

200907003B

厚生労働科学研究費補助金

創薬基盤推進研究事業(ヒトゲノムテーラーメイド研究事業)

関節リウマチにおけるテーラーメイド医療実証研究

平成19年度～21年度 総合研究報告書

研究代表者 鎌谷 直之

平成22(2010)年3月

# 目 次

I. 構成員名簿	1
II. 総合研究報告	
関節リウマチにおけるテーラーメイド医療実証研究 鎌谷 直之	3
III. 分担研究報告	
1. 関節リウマチにおける遺伝的多型と薬物、疾患の進行の関連に関する研究 山中 寿	25
2. 関節リウマチのオーダーメイド医療に関する研究 谷口 敦夫	34
3. 予測医療としての薬理遺伝学における患者心理の不安解析研究 斎藤 加代子	41
4. データベースとゲノム診断に基づく、関節リウマチ最適治療に関する研究 三森 明夫	45
5. 関節リウマチにおける遺伝子多様性と治療薬の効果、副作用および合併症との 関連性に関する研究 高崎 芳成	56
6. 診療所における関節リウマチのオーダーメイド医療の実現性に関する検討 上田 寛之	65
7. 受託業務報告 株式会社 LOTUS	67
8. 関節リウマチにおけるテーラーメイド医療実証研究支援に関する報告書 株式会社 NTT データ (資料) 業務一覧	74
(資料) 詳細業務フロー	76
(資料) オーダーメイド医療のための遺伝子検査に関するご説明 (患者様配布用)	92
IV. 研究成果の刊行に関する一覧表	105

平成 21 年度  
厚生労働科学研究費補助金  
創薬基盤推進研究事業(ヒトゲノムテーラーメイド研究事業)  
関節リウマチにおけるテーラーメイド医療実証研究

構成員名簿

区分	氏名	所属	職名
研究代表者	鎌谷 直之	東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センター	客員教授
研究分担者	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
	谷口 敦夫	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
	斎藤 加代子	東京女子医科大学附属遺伝子医療センター	教授
	三森 明夫	国立国際医療センター	第一病棟部長
	高崎 芳成	順天堂大学 医学部 膠原病内科	教授
	上田 寛之	上田診療所	所長

## 関節リウマチにおけるテーラーメイド医療実証研究

研究代表者 鎌谷 直之 東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センター 客員教授

### 研究要旨

関節リウマチ(RA)で、依然として大きな問題となっているのが副作用と非有効性である。今回スルファサラジン、メトトレキサートについて、その副作用と有効性に関連する遺伝的多様性を調べオーダーメイド医療を行う事が有用であるかを確認し、その有用性の条件を調べた。スルファサラジン、メトトレキサート使用に関する遺伝子と薬物反応性の関連はおおむね再現された。前向き研究によりスルファサラジンの投与を NAT2 多型に基づいて行うことにより重症副作用が減少する事が示唆された。NAT 遺伝子によるスルファサラジンの副作用、MTHFR 遺伝子によるメトトレキサートの副作用・投与量予測の医療経済分析による検査費用の閾値はそれぞれ 24000 円、34000 円であることが示された。東京女子医科大学の研究でファーマコゲノミクスにおける患者への事前説明や遺伝カウンセリングの対応のためのデータが得られた。ファーマコゲノミクスにたいする倫理的配慮の必要性は単一遺伝子病に比較すると低い、専門的な説明が必要な場合もある事がわかった。国立国際医療センターの研究によってスルファサラジン、メトトレキサート使用の脱落率、重要皮膚副作用と NAT2 多型の関連等の有用なデータが得られた。順天堂大学の研究では高齢者における関節リウマチの特性が研究され、臨床検査値異常が多いため治療が不十分で抗リウマチ薬の投与が少なく、疾患活動性のコントロールも不良である事がわかった。また上田診療所の研究によると、一般診療所でもテーラーメイド医療が可能である事がわかった。関節リウマチに対する遺伝子検査によるオーダーメイド医療は個々の条件を注意深く考慮しつつ実施すれば有望である事がわかった。

### 研究分担者

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  
谷口 敦夫  
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  
斎藤 加代子  
東京女子医科大学附属遺伝子医療センター 教授  
三森 明夫  
国立国際医療センター 第一病棟部長  
高崎 芳成  
順天堂大学 教授  
上田 寛之  
上田診療所 所長

### A.研究目的

研究開始時の目的は次のようなものであった。現在の医薬品は個人差を考慮しない平均的な集団を対象とした統計的有意差を元に作られているため副作用が出たり効き目が無かったりするなど思うような効果がでないことが多く、治療に影響が出る他、相当の医療費が無駄になっていることが予想される。また、関節リウマチにおいては、早期の適切な治療が大きく予後に影響することがわかってきているが、副作用や効能について個人差のある薬剤が多く、慎重に治療を続けた結果、病状が進行してしまう例が少なくない。医療費の面においても薬剤費による患者負担が増加する傾向にある。それらを解決するために、テ



テーラーメイド医療の実現化が期待されており、東京女子医科大学でも関節リウマチ分野における研究取り組んできた。その結果、4つの遺伝子検査について妥当性の高い結論を得ることができ、後は前向き研究によるさらなる妥当性の向上、臨床的有用性・経済性の検証、同意取得、遺伝カウンセリングにおける人材不足の解消を行うことで、テーラーメイド医療に必要と言われる4要素「分析的妥当性」「臨床的妥当性」「臨床的有用性」「ELSI」を満たした関節リウマチのテーラーメイド医療が実現する。最終年度にあたっては、大学病院、大病院、診療所において関節リウマチのテーラーメイド医療を実施するための個別の問題点を整理し、その解決法を提示する。

さらに、研究から臨床へ、臨床からさらなる研究へ、という研究と臨床のライフサイクルを踏んだテーラーメイド医療のモデルケースとし、そのノウハウを整理・普及活動を行う。それにより、関節リウマチ、その他の遺伝子検査におけるテーラーメイド医療や、関節リウマチ以外の分野のテーラーメイド医療への取組みが活発化することが期待できる。

本研究について当初期待された効果は次のようなものであった。現在の医薬品は、個人よっての代謝能力などに違いがあるにも関わらず、個人差を考慮しない平均的な集団を対象としを考慮せず投与された統計的有意差を元に作られているため副作用を避けることはできない。同様に、効果においても個人差があるため、と無駄な投与が避けられないも多い。これらは、患者の身体的・経済的な負担が増えるだけでなく医療財源の問題にもつながるため、個人差を考慮したテーラーメイド医療の実現化が期待されている。

本研究では、関節リウマチ(以下 RA)のテーラーメイド医療を実現するため、「臨床的妥当性、臨床的有用性、ELSIの向上」を、また、関節リウマチ RA 以外の分野に関してもテーラーメイド医療これを広く普及するために、「ノウハウの標準化」を行うことを目的とする。予想される成果は以下の通りである。

#### ① 臨床的妥当性向上

MTHFR 遺伝子によるメトトレキサート(以下

MTX)の副作用・投与量の予測、NAT2 遺伝子によるスルファサラジンの副作用の予測、SAA1 遺伝子によるアミロイドーシス合併の予測、をより高い臨床的妥当性にて実現することが可能となる。

#### ② 臨床的妥当性確保のための基盤構築

テーラーメイド医療の普及促進ため、ゲノム疫学研究における標準的な研究デザインの設計手法を構築する。

#### ③ 臨床的有用性確保の検証

関節リウマチ RA のテーラーメイド医療における臨床的有用性について明らかにする。

#### ④ 医療経済性分析

関節リウマチ RA のテーラーメイド医療の経済性について評価する。MTX 投与量予測では高額な生物学的製剤の使用を抑えられることが、また、スルファサラジン副作用予測では、二次医療費が減少することが期待できる。

#### ⑤ 効果的な同意、遺伝カウンセリングの検討

患者の理解を促進させ、より効果的な同意、遺伝カウンセリングを行うことができる。

#### ⑥ 一般的な病院・診療所で利用するための基盤整備

テーラーメイド医療を専門病院以外(診療所等)でも運用できるような基盤の構築を行う。

本研究の特徴は以下のようなものである。米国保健福祉省(HHS)配下の米国疾病管理予防センター(CDC)では、遺伝子検査(テーラーメイド医療)において必要とされる要素に、「分析的妥当性」「臨床的妥当性」「臨床的有用性」「ELSI」の4つがあると規定している(Cf.

<http://www.cdc.gov/genomics/gtesting/ACCE.htm>)。このうち、分析的妥当性においては、PCR法、FISH法など往來の解析手法が成熟している他、Taqman PCR法やinvader法による高精度で高速な手法も確立しつつあり、臨床での実用レベルになってきているといえる。臨床的妥当性においても、2000年前後より国際HAPMAPプロジェクト、ヒトゲノム多様性解析プロジェクト、個人の遺伝情報に応じた医療の実現プロジェクトなど、大規模な疾患関連遺伝子や薬剤代謝関連遺伝子の探索的な研究が行われ、候補遺伝子が数多く発見されてきた。しかし、その後、絞り込まれ

た遺伝子を臨床に応用するための臨床研究が各疾患分野で行われ、有力な候補遺伝子が出ているものの臨床で応用できるレベルの妥当性を持ったものはほとんど出てきておらず、がん領域以外でのテーラーメイド医療はほとんど行われていないのが現状である。また、臨床的有用性や医療におけるELSIにおいては、がん領域以外のテーラーメイド医療が臨床の現場であまり行われていないため、未検討課題となっている。本研究は、関節リウマチに関する4つの有力な候補遺伝子において、前向きにデータを追いながら他に先駆けてテーラーメイド医療を実際に運用し、テーラーメイド医療のモデルケースとし、さらに標準化を行うことでリウマチ以外の分野においてもテーラーメイド医療の普及を図ることを念頭に置いた、数歩先を見た実証的研究であるところに特色がある。

研究開始時までの研究状況は以下のようなものであった。

#### 1. 関節リウマチ患者におけるゲノム多型と効果、副作用との関連の研究

東京女子医科大学膠原病リウマチ痛風センターにおいて、約4,800名の関節リウマチ患者が登録したコホート研究(IORRA)を6年間続けている。また、既に1,500名の患者よりDNAを採取し、さまざまな解析を進めてきた。

以上の研究により、以下の4項目の関連が統計的に証明され、独立したサンプルにより再確認された。即ち (a) メトトレキサートの副作用と MTHFR 遺伝子の C677T 多型の関連、(b) メトトレキサートの必要用量と MTHFR 遺伝子の A1298C 多型の関連、(c) スルファサラジンの副作用と NAT2 遺伝子のハプロタイプの関連、(d) 合併症アミロイドーシスの発症と SAA1 遺伝子の -13C/T 多型の関連である。

#### 2. ゲノム多型と表現型を関連付ける遺伝統計学的アルゴリズムとソフトウェアの構築

ゲノム多型と表現型の関連の解析のためには信頼できる検定と推定のアルゴリズムとソフトウェアを構築しなければならない。そのような目的のため、我々は以下のように多くのアルゴリズムを発表し、その一部は世界でも使われている。

LDSUPPORT、PENHAPLO、QTLHAPLO、PENHAPLO などである。

#### 3. 日本人の薬物関連の約 200 遺伝子の約 4,500SNP についての 752 人の日本人における SNP 遺伝子型データベースとハプロタイプデータベースの構築

テーラーメイド医療を行うためには、その基礎となるゲノム多型の情報が必要である。我々は HapMap の研究に先駆けて、日本人の薬物関連の約 200 遺伝子の約 4,500SNP についての 752 人の日本人における SNP 遺伝子型データベースとハプロタイプデータベースの構築し発表した。

#### B. 研究方法

研究分担者の具体的な研究方法の詳細については、各分担研究者の項目を参照していただきたい。

(倫理面への配慮)

本研究の実施に際しては、各医療機関の遺伝子解析に関する倫理審査委員会の承認を得たうえで行う。新たな薬物を使用するわけではないので治験審査委員会等での審査は必要としない。

#### ① 臨床的妥当性向上(関節リウマチのテーラーメイド医療)

探索的研究にて出てきた研究成果(MTXの投与量・副作用予測、スルファサラジンの副作用予測、アミロイドーシスの易罹患性診断)のさらなる妥当性向上のために前向きコホートにて追試を行う。

##### 1. 前向き、介入研究

(a) MTXの副作用、(b) MTXの必要容量、(c) スルファサラジンの副作用、(d) アミロイドーシスのリスク、については統計的差異、独立サンプルによる再確認が終了した段階である。それらの項目について、東京女子医科大学において前向きに研究を行う(研究デザイン)。その内容は、MTXの副作用に関連することがわかっている MTHFR 遺伝子の C677T SNP の C/T, T/T 遺伝子型については葉酸の投与をあらかじめ行う、MTXの高用量が必要である事がわかっている MTHFR 遺伝子の A1298T SNP の A/A 遺伝子型については MTXの初期投与量をそれ以外の場合より多く

する。スルファサラジンにより重症副作用が起き易いことがわかっている NAT2 遺伝子のディプロタイプ形の M/M についてはスルファサラジンを投与しない、アミロイドーシスを発症しやすいとわかっている SAA1 遺伝子の-13C/T SNP の T/T 遺伝子型には活動性を低下させる治療法を積極的に行う、などである。以上の方法を行うことにより、ゲノム情報を用いない治療法より副作用が少なく、治療効果が高い事を証明する。

## 2. 前向き、観察研究

また、このようなゲノム情報による医療介入を行わない施設からのサンプルについては、ゲノム多型と上記の副作用や必要用量の関連の研究を更に進め、臨床的妥当性の向上を目指す。東京女子医科大学においても、患者全員が前向き介入研究に参加するわけではないので、その他の患者については観察研究を行う。

### ② 臨床的妥当性確保のための基盤構築

研究結果を臨床に応用するためには、臨床的妥当性が評価されなければならないが、現状では整理された評価軸がないため一見して評価しにくい。そこで、遺伝子検査の臨床的妥当性の評価手法を検討し、評価基準や、研究デザインの設定手法(テンプレート等)の構築を行う。

1. 現在評価手法の1つとなっているエビデンス・スケールでは整理しきれない遺伝子解析研究における妥当性を評価するために必要な項目(研究デザイン、検定法、解析結果、データ収集方法等)を洗い出し、それぞれの評価を行う。

2. 項目間の関係性を構造化・整理し、重み付けを行う。

### ③ 臨床的有用性確保の検証(関節リウマチのテーラーメイド医療)

研究項目①で行う遺伝子検査を受けた集団と受けていない集団の予後を前向き研究により比較することで、検査の臨床的有用性を検証する。

①の項目で述べたとおり、医療介入を行った結果が、予想通り、行わなかった結果より良い(患者にとって)かどうかを検討する。例えば、MTX であれば、効果がより高く、副作用がより低いこと

が予想される。スルファサラジンであれば、重症副作用が半分以下になるとというのが予想される結果である。

### ④ 医療経済性分析(関節リウマチのテーラーメイド医療)

遺伝子検査が臨床的に有用であっても経済性が悪ければ臨床の現場では使われなくなる可能性もある。そのため、本研究ではテーラーメイド医療の経済性について分析する。

MTX 投与量予測:治療初期段階で最適量を投与することで、高額な生物学的製剤の使用を抑えられ経済性が上がる。

スルファサラジン副作用予測:入院を要するような重篤な副作用の発症を予測することで、副作用による二次医療費が減少し経済性が上がる。手法は、

1. 費用対効果分析モデルを構築及び必要なデータ及びデータの入手方法の検討
2. データ収集(確率データ、費用データ、効果関連データ)
3. 費用対効果分析及び感度分析

### ⑤ 効果的な同意、遺伝カウンセリングの検討

「遺伝学的検査に関するガイドライン」によると、検査を行うにあたって、検査の目的、精度、被験者のとり得る選択肢、実施にあたっての医療上の危険性、について正確に説明し、不安を取り除く体制が必要があるが、現状ではこれらを十分に行い得る人材が不足している。そこで、効果的な説明フロー、説明コンテンツを作成することで、説明者をサポートすると共に、より深いレベルでの患者の理解の促進を図る。

手法は、

1. アンケートによる説明コンテンツに必要な要素の洗い出し
2. アンケートに基づく説明コンテンツの作成
3. 説明コンテンツの試験運用
4. 評価及び説明アルゴリズムの構築

### ⑥ 一般的な病院・診療所で利用するための基盤整備

テーラーメイド医療が広く普及するためには、診療所等でも利用できる仕組みづくりが必要となる。そのために必要となる基盤を整備し、実験的に運用する。

手法は、

1. 遺伝子検査におけるエビデンスのデータ構造の検討
2. 医療情報システム上で利用できるモジュールの作成
3. 診療所等での運用、評価

## C.研究結果

### 平成 19 年度

RA患者 450 名について東京女子医科大学でテーラーメイド医療を実施した。メトトレキサート (MTX) とスルファサラジン (SSZ) の効果と副作用を予測するための遺伝子検査に基づいた薬物選択である。またインフリキシマブの効果に関係する遺伝子を発表した。ニューモシスティス肺炎の予防と治療に用いられるST合剤の副作用に関係する遺伝子も発表した。東京女子医科大学ではSSZの重症副作用について前向きにNAT2遺伝子のハプロタイプとの関連を検索し、極めて強い関連があること、重症副作用の半分以上を遺伝子検査により防ぐことが出来ることを示唆し、発表した。東京女子医科大学では新たなRAのテーラーメイド医療の計画を建て、倫理委員会の承認を得た。この計画では、遺伝子検査に基づいて薬物を選択することにより、より高い効果、より高い安全性が得られるかを前向きに研究するものである。国立国際医療センター、順天堂大学でも計画を進め倫理委員会の承認を得た。一方、山前クリニックでは診療所で遺伝子検査を行うためのさまざまな問題点が明らかになった。NTTデータ、オーダーメイド創薬はテーラーメイド医療実施のための医療費の面からの考察や基盤整備を行った。SSZの重症副作用とNAT2のハプロタイプとの関連については、医療経済的な解析も行い、この遺伝子検査を用いることが経済的にも妥当である事が証明された (NTTデータ)。この重症副作用を半分以上にできることは極めて重要である。これからはRA治療に生物学的製

剤の使用が大きな位置を占めるが、これについても抗 TNF 製剤の効果に関する遺伝的多様性を発表した。これについては、今後、本研究プロジェクトの中での確認作業が必要である。東京女子医科大学遺伝子医療センターとNTTデータの協力で行っている患者への説明とカウンセリングの手法や必要資料などの整備も進んできている。

①臨床的妥当性向上: 450 名の新たな RA 患者のデータを取得し、MTX, SSZ に関する効果と副作用と遺伝的多様性との関連の妥当性を向上させることを目指している。SSZ については前向き研究により 4 人の重症 副作用患者のすべてがリスク型のディプロタイプ形を持っていたことから臨床的妥当性は著しく向上した。

② 臨床的妥当性確保のための基盤構築: 東京女子医科大学以外の施設でも遺伝子解析に関する倫理審査委員会に研究計画を提出し、承認を得た。それに基づいて DNA の収集が開始された。しかし、山前クリニックでは診療所で遺伝子解析を行うことの問題点も明らかになった。診療所でインフォームドコンセントを取得するための人員の配置などで問題がある事がわかった。また、100%確実では無い事を患者に伝える事の問題点も明らかになった。

③ 臨床的有用性確保の検証: 真の有用性を検証するにはゲノム情報を用いた薬物選択による治療と、通常の治療により有効性と安全性に差があるかどうかと言う証拠を取得する必要がある。東京女子医科大学ではそのような証拠を得るため、MTX の治療用量と、副作用を防ぐことがわかっているフォリアミンを投与するか否かについて遺伝子検査の結果をもとに判断する場合と、通常の治療を行う場合、有効性と副作用の発生頻度に差があるかどうかを検証する試験の計画を立てた。それを遺伝子解析に関する倫理審査委員会に提出し、承認を得たので、開始した。データはまだ収集できていないが、来年度には中間的にデータが収集されると予想される。

④ 医療経済性分析: 遺伝子検査を薬物選択や用量決定に応用する場合、患者にはメリットが認められても 費用に比較して、それと見合うかの検討は重要である。本年度は SSZ 投与に関する NAT2 ハプロタイプの検査の費用対効果の解析



を行った。約3万円以下の検査費用であれば、検査は費用に見合うとの中間結果が得られた（NTTデータ）。⑤効果的な同意、遺伝カウンセリングの検討：遺伝子検査について効果的な同意取得、遺伝カウンセリングの確立は重要である。東京女子医科大学遺伝子医療センターとNTTデータの協力により、効果的な説明と同意取得（インフォームドコンセント）のための資料を作成した。この資料はパソコン、あるいは書類資料として提供することができる。このような資料を用いてインフォームドコンセントを行い、比較的スムーズに遺伝子取得と結果の説明を行うことが出来るようになった。このようなテーラーメイド医療にともなう患者の反応などの結果は斎藤（東京女子医科大学遺伝子医療センター）から学会などで報告されたい。⑥一般的な病院・診療所で利用するための基盤整備：遺伝子検査に基づいた薬物選択を一般的な病院診療所で応用するためにはどのようなシステム整備が必要かを調べた。山前クリニックでの実施には、極めて多くの問題がある事がわかった。それらの問題の詳細を検討し、来年度には診療所でも有効な手法を開発する研究を推進する。

#### 平成20年度

今年度の研究目標は、関節リウマチ患者におけるメトトレキサート、スルファサラジンなどの薬物を対象としたテーラーメイド医療の有用性を、実証データを通じて明らかにすることであった。我々はこれまで二回にわたってメトトレキサートの副作用とMTHFRのC677T多型との関連、メトトレキサートの必要用量とMTHFRのA1289T多型との関連、スルファサラジンの副作用とNAT2のハプロタイプとの関連を明らかにしてきた。今回は、前向き研究によりスルファサラジンによる重症副作用とNAT2のハプロタイプとの関連を明らかにした。メトトレキサートの副作用と用量に関する遺伝的多型との関連については、新たなプロトコルを用いた介入研究を開始した。以上の東京女子医科大学遺伝子医療センターとオーダーメイド創薬株式会社によりすぐれた同意取得と遺伝子カウンセリングのビデオが作られた。また、テーラーメイド医療についての遺伝カウンセリングの問

題点について、東京女子医科大学遺伝子医療センターが優れた研究を発表した。また、一般の診療所でテーラーメイド医療を行うことは困難なものではあるが不可能ではないと言う結果を得た。以上の研究により、関節リウマチのテーラーメイド医療実施のための臨床的妥当性、臨床的有効性の更なるデータが得られ関節リウマチに対するテーラーメイド医療の実現のためのロードマップの正しさが示唆された。

研究結果 ① 臨床的妥当性向上：関節リウマチ患者におけるスルファサラジンの副作用とNAT2遺伝子のハプロタイプとの関連については、前向き研究により妥当性、有用性を証明し、論文を発表した。即ち、一年間でスルファサラジンにより重症副作用を起こした4名の患者のすべてがM/M型のディプロタイプ形を有していた。それに比較し、一般集団ではM/Mの頻度は7%程度である。MTXによる副作用とC677T多型に関する関連については、前向き研究のデザインを構築し、臨床研究を始めた。しかし、統計解析に十分な数の患者のデータは未だ集まっていない。② 臨床的妥当性確保のための基盤構築：臨床的妥当性の確保のためには正当な統計的解析とともに独立な標本を用いた再現研究が重要である。このため国立国際医療センター、順天堂大学で関節リウマチの患者DNAと薬物反応性データを収集しつつある。しかし、未だ統計解析に十分なデータが収集されていない。③ 臨床的有用性確保の検証：本年度、前向き研究によりNAT2のハプロタイプがスルファサラジンの重症副作用に関連することが示されたことは、臨床的有用性確保にも重要である。4人の重症副作用の中ですべてがM/Mであったことは、我々の以前の予測、感度50%の検査法数値をも上回るものであり、その有用性が確保されたと考える。MTXの副作用と、その必要用量についての遺伝子検査の有用性についてはさらにデータを集める必要がある。④ 医療経済性分析（関節リウマチのテーラーメイド医療）：健康保険によるテーラーメイド医療を行うためには、一件につき2-5万円に抑える必要があると考えられた。また、2万円以内なら、患者にとって医療経済的に有利であると考えられた。

⑤効果的な同意、遺伝カウンセリングの検討: 本年度は、東京女子医科大学遺伝子医療センターとオーダーメイド創薬株式会社によりすぐれた同意、遺伝子カウンセリングのビデオが作られた。また、テーラーメイド医療についての遺伝カウンセリングの問題点について、東京女子医科大学遺伝子医療センターが優れた研究を発表した。

⑥一般的な病院・診療所で利用するための基盤整備: 昨年度は山前クリニックとオーダーメイド創薬株式会社の共同研究により、一般的な診療所においてテーラーメイド医療を行うことの問題点が浮き彫りになった。今回は、それが横浜の郊外にある山前クリニックに特異的なものかどうかを品川駅近くの上田クリニックの協力で行った。その結果、一般の診療所でテーラーメイド医療を行うことは困難なものではあるが不可能ではないと言う結果を得た。ただし、検体輸送、結果の送付などについて細心の注意が必要であることがわかった。

#### 平成 21 年度

本研究グループ全体としての本年度の研究による結果を述べる。スルファサラジンの重症副作用については東京女子医科大学での 2 回の独立した調査により、変異型ハプロタイプについてホモ接合体の個体はスルファサラジンによる副作用、及び重症副作用を起こしやすい事がわかっていた。今年度の東京女子医科大学の研究では前向き研究によりスルファサラジンの投与を NAT2 多型に基づいて行うことにより重症副作用が減少する事が示唆された。更に、国立国際医療センターの研究では、重症皮疹を示した 6 例はすべて変異を有するものであった。薬物作用と遺伝的多型の関連が明らかではあっても、それだけでは臨床でテーラーメイド医療を行う事の根拠にはならない。テーラーメイド医療の有用性を示すために、医療経済学的な分析も必要である。そこで、MTHFR 遺伝子によるメトトレキサートの副作用・投与量予測の医療経済分析を行ったところ、検査費用の閾値は 34000 円であることが示された。更に、個人のゲノム情報を調べる研究についてはゲノムの倫理指針等があり、日常臨床で行う事はかなり困難なものである。しかし、これらの倫理

指針は主として単一遺伝子疾患を念頭に作られたものなので、ファーマコゲノミクスにそのまま応用することには問題がある。東京女子医科大学の研究によりファーマコゲノミクスにおける患者への事前説明や遺伝カウンセリングの対応のための説明文書や DVD の有効性に関するデータが得られた。これにより、ファーマコゲノミクスの検査の説明や遺伝カウンセリングにおいては単一遺伝子病のそれほど厳しい基準は必要でない事が示唆された。他にも、順天堂大学の研究では高齢者における関節リウマチの特性が研究され、臨床検査値異常が多いため治療が不十分で抗リウマチ薬の投与が少なく、疾患活動性のコントロールも不良である事がわかった、などの有用な研究成果が得られた。次にテーラーメイド医療を医療全体の中で考えると、今回研究に加盟した大学病院、大病院以外に、診療所などでの実施可能性についてのデータも必要である。今回の上田診療所の研究によると、一般診療所でもテーラーメイド医療が可能である事がわかった。

#### D. 考察

平成 19-21 年度において行われた本研究を総括し、考察を行う。

##### ① 臨床的妥当性について

今回対象となった、MTX の副作用と MTHFR の C667T 多型との関連、MTX の効果と MTHFR の A1298C 多型の関連、スルファサラジンの副作用と NAT2 遺伝子ハプロタイプとの関連については追加研究でも同様の結果が得られ、妥当性が示された。追加実験で妥当性が示されたのは主として東京女子医科大学膠原病リウマチ痛風センターにおいてであるが、国立国際医療センターでもスルファサラジンの副作用と NAT2 遺伝子のハプロタイプとの関連でおおむねこれまでの結果を支持する結果が得られた。また、東京女子医科大学膠原病リウマチ痛風センターにおいては前向き研究で、NAT2 遺伝子のハプロタイプ検査によりスルファサラジンの重症副作用がほぼ半減すると予想される結果が得られた。

これは感度が関係するが、多くの設定において感度だけではなく、特異度、陽性的中率、陰性

的中率、オッズ比、リスク比などを統計的に推定する事が可能になった。

## ② 臨床的妥当性確保のための基盤構築

東京女子医科大学膠原病リウマチ痛風センター、国立国際医療センター、順天堂大学において関節リウマチのテーラーメイド医療に向けての臨床的妥当性確保のための基盤構築が試みられた。また、診療所の例として横浜市の山前クリニック、品川駅近くの上田クリニックにおいてそのような試みがなされた。

東京女子医科大学膠原病リウマチ痛風センターにおいては追加研究、前向き研究等においてMTXの副作用とMTHFRのC667T多型との関連、MTXの効果とMTHFRのA1298C多型の関連、スルファサラジンの副作用とNAT2遺伝子ハプロタイプとの関連について追加研究がなされ、スルファサラジンの副作用とNAT2遺伝子ハプロタイプとの関連について前向き研究がなされ、妥当な結果が得られた。しかし、国立国際医療センターでは小規模ながら一部で妥当な結果が得られたものの症例数が多くないため十分な結果が得られなかった。順天堂大学においては高齢者における関節リウマチの特性が研究され、臨床検査値異常が多いため治療が不十分で抗リウマチ薬の投与が少なく、従ってコントロールも悪いいため妥当な結果を得るに十分なデータが得られていない。

## ③ 臨床的有用性確保の検証

臨床的有用性は最終的には検査実施群と検査非実施群に分類し、検査結果を薬物治療に応用する事により解析できる。このような研究はHIV感染の薬物アバカビルとHLA-B\*5701との関連においてなされ、成功をおさめている。しかし、このような研究には製薬会社からの莫大な資金が必要なため、今回の研究では適当ではない。我々は小規模な前向き研究により臨床的有用性の証明を目的とした研究を行った。中でもNAT2遺伝子のハプロタイプとスルファサラジンの重症副作用との関連については不十分ながら臨床的有用性が示されたと考える。MTXの副作用と効果に関しては未だエントリー数が少なく、これを証明するには至らなかった。これは前者で効果

サイズが大きく、後者では小さいことも関連していると考えられる。

## ④ 医療経済性分析

本研究により、スルファサラジンとNAT2ハプロタイプとの関連の検査に関しては、検査費用が3万円以下であれば検査が費用に見合う事がわかり、MTXとMTHFR遺伝子の多型については3万4千円以下であれば検査が費用に見合う事がわかった。このように本邦においてゲノム多型を用いたオーダーメイド医療の医療経済性分析が行われたのは初めてである。

## ⑤ 効果的な同意、カウンセリングの検討

東京女子医科大学遺伝子医療センターにおける研究によりテーラーメイド医療、あるいはファーマコゲノミクス研究や診療のための効果的な同意、カウンセリングの方法が研究された。一般に本研究のような薬物反応性に関するファーマコゲノミクス研究の場合、単一遺伝子病などに比べて倫理問題は小さい。しかし、現実には三省指針など、極めて厳しい倫理規定などがあるため、実際どのような規制が妥当であるか不明であった。今回の研究により研究の説明や同意取得に効果的な方法が開発され、実際に多くの患者にためされた。それにより、本邦で初めて、薬物反応性に関連した同意、カウンセリングのデータが得られ、効果的な解決法が考えだされた。

東京女子医科大学遺伝子医療センターにおいて、患者がオーダーメイドの内容の十分な理解と検査に関する疑問や不安への対応として遺伝子検査前のカウンセリングを個別に実施し、説明の理解度や不安へのサポートを行った。さらに、体制整備の目的で臨床遺伝専門職の介入の有無における患者の心理分析をアンケート及びSTAI不安検査によって実施した。その結果、臨床遺伝専門職の介入による不安の軽減が証明された。対象患者全員に対する遺伝カウンセリングの必要はないが、不安を生じやすい患者を抽出出来る工夫が必要である。また、内容の理解を促す媒体としてDVDを作成した。さらに、オーダーメイド医療の遺伝子検査についてのDVDとパンフレットを用い、患者の理解を促し、不安へのサポート体制を整えた。

## ⑥ 一般的な病院・診療所で利用するための基盤整備

診療所については山前クリニックにおいては実施困難であったものの、上田診療所においては実施可能であった。この違いは、後者が品川駅の近くにあると言う場所的違いが関係している可能性がある。しかし、個々の診療所の特性にも関係する可能性があるため結論は出せないと思われる。しかし、少なくとも一部の診療所においては関節リウマチのテーラーメイド医療を行う事ができるということが確実にされた。

以上の①-⑥に該当する研究に加え、これまで確認された遺伝的多型と関節リウマチの薬剤反応性との関連に加え、本研究により新たに二つの関連が見出された。即ち、インフリキシマブの効果に関連した FcγIIIa receptor 遺伝子の多型と、ニューモシスティス肺炎の治療に用いられる ST 合剤の副作用と NAT2 遺伝子多型との関連である。

総合すると、本研究により関節リウマチ治療のための MTX、スルファサラジンを対象としたゲノム多様性に基づいたテーラーメイド医療の妥当性、有用性が示された。更に、関節リウマチのテーラーメイド医療を一般診療所でも実施可能である事が示された。また、関節リウマチ治療にテーラーメイド医療を行う場合の同意、カウンセリングの必要性や有用性のデータも得られ、効率的な方法が開発された。また、医療経済的分析も成され、価格にもよるが関節リウマチに対するテーラーメイド医療が医療経済学的にも妥当である事が示された。

## E. 結論

関節リウマチのテーラーメイド医療は妥当で有用であり、大学病院、大病院、診療所などでも実施可能である。今回の研究で得られた同意やカウンセリング、更に医療経済分析の結果を、これからのテーラーメイド医療に応用すべきである。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Kochi Y, Okada Y, Suzuki A, Ikari K, Terao C, Takahashi A, Yamazaki K, Hosono N, Myouzen K, Tsunoda T, Kamatani N, Furuichi T, Ikegawa S, Ohmura K, Mimori T, Matsuda F, Iwamoto T, Momohara S, Yamanaka H, Yamada R, Kubo M, Nakamura Y, Yamamoto K. A regulatory variant in CCR6 is associated with rheumatoid arthritis susceptibility. *Nat Genet.* 2010 in press
2. Urano W, Taniguchi A, Anzai N, Inoue E, Kanai Y, Yamanaka M, Endou H, Kamatani N, Yamanaka H: Sodium-dependent phosphate cotransporter type 1 sequence polymorphisms in male patients with gout. *Ann Rheum Dis* 2010. in press.
3. Shidara K, Hoshi D, Inoue E, Yamada T, Nakajima A, Taniguchi A, Hara M, Momohara S, Kamatani N, Yamanaka H: Incidence of and risk factors for interstitial pneumonia in patients with rheumatoid arthritis in a large Japanese observational cohort, IORRA. *Mod Rheumatol* 2010. in press.
4. Okamoto K, Iwasaki N, Nishimura C, Doi K, Noiri E, Nakamura S, Takizawa M, Ogata M, Fujimaki R, Grarup N et al: Identification of KCNJ15 as a susceptibility gene in Asian patients with type 2 diabetes mellitus. *Am J Hum Genet* 2010, 86(1):54-64.
5. Okada Y, Kamatani Y, Takahashi A, Matsuda K, Hosono N, Ohmiya H, Daigo Y, Yamamoto K, Kubo M, Nakamura Y et al: Common variations in PSMD3-CSF3 and PLCB4 are associated with neutrophil count. *Hum Mol Genet* 2010, 19(10):2079-2085.
6. Okada Y, Kamatani Y, Takahashi A, Matsuda K, Hosono N, Ohmiya H, Daigo

- Y, Yamamoto K, Kubo M, Nakamura Y et al: A genome-wide association study in 19 633 Japanese subjects identified LHX3-QSOX2 and IGF1 as adult height loci. *Hum Mol Genet* 2010, 19(11):2303-2312.
7. Nuinon M, Makarasara W, Mushiroda T, Setianingsih I, Wahidiyat PA, Sripichai O, Kumasaka N, Takahashi A, Svasti S, Munkongdee T et al: A genome-wide association identified the common genetic variants influence disease severity in beta0-thalassemia/hemoglobin E. *Hum Genet* 2010, 127(3):303-314.
  8. Nishimoto K, Kochi Y, Ikari K, Yamamoto K, Suzuki A, Shimane K, Nakamura Y, Yano K, Iikuni N, Tsukahara S et al: Association study of TRAF1-C5 polymorphisms with susceptibility to rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus in Japanese. *Ann Rheum Dis* 2010, 69(2):368-373.
  9. Nakajima M, Takahashi A, Kou I, Rodriguez-Fontenla C, Gomez-Reino JJ, Furuichi T, Dai J, Sudo A, Uchida A, Fukui N et al: New sequence variants in HLA class II/III region associated with susceptibility to knee osteoarthritis identified by genome-wide association study. *PLoS One* 2010, 5(3):e9723.
  10. Kumasaka N, Nakamura Y, Kamatani N: The textile plot: a new linkage disequilibrium display of multiple-single nucleotide polymorphism genotype data. *PLoS One* 2010, 5(4):e10207.
  11. Kochi Y, Okada Y, Suzuki A, Ikari K, Terao C, Takahashi A, Yamazaki K, Hosono N, Myouzen K, Tsunoda T et al: A regulatory variant in CCR6 is associated with rheumatoid arthritis susceptibility. *Nat Genet* 2010.
  12. Kamatani Y, Matsuda K, Okada Y, Kubo M, Hosono N, Daigo Y, Nakamura Y, Kamatani N: Genome-wide association study of hematological and biochemical traits in a Japanese population. *Nat Genet* 2010, 42(3):210-215. in press.
  13. Yamazaki K, Takahashi A, Takazoe M, Kubo M, Onouchi Y, Fujino A, Kamatani N, Nakamura Y, Hata A: Positive association of genetic variants in the upstream region of NKX2-3 with Crohn's disease in Japanese patients. *Gut* 2009, 58(2):228-232.
  14. Yago T, Nanke Y, Ichikawa N, Kobashigawa T, Mogi M, Kamatani N, Kotake S: IL-17 induces osteoclastogenesis from human monocytes alone in the absence of osteoblasts, which is potently inhibited by anti-TNF-alpha antibody: a novel mechanism of osteoclastogenesis by IL-17. *J Cell Biochem* 2009, 108(4):947-955.
  15. Urano W, Furuya T, Inoue E, Taniguchi A, Urano T, Kotake S, Sekita C, Inoue S, Hara M, Momohara S et al: Associations between methotrexate treatment and methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphisms with incident fractures in Japanese female rheumatoid arthritis patients. *J Bone Miner Metab* 2009, 27(5):574-583.
  16. Tsukada H, Ochi H, Maekawa T, Abe H, Fujimoto Y, Tsuge M, Takahashi H, Kumada H, Kamatani N, Nakamura Y et al: A polymorphism in MAPKAPK3 affects response to interferon therapy for chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2009, 136(5):1796-1805 e1796.
  17. Sugiyama E, Lee SJ, Lee SS, Kim WY, Kim SR, Tohkin M, Hasegawa R, Okuda



- H, Kawamoto M, Kamatani N et al: Ethnic differences of two non-synonymous single nucleotide polymorphisms in CDA gene. *Drug Metab Pharmacokinet* 2009, 24(6):553-556.
18. Saito A, Kawamoto M, Kamatani N: Association study between single-nucleotide polymorphisms in 199 drug-related genes and commonly measured quantitative traits of 752 healthy Japanese subjects. *J Hum Genet* 2009, 54(6):317-323.
  19. Nuinoon M, Makarasara W, Mushiroda T, Setianingsih I, Wahidiyat PA, Sripichai O, Kumasaka N, Takahashi A, Svasti S, Munkongdee T et al: A genome-wide association identified the common genetic variants influence disease severity in beta(0)-thalassemia/hemoglobin E. *Hum Genet* 2009. in press.
  20. Ng CC, Yew PY, Pua SM, Krishnan G, Yap LF, Teo SH, Lim PV, Govindaraju S, Ratnavelu K, Sam CK et al: A genome-wide association study identifies ITGA9 conferring risk of nasopharyngeal carcinoma. *J Hum Genet* 2009, 54(7):392-397.
  21. Nanke Y, Kobashigawa T, Yago T, Ichikawa N, Kamatani N, Kotake S: Case of Chlamydia-associated arthritis. *Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi* 2009, 32(6):511-514.
  22. Nakamura N, Ito K, Takahashi M, Hongo S, Hashimoto K, Kawamoto M, Taniguchi A, Kamatani N, Gemma N: Clinical verification of a combination technology of a loop-mediated isothermal amplification method and an electrochemical DNA chip for personalized medicine. *Clin Biochem* 2009, 42(10-11):1158-1161.
  23. Momohara S, Ikari K, Mochizuki T, Kawamura K, Tsukahara S, Toki H, Hara M, Kamatani N, Yamanaka H, Tomatsu T: Declining use of synovectomy surgery for patients with rheumatoid arthritis in Japan. *Ann Rheum Dis* 2009, 68(2):291-292.
  24. Miyake K, Yang W, Hara K, Yasuda K, Horikawa Y, Osawa H, Furuta H, Ng MC, Hirota Y, Mori H et al: Construction of a prediction model for type 2 diabetes mellitus in the Japanese population based on 11 genes with strong evidence of the association. *J Hum Genet* 2009, 54(4):236-241.
  25. Misawa K, Kamatani N: ParaHaplo: A program package for haplotype-based whole-genome association study using parallel computing. *Source Code Biol Med* 2009, 4:7.
  26. Makarasara W, Kumasaka N, Assawamakin A, Takahashi A, Intarapanich A, Ngamphiw C, Kulawongnuchai S, Ruangrit U, Fucharoen S, Kamatani N et al: pHCR: a parallel haplotype configuration reduction algorithm for haplotype interaction analysis. *J Hum Genet* 2009, 54(11):634-641.
  27. Kotake S, Nanke Y, Kawamoto M, Yago T, Udagawa N, Ichikawa N, Kobashigawa T, Saito S, Momohara S, Kamatani N et al: T-cell leukemia translocation-associated gene (TCTA) protein is required for human osteoclastogenesis. *Bone* 2009, 45(4):627-639.
  28. Kim SR, Saito Y, Itoda M, Maekawa K, Kawamoto M, Kamatani N, Ozawa S, Sawada J: Genetic variations of the ABC transporter gene ABCB11 encoding the

- human bile salt export pump (BSEP) in a Japanese population. *Drug Metab Pharmacokinet* 2009, 24(3):277–281.
29. Kato T, Nakajima A, Kanno T, Shinozaki M, Gono T, Ichida H, Masuda I, Kamatani N, Hara M: Clinical utility of computed tomographic scanning for the evaluation of lupus profundus in two patients with systemic lupus erythematosus. *Mod Rheumatol* 2009, 19(1):91–95.
  30. Kamatani Y, Wattanapokayakit S, Ochi H, Kawaguchi T, Takahashi A, Hosono N, Kubo M, Tsunoda T, Kamatani N, Kumada H et al: A genome-wide association study identifies variants in the HLA-DP locus associated with chronic hepatitis B in Asians. *Nat Genet* 2009, 41(5):591–595.
  31. Iikuni N, Sato E, Hoshi M, Inoue E, Taniguchi A, Hara M, Tomatsu T, Kamatani N, Yamanaka H: The influence of sex on patients with rheumatoid arthritis in a large observational cohort. *J Rheumatol* 2009, 36(3):508–511.
  32. 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* 2009, 19(2):134–139.
  33. Hotta K, Nakamura T, Takasaki J, Takahashi H, Takahashi A, Nakata Y, Kamohara S, Kotani K, Komatsu R, Itoh N et al: Screening of 336 single-nucleotide polymorphisms in 85 obesity-related genes revealed McKusick-Kaufman syndrome gene variants are associated with metabolic syndrome. *J Hum Genet* 2009, 54(4):230–235.
  34. Hotta K, Nakamura M, Nakamura T, Matsuo T, Nakata Y, Kamohara S, Miyatake N, Kotani K, Komatsu R, Itoh N et al: Association between obesity and polymorphisms in SEC16B, TMEM18, GNPDA2, BDNF, FAIM2 and MC4R in a Japanese population. *J Hum Genet* 2009, 54(12):727–731.
  35. Furuya T, Urano T, Ikari K, Kotake S, Inoue S, Hara M, Momohara S, Kamatani N, Yamanaka H: A1330V polymorphism of low-density lipoprotein receptor-related protein 5 gene and self-reported incident fractures in Japanese female patients with rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol* 2009, 19(2):140–146.
  36. Cui R, Kamatani Y, Takahashi A, Usami M, Hosono N, Kawaguchi T, Tsunoda T, Kamatani N, Kubo M, Nakamura Y et al: Functional variants in ADH1B and ALDH2 coupled with alcohol and smoking synergistically enhance esophageal cancer risk. *Gastroenterology* 2009, 137(5):1768–1775.
  37. Betcheva ET, Mushiroda T, Takahashi A, Kubo M, Karachanak SK, Zaharieva IT, Vazharova RV, Dimova, II, Milanova VK, Tolev T et al: Case-control association study of 59 candidate genes reveals the DRD2 SNP rs6277 (C957T) as the only susceptibility factor for schizophrenia in the Bulgarian population. *J Hum Genet* 2009, 54(2):98–107.
  38. Asano K, Matsushita T, Umeno J, Hosono N, Takahashi A, Kawaguchi T, Matsumoto T, Matsui T, Kakuta Y, Kinouchi Y et al: A genome-wide association study identifies three new

- susceptibility loci for ulcerative colitis in the Japanese population. *Nat Genet* 2009, 41(12):1325–1329.
39. Yasuda K, Miyake K, Horikawa Y, Hara K, Osawa H, Furuta H, Hirota Y, Mori H, Jonsson A, Sato Y et al: Variants in *KCNQ1* are associated with susceptibility to type 2 diabetes mellitus. *Nat Genet* 2008, 40(9):1092–1097.
  40. Yamaguchi-Kabata Y, Nakazono K, Takahashi A, Saito S, Hosono N, Kubo M, Nakamura Y, Kamatani N: Japanese population structure, based on SNP genotypes from 7003 individuals compared to other ethnic groups: effects on population-based association studies. *Am J Hum Genet* 2008, 83(4):445–456.
  41. Unoki H, Takahashi A, Kawaguchi T, Hara K, Horikoshi M, Andersen G, Ng DP, Holmkvist J, Borch-Johnsen K, Jorgensen T et al: SNPs in *KCNQ1* are associated with susceptibility to type 2 diabetes in East Asian and European populations. *Nat Genet* 2008, 40(9):1098–1102.
  42. Tsukahara S, Shinozaki M, Ikari K, Mochizuki T, Inoue E, Tomatsu T, Hara M, Yamanaka H, Kamatani N, Momohara S: Effect of matrix metalloproteinase-3 functional SNP on serum matrix metalloproteinase-3 level and outcome measures in Japanese RA patients. *Rheumatology (Oxford)* 2008, 47(1):41–44.
  43. Tsukahara S, Iwamoto T, Ikari K, Inoue E, Tomatsu T, Hara M, Yamanaka H, Kamatani N, Momohara S: CTLA-4 CT60 polymorphism is not an independent genetic risk marker of rheumatoid arthritis in a Japanese population. *Ann Rheum Dis* 2008, 67(3):428–429.
  44. Tsukahara S, Ikari K, Sato E, Yamanaka H, Hara M, Tomatsu T, Momohara S, Kamatani N: A polymorphism in the gene encoding the FcγIIIa receptor is a possible genetic marker to predict the primary response to infliximab in Japanese patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2008, 67(12):1791–1792.
  45. Tokuda H, Sakai F, Yamada H, Johkoh T, Imamura A, Dohi M, Hirakata M, Yamada T, Kamatani N, Kikuchi Y et al: Clinical and radiological features of *Pneumocystis pneumonia* in patients with rheumatoid arthritis, in comparison with methotrexate pneumonitis and *Pneumocystis pneumonia* in acquired immunodeficiency syndrome: a multicenter study. *Intern Med* 2008, 47(10):915–923.
  46. Taniguchi A, Kamatani N: Control of renal uric acid excretion and gout. *Curr Opin Rheumatol* 2008, 20(2):192–197.
  47. Tanaka E, Mannalithara A, Inoue E, Hara M, Tomatsu T, Kamatani N, Singh G, Yamanaka H: Efficient management of rheumatoid arthritis significantly reduces long-term functional disability. *Ann Rheum Dis* 2008, 67(8):1153–1158.
  48. Takikawa H, Kamatani N, Nakanishi K, Tashiro T, Sasaki M, Yoshida H, Mizushina Y: Synthetic studies on kohamaic acids: synthesis of structurally simplified analogs of kohamaic acid A. *Biosci Biotechnol Biochem* 2008, 72(11):3071–3074.
  49. Takeuchi T, Tatsuki Y, Nogami Y, Ishiguro N, Tanaka Y, Yamanaka H, Kamatani N, Harigai M, Ryu J, Inoue K et al: Postmarketing surveillance of the safety profile of infliximab in 5000 Japanese patients with rheumatoid

- arthritis. *Ann Rheum Dis* 2008, 67(2):189–194.
50. Suzuki A, Yamada R, Kochi Y, Sawada T, Okada Y, Matsuda K, Kamatani Y, Mori M, Shimane K, Hirabayashi Y et al: Functional SNPs in CD244 increase the risk of rheumatoid arthritis in a Japanese population. *Nat Genet* 2008, 40(10):1224–1229.
  51. Sumita Y, Sugiura T, Kawaguchi Y, Baba S, Soejima M, Murakawa Y, Hara M, Kamatani N: Genetic polymorphisms in the surfactant proteins in systemic sclerosis in Japanese: T/T genotype at 1580 C/T (Thr131Ile) in the SP-B gene reduces the risk of interstitial lung disease. *Rheumatology (Oxford)* 2008, 47(3):289–291.
  52. Sugiura T, Kawaguchi Y, Fujikawa S, Hirano Y, Igarashi T, Kawamoto M, Takagi K, Hara M, Kamatani N: Familial Mediterranean fever in three Japanese patients, and a comparison of the frequency of MEFV gene mutations in Japanese and Mediterranean populations. *Mod Rheumatol* 2008, 18(1):57–59.
  53. Soejima M, Kawaguchi Y, Hara M, Saito S, Kamatani N, Yamanaka H: Therapeutic effects of alendronate on bone erosion and atrophy in a patient with rheumatoid arthritis and hepatitis C virus infection. *J Rheumatol* 2008, 35(11):2284–2286.
  54. Soejima M, Kawaguchi Y, Hara M, Kamatani N: Prospective study of the association between NAT2 gene haplotypes and severe adverse events with sulfasalazine therapy in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2008, 35(4):724.
  55. Shindo H, Chigira H, Tanaka J, Kamatani N, Inoue M: Grouping preprocess to accurately extend application of EM algorithm to haplotype inference. *J Hum Genet* 2008, 53(8):747–756.
  56. Saito S, Murakoshi K, Kotake S, Kamatani N, Tomatsu T: Granzyme B induces apoptosis of chondrocytes with natural killer cell-like cytotoxicity in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2008, 35(10):1932–1943.
  57. Sai K, Saito Y, Itoda M, Fukushima-Uesaka H, Nishimaki-Mogami T, Ozawa S, Maekawa K, Kurose K, Kaniwa N, Kawamoto M et al: Genetic variations and haplotypes of ABCC2 encoding MRP2 in a Japanese population. *Drug Metab Pharmacokinet* 2008, 23(2):139–147.
  58. Sai K, Saito Y, Fukushima-Uesaka H, Kurose K, Kaniwa N, Kamatani N, Shirao K, Yamamoto N, Hamaguchi T, Kunitoh H et al: Impact of CYP3A4 haplotypes on irinotecan pharmacokinetics in Japanese cancer patients. *Cancer Chemother Pharmacol* 2008, 62(3):529–537.
  59. Okamoto H, Katagiri Y, Kiire A, Momohara S, Kamatani N: Serum amyloid A activates nuclear factor- $\kappa$ B in rheumatoid synovial fibroblasts through binding to receptor of advanced glycation end-products. *J Rheumatol* 2008, 35(5):752–756.
  60. Okamoto H, Kaneko H, Terai C, Kamatani N: Promoter activity of A/G at position -168 in the type III promoter of MHCIIA gene. *Rheumatology (Oxford)* 2008, 47(4):547–548.
  61. Okamoto H, Kamatani N: Platelet-activating factor, PAF acetylhydrolase, and anaphylaxis. *N Engl*

- J Med 2008, 358(14):1516; author reply 1516–1517.
62. Okamoto H, Hoshi D, Kiire A, Yamanaka H, Kamatani N: Molecular targets of rheumatoid arthritis. *Inflamm Allergy Drug Targets* 2008, 7(1):53–66.
  63. Okamoto H, Cujec TP, Yamanaka H, Kamatani N: Molecular aspects of rheumatoid arthritis: role of transcription factors. *FEBS J* 2008, 275(18):4463–4470.
  64. Oishi T, Iida A, Otsubo S, Kamatani Y, Usami M, Takei T, Uchida K, Tsuchiya K, Saito S, Ohnisi Y et al: A functional SNP in the NKX2.5-binding site of ITPR3 promoter is associated with susceptibility to systemic lupus erythematosus in Japanese population. *J Hum Genet* 2008, 53(2):151–162.
  65. Nose J, Saito A, Kamatani N: Statistical analysis of the associations between polymorphisms within aldehyde dehydrogenase 2 (ALDH2), and quantitative and qualitative traits extracted from a large-scale database of Japanese single-nucleotide polymorphisms (SNPs). *J Hum Genet* 2008, 53(5):425–438.
  66. Nishimoto K, Ikari K, Mochizuki T, Tomatsu T, Toyama Y, Hara M, Yamanaka H, Kamatani N, Momohara S: Lack of association between PADI4 and functional severity in Japanese rheumatoid arthritis patients. *Ann Rheum Dis* 2008, 67(3):431–432.
  67. Nanke Y, Kotake S, Goto M, Ujihara H, Matsubara M, Kamatani N: Decreased percentages of regulatory T cells in peripheral blood of patients with Behcet's disease before ocular attack: a possible predictive marker of ocular attack. *Mod Rheumatol* 2008, 18(4):354–358.
  68. Nanke Y, Kamatani N, Okamoto T, Ogiuchi H, Kotake S: Irsogladine is effective for recurrent oral ulcers in patients with Behcet's disease : an open-label, single-centre study. *Drugs R D* 2008, 9(6):455–459.
  69. Mushiroda T, Wattanapokayakit S, Takahashi A, Nukiwa T, Kudoh S, Ogura T, Taniguchi H, Kubo M, Kamatani N, Nakamura Y: A genome-wide association study identifies an association of a common variant in TERT with susceptibility to idiopathic pulmonary fibrosis. *J Med Genet* 2008, 45(10):654–656.
  70. Momohara S, Inoue E, Ikari K, Tsukahara S, Kawamura K, Toki H, Hara M, Kamatani N, Yamanaka H, Tomatsu T: Risk factors for wrist surgery in rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2008, 27(11):1387–1391.
  71. Misawa K, Kamatani N, Kikuno RF: The universal trend of amino acid gain-loss is caused by CpG hypermutability. *J Mol Evol* 2008, 67(4):334–342.
  72. Misawa K, Fujii S, Yamazaki T, Takahashi A, Takasaki J, Yanagisawa M, Ohnishi Y, Nakamura Y, Kamatani N: New correction algorithms for multiple comparisons in case-control multilocus association studies based on haplotypes and diplotype configurations. *J Hum Genet* 2008, 53(9):789–801.
  73. Kobayashi S, Momohara S, Kamatani N, Okamoto H: Molecular aspects of rheumatoid arthritis: role of environmental factors. *FEBS J* 2008, 275(18):4456–4462.
  74. Kobayashi S, Ikari K, Kaneko H, Kochi Y, Yamamoto K, Shimane K, Nakamura Y, Toyama Y, Mochizuki T, Tsukahara S



- et al: Association of STAT4 with susceptibility to rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus in the Japanese population. *Arthritis Rheum* 2008, 58(7):1940–1946.
75. Kim SR, Saito Y, Maekawa K, Sugiyama E, Kaniwa N, Ueno H, Okusaka T, Ikeda M, Morizane C, Yamamoto N et al: Twenty novel genetic variations and haplotype structures of the DCK gene encoding human deoxycytidine kinase (dCK). *Drug Metab Pharmacokinet* 2008, 23(5):379–384.
76. Kato T, Nakajima A, Soejima M, Nagai R, Yago T, Tanohara K, Ichida H, Masuda I, Yamada T, Taniguchi A et al: Therapeutic efficacy of intravenous cyclophosphamide concomitant with moderate- to high-dose prednisolone in two patients with fasciitis panniculitis syndrome. *Mod Rheumatol* 2008, 18(2):193–199.
77. Kamatani Y, Matsuda K, Ohishi T, Ohtsubo S, Yamazaki K, Iida A, Hosono N, Kubo M, Yumura W, Nitta K et al: Identification of a significant association of a single nucleotide polymorphism in TNXB with systemic lupus erythematosus in a Japanese population. *J Hum Genet* 2008, 53(1):64–73.
78. Jiang Q, Shi D, Nakajima M, Dai J, Wei J, Malizos KN, Qin J, Miyamoto Y, Kamatani N, Liu B et al: Lack of association of single nucleotide polymorphism in LRCH1 with knee osteoarthritis susceptibility. *J Hum Genet* 2008, 53(1):42–47.
79. Iikuni N, Inoue E, Tanaka E, Hara M, Tomatsu T, Kamatani N, Yamanaka H: Low disease activity state with corticosteroid may not represent 'true' low disease activity state in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2008, 47(4):519–521.
80. Ichida K, Hosoyamada M, Kamatani N, Kamitsuji S, Hisatome I, Shibasaki T, Hosoya T: Age and origin of the G774A mutation in SLC22A12 causing renal hypouricemia in Japanese. *Clin Genet* 2008, 74(3):243–251.
81. Hotta K, Nakata Y, Matsuo T, Kamohara S, Kotani K, Komatsu R, Itoh N, Mineo I, Wada J, Masuzaki H et al: Variations in the FTO gene are associated with severe obesity in the Japanese. *J Hum Genet* 2008, 53(6):546–553.
82. Hotta K, Nakamura M, Nakata Y, Matsuo T, Kamohara S, Kotani K, Komatsu R, Itoh N, Mineo I, Wada J et al: INSIG2 gene rs7566605 polymorphism is associated with severe obesity in Japanese. *J Hum Genet* 2008, 53(9):857–862.
83. Hoshi D, Okamoto H, Kaneko H, Ichikawa N, Terai C, Yamanaka H, Kamatani N: Association of a polymorphism in the monocyte chemoattractant protein-1/CCL2 gene and lupus nephritis in systemic lupus erythematosus patients. *Clin Exp Rheumatol* 2008, 26(5):972–973.
84. Harigai M, Kawamoto M, Hara M, Kubota T, Kamatani N, Miyasaka N: Excessive production of IFN-gamma in patients with systemic lupus erythematosus and its contribution to induction of B lymphocyte stimulator/B cell-activating factor/TNF ligand superfamily-13B. *J Immunol* 2008, 181(3):2211–2219.
85. Furuya T, Matsumoto I, Tsuchiya N, Hakoda M, Ichikawa N, Yago T, Higami K, Nanke Y, Sumida T, Kamatani N et

- al: Anti-glucose-6-phosphate isomerase, anti-cyclic citrullinated peptide antibodies and HLA-DRB1 genotypes in Japanese patients with early rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2008, 26(5):918-921.
86. Furuya T, Kotake S, Inoue E, Nanke Y, Yago T, Hara M, Tomatsu T, Kamatani N, Yamanaka H: Risk factors associated with incident fractures in Japanese men with rheumatoid arthritis: a prospective observational cohort study. *J Bone Miner Metab* 2008, 26(5):499-505.
  87. Furuichi T, Maeda K, Chou CT, Liu YF, Liu TC, Miyamoto Y, Takahashi A, Mori K, Ikari K, Kamatani N et al: Association of the MSX2 gene polymorphisms with ankylosing spondylitis in Japanese. *J Hum Genet* 2008, 53(5):419-424.
  88. Chapman K, Takahashi A, Meulenbelt I, Watson C, Rodriguez-Lopez J, Egli R, Tsezou A, Malizos KN, Kloppenburg M, Shi D et al: A meta-analysis of European and Asian cohorts reveals a global role of a functional SNP in the 5' UTR of GDF5 with osteoarthritis susceptibility. *Hum Mol Genet* 2008, 17(10):1497-1504.
  89. Yanagiya T, Tanabe A, Iida A, Saito S, Sekine A, Takahashi A, Tsunoda T, Kamohara S, Nakata Y, Kotani K et al: Association of single-nucleotide polymorphisms in MTMR9 gene with obesity. *Hum Mol Genet* 2007, 16(24):3017-3026.
  90. 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* 2007, 17(2):98-105.
  91. Yamanaka H, Inoue E, Singh G, Tanaka E, Nakajima A, Taniguchi A, Hara M, Tomatsu T, Kamatani N: Improvement of disease activity of rheumatoid arthritis patients from 2000 to 2006 in a large observational cohort study IORRA in Japan. *Mod Rheumatol* 2007, 17(4):283-289.
  92. Yago T, Nanke Y, Kawamoto M, Furuya T, Kobashigawa T, Kamatani N, Kotake S: IL-23 induces human osteoclastogenesis via IL-17 in vitro, and anti-IL-23 antibody attenuates collagen-induced arthritis in rats. *Arthritis Res Ther* 2007, 9(5):R96.
  93. Watanabe M, Yoshida R, Ueoka K, Aoki K, Sasagawa I, Hasegawa T, Sueoka K, Kamatani N, Yoshimura Y, Ogata T: Haplotype analysis of the estrogen receptor 1 gene in male genital and reproductive abnormalities. *Hum Reprod* 2007, 22(5):1279-1284.
  94. Tsuda T, Nakajima A, Baba S, Tanohara K, Masuda I, Yamada T, Takagi K, Yamakawa T, Kamatani N, Hara M: A case of relapsing polychondritis with bilateral sensorineural hearing loss and perforation of the nasal septum at the onset. *Mod Rheumatol* 2007, 17(2):148-152.
  95. Taniguchi A, Urano W, Tanaka E, Kamatani N: [Pharmacogenomics of antirheumatic drugs and personalized medicine for rheumatoid arthritis]. *Nippon Rinsho* 2007, 65(2):371-379.
  96. Taniguchi A, Urano W, Tanaka E, Furihata S, Kamitsuji S, Inoue E, Yamanaka M, Yamanaka H, Kamatani N: