

例、有害事象 21 例（感染症 8 例、発熱・皮疹などのアレルギー反応 2 例、悪性腫瘍 2 例）など。多変量解析で ETN 中止に MTX の併用有無は関与せず、プレドニゾン高用量が ETN 中止と関連していた。

(表 1) EULAR 改善基準 Good response をアウトカムとしたロジスティックモデル

variables	6 か月			12 か月			24 か月		
	estimate	OR	p	estimate	OR	p	estimate	OR	p
(Intercept)	2.43	11.38	0.18	1.81	6.13	0.33	-1.53	0.22	0.55
MTX 使用* (mg/week)	-0.06	0.94	0.18	0.04	1.04	0.45	-0.03	0.97	0.66
PSL 使用* (mg/day)	-0.02	0.98	0.77	-0.02	0.98	0.80	0.01	1.01	0.91
レミケードからの移行	0.27	1.31	0.61	-0.14	0.87	0.80	0.32	1.38	0.64
Age* (y.o.)	-0.03	0.97	0.14	-0.02	0.99	0.46	0.03	1.03	0.35
RA duration* (years)	-0.01	0.99	0.65	0.02	1.02	0.61	0.03	1.03	0.41
gender	-0.42	0.66	0.53	-0.14	0.87	0.83	0.83	2.30	0.34
DAS28 score*	0.03	1.04	0.86	-0.19	0.83	0.36	-0.26	0.77	0.37
J-HAQ score*	-0.77	0.46	0.02	-0.74	0.48	0.03	-0.56	0.57	0.19

* : ETN 導入時点におけるデータ

(表 2) 最終観察時点における J-HAQ スコアをアウトカムとした多変量モデル

variables	6 か月		12 か月		24 か月	
	estimate	p	estimate	p	estimate	p
(Intercept)	0.316	0.21	-0.101	0.74	-0.485	0.31
MTX 使用* (mg/week)	0.001	0.82	0.009	0.27	0.009	0.42
PSL 使用* (mg/day)	0.007	0.37	0.016	0.10	0.040	0.01
レミケードからの移行	0.021	0.78	0.016	0.86	-0.018	0.90
Age* (y.o.)	-0.002	0.43	-0.002	0.61	0.001	0.91
RA duration* (years)	0.003	0.44	0.004	0.38	0.003	0.72
gender	-0.112	0.25	0.048	0.69	0.092	0.57
DAS28 score*	-0.029	0.28	-0.032	0.34	-0.026	0.63

* : ETN 導入時点におけるデータ

全てのモデルにおいて ETN 導入時点の J-HAQ スコア値での調整を行っている。

D. 考察

生物学的製剤の導入は、疾患活動性を抑制させるということこれまでの 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を有している。今回の我々の検討から、ETN 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、ETN 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うる可能性が示唆された。

E. 結論

エタネルセプトは長期に渡り RA 患者の疾患活動性・身体機能障害を改善させた。RA 患者の長期予後改善のためには、生物学的製剤導入時の身体機能障害度がより軽度であることが望ましい。従って、高度のみならず中等度の活動性を有する例にも生物学的製剤を考慮すること、さらに生物学的製剤導入以前に十分な治療を行っていることなどが重要であると考えられる。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 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.

2. 学会発表

- 1) 喜入晶子、佐藤恵理、篠崎美樹子、井上永介、鎌谷直之、山中寿 メントレキサート(MTX)併用の有無によるエタネルセプト(ETN)の有効性、第 52 回日本リウマチ学会 2008; 393.

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定も含む)

なし

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

研究分担者 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
研究協力者 鈴木亜香里 理化学研究所ゲノム医科学研究センター

研究要旨

関節リウマチの関節破壊と相関のある抗シトルリン化蛋白抗体およびそれを誘導する酵素の中からゲノムワイドの関連解析で疾患関連遺伝子として同定した PADI4 に注目して、この PADI4 の役割を検証するモデル動物の樹立をめざして研究を行った。PADI4 のノックアウトマウスを樹立したことから、今後の研究の方向性が明らかになった。

A. 研究目的

関節リウマチ (Rheumatoid arthritis: RA) に特異的な自己抗体として、抗シトルリン化蛋白抗体が注目されている。抗シトルリン化蛋白抗体は RA に高い特異性を示すだけでなく、この抗体陽性患者は関節破壊がより強くなることが示されている。一方、蛋白のシトルリン化には酵素の peptidylarginine deiminase (PAD または PADI)が必要であるが、我々は既にこの中の PADI4 が RA の疾患関連遺伝子であることを報告している (Nat Genet 2003)。PADI4 が RA の疾患関連遺伝子であることは、特にアジア人サンプルを用いた複数の追認研究から確立されている。PADI4 が働くことで自己抗原がシトルリン化され、シトルリン化された部分に対するトレランスの破綻が引き起こされることで、抗シトルリン化蛋白抗体が惹起され、その結果関節炎が誘導または増悪すると考えられている。この考え方に従えば、PADI4 の酵素活性を抑制することが、関節の破壊を防止できることになる。しかし、これらのことを証明することは容易ではなく、適切なモデルが必要である。

そこで本研究では、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に繋がるモデルマウスの樹立を目的とした。

B. 研究方法

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。またノックアウトマウスの特徴を利用した特異性の高い抗 PADI4 モノクローナル抗体の作成や細胞移入実験により、関節炎に関与する PADI4 発現細胞と発現誘導因子を特定する。このような研究により、PADI4 の関節炎に対する役割を明らかにした上で、抗 PADI4 モノクローナル抗体による関節炎抑制実験を行う。

(倫理面への配慮)

すべての研究は各施設の遺伝子研究および動物実験倫理委員会の審査を受け、承認を受けた研究計画に則って実施された。

C. 研究結果

本年度は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。また、このノックアウトマウスにリコンビ

ナントの PADI4 を免疫し、強力な中和活性をもつ抗 PADI4 モノクローナル抗体の樹立を進めている。

D. 考察

我々は RA の疾患関連遺伝子として蛋白のシトルリン化酵素である PADI4 を同定し、報告した。そして、ノックアウトマウスの作成に成功した。そこで、本研究では、マウスの動物モデルを中心に、我々がゲノム解析で明らかにした蛋白のシトルリン化酵素 PADI4 の役割と関節炎の成立との因果関係をより明確にして、治療の標的としての PADI4 の位置づけを確立することを目的としている。

RA は最近、大きく HLA-DR のシェアード・エピトープ陽性で抗 CCP 抗体に代表される抗シトルリン化蛋白抗体陽性の関節破壊が進展するタイプと、これらが陰性の比較的疾患活動性のマイルドなタイプに分けられることが提唱されている。すなわち、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。そこで、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。

今後は、誘導関節炎が惹起可能な PADI4 ノックアウトマウスを用いた関節炎の研究を中心に、これを増悪させる細胞を、ワイルドタイプの細胞を移入することで同定する研究などを進める予定である。さらに、現在進行中の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。

E. 結論

PADI4 と関節炎の関係を中心として研究を進めた。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし。

G. 研究発表

1. 論文発表

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

特になし

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定も含む)

1. 特許取得

特になし

2. 実用新案登録

特になし

3. その他

特になし

【IV】 研究成果の刊行に関する一覧表

*** 研究成果の刊行に関する一覧表 ***

書 籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	出版社名	出版年
		書籍名	出版地	ページ
田中 良哉	自己免疫疾患の医療ニーズ	山脇良平	技術情報協会	2008
		抗体医薬品の研究開発 ノウハウ集2008.	東京	34-41
三森経世	混合性結合組織病(mixed connective tissue disease; MCTD)	井村裕夫編集主幹	文光堂	2008
		わかりやすい内科学第3 版	東京	414-417
三森経世	膠原病および類縁疾患の治療 の動向	山口徹・北原光夫・福井 次矢総編集	医学書院	2008
		今日の治療指針2008年版 —私はこう治療している (Volume50)	東京	613
三森経世	免疫学的検査	住田孝之編集	医薬ジャーナル	2008
		やさしいシェーグレン症 候群の自己管理	東京	49-52
野島崇樹、 三森経世	リウマチ・膠原病の検査	竹内勤編集	日本評論社	2008
		「からだの科学—リウマ チ・膠原病のすべて」	東京	30-33
藤井隆夫、 三森経世	混合性結合組織病	竹内勤編集	日本評論社	2008
		からだの科学—リウマ チ・膠原病のすべて	東京	79-84
三森経世	膠原病	大橋優美子・永野志朗・ 吉野肇一・大竹政子監修	学研	2008
		看護学学習辞典(第4 版)	東京	973-975
三森経世	診断 鑑別診断	宮坂信之編集	最新医学社	2008
		最新医学別冊新しい診断 と治療のABC⑧ 免疫1 関節リウマチ(改訂第2 版)	大阪	154-161

雑 誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Takeuchi T, Tatsuki T, Nogami N, Ishiguro N, <u>Tanaka Y</u> , 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	67	189-195	2008
Tsujimura S, Saito K, Nawata M, Nakayamada S, <u>Tanaka Y</u> .	Overcoming drug resistance induced by P-glycoprotein on lymphocytes in patients with refractory rheumatoid arthritis.	Ann Rheum Dis	67	380-388	2008
Nishida K, Okada Y, Nawata M, Saito K, <u>Tanaka Y</u> .	Induction of hyperadiponectinemia following long-term treatment of patients with rheumatoid arthritis with infliximab (IFX), an anti-TNF-alpha antibody.	Endocrine J	55	213-216	2008
Tanikawa R, Okada Y, Nakano K, Tnikawa t, Hirashima M, Yamauchi A, Hosokawa R, <u>Tanaka Y</u> .	Interaction of galectin-9 with lipid rafts induces osteoblast proliferation through the c-Src/ERK signaling pathway.	J Bone Miner Res	23	278-286	2008
<u>Tanaka Y</u> , 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	18	146-152	2008
Tsujimura S, Saito K, Nakayamada S, <u>Tanaka Y</u> .	Bolus infusion of human urinary trypsin inhibitor improves intractable interstitial pneumonia in patients with connective tissue diseases.	Rheumatology	47	907-913	2008
Nakano K, Higashi T, Hashimoto K, Takagi R, <u>Tanaka Y</u> , Matsushida S.	Antagonizing dopamine D1-like receptor inhibits Th17 cell differentiation: Preventive and therapeutic effects on experimental autoimmune encephalomyelitis.	Biochem Biophys Res Commun	373	286-291	2008

雑 誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Mototani H, Iida A, Nakajima M, Furuichi T, Miyamoto Y, Tsunoda T, Sudo A, Kotani A, Uchida A, Ozaki K, <u>Tanaka Y</u> , Nakamura Y, Tanaka T, Notoya K, Ikegawa S.	A functional SNP in EDG2 increases susceptibility to knee osteoarthritis in Japanese.	Hum Mol Genet	17	1790-1797	2008
Yoda A, Toyoshima K, Onishi N, Hazaka Y, Tsukuda Y, Tsukada J, Kondo T, <u>Tanaka Y</u> , Minami Y.	Arsenic trioxide augments chk2/p53-mediated apoptosis by inhibiting oncogene wipl phosphatase.	J Biol Chem	283	18969-18979	2008
Takizawa Y, Inokuma S, Tanaka Y, Saito K, Atsumi T, Hirakata M, Kameda H, Hirohata S, Kondo H, Kumagai S, <u>Tanaka Y</u> .	Clinical characteristics of cytomegalovirus infection in rheumatic diseases: multicentre survey in a large patient population.	Rheumatology	47	1373-1378	2008
Nawata M, Saito K, Nakayamada S, <u>Tanaka Y</u> .	Discontinuation of infliximab in rheumatoid arthritis patients in clinical remission.	Mod Rheumatol	18	460-464	2008
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, <u>Tanaka Y</u> .	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	18	447-454	2008
Okada Y, Nawata M, Nakayamada S, Saito K, <u>Tanaka Y</u> .	Alendronate protects premenopausal women from bone loss and fracture associated with high-dose glucocorticoid therapy.	J Rheumatol	35	2249-2254	2008

雑 誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Komano Y, Harigai H, Koike R, Sugiyama H, Ogawa J, Saito K, Sekiguchi N, Inoo M, Onishi I, Ohashi H, Amamoto F, Miyata M, Ohtsubo H, Hiramatsu K, Iwamoto M, Minota S, Matsuoka N, Kageyama G, Imaizumi K, Tokuda H, Okochi Y, Kudo K, <u>Tanaka Y</u> , Takeuchi T, Miyasaka N.	Pneumocystis pneumonia in patients with rheumatoid arthritis treated with infliximab: a retrospective review and case-control study of 21 patients.	Arthritis Care Research		in press	
Koike T, Harigai M, Inokuma S, Inoue, Ishiguro N, Ryu J, Takeuchi T, <u>Tanaka Y</u> , Yamanaka H, Fujii K, Freundlich B, Suzukawa M.	Post-marketing surveillance of the safety and effectiveness of etanercept in Japan	J Rheumatol		in press	
Horita T, Atsumi T, Yoshida N, Nakagawa H, Kataoka H, Yasuda S, <u>Koike T</u> .	STAT4single nucleotide polymorphism, rs7574865 G/T, as a risk for antiphospholipid syndrome	Ann Rheum Dis		in press	
Oku K, Atsumi T, Bohgaki M, Amengual O, Kataoka H, Horita T, Yasuda S, <u>Koike T</u>	Complement activation in patients with primary antiphospholipid syndrome.	Ann Rheum Dis		in press	
Oku K, Atsumi T, Amengual O, <u>Koike T</u> .	Antiprothrombin antibody testing: detection and clinical utility.	Semin Thromb Hemost.	34(4)	335-339	2008
Kon Y, Atsumi T, Hagiwara H, Furusaki A, Kataoka H, Horita T, Yasuda S, Amengual O, <u>Koike T</u> .	Thrombotic microangiopathy in patients with phosphatidylserine dependent antiprothrombin antibodies and antiphospholipid syndrome.	Clin Exp Rheumatol.	26(1)	129-132	2008
Bohgaki T, Atsumi T, <u>Koike T</u> .	Autoimmune disease after autologous hematopoietic stem cell transplantation.	Autoimmun Rev	7(3)	198-203	2008

雑 誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Iwanami, K., Matsumoto, I., Tanaka, Y., Inoue, A., Goto, D., Ito, S., Tsutsumi, A., and <u>Sumida, T.</u>	The dominant arthrogenic T cell epitope in glucose-6-phosphate isomerase (GPI)-induced arthritis.	Arthritis Res. Ther.		in press	
Tanaka, Y., Matsumoto, I., Iwanami, K., Inoue, A., Goto, D., Ito, S., Tsutsumi, A., and <u>Sumida, T.</u>	B cells have crucial role as autoantibody producers in arthritis mediated by glucose-6-phosphate isomerase.	Clin. Exp. Immunol.		in press	
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., <u>Sumida, T.</u> , and Tsuchiya, N.	Replication of the association between C8orf13-BLK region and systemic lupus erythematosus in a Japanese population.	Arthritis Rheum.		in press	
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., <u>Sumida, T.</u> , and Tsuchiya, N.	Association of STAT4 polymorphisms with systemic lupus erythematosus in a Japanese population.	Arthritis Res. Ther.		in press	
Matsumoto, I., Zhang, H., Yasukochi, T., Iwanami, K., Tanaka, Y., Inoue, A., Goto, D., Ito, S., Tsutsumi, A., and <u>Sumida, T.</u>	Therapeutic effects of antibodies to TNF α and IL-6 and CTLA-4 Ig in mice with glucose-6-phosphate isomerase-induced arthritis.	Arthritis Res. Ther.	10(3)	R66	2008

雑 誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Kawaguchi, Y., Wakamatsu, E., Matsumoto, I., Nishimagi, E., Kamatani, N., Satoh, T., Kuwana, M., <u>Sumida, T.</u> , and Hara, M.	Muscarinic-3 acetylcholine receptor autoantibody in patients with systemic sclerosis: contribution to severe gastrointestinal tract dysmotility.	Ann. Rheum. Dis.		in press	
Tsutsumi, A., Kobayashi, T., Ito, S., Goto, D., Matsumoto, I., Yoshie, H., and <u>Sumida, T.</u>	Mannose binding lectin gene polymorphism and the severity of chronic periodontitis.	Jap. J. Clin. Immunol.		in press	
Kobayashi, T., Murasawa, A., Ito, S., Yamamoto, K., Komatsu, Y., Abe, A., <u>Sumida, T.</u> , and Yoshie, H.	Cytokine gene polymorphisms associated with rheumatoid arthritis and periodontitis in Japanese adults.	J. Periodontology		in press	
Iwanami, K., Matsumoto, I., Watanabe, Y., Mihara, M., Ohsugi, Y., Mamura, M., Goto, D., Ito, S., Tsutsumi, A., Kishimoto, T., and <u>Sumida, T.</u>	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
Nakamura, Y., Wakamatsu, E., Tomiita, M., Kohno, Y., Yokoka, J., Goto, D., Ito, S., Matsumoto I., Tsutsumi, A., and <u>Sumida, T.</u>	High prevalence of autoantibodies to muscarinic 3 acetylcholine receptor in patients with juvenile Sjogren's syndrome.	Ann. Rheum. Dis.	67	136-137	2008
Matsui, H., Tsutsumi, A., Sugihara, M., Suzuki, T., Iwanami, K., Kohno, M., Goto, D., Matsumoto, I., Ito, S., and <u>Sumida, T.</u>	Expression of Visfatin (pre-B cell colony-enhancing factor) gene in patients with rheumatoid arthritis.	Ann. Rheum. Dis.	67	571-572	2008
Yoshiga, Y., Goto, D., Segawa, S., Ohnishi, Y., Matsumoto, I., Ito, S., Tsutsumi, A., Taniguchi, M., and <u>Sumida, T.</u>	NKT cells are novel accelerator of IL-17 in the pathogenesis of collagen-induced arthritis.	Int. J. Mol. Med.	22	369-374	2008

雑 誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Kohno, M., Tsutsumi, A., Matsui, H., Sugihara, M., Suzuki, T., Mamura, M., Goto, D., Matsumoto, I., Ito, S., and Sumida, T.	Expression of the Interleukin 17 (IL-17) gene in patients with rheumatoid arthritis.	Mod. Rheumatol.	18	15-22	2008
Ishii, W., Ito, S., Kondo, Y., Tsuboi, H., Mamura, M., Goto, D., Matsumoto, I., Tsutsumi, A., Okoshi, Y., Hasegawa, Y., Kojima, H., Sakashita, S., Aita, K., Noguchi, M., and Sumida, T.	Intravascular large B-cell lymphoma with acute abdomen as a presenting symptom in a patient with systemic lupus erythematosus.	J. Clin. Oncol.	26	1553- 1555	2008
Wang, Y., Ito, S., Chino, Y., Goto, D., Matsumoto, I., Tsutsumi, A., and Sumida, T.	Analysis of T cells infiltrated in kidneys of MRL-lpr mouse by laser- microdissection (LMD) method.	Mod. Rheumatol.	18	385-393	2008
Suzuki, T., Tsutsumi, A., Suzuki, E., Sugihara, M., Muraki, Y., Hayashi, T., Chino, Y., Goto, D., Matsumoto, I., Ito, S., and Sumida, T.	Tristetraprolin (TTP) gene polymorphisms in patients with rheumatoid arthritis and healthy individuals.	Mod. Rheumatol.	18	472-479	2008
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
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

雑 誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Tanaka Y, <u>Takeuchi T</u> , 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). 18:146-52, 2008.	Mod Rheum	18	146-52	2008
<u>Takeuchi T</u> , 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
Nishimoto N, Miyasaka N, Yamamoto K, Kawai S, <u>Takeuchi T</u> , and Azuma J.	Long-term safety and efficacy of tocilizumab, an anti-interleukin(IL)-6 receptor monoclonal antibody, in monotherapy, in patients with rheumatoid arthritis (the STREAM study): evidence of safety and efficacy in a 5-year extension study.	Ann Rheum Dis		in press	2009
Nishimoto N, Miyasaka N, Yamamoto K, Kawai S, <u>Takeuchi T</u> , Azuma J, and Kishimoto T.	Study of Active controlled Tocilizumab monotherapy for Rheumatoid Arthritis Patients with an Inadequate Response to Methotrexate (SATORI): significantly reduction in disease activity and serum vascular endothelial growth factor by IL-6 receptor inhibition therapy.	Mod Rheum	19	12-19	2009

雑 誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Suzuki K, Kameda H, Amano K, Nagasawa H, Takei H, Sekiguchi N, Nishi E, Ogawa H, Tsuzaka K, <u>Takeuchi T</u> : Single Center Prospective Study of Tacrolimus Efficacy and Safety in Treatment of Rheumatoid Arthritis, <i>Rheum. Int</i> , 29(4): 431-6, 2009	Single Center Prospective Study of Tacrolimus Efficacy and Safety in Treatment of Rheumatoid Arthritis,	<i>Rheum. Int</i>	29	431-6,	2009
Nagasawa H, Kameda H, Sekiguchi N, Amano K, <u>Takeuchi T</u> .	Improvement of the HAQ score by infliximab treatment in patients with RA:alts association with disease activity and joint destruction.	<i>Mod Rheumatol</i>		in press	2009
Fujita Y, Fujii T, Nakashima R, Tanaka M, <u>Mimori T</u>	Aseptic meningitis in mixed connective tissue disease: cytokine and anti-U1RNP antibodies in cerebrospinal fluids from two different cases	<i>Mod Rheumatol</i>	18(2)	184-188	2008
Jin ZX, Huang CR, Dong L, Goda S, Kawanami T, Sawaki T, Sakai T, Tong XP, Masaki Y, Fukushima T, Tanaka M, <u>Mimori T</u> , Tojo H, Bloom ET, Okazaki T, Umehara H	Impaired TCR signaling through dysfunction of lipid rafts in sphingomyelin synthase 1(SMS1)-knockdown T cells	<i>International Immunology</i>	20(11)	1427-1437	2008
Atsumi T, Horita T, <u>Mimori T</u> , Koike T	Exchange of Information in Rheumatology Between East and West/From Man'yo-shu to the Future	<i>Arthritis Rheum</i>	58(2)	140-142	2008
Kondo T, Inoue H, Usui T, <u>Mimori T</u> , Tomimoto H, Vernino S, Takahashi R.	Autoimmune autonomic ganglionopathy with Sjögren's syndrome: Significance of ganglionic acetylcholine receptor antibody and therapeutic approach	<i>Auton Neurosci</i>		Epub ahead of print	2008
Ito Y, Usui T, Kobayashi S, Iguchi M, Ito H, Yoshitomi H, Nakamura T, Yoshifuji H, Nojima T, Ohmura K, Fujii T, <u>Mimori T</u>	$\gamma\delta$ T cells are predominant source of IL-17 in the affected joints of collagen-induced arthritis, but not in rheumatoid arthritis.	<i>Arthritis Rheum</i>		in revision	

雑 誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
三森経世	プライマリケアにおける関節痛の鑑別と治療	日本医事新報	4407	64-67	2008
三森経世	抗炎症薬とステロイド薬	日本内科学会雑誌	97(10)	17-22	2008
三森経世	関節炎鑑別に役立つ全身所見～見てわかる関節炎のポイント	Frontiers in Rheumatology & Clinical Immunology	2(4)	4-6	2008
村上孝作、藤井隆夫、三森経世	リウマトイド因子・抗CCP抗体が陽性・陰性の臨床的意義	medicina	45(1)	64-67	2008
三森経世	関節リウマチ	薬局増刊号「病気と薬パーフェクトBOOK2008」	59(4)	1190-1194	2008
三森経世	RA診療における臨床検査－従来検査とこれからの新しい臨床検査	リウマチクリニック	7	4-7	2008
大村浩一郎、三森経世	抗CCP抗体の臨床的意義	炎症と免疫	16(2)	215-22	2008
三森経世	膠原病の治療-免疫抑制薬使用の実際	日本内科学会雑誌	97(3)	80-85	2008
湯川尚一郎、三森経世	関節リウマチの早期診断における抗CCP抗体の有用性	リウマチ科	39(3)	204-212	2008
三森経世	SLEの難治性病態の克服に向けて	最新医学	63(5)	889-895	2008
吉藤 元、三森経世	抗アミノアシルtRNA合成酵素抗体症候群	臨床検査	52(5)	525-530	2008
三森経世	日内変動を考慮したステロイド徐放製剤の有用性	The Mainichi Medical Journal	4(7)	567	2008
佐藤 毅、藤井隆夫、三森経世	自己抗体の病因、臨床的意義	Medical Practice	25(8)	1377-1380	2008
三森経世	生物学製剤	臨床研修プラクティス	5(9)	106-107	2008
三森経世	全身性自己免疫疾患における難治性病態の治療開発	Inflammation and Regeneration	28(5)	421-422	2008
村上孝作、三森経世	リウマトイド因子、抗CCP抗体の臨床的意義	EBMジャーナル	9(4)	22-26	2008
中嶋 蘭、三森 経世	診断マーカーの最近の進歩	整形外科	59(8)	844-849	2008

雑 誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
N. Miyasaka	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
C. Sekine, T. Sugihara, S. Miyake, H. Hirai, M. Yoshida, N. Miyasaka, H. Kohsaka	Successful treatment of animal models of rheumatoid arthritis with small-molecule cyclin-dependent kinase inhibitors.	J. Immunol.	180	1954-1961	2008
F. Mizoguchi, A. Mizuno, T. Hayata, K. Nakashima, S. Heller, T. Ushida, M. Sokabe, N. Miyasaka, M. Suzukim Y. Ezura, M. Noda	Transient receptor potential vanilloid 4 deficiency suppresses unloading-induced bone loss.	J. Cellular Phys.	216	47-53	2008
T. Nii, T. Kubota, T. Nanki, Y. Komano, M. Harigai, H. Kohsaka, W. Hirose, K. Nagasaka, T. Sakurai, N. Miyasaka	Reevaluation of antibody titers 1 year after influenza vaccination in patients with rheumatoid arthritis receiving TNF blockers.	Mod. Rheumatol. LETTER		in press	
Y. Nonomura, F. Mizoguchi, A. Suzuki, T. Nanki, H. Kato, N. Miyasaka, H. Kohsaka	Hypoxia-induced abrogation of contact-dependent inhibition of rheumatoid arthritis synovial fibroblast proliferation.	J. Rheumatol.		in press	
N. Nishimoto, N. Miyasaka, K. Yamamoto, S. Kawai, T. Takeuchi, J. Azuma, T. Kishimoto	Study of active controlled tocilizumab monotherapy for rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to methotrexate (SATORI): significant reduction in disease activity and serum vascular endothelial growth factor by IL-6 receptor inhibition therapy.	Mod. Rheumatol.		in press	

雑 誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Iikuni N, Inoue E, Tanaka E, Hara M, Tomatsu T, Kamatani N, <u>Yamanaka H.</u>	Low disease activity state with corticosteroid may not represent 'true' low disease activity state in patients with rheumatoid arthritis.	Rheumatology (Oxford)	47 (4)	519-521	2008
Tanaka E, Mannalithara A, Inoue E, Hara M, Tomatsu T, Kamatani N, Singh G, <u>Yamanaka H.</u>	Efficient management of rheumatoid arthritis significantly reduces long-term functional disability.	Ann Rheum Dis.	67 (8)	1153-1158	2008
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, <u>Yamamoto K</u>	Functional SNPs in CD244 gene increase the risk of rheumatoid arthritis in a Japanese population.	Nat Genet	40	1224-9	2008
Kawakami A, Koketsu R, Suzukawa M, Nagao M, Hiraguchi Y, Tokuda R, Fujisawa T, Nagase H, Ohta K, <u>Yamamoto K</u> , Yamaguchi M.	Blocking antibody is generated in allergic rhinitis patients during specific immunotherapy using standardized Japanese cedar pollen extract.	Int Arch Allergy Immunol.	1	54-60	2008
Kawakami A, Suzukawa M, Koketsu R, Komiya A, Ohta K, <u>Yamamoto K</u> , Yamaguchi M.	Enhancement of basophil apoptosis by olopatadine and theophylline.	Allergy Asthma Proc.	29	322-8	2008
Kawahata K, Yamaguchi M, Kanda H, Komiya A, Tanaka R, Dohi M, Misaki Y, <u>Yamamoto K.</u>	Severe airflow limitation in two patients with systemic lupus erythematosus:effect of inhalation of anticholinergics.	Mod Rheumatol.	18	52-6	2008
Suzukawa M, Koketsu R, Iikura M, Nakae S, Matsumoto K, Nagase H, Saito H, Matsushima K, Ohta K, <u>Yamamoto K</u> , Yamaguchi M.	Interleukin-33 enhances adhesion, CD11b expression and survival in human eosinophils.	Lab Invest.	88	1245-53	2008

雑 誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Suzukawa M, Iikura M, Koketsu R, Nagase H, Tamura C, Komiya A, Nakae S, Matsushima K, Ohta K, <u>Yamamoto K</u> , Yamaguchi M.	An IL-1 cytokine member, IL-33, induces human basophil activation via its ST2 receptor.	J Immunol.	181	5981-9	2008
Okada Y, Mori M, Yamada R, Suzuki A, Kobayashi K, Kubo M, Nakamura Y, <u>Yamamoto K</u> .	SLC22A4 polymorphism and rheumatoid arthritis susceptibility: a replication study in a Japanese population and a metaanalysis.	J Rheumatol.	35	1723-8	2008

【V】研究成果の刊行物・別刷

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)

Yoshiya Tanaka · Tsutomu Takeuchi · Eisuke Inoue · Kazuyoshi Saito · Naoya Sekiguchi · Eri Sato · Masao Nawata · Hideto Kameda · Shigeru Iwata · Kouichi Amano · Hisashi Yamanaka

Received: 21 September 2007 / Accepted: 31 October 2007 / Published online: 19 February 2008
© Japan College of Rheumatology 2008

Abstract Biologics targeting TNF have brought about a paradigm shift in the treatment of rheumatoid arthritis (RA) and infliximab, anti-TNF- α chimeric monoclonal antibody, was marketed in 2003 in Japan. We previously reported on the RECONFIRM study, a retrospective clinical study on the efficacy of infliximab therapy in a RA management group in Japan, where we evaluated the clinical response after 22 weeks of the therapy in 258 patients. The study reported here was aimed at reconfirming the clinical efficacy of the infliximab therapy and demographic factors related to the efficacy over a 54-week study period in 410 RA patients in the same study group. Infliximab was infused according to the domestically approved method, and the clinical response was evaluated following 54 weeks of infliximab therapy using the European League Against Rheumatism (EULAR) response criteria. Disease activity was assessed by DAS28-CRP (Disease Activity Score including a 28-joint count/C-reactive protein). Infliximab was discontinued in 24.4% of the 410 patients at 54 weeks and 9.3% and 8.1% discontinued the therapy due to adverse events and inefficiency, respectively. Average

DAS28-CRP decreased from 5.5 at week 0 to 3.1 at week 54 after the therapy. Patients in remission and those showing low-, moderate-, and high-disease activity changed from 0.0, 1.0, 9.0 and 90.0%, respectively, at the start of the study to 27.6, 11.7, 34.4 and 26.3%, respectively, at week 54. Younger age, RF-negativity and low scores of DAS28-CRP showed significant correlations with remission at week 54. EULAR response criteria—good, moderate, and no response to infliximab—were 37.0, 41.7 and 21.2%, respectively. In conclusion, we reconfirmed the clinical efficacy of infliximab and demographic factors related to the efficacy over a 54-week study period in 410 Japanese patients with RA using DAS28-CRP and EULAR response criteria.

Keywords Rheumatoid arthritis · Infliximab · EULAR response · Retrospective study

Introduction

Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic, systemic inflammatory disease that causes significant morbidity and mortality. RA patients should be started with DMARDs as early as possible, and among multiple DMARDs methotrexate (MTX) is considered the anchor drug and should be used first of all. However, even the use of MTX often fails to control disease activity and to prevent structural damage, and so more effective treatment strategies are needed. TNF- α plays a pivotal role in the pathological processes of RA through the accumulation of inflammatory cells and the self-perpetuation of inflammation, leading to cartilage and bone destruction. The combinational use of biologics targeting TNF- α and MTX has revolutionized the treatment of RA, producing significant improvements in clinical,

Y. Tanaka (✉) · K. Saito · M. Nawata · S. Iwata
The First Department of Internal Medicine, School of Medicine,
University of Occupational and Environmental Health,
1-1 Iseigaoka, Yahata-nishi, Kitakyushu 807-8555, Japan
e-mail: tanaka@med.uoeh-u.ac.jp

T. Takeuchi · N. Sekiguchi · H. Kameda · K. Amano
Division of Rheumatology and Clinical Immunology,
Saitama Medical Center, Saitama Medical University,
Kawagoe, Japan

E. Inoue · E. Sato · H. Yamanaka
Institute of Rheumatology, Tokyo Women's Medical University,
Tokyo, Japan

radiographic, and functional outcomes that were not previously observed [1–5].

Infliximab, anti-TNF- α chimeric monoclonal antibody, has been marketed since July 2003 in Japan and currently provides high efficacy and potential adverse events. Although global evidence of the efficacy and safety of infliximab has accumulated, including the ATTRACT study, ASPIRE study and many others [6–10], there is no well-established firm evidence of the efficacy of this agent in Japan. Only the RECONFIRM study, a retrospective clinical study on the notable efficacy and related factors of infliximab therapy in a RA management group in Japan, has reported clinical evidence on its efficacy and safety; this study was performed in several major rheumatology centers in Japan [11]. However, the RECONFIRM study evaluated the clinical response following only 22 weeks of infliximab therapy in 258 patients.

In this RECONFIRM-2 study, we assessed the clinical efficacy and safety of infliximab and MTX over a 54-week study period when used in 410 RA patients in the same group, in order to reconfirm not only its clinical efficacy but also demographic factors related to the efficacy.

Patients and methods

Data and information on RA patients that fulfilled the diagnostic criteria of the American College of Rheumatology (ACR) were collected from three major rheumatology centers in Japan, including the First Department of Internal Medicine, School of Medicine, University of Occupational and Environmental Health Japan, Kitakyushu; the Division of Rheumatology and Clinical Immunology, Department of Internal Medicine, Saitama Medical Center, Saitama Medical University, Saitama; and the Institute of Rheumatology, Tokyo Women's Medical University. All patients that received infliximab treatment in each institution by December 2005 were registered with this retrospective study. Demographic data, including disease duration and concomitant therapy, were collected from medical charts. The following parameters were evaluated before and at 54 weeks after the initial infliximab infusion: tender joint count (TJC) 28, swollen joint count (SJC) 28, patient's assessment of pain on a visual analog scale (patient's pain VAS), patient's global assessment of disease activity (patient's global VAS), physician's global assessment of disease activity (physician's global VAS), and C-reactive protein (CRP).

Infliximab therapy

Infliximab was infused to patients at zero, two, and six weeks and thereafter every eight weeks at a dose of 3 mg/

kg according to the drug labeling and the guidelines of the Infliximab Study Group in the Ministry of Health, Welfare and Labor in Japan [12]. Concomitant use of MTX was instituted in all cases, although the dose of MTX was determined by each attending physician.

Therapeutic response

Disease activity was assessed by Disease Activity Score, including a 28-joint count (DAS28)-CRP that was calculated according to the authorized formula (<http://www.das-score.nl/>). The value of DAS28-CRP is reported to be less than the original DAS28 using the erythrocyte sedimentation rate (ESR), and we used a threshold of 4.1 instead of the original 5.1 as the cut-off for high activity and 2.7 instead of 3.2 as the cut-off for low activity. Thus, we defined a value of DAS28-CRP >4.1 as high activity, 2.7–4.1 as moderate activity, <2.7 as low activity, with <2.3 being defined as remission [9]. The response to infliximab therapy at 22 weeks was evaluated by the European League Against Arthritis (EULAR) response criteria using 4.1 and 2.7 as the thresholds for the high and low disease activities, respectively [13]. Secondary insufficiency to infliximab was defined as patients with good or moderate EULAR response at week 22, and whose DAS28 increased to >0.6 or >1.2 from week 22 to 54.

Discontinued subjects

The continuation rate of infliximab therapy was calculated by all causes of discontinuation. Cumulative hazards and associated factors were analyzed in relation to three types of discontinuation: adverse events, inefficacy, and remission.

Statistical analysis

Baseline characteristics of patients are summarized in Table 1 using the mean, standard deviation, median, 25%, and 75% values for continuous variables. The continuation rate of infliximab therapy was calculated using the Kaplan–Meier estimator in pooled samples of three institutes. The discontinuation-cause specific hazards were estimated using the Nelson–Aalen estimator. Next, risk factors for the discontinuations were evaluated using the stratified proportional hazards model in order to adjust for differences among institutions. The clinical efficacies of infliximab were evaluated using a multivariate logistic regression to adjust for institutional effects. In this analysis, the last observed DAS28-CRP values were used for discontinued