 72th Annual Meeting of American College of Rheumatology, 2008.
  6. Suzuki K, Setoyama Y, Suzuki M, Yoshimoto K, Kameda H, Tsuzaka K, Amano K, Takeuchi T: Molecular Effects to Human Regulatory T cells by Treatment with T Cell Activation Inhibitor and TNF Blockade: The American Association of Immunologist 95<sup>th</sup> annual meeting: APR 8.2008, San Diego, USA
  7. Tsuzaka K, Itami Y, Kumazawa C, Setoyama Y, Yoshimoto K, Suzuki K, Abe T, Takeuchi T: Micro RNA Expression Profiling in Peripheral Blood Mononuclear Cells From Rheumatoid Arthritis or Healthy Controls, Oct 27, 2008 San Francisco
- 三森経世
1. Murakami K, Mimori T, et al: Correlation between anti-CCP antibody and disease activity in patients with early rheumatoid arthritis. 72<sup>nd</sup> American College of Rheumatology, San Francisco, Oct 2008.
  2. Ito Y, Mimori T, et al: Gamma delta T cells are the predominant IL-17-producing cells in affected joints of collagen-induced arthritis. 第38回日本免疫学会, 京都, 2008年12月
  3. Murakami K, Mimori T, et al: Follistatin-Related Protein (FRP/FSTL1) is one of the regulators of IL-6 production in fibroblast-derived cell lines. 第38回日本免疫学会, 京都, 2008年12月
- H.知的財産権の出願・登録状況(予定も含む)
1. 特許取得
    - 1) Fas 抗原発現増強剤(特許出願番号: 特開2003-171282)
    - 2) Akt シグナル経路の活性化阻害を目的として使用するレフルノミド(特願2005-81972)
  2. 実用新案登録  
なし
  3. その他  
なし

### 【Ⅲ】分担研究報告

## 関節リウマチに対する関節エコー検査の有用性に関する研究

研究分担者 小池 隆夫 (北海道大学大学院医学研究科内科学講座・第二内科 教授)

研究協力者 深江 淳 (時計台記念病院リウマチ膠原病センター)

### 研究要旨

関節リウマチ(RA)患者の手指単関節の関節炎を評価する目的で、パワードップラー法を利用した定量関節エコー法を確立した。多関節痛を主訴に初診となった患者を対象に、関節MRI、関節エコー法を施行した結果、エコー法は、MRI法と同等の関節炎検出率であった。また関節血流値のレベルにより異常・正常が分類できる可能性が示された。更に関節血流値が持続している関節は破壊が進行することが明らかになった。

### A. 研究目的

RAをより早期に診断し治療することの重要性が認識され、RAの早期診断法に注目が集まってきている。特に単関節では、関節内異常血流が残存する場合は、同関節の破壊が進行することも徐々に明らかになってきており、RAの真の寛解には、単関節の画像的改善も重要であるとされてきている。このような背景から、関節炎の早期診断と炎症変化を評価する方法としての関節エコー検査が注目されている。我々はすでに、手指を対象にしたパワードップラー法を利用した定量関節エコー法を作成した。本法により、手指の単関節の異常血流を数値評価(%)することが可能である。本研究ではRAの早期診断、病態変化、また従来の全般的寛解基準では捉えられない手指単関節の関節炎(sub-clinical synovitis)の検出を、関節内異常血流を指標として関節エコー法で評価することを目的とした。

### B. 研究方法

平成20年3月から平成20年11月までに多関節痛を主訴とする初診患者21例を対象とした。初診時、手指造影MRI検査、関節エコー検査を施行し、診療情報を秘匿とした検査技師、放射線読影専門医師が読影を行った。外来で、リウマチ専門医がアメリカリウマチ学会1987改訂基準

によりRAの確定診断を行った。確定診断後、DMARDs治療を開始し、8週間後に以下の項目につき検討した。①初診時のMRI検査、エコー検査で、画像所見とRA診断の感度、特異度、陽性的中率、陰性的中率を検討した。②個々の手指の関節炎の有無を鑑別するための関節血流値のカットオフ値を、receiver operating characteristic (ROC) 解析を行い算出した。③DAS28-ESRと、関節血流値の変化を比較検討した。

(倫理面への配慮)

患者には、検査、治療内容、研究成果の学会発表についてインフォームドコンセントを得ている。また本邦における保険診療に従った検査、治療を行っている。

### C. 研究結果

1) RA11例(平均年齢59.7, 女:男=11:0)、非RA11例(平均年齢52.1, 女:男=10:0)と診断された。初診画像所見が陽性であり、最終的にRAと診断された群に対するMRI検査の診断率は、感度100%、特異度63.6%、陽性的中率73.3%、陰性的中率100%に対して、エコー検査は感度90.9%、特異度45.5%、陽性的中率62.5%、陰性的中率83.3%であった。

2) 個々の関節につき、RA症例でMRI検査、エコー検査と

もに陽性関節を関節炎陽性として、非 RA の関節を関節炎陰性とした関節炎血流値の理論的カットオフ値は、ROC 解析した結果、10% であった (感度 94.3%、特異度 94.7%、ROC-AUC  $0.98 \pm 0.0166$  vs  $0.5$   $P < 0.0001$ )。

3) RA 6 症例で、8 週間後、DAS28 は有意に低下した ( $5.26 \pm 1.19 \rightarrow 3.6 \pm 0.4$   $P = 0.0076$ , good response 0%, moderate response 100%, no response 0%)。手指 20 関節血流合計値は低下する傾向が認められたが、有意差は認められなかった。DAS28 改善が認められた症例の中で血流が残存した関節に関節破壊が進行した症例があった。

#### D. 考察

RA 早期診断の際、MRI 検査は感度と特異性に優れている。一方、エコー検査は異常血流を評価することにより、関節炎の診断や個々の関節炎の定量評価が可能である。最近、RA は臨床的寛解に達した後も、個々の関節に異常血流が残存した場合、同関節の破壊が進行することが示唆されてきている。MRI 検査は、関節炎の診断に優れるが、時系列上の炎症変化を捉えることが困難である。我々が考案した定量関節エコー法は、炎症評価を数値として表すことが可能であり、診断、炎症変化、寛解のすべての評価に有用である。また 1 回の検査で全身関節の評価が可能である、という長所を有している。MRI 検査と併用することで RA の診療に有用な検査法である。エコー検査の問題としては、スキャン部位、定量方法の妥当性の検討、多施設での再現性の検討が残されている。

#### E. 結論

1. 関節異常血流を定量できる関節エコー法を確立した。
2. 同法と関節 MRI を比較検討し、同等の関節炎検出率を確認した。
3. 手指単関節炎の異常血流値のカットオフを算出した。
4. 関節異常血流が残存している関節は破壊が進行することが示唆された。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Horita T, Atsumi T, Yoshida N, Nakagawa H, Kataoka H, Yasuda S, Koike T. STAT4 single nucleotide polymorphism, rs7574865 G/T, as a risk for antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis*. (in press)
2. Oku K, Atsumi T, Bohgaki M, Amengual O, Kataoka H, Horita T, Yasuda S, Koike T. Complement activation in patients with primary antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis*. (in press)
3. Nishio M, Endo T, Fujimoto K, Yamamoto S, Obara M, Yamaguchi K, Takeda Y, Goto H, Kasahara I, Sato N, Koike T. FCGR3A-158V/F polymorphism may correlate with the levels of immunoglobulin in patients with non-Hodgkin's lymphoma after rituximab treatment as an adjuvant to autologous stem cell transplantation. *Eur J Haematol*. 82(2):143-7, 2008
4. Oku K, Atsumi T, Amengual O, Koike T. Antiprothrombin antibody testing: detection and clinical utility. *Semin Thromb Hemost*. 34(4):335-339, 2008
5. Fukaya S, Yasuda S, Hashimoto T, Oku K, Kataoka H, Horita T, Atsumi T, Koike T. Clinical features of haemophagocytic syndrome in patients with systemic autoimmune diseases: analysis of 30 cases. *Rheumatology*. 47(11):1686-1691, 2008
6. Goto H, Nishio M, Kumano K, Fujimoto K, Yamaguchi K, Koike T. Discrepancy between disease activity and levels of vascular endothelial growth factor in a patient with POEMS syndrome successfully treated with autologous stem-cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 42(9):627-629, 2008
7. Shiratori S, Yasumoto A, Tanaka J, Shigematsu A, Yamamoto S, Nishio M, Hashino S, Morita R,