

- Validation of the associations between single nucleotide polymorphisms or haplotypes and responses to disease-modifying antirheumatic drugs in patients with rheumatoid arthritis: a proposal for prospective pharmacogenomic study in clinical practice. *Pharmacogenet Genomics* 2007, 17(6):383-390.
97. Tanaka E, Kamitsuji S, Inoue E, Yamada T, Nakajima A, Takeuchi E, Yanagisawa A, Misaka R, Shigemoto M, Yamashita K et al: Nonsteroidal anti-inflammatory drug use does not affect short-term endoscopic and histologic outcomes after *Helicobacter pylori* eradication in patients with rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol* 2007, 17(3):228-234.
98. Tanabe A, Yanagiya T, Iida A, Saito S, Sekine A, Takahashi A, Nakamura T, Tsunoda T, Kamohara S, Nakata Y et al: Functional single-nucleotide polymorphisms in the secretogranin III (SCG3) gene that form secretory granules with appetite-related neuropeptides are associated with obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 2007, 92(3):1145-1154.
99. Takitoh S, Fujii S, Mase Y, Takasaki J, Yamazaki T, Ohnishi Y, Yanagisawa M, Nakamura Y, Kamatani N: Accurate automated clustering of two-dimensional data for single-nucleotide polymorphism genotyping by a combination of clustering methods: evaluation by large-scale real data. *Bioinformatics* 2007, 23(4):408-413.
100. Takeuchi M, Harigai M, Momohara S, Ball E, Abe J, Furuichi K, Kamatani N: Cloning and characterization of DPPL1 and DPPL2, representatives of a novel type of mammalian phosphatidate phosphatase. *Gene* 2007, 399(2):174-180.
101. Takata Y, Hamada D, Miyatake K, Nakano S, Shinomiya F, Scafe CR, Reeve VM, Osabe D, Moritani M, Kunika K et al: Genetic association between the PRKCH gene encoding protein kinase Ceta isozyme and rheumatoid arthritis in the Japanese population. *Arthritis Rheum* 2007, 56(1):30-42.
102. Sugiyama E, Kaniwa N, Kim SR, Kikura-Hanajiri R, Hasegawa R, Maekawa K, Saito Y, Ozawa S, Sawada J, Kamatani N et al: Pharmacokinetics of gemcitabine in Japanese cancer patients: the impact of a cytidine deaminase polymorphism. *J Clin Oncol* 2007, 25(1):32-42.
103. Soejima M, Sugiura T, Kawaguchi Y, Kawamoto M, Katsumata Y, Takagi K, Nakajima A, Mitamura T, Mimori A, Hara M et al: Association of the diplotype configuration at the N-acetyltransferase 2 gene with adverse events with co-trimoxazole in Japanese patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther* 2007, 9(2):R23.
104. Shinozaki M, Inoue E, Nakajima A, Hara M, Tomatsu T, Kamatani N, Yamanaka H: Elevation of serum matrix metalloproteinase-3 as a predictive marker for the long-term disability of rheumatoid arthritis patients in a prospective observational cohort IORRA. *Mod Rheumatol* 2007, 17(5):403-408.
105. Saito Y, Katori N, Soyama A, Nakajima Y, Yoshitani T, Kim SR, Fukushima-Uesaka H, Kurose K, Kaniwa N, Ozawa S et al: CYP2C8 haplotype structures and their influence on pharmacokinetics of paclitaxel in a

- Japanese population. *Pharmacogenet Genomics* 2007, 17(7):461-471.
106. Saeki M, Saito Y, Sai K, Maekawa K, Kaniwa N, Sawada J, Kawamoto M, Saito A, Kamatani N: A combinatorial haplotype of the UDP-glucuronosyltransferase 1A1 gene (#60-#IB) increases total bilirubin concentrations in Japanese volunteers. *Clin Chem* 2007, 53(2):356-358.
 107. Okamoto H, Shidara K, Hoshi D, Kamatani N: Anti-arthritis effects of vitamin K(2) (menaquinone-4)--a new potential therapeutic strategy for rheumatoid arthritis. *FEBS J* 2007, 274(17):4588-4594.
 108. Okamoto H, Koizumi K, Kamitsuji S, Inoue E, Hara M, Tomatsu T, Kamatani N, Yamanaka H: Beneficial action of statins in patients with rheumatoid arthritis in a large observational cohort. *J Rheumatol* 2007, 34(5):964-968.
 109. Okamoto H, Kaneko H, Terai C, Kamatani N: Protective effect of A at position - 168 in the type III promoter of the MHCIIA gene in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2007, 66(9):1263-1264.
 110. Okamoto H, Kamatani N: Successful treatment with fenofibrate of autoimmune hepatitis in a patient with rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 2007, 36(3):235-236.
 111. Nishimagi E, Tochimoto A, Kawaguchi Y, Satoh T, Kuwana M, Takagi K, Ichida H, Kanno T, Soejima M, Baba S et al: Characteristics of patients with early systemic sclerosis and severe gastrointestinal tract involvement. *J Rheumatol* 2007, 34(10):2050-2055.
 112. Nanke Y, Kobashigawa T, Yamada T, Kamatani N, Kotake S: Cryptogenic organizing pneumonia in two patients with Behcet's disease. *Clin Exp Rheumatol* 2007, 25(4 Suppl 45):S103-106.
 113. Nanke Y, Ichikawa N, Ichida H, Chiba T, Kamatani N: Interstitial pneumonia in adult-onset Still's disease. *Clin Exp Rheumatol* 2007, 25(2):343-344.
 114. Nakamura T, Shi D, Tzetis M, Rodriguez-Lopez J, Miyamoto Y, Tsezou A, Gonzalez A, Jiang Q, Kamatani N, Loughlin J et al: Meta-analysis of association between the ASPN D-repeat and osteoarthritis. *Hum Mol Genet* 2007, 16(14):1676-1681.
 115. Nakamura N, Ito K, Takahashi M, Hashimoto K, Kawamoto M, Yamanaka M, Taniguchi A, Kamatani N, Gemma N: Detection of six single-nucleotide polymorphisms associated with rheumatoid arthritis by a loop-mediated isothermal amplification method and an electrochemical DNA chip. *Anal Chem* 2007, 79(24):9484-9493.
 116. Momohara S, Okamoto H, Iwamoto T, Mizumura T, Ikari K, Kawaguchi Y, Takeuchi M, Kamatani N, Tomatsu T: High CCL18/PARC expression in articular cartilage and synovial tissue of patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2007, 34(2):266-271.
 117. Momohara S, Inoue E, Ikari K, Kawamura K, Tsukahara S, Mochizuki T, Toki H, Miyawaki M, Saito S, Hara M et al: Risk factors for total knee arthroplasty in rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol* 2007, 17(6):476-480.
 118. Matsushita Y, Furukawa T, Kasanuki H, Nishibatake M, Kurihara Y, Ikeda A, Kamatani N, Takeshima H, Matsuoka R: Mutation of junctophilin type 2 associated with hypertrophic

- cardiomyopathy. *J Hum Genet* 2007, 52(6):543–548.
119. Maekawa K, Saeki M, Saito Y, Ozawa S, Kurose K, Kaniwa N, Kawamoto M, Kamatani N, Kato K, Hamaguchi T et al: Genetic variations and haplotype structures of the DPYD gene encoding dihydropyrimidine dehydrogenase in Japanese and their ethnic differences. *J Hum Genet* 2007, 52(10):804–819.
120. Koizumi K, Okamoto H, Kamitsuji S, Sato E, Suzuki K, Yamanaka H, Hara M, Tomatsu T, Kamatani N: The occurrence of Japanese cedar pollinosis with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2007, 25(3):505–506.
121. Kim SR, Saito Y, Sai K, Kurose K, Maekawa K, Kaniwa N, Ozawa S, Kamatani N, Shirao K, Yamamoto N et al: Genetic variations and frequencies of major haplotypes in SLCO1B1 encoding the transporter OATP1B1 in Japanese subjects: SLCO1B1*17 is more prevalent than *15. *Drug Metab Pharmacokinet* 2007, 22(6):456–461.
122. Kim SR, Sai K, Tanaka-Kagawa T, Jinno H, Ozawa S, Kaniwa N, Saito Y, Akasawa A, Matsumoto K, Saito H et al: Haplotypes and a novel defective allele of CES2 found in a Japanese population. *Drug Metab Dispos* 2007, 35(10):1865–1872.
123. Kawaguchi Y, Tochimoto A, Hara M, Kawamoto M, Sugiura T, Saito S, Kamatani N: Contribution of single nucleotide polymorphisms of the IL1A gene to the cleavage of precursor IL-1alpha and its transcription activity. *Immunogenetics* 2007, 59(6):441–448.
124. Katsumata Y, Harigai M, Sugiura T, Kawamoto M, Kawaguchi Y, Matsumoto Y, Kohyama K, Soejima M, Kamatani N, Hara M: Attenuation of experimental autoimmune myositis by blocking ICOS-ICOS ligand interaction. *J Immunol* 2007, 179(6):3772–3779.
125. Katsumata Y, Harigai M, Kawaguchi Y, Fukasawa C, Soejima M, Takagi K, Tanaka M, Ichida H, Tochimoto A, Kanno T et al: Diagnostic reliability of cerebral spinal fluid tests for acute confusional state (delirium) in patients with systemic lupus erythematosus: interleukin 6 (IL-6), IL-8, interferon-alpha, IgG index, and Q-albumin. *J Rheumatol* 2007, 34(10):2010–2017.
126. Kamatani N: [Diagnosis and treatment of hyperuricemia and gout]. *Nippon Naika Gakkai Zasshi* 2007, 96(3):510–514.
127. Iwamoto T, Okamoto H, Kobayashi S, Ikari K, Toyama Y, Tomatsu T, Kamatani N, Momohara S: A role of monocyte chemoattractant protein-4 (MCP-4)/CCL13 from chondrocytes in rheumatoid arthritis. *FEBS J* 2007, 274(18):4904–4912.
128. Iwamoto T, Ikari K, Inoue E, Toyama Y, Hara M, Yamanaka H, Tomatsu T, Momohara S, Kamatani N: Failure to confirm association between PDCD1 polymorphisms and rheumatoid arthritis in a Japanese population. *J Hum Genet* 2007, 52(6):557–560.
129. Inoue E, Yamanaka H, Hara M, Tomatsu T, Kamatani N: Comparison of Disease Activity Score (DAS)28- erythrocyte sedimentation rate and DAS28-C-reactive protein threshold values. *Ann Rheum Dis* 2007, 66(3):407–409.
130. Iikuni N, Nakajima A, Inoue E, Tanaka E, Okamoto H, Hara M, Tomatsu T, Kamatani N, Yamanaka H: What's in season for rheumatoid arthritis patients?

- Seasonal fluctuations in disease activity. *Rheumatology (Oxford)* 2007, 46(5):846–848.
131. Iikuni N, Kobayashi S, Ikari K, Tomatsu T, Hara M, Yamanaka H, Kamatani N, Momohara S: ITGAV polymorphism and disease susceptibility in a Japanese rheumatoid arthritis population. *Arthritis Res Ther* 2007, 9(5):405.
 132. Iikuni N, Ikari K, Momohara S, Tomatsu T, Hara M, Yamanaka H, Okamoto H, Kamatani N: MHC2TA is associated with rheumatoid arthritis in Japanese patients. *Ann Rheum Dis* 2007, 66(2):274–275.
 133. Furuya T, Kotake S, Nanke Y, Yamanaka H, Kamatani N: [Prospective cohort studies of incident fractures in patients with rheumatoid arthritis]. *Nippon Rinsho* 2007, 65 Suppl 9:125–129.
 134. Furuya T, Kotake S, Inoue E, Nanke Y, Yago T, Kobashigawa T, Ichikawa N, Tanaka E, Momohara S, Nakajima A et al: Risk factors associated with incident clinical vertebral and nonvertebral fractures in Japanese women with rheumatoid arthritis: a prospective 54-month observational study. *J Rheumatol* 2007, 34(2):303–310.
 135. Furuya T, Hakoda M, Ichikawa N, Higami K, Nanke Y, Yago T, Kobashigawa T, Tokunaga K, Tsuchiya N, Kamatani N et al: Differential association of HLA-DRB1 alleles in Japanese patients with early rheumatoid arthritis in relationship to autoantibodies to cyclic citrullinated peptide. *Clin Exp Rheumatol* 2007, 25(2):219–224.
 136. Furuya T, Hakoda M, Ichikawa N, Higami K, Nanke Y, Yago T, Kamatani N, Kotake S: Associations between HLA-DRB1, RANK, RANKL, OPG, and IL-17 genotypes and disease severity phenotypes in Japanese patients with early rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2007, 26(12):2137–2141.
 137. Fukushima-Uesaka H, Saito Y, Tohkin M, Maekawa K, Hasegawa R, Kawamoto M, Kamatani N, Suzuki K, Yanagawa T, Kajio H et al: Genetic variations and haplotype structures of the ABC transporter gene ABCC1 in a Japanese population. *Drug Metab Pharmacokinet* 2007, 22(1):48–60.
 138. Fukushima-Uesaka H, Saito Y, Maekawa K, Kamatani N, Kajio H, Kuzuya N, Noda M, Yasuda K, Sawada J: Genetic variations and haplotype structures of transcriptional factor Nrf2 and its cytosolic reservoir protein Keap1 in Japanese. *Drug Metab Pharmacokinet* 2007, 22(3):212–219.
 139. Ebana Y, Ozaki K, Inoue K, Sato H, Iida A, Lwin H, Saito S, Mizuno H, Takahashi A, Nakamura T et al: A functional SNP in ITIH3 is associated with susceptibility to myocardial infarction. *J Hum Genet* 2007, 52(3):220–229.
 140. Cha PC, Mushiroda T, Takahashi A, Saito S, Shimomura H, Suzuki T, Kamatani N, Nakamura Y: High-resolution SNP and haplotype maps of the human gamma-glutamyl carboxylase gene (GGCX) and association study between polymorphisms in GGCX and the warfarin maintenance dose requirement of the Japanese population. *J Hum Genet* 2007, 52(10):856–864.

2. 学会発表

1. 鎌谷直之 「新薬開発におけるPGx応用の展望」、第一回臨床試験研究会学術集会、東京、2010年1月22日
2. 鎌谷直之、「大量ゲノムデータの統計処理」、日本癌学会、パシフィコ横浜、2009年10月3日
3. 鎌谷直之 「ファーマコゲノミクス検査の運用指針」、遺伝子診療学会、ホテル札幌ガーデンパレス、2009年8月1日
4. 鎌谷直之 「全ゲノム遺伝子解析に基づく個人に最適な医療の提供」、日本透析医学会、パシフィコ横浜、2009年6月6日
5. 鎌谷直之 「大量ゲノムデータの衝撃と個別化医療」、日本リウマチ学会、グランドプリンスホテル新高輪、2009年4月24日
6. 鎌谷直之 「大規模ゲノム多型と表現型データを関連付ける新規アルゴリズムの開発と、妥当性、有用性の検討:2009年度研究計画」、第8回データ解析融合ワークショップ、学術総合センター、2009年3月16日
7. 鎌谷直之 「パーソナル医療に向けた統計解析」、骨とリウマチ研究会、京王プラザホテル、2009年1月29日

G.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

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

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

研究要旨

関節リウマチ(RA)の治療は進歩してきたが未だいくつかの問題が残っている。今回はメトトレキサート治療に伴う骨折と、X線所見で評価されたRAの進行に関連する遺伝的多型を解析した。IORRA研究の一環とし50歳以上の女性RA患者731人について骨折を対象に、MTHFRのC677TとA1298Cの遺伝的多型、及びその他の可能性のあるリスク因子を用いCox比例ハザード回帰モデルを用いて行った。25の椎体骨折、90の非椎体骨折が起きたが非椎体骨折はMTX非服用者よりMTX服用者の方が高かった(P=0.011; odds ratio, 1.77; 95% confidence interval, 1.13-2.76)。この他、年齢、罹患期間、HAQは独立に非椎体骨折に関連していた。しかし、MTHFR多型と骨折には関連が見られなかった。更にX線所見で評価されたRAの進行と遺伝的多型の関連については、123人の早期RAについて解析した結果、U02を持ちHLA-DRB1 shared epitope(SE)を持たない患者(U02+SE-)においてLarsenの指標で評価されたRAの進行は最も遅かった。

患の進行である。これを客観的に評価する事は

A.研究目的

関節リウマチ(RA)は関節に慢性の炎症を来とし、有効な治療を行わない場合は関節破壊や身体障害に至る疾患である。しかし、最近では以前より遥かに有効な薬物が使用されるようになってきた。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。これらの問題は一部の患者に起きるものであり、個人間の多様性が問題である。個人間の多様性のうち、遺伝的多様性の占める割合は不明であるが、これまでの研究によりそれが大きな役割を果たす事が示唆されている。我々は既にスルファサラジン、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報告しておいた。今回はメトトレキサート治療に伴うRA患者における骨折を調べ、メトトレキサート代謝に関連する代謝酵素、メチレンテトラヒドロ葉酸還元酵素

(methylene-tetrahydrofolate reductase:

MTHFR)遺伝子のC677TとA1298Cの遺伝的多型とメトトレキサート治療に伴う骨折との関連を調べた。更に、RA患者にとって重大な問題は疾

容易ではないが、X線所見は最も重視される指標の一つである。今回は、HLA-DRB1の多型とTNFAのプロモーター領域の多型とX線所見で評価されたRAの進行との関連を調べた。

B.研究方法

メチレンテトラヒドロ葉酸還元酵素

(methylene-tetrahydrofolate reductase: MTHFR)遺伝子のC677T、A1298C遺伝型決定はTaqMan SNP genotypingにより行った。解析はMTX使用、MTHFR多型、及びその他の可能性のあるリスク因子を用いCox比例ハザード回帰モデルを用いて行った。

X線所見の評価はLarsen指数により評価した。HLA-DRB1遺伝型はPCR-RFLP法により決定した。

(倫理面への配慮)

当研究プロトコルは、当大学の遺伝子解析に関する倫理審査委員会に提出し、承認が得られ

ている。研究へのエントリーは患者の自由意志に基づいている。

C. 研究結果

1) 女性RA患者におけるMTHFR遺伝子多型と骨折の関連に関する研究

RA患者において低用量メトトレキサート(MTX)治療と病的非椎体性骨折の関連が示唆されている。更に、閉経以降の女性においてメチレンテトラヒドロ葉酸還元酵素

(methylene-tetrahydrofolate reductase: MTHFR) 遺伝子のC677T多型との関連も報告されている。我々は女性RA患者においてMTX使用とMTHFRの多型が骨折のリスクに関係しているかを調べた。IORRA研究の一環とし50歳以上の女性RA患者731人のDNAサンプル、検査データ、および臨床データを得た。MTHFR多型のC677TとA1298Cの遺伝型決定はTaqMan SNP genotypingにより行った。解析はMTX使用、MTHFR多型、及びその他の可能性のあるリスク因子を用いCox比例ハザード回帰モデルを用いて行った。2000年10月から2007年3月までの間の78か月に25の椎体骨折、90の非椎体骨折が起きた。非椎体骨折はMTX非服用者よりMTX服用者の方が高かった (P = 0.011; odds ratio, 1.77; 95% confidence interval, 1.13-2.76)。

C677TとA1298Cの多型は有意に骨折と関連が見られなかった。しかし、MTXの使用、年齢、罹患期間、HAQは独立に非椎体骨折に関連していた。

2) X線所見から見たRAの進行に与えるTNF α の5' 隣接領域、HLA-DRB1の多型の影響
我々はTNF α 遺伝子(TNFA)の上流にある多型がRAのX線的進行に影響するかどうかを調べた。123人の早期RA(罹患期間1年未満)がこの前向き研究に登録した。臨床検査結果(ESR, CRP, RF)は2年間の間2月ごとに評価された。手指、種関節、足趾X線所見によるRAの進行は2年間の間6か月ごとにLarsen指数を評価する事により行った。HLA-DRB1遺伝型はPCR-RFLP法により決定した。TNFAの5'隣接部分の-1031, -863, -857の一塩基多型はRA患者の他、265人の対照人について行った。4つのTNFAアレ

ル(U01, U02, U03, and U04)が同定された。U02を保有するRA患者はコントロールより有意に多かった(P = 0.0025)。手指、手首、足趾のX線写真は1年後では72人、2年後では73人の患者から得られた。HLA-DRB1遺伝型の解析によるとU02を持ちHLA-DRB1 shared epitope(SE)を持たない患者(U02+SE-)においてLarsenの指標で評価されたRAの進行は最も遅かった(12か月)。ESR, CRP, RFの値はU02+SE+, U02+SE-, U02-SE+, U02-SE-の4グループ間で違いは無かった。TNFAの上流のプロモーター領域とHLA-DRB1の多型の組み合わせは初期RAのX線所見の進行と関連していた。

D. 考察・E. 結論

今回は、RA患者における骨折と言う重大な出来事と、X線所見より判断したRAの進行に関係する遺伝的要因について解析した。MTXの使用は骨折を増加させるという報告があるが、MTXの代謝に影響を与えるMTHFRの遺伝的多型は骨折の発生に影響していなかった。また、TNFAの上流のプロモーター領域の多型とHLA-DRB1の多型の組み合わせはX線の進行に関連していた。

F. 研究発表

1. 論文発表

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

1: Ota Y, Kawaguchi Y, Takagi K, Tochimoto A, Kawamoto M, Katsumata Y, Gono T, Masuda I, Ikari K, Momohara S, Yamanaka H. Single nucleotide polymorphisms of CD244 gene predispose to renal and neuropsychiatric manifestations with systemic lupus erythematosus. *Mod Rheumatol*. 2010 May 1. [Epub ahead of print]

2: Urano W, Taniguchi A, Anzai N, Inoue E, Sekita C, Endou H, Kamatani N, Yamanaka H. Association between GLUT9 and gout in Japanese men. *Ann Rheum Dis*. 2010 May;69(5):932-3.

- 3: Gono T, Kawaguchi Y, Katsumata Y, Takagi K, Tochimoto A, Baba S, Okamoto Y, Ota Y, Yamanaka H. Clinical manifestations of neurological involvement in primary Sjogren's syndrome. *Clin Rheumatol*. 2010 Apr 15. [Epub ahead of print]
- 4: Gono T, Kawaguchi Y, Hara M, Masuda I, Katsumata Y, Shinozaki M, Ota Y, Ozeki E, Yamanaka H. Increased ferritin predicts development and severity of acute interstitial lung disease as a complication of dermatomyositis. *Rheumatology (Oxford)*. 2010 Apr 12. [Epub ahead of print]
- 5: Sokka T, Kautiainen H, Pincus T, Verstappen SM, Aggarwal A, Alten R, Andersone D, Badsha H, Baecklund E, Belmonte M, Craig-Muller J, da Mota LM, Dimic A, Fathi NA, Ferraccioli G, Fukuda W, Géher P, Gogus F, Hajjaj-Hassouni N, Hamoud H, Haugeberg G, Henrohn D, Horslev-Petersen K, Ionescu R, Karateew D, Kuuse R, Laurindo IM, Lazovskis J, Luukkainen R, Mofti A, Murphy E, Nakajima A, Oyoo O, Pandya SC, Pohl C, Predeteanu D, Rexhepi M, Rexhepi S, Sharma B, Shono E, Sibilia J, Sierakowski S, Skopouli FN, Stropuviene S, Toloza S, Valter I, Woolf A, Yamanaka H; the QUEST-RA study group. Work disability remains a major problem in rheumatoid arthritis in the 2000s: data from 32 countries in the QUEST-RA Study. *Arthritis Res Ther*. 2010 Mar 12;12(2):R42.
- 6: 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 Mar 10. [Epub ahead of print]
- 7: Ichikawa Y, Saito T, Yamanaka H, Akizuki M, Kondo H, Kobayashi S, Oshima H, Kawai S, Hama N, Yamada H, Mimori T, Amano K, Tanaka Y, Matsuoka Y, Yamamoto S, Matsubara T, Murata N, Asai T, Suzuki Y; Study Group for the Japanese Ministry of Health, Labor and Welfare, Research for Establishment of Therapeutic Guidelines in Early Rheumatoid Arthritis Program. Clinical activity after 12 weeks of treatment with nonbiologics in early rheumatoid arthritis may predict articular destruction 2 years later. *J Rheumatol*. 2010 Apr;37(4):723-9. Epub 2010 Mar 1.
- 8: Katsumata Y, Okamoto Y, Shinozaki M, Kawaguchi Y, Yamanaka H. Dramatic amelioration of pneumatosis cystoides intestinalis in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum*. 2010 Feb 12. [Epub ahead of print]
- 9: Shimane K, Kochi Y, Horita T, Ikari K, Amano H, Hirakata M, Okamoto A, Yamada R, Myouzen K, Suzuki A, Kubo M, Atsumi T, Koike T, Takasaki Y, Momohara S, Yamanaka H, Nakamura Y, Yamamoto K. The association of a nonsynonymous single-nucleotide polymorphism in TNFAIP3 with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis in the Japanese population. *Arthritis Rheum*. 2010 Feb;62(2):574-9.
- 10: Katsumata Y, Harigai M, Kawaguchi Y, Fukasawa C, Soejima M, Kanno T, Nishimura K, Yamada T, Yamanaka H, Hara M. Diagnostic reliability of magnetic resonance imaging for central nervous system syndromes in systemic lupus erythematosus: a prospective cohort study. *BMC Musculoskelet Disord*. 2010 Jan 23;11:13.

- 11: Shidara K, Inoue E, Tanaka E, Hoshi D, Seto Y, Nakajima A, Momohara S, Taniguchi A, Yamanaka H. Comparison of the second and third generation anti-cyclic citrullinated peptide antibody assays in the diagnosis of Japanese patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 2010 Jan 5. [Epub ahead of print]
- 12: Okamoto H, Yoshio T, Kaneko H, Yamanaka H. Inhibition of NF-kappaB signaling by fasudil as a potential therapeutic strategy for rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2010 Jan;62(1):82-92.
- 13: Iwamoto T, Toki H, Ikari K, Yamanaka H, Momohara S. Multiple extensor tendon ruptures caused by tophaceous gout. *Mod Rheumatol*. 2010 Apr;20(2):210-2. Epub 2009 Dec 16.
- 14: Momohara S, Inoue E, Ikari K, Kawamura K, Tsukahara S, Iwamoto T, Hara M, Taniguchi A, Yamanaka H. Decrease in orthopaedic operations, including total joint replacements, in patients with rheumatoid arthritis between 2001 and 2007: data from Japanese outpatients in a single institute-based large observational cohort (IORRA). *Ann Rheum Dis*. 2010 Jan;69(1):312-3.
- 15: Kotake S, Nanke Y, Yago T, Kawamoto M, Yamanaka H. Human osteoclastogenic T cells and human osteoclastology. *Arthritis Rheum*. 2009 Nov;60(11):3158-63.
- 16: Tanaka E, Inoue E, Mannalithara A, Bennett M, Kamitsuji S, Taniguchi A, Momohara S, Hara M, Singh G, Yamanaka H. Medical care costs of patients with rheumatoid arthritis during the prebiologics period in Japan: a large prospective observational cohort study. *Mod Rheumatol*. 2010 Feb;20(1):46-53. Epub 2009 Oct 10.
- 17: Nanke Y, Iwatani M, Kobashigawa T, Yago T, Yamanaka H, Kotake S. Radiographic repair in three Japanese patients with rheumatoid arthritis treated with bucillamine. *Mod Rheumatol*. 2009;19(6):681-6. Epub 2009 Aug 27.
- 18: Saito S, Momohara S, Taniguchi A, Yamanaka H. The intra-articular efficacy of hyaluronate injections in the treatment of rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol*. 2009;19(6):643-51. Epub 2009 Aug 1.
- 19: Furuya T, Yamagiwa K, Ikai T, Inoue E, Taniguchi A, Momohara S, Yamanaka H. Associated factors for falls and fear of falling in Japanese patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2009 Nov;28(11):1325-30. Epub 2009 Jul 18.
- 20: Kotake S, Nanke Y, Kawamoto M, Yago T, Udagawa N, Ichikawa N, Kobashigawa T, Saito S, Momohara S, Kamatani N, Yamanaka H. T-cell leukemia translocation-associated gene (TCTA) protein is required for human osteoclastogenesis. *Bone*. 2009 Oct;45(4):627-39.
- 21: 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 Apr 7. [Epub ahead of print]
- 22: Nanke Y, Kawamoto M, Yago T, Chiba J, Yamanaka H, Kotake S. Geranylgeranylacetone, a non-toxic inducer of heat shock protein, induces cell death in fibroblast-like synoviocytes from patients with rheumatoid

- arthritis. *Mod Rheumatol.* 2009;19(4):379–83. Epub 2009 Jun 13.
- 23: Wakasugi D, Kato T, Gono T, Ito E, Nodera H, Kawaguchi Y, Yamanaka H, Hara M. Extreme efficacy of intravenous immunoglobulin therapy for severe burning pain in a patient with small fiber neuropathy associated with primary Sjögren's syndrome. *Mod Rheumatol.* 2009;19(4):437–40. Epub 2009 May 22.
- 24: Nishimoto K, Kochi Y, Ikari K, Yamamoto K, Suzuki A, Shimane K, Nakamura Y, Yano K, Iikuni N, Tsukahara S, Kamatani N, Okamoto H, Kaneko H, Kawaguchi Y, Hara M, Toyama Y, Horiuchi T, Tao K, Yasutomo K, Hamada D, Yasui N, Inoue H, Itakura M, Yamanaka H, Momohara S. Association study of TRAF1–C5 polymorphisms with susceptibility to rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus in Japanese. *Ann Rheum Dis.* 2010 Feb;69(2):368–73. Epub 2009 Mar 30.
- 25: Urano W, Furuya T, Inoue E, Taniguchi A, Urano T, Kotake S, Sekita C, Inoue S, Hara M, Momohara S, Kamatani N, Yamanaka H. 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):574–83. Epub 2009 Mar 31.
- 26: Koike T, Harigai M, Inokuma S, Inoue K, Ishiguro N, Ryu J, Takeuchi T, Tanaka Y, Yamanaka H, Fujii K, Freundlich B, Suzukawa M. Postmarketing surveillance of the safety and effectiveness of etanercept in Japan. *J Rheumatol.* 2009 May;36(5):898–906. Epub 2009 Mar 30.
- 27: Gono T, Katsumata Y, Kawaguchi Y, Soejima M, Wakasugi D, Miyawaki M, Tsukahara S, Yamanaka H, Hara M. Selective expression of MHC class I in the affected muscle of a patient with idiopathic inflammatory myopathy. *Clin Rheumatol.* 2009 Jul;28(7):873–6. Epub 2009 Mar 26.
- 28: 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 Mar;36(3):508–11. Epub 2009 Feb 4.
- 29: 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 Feb;68(2):291–2.
- 30: Gono T, Murata M, Kawaguchi Y, Wakasugi D, Soejima M, Yamanaka H, Hara M. Successful treatment for sympathetic storms in a patient with neuro-Behcet's disease. *Clin Rheumatol.* 2009 Mar;28(3):357–9. Epub 2008 Dec 20.
- 31: Kawaguchi Y, Ota Y, Kawamoto M, Ito I, Tsuchiya N, Sugiura T, Katsumata Y, Soejima M, Sato S, Hasegawa M, Fujimoto M, Takehara K, Kuwana M, Yamanaka H, Hara M. Association study of a polymorphism of the CTGF gene and susceptibility to systemic sclerosis in the Japanese population. *Ann Rheum Dis.* 2009 Dec;68(12):1921–4. Epub 2008 Dec 3.
- 32: 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):140–6.

Epub 2008 Nov 22.

33: 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 Nov;35(11):2284-6.

34: 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.

35: Momohara S, Okamoto H, Yamanaka H. Chondrocyte of rheumatoid arthritis serve as a source of intra-articular acute-phase serum amyloid A protein. *Clin Chim Acta*. 2008 Dec;398(1-2):155-6.

36: Okamoto H, Cujec TP, Yamanaka H, Kamatani N. Molecular aspects of rheumatoid arthritis: role of transcription factors. *FEBS J*. 2008 Sep;275(18):4463-70.

37: Kobayashi S, Ikari K, Kaneko H, Kochi Y, Yamamoto K, Shimane K, Nakamura Y, Toyama Y, Mochizuki T, Tsukahara S, Kawaguchi Y, Terai C, Hara M, Tomatsu T, Yamanaka H, Horiuchi T, Tao K, Yasutomo K, Hamada D, Yasui N, Inoue H, Itakura M, Okamoto H, Kamatani N, Momohara S. Association of STAT4 with susceptibility to rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus in the Japanese population. *Arthritis Rheum*. 2008 Jul;58(7):1940-6.

38: 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 Nov;27(11):1387-91.

39: 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(5):447-54.

40: Toki H, Momohara S, Ikari K, Kawamura K, Tsukahara S, Mochizuki T, Sato E, Yamanaka H. Return of infliximab efficacy after total knee arthroplasty in a patient with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2008 Apr;27(4):549-50.

41: 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(2):146-52.

42: Furuya T, Kotake S, Nanke Y, Yamanaka H, Kamatani N. [Prospective cohort studies of incident fractures in patients with rheumatoid arthritis]. *Nippon Rinsho*. 2007 Nov 28;65 Suppl 9:125-9.

43: Momohara S, Inoue E, Ikari K, Kawamura K, Tsukahara S, Mochizuki T, Toki H, Miyawaki M, Saito S, Hara M, Kamatani N, Yamanaka H, Tomatsu T. Risk factors for total knee arthroplasty in rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol*. 2007;17(6):476-80.

- 44: Iikuni N, Kobayashi S, Ikari K, Tomatsu T, Hara M, Yamanaka H, Kamatani N, Momohara S. ITGAV polymorphism and disease susceptibility in a Japanese rheumatoid arthritis population. *Arthritis Res Ther*. 2007;9(5):405.
- 45: Shinozaki M, Inoue E, Nakajima A, Hara M, Tomatsu T, Kamatani N, Yamanaka H. Elevation of serum matrix metalloproteinase-3 as a predictive marker for the long-term disability of rheumatoid arthritis patients in a prospective observational cohort IORRA. *Mod Rheumatol*. 2007;17(5):403-8.
- 46: 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):283-9.
- 47: Ichikawa N, Yamanaka H. [Maintenance therapy for rheumatoid arthritis after remission following successful treatment using biologics]. *Nippon Rinsho*. 2007 Jul;65(7):1293-8.
- 48: Tanaka E, Kamitsuji S, Inoue E, Yamada T, Nakajima A, Takeuchi E, Yanagisawa A, Misaka R, Shigemoto M, Yamashita K, Imamura T, Hara M, Tomatsu T, Saito T, Lauren G, Triadafilopoulos G, Kamatani N, Singh G, Yamanaka H. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use does not affect short-term endoscopic and histologic outcomes after *Helicobacter pylori* eradication in patients with rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol*. 2007;17(3):228-34.
- 49: Taniguchi A, Urano W, Tanaka E, Furihata S, Kamitsuji S, Inoue E, Yamanaka M, Yamanaka H, Kamatani N. Validation of the associations between single nucleotide polymorphisms or haplotypes and responses to disease-modifying antirheumatic drugs in patients with rheumatoid arthritis: a proposal for prospective pharmacogenomic study in clinical practice. *Pharmacogenet Genomics*. 2007 Jun;17(6):383-90.
- 50: Iwamoto T, Ikari K, Inoue E, Toyama Y, Hara M, Yamanaka H, Tomatsu T, Momohara S, Kamatani N. Failure to confirm association between PDCD1 polymorphisms and rheumatoid arthritis in a Japanese population. *J Hum Genet*. 2007;52(6):557-60.
- 51: Okamoto H, Koizumi K, Kamitsuji S, Inoue E, Hara M, Tomatsu T, Kamatani N, Yamanaka H. Beneficial action of statins in patients with rheumatoid arthritis in a large observational cohort. *J Rheumatol*. 2007 May;34(5):964-8.
- 52: 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.
- 53: Yamanaka H, Tanaka Y, Sekiguchi N, Inoue E, Saito K, Kameda H, Iikuni N, Nawata M, Amano K, Shinozaki M, Takeuchi T. Retrospective clinical study on the notable efficacy and related factors of infliximab therapy in a rheumatoid arthritis management group in Japan (RECONFIRM). *Mod Rheumatol*. 2007;17(1):28-32. Epub 2007 Feb 20. Erratum in: *Mod Rheumatol*. 2007;17(2):178.
- 54: Furuya T, Kotake S, Inoue E, Nanke Y, Yago T, Kobashigawa T, Ichikawa N, Tanaka E,

Momohara S, Nakajima A, Hara M, Tomatsu T, Yamanaka H, Kamatani N. Risk factors associated with incident clinical vertebral and nonvertebral fractures in Japanese women with rheumatoid arthritis: a prospective 54-month observational study. *J Rheumatol*. 2007 Feb;34(2):303-10.

55: Iikuni N, Ikari K, Momohara S, Tomatsu T, Hara M, Yamanaka H, Okamoto H, Kamatani N. MHC2TA is associated with rheumatoid arthritis in Japanese patients. *Ann Rheum Dis*. 2007 Feb;66(2):274-5.

56: Inoue E, Yamanaka H, Hara M, Tomatsu T, Kamatani N. Comparison of Disease Activity Score (DAS)28- erythrocyte sedimentation rate and DAS28- C-reactive protein threshold values. *Ann Rheum Dis*. 2007 Mar;66(3):407-9.

2. 学会発表

1. 山中 寿.「(生物学的製剤—インフリキシマブとエタネルセプトの明と暗—)インフリキシマブの光と影」、第51回日本リウマチ学会総会・学術集会、横浜、2007.4
2. 山中 寿.「(抗リウマチ薬)メトトレキサートの有用性を評価する」、第51回日本リウマチ学会総会・学術集会、横浜、2007.4
3. 山中 寿、井上永介、篠崎美樹子、佐藤恵里、谷口敦夫、原まさ子、戸松泰介、鎌谷直之.「RA 治療における生物学的製剤の費用対効果に関する検討—IORRA コホートにおける検討—(第2報)」、第51回日本リウマチ学会総会・学術集会、横浜、2007.4
4. 山中 寿、田中良哉、竹内 勤.「レミケードの新たなエビデンス—RECONFIRM study」、第51回日本リウマチ学会総会・学術集会、横浜、2007.4
5. Yamanaka Hisashi, Nishimoto Norihiro, Inoue Eisuke, Hara Masako, Tomatsu Taisuke, Kamatani Naoyuki.「Incidence of malignancies in Japanese rheumatoid arthritis patients treated with tocilizumab in comparison to those in an observational cohort of Japanese population database」、Annual European Congress of Rheumatology, Spain, 2007.6
6. 山中 寿.「(生物学的製剤の問題点とその克服)生物学的製剤導入:使うまでの問題。DMARDs、MTX の使い方を見直す」、第22回日本臨床リウマチ学会、鹿児島、2007.11
7. 山中 寿、竹内 勤、田中良哉.「本音で語るインフリキシマブの Best Use ～国内エビデンス<RECONFIRM study 他、最新データ>の徹底検証～」、第52回日本リウマチ学会総会・学術集会、札幌、2008.4
8. 山中 寿、中島亜矢子、原まさ子、戸松泰介、鎌谷直之.「生物学的製剤はRA患者の生命予後を変えるか?(抗TNF療法の展望)」、第52回日本リウマチ学会総会・学術集会、札幌、2008.4
9. 山中 寿、谷口敦夫、鎌谷直之.「オーダーメイド医療の実際:関節リウマチの場合」、第15回日本遺伝子診療学会大会、仙台、2008.7
10. Yamanaka Hisashi.「Real-life data in Japanese patients:IORRA」、APLAR、横浜、2008.9
11. Yamanaka Hisashi.「Learnings from the Japanese IORRA database」、APLAR、横浜、2008.9
12. 山中 寿.「Cureをめざした生物学的製剤の使い方～最新の国内エビデンスを参考にし～(効果最大化を目指した生物学的製剤治療—いつ始めるのか、drug free は可能か—)」、第23回日本臨床リウマチ学会、横浜、2008.11
13. 山中 寿.「関節リウマチ治療の進歩:生物学的製剤4剤体制を迎えて」、第23回日本臨床リウマチ学会、横浜、2008.11
14. 山中 寿.「インフリキシマブに関する最新の話」、第36回日本関節病学会、神戸、2008.11

15. Yamanaka Hisashi.「Infections and tuberculosis with TNF antagonism」、Korea Rheumatism Association Symposium, Korea、2008.11
16. 山中 寿.「Infliximab/RECONFIRM Study (TNF 阻害療法最新エビデンス)」、第 53 回日本リウマチ学会総会・学術集会、東京、2009.4
17. 山中 寿.「RA の標準治療 Nonbiologic DMARDs」、第 53 回日本リウマチ学会総会・学術集会、東京、2009.4
18. 山中 寿.「RA 患者に対する MTX の使い方」、第 53 回日本リウマチ学会総会・学術集会、東京、2009.4
19. 山中 寿.「関節リウマチの薬物療法2ー生物学的製剤ー」、第 53 回日本リウマチ学会総会・学術集会、東京、2009.4
20. 山中 寿.「関節リウマチ治療の進歩」、第 109 回日本内科学会講演会、東京、2009.4
21. 山中 寿.「関節リウマチ治療におけるメトトレキサートの安全な使用法」、第82回日本整形外科学会学術総会、福岡、2009.5
22. Yamanaka Hisashi.「日本のリウマチ治療の実態とアウトカムの変遷[IORRA]」、The 4th Asian Congress on Autoimmunity、シンガポール、2009.9
23. Yamanaka Hisashi.「Observational Cohort study for RA patients in JAPAN.(IORRA)」、First International Symposium of Clinical Research Center for Rheumatoid Arthritis(CRCRA)、韓国、2009.9
24. 山中 寿.「患者の視点から真の治療を考えるーHAQを意識した治療戦略ー」、第 24 回日本臨床リウマチ学会、盛岡、2009.11
25. 山中 寿.「RA 患者の疼痛ーPain VAS から見えるものー」、第37回日本関節病学会、横浜、2009.11
26. 山中 寿.「抗 IL-6 受容体抗体は抗 TNF 療法を超えられるか?」、第 137 回日本医学会シンポジウム、東京、2009.12
27. 山中 寿.「低分子抗リウマチ薬の現状と新薬開発(抗リウマチ薬の現状と問題点)」、第 30 回日本臨床薬理学会、横浜、2009.12
28. 山中 寿.「ガイドライン改訂にあたって」、第 43 回日本痛風・核酸代謝学会総会、大阪、2010.2
29. 山中寿.「関節リウマチにおける生物学的製剤の使い方:インフリキシマブ」、第 54 回日本リウマチ学会総会・学術集会、神戸、2010.4

F.知的財産権の取得状況

(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

関節リウマチのオーダーメイド医療に関する研究

研究分担者 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
研究協力者 市川 奈緒美 東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センター 准講師

研究要旨

代表的な抗リウマチ薬である methotrexate(MTX)と sulfasalazine についてオーダーメイド医療の有用性の検討と薬理遺伝学的検討を行った。

Methotrexate の副作用や投与量と関連する遺伝子として、従来から報告している methylenetetrahydrofolate reductase(MTHFR)遺伝子以外に thymidylate synthase、SLC19A1、5-aminoimidazole-4-carboxamide ribonucleotide transformylase、serine hydroxymethyltransferase、5-aminoimidazole-4-carboxamide ribonucleotide transformylase の各遺伝子の多型が抽出された。しかし、これらと MTHFR 遺伝子多型の組み合わせは MTHFR 遺伝子単独でもリスクを上回るものではなかった。今回新たに検討した遺伝子多型は、MTX の副作用・増量には関連する可能性があるものの、オーダーメイド医療という観点からの価値は小さいと考えられた。MTX について、MTHFR 遺伝子の多型を組み込んだ治療アルゴリズムを作成し、遺伝学的検査の実施をランダムに行う方法で解析を試みたが、実施が困難であった。遺伝学的検査に基づくオーダーメイド医療の有用性の検討に際しては、遺伝学的検査をランダム化して実施する際に患者の納得が得られやすいようにプロトコルを検討する必要があることが明らかになった。

Sulfasalazine については N-acetyltransferase 2 遺伝子のディプロタイプ形に基づく治療アルゴリズムを作成し、その有用性を検討した。現在までのところ、この治療アルゴリズムに沿って治療を行った場合の重症副作用の発現頻度については、これまでの成績と矛盾しない結果が得られている。

Sulfasalazine については N-acetyltransferase 2 遺伝子のディプロタイプ形に基づく治療アルゴリズムを作成し、その有用性を検討した。これまでの我々の成績と比較したところ、重症副作用が減少する可能性が示唆された。

A. 研究目的

関節リウマチ(Rheumatoid arthritis, RA)の治療の中心は薬物治療である。薬物治療に用いられる抗リウマチ薬は従来型抗リウマチ薬と生物学的製剤に分けられる。生物学的製剤は高い有効性を発揮するが、感染症を中心とした副作用が生じうる。また、高価なこともあり、現在のところその使用は限定的である。一方、従来型抗リウマチ薬は

RA 治療の基本であり、生物学的製剤とも併用が可能である。特に、methotrexate (MTX) や sulfasalazine(SSZ)は多くの症例に用いられており、生物学的製剤が導入された現在においても重要な抗リウマチ薬である。しかし、その有効性や副作用発現には個体差が大きい。一般にこのような薬物に対する反応性の個体差には個人の遺伝子の違いが関与していると考えられている。この

ような観点から、我々は MTX や SSZ について薬理遺伝学的検討を行ってきた。MTX については、葉酸代謝経路の主要な酵素である

methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) に着目した。この遺伝子にはアミノ酸置換を伴う一塩基置換 (single nucleotide polymorphisms, SNPs) である C677T、A1298C 多型があり、C677T 多型が MTX の副作用発現に、A1298C 多型が効果発現に関連することを見出した (Urano W, et al: Pharmacogenetics 2002;12:183)。さらにこれらの関連性を別の異なる症例群においても確認した (Taniguchi A, et al: Pharmacogenet Genomics 2007;17:383)。

一方、SSZ についてはその代謝酵素である N acetyltransferase 2 (NAT2) の遺伝子多型に着目した。NAT2 遺伝子には数カ所の多型がありその組み合わせから構成されるディプロタイプ形と酵素活性がほぼ関連するとされる。すなわち、野生型ハプロタイプ (W) と何らかの変異をもつ M 型ハプロタイプの組み合わせで W をひとつ持てば酵素活性が高く (rapid acetylator)、M/M では酵素活性が低い (slow acetylator)。われわれはこれまでの検討で M/M 型が重症副作用と関連することを見だし、その再現性も確認した (Tanaka E, et al: J Rheumatol 2002;29:2492, Taniguchi A, et al: Pharmacogenet Genomics 2007;17:383)。以上の結果より、これらのゲノム情報は臨床的に有用であろうと考えられる。しかし、その有用性は前向き検討において確認される必要がある。また、他の遺伝子多型の関与についても検討する必要がある。そこで、今回の研究において、以下の3点について検討した。

MTX の効果、副作用に対する MTHFR 遺伝子以外の遺伝子多型の関与について検討する。

MTHFR 遺伝子多型に基づく MTX による治療について前向きに検討し、遺伝学的検査の有用性を解析する。

NAT2 遺伝子多型に基づく SSZ による治療について前向きに検討し、遺伝学的検査の有用性を解析する。

B. 研究方法

1. MTX の効果、副作用に対する MTHFR 遺伝子以外の遺伝子多型の関与の検討

MTX の影響する代謝経路の酵素遺伝子やトランスporter 遺伝子など 13 遺伝子 (*DHFR*, *TYMS*, *SHMT1*, *FTD*, *PGT*, *ATIC*, *MTR*, *MTRR*, *MTHFD1*, *GGH*, *FPGS*, *GCPII*, *SLC19A1*) の関与を MTHFR 遺伝子も加えて検討した。今回の研究では各々の遺伝子で機能に与える影響が示されている non-synonymous SNPs を中心に多型を選択した。このような SNPs がない場合には、疾患との関連が報告されている SNPs、遺伝子機能や疾患との関連は報告されていないがアミノ酸置換を伴う SNPs を選択した。さらに、これらがない場合には intronic SNPs を選択した。対象としたのは上記 13 遺伝子に THFR 遺伝子を加えた 14 遺伝子 27 多型である。MTX の副作用との関連においては MTX 投与総量 300mg までに生じた副作用の頻度を各遺伝子型別に検討した。投与量については MTX 6mg/週以下で開始し、投与開始 1 年後の増量の有無を各遺伝子型別に検討した。

2. MTHFR 遺伝子多型に基づく MTX による治療

東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センターに通院中の RA 患者で、MTX 使用経験がなく他の抗リウマチ薬の効果が不十分であり、疾患活動性を有する症例を対象とした。研究に同意した患者はランダムにルーチンケア群と治療介入群 (遺伝子型に基づく治療アルゴリズムに沿って治療を行う治療群) に分けられ、後者において治療開始前に患者に MTHFR 遺伝子 C677T, A1298C についての遺伝子型タイピングを行うこととした。ルーチンケア群では通常の MTX による治療を行うこととした。治療介入群では遺伝子型によって MTX による肝機能異常等の副作用防止のための葉酸製剤の投与の有無、あるいは MTX 開始量を設定した治療アルゴリズムに沿って治療を行うこととした。研究のアウトカムは両群における MTX 治療の有効性や副作用頻度の違いとした。また、安全性の確保のために除外基準や中止基準を設定した。

3. NAT2 遺伝子多型に基づく SSZ による治療
治療アルゴリズムを M/M 型には SSZ を投与しない、とした。投与開始前に NAT2 遺伝子タイピングを行い、NAT2 遺伝子のディプロタイプ形にしたがって、SSZ 投与の有無を決定した。治療後の副作用を調査し、これまでに我々が報告した症例群 (Tanaka E, et al: J Rheumatol 2002;29:2492, Taniguchi A, et al: Pharmacogenet Genomics 2007;17:383) と副作用の頻度を比較した。

(倫理面への配慮)

本研究は東京女子医科大学の遺伝子解析研究に関する倫理審査委員会で承認された計画に基づいて行われた。

C. 研究結果

1. MTX の効果、副作用に対する MTHFR 遺伝子以外の遺伝子多型の関与の検討

MTX による肝機能障害について Reduced folate carrier (*SLC19A1*) の G80A 多型、Thymidylate synthase (*TYMS*) の複数の多型 (TSER*2/*3, IVS6-68C>T) が有意に関連した (各々 $P < 0.05$ Relative risk (RR)=1.8 95% Confidence interval (CI)=1.1-3.2, $p < 0.04$ RR=2.0 95% CI=1.1-5.0, $P < 0.04$ RR=2 95% CI=1.1-3.9)。各々について遺伝子型別に検討したが、gene-dose effect は認められなかった。*MTHFR* 677C/C、677C/T あるいは T/T を有する症例において、各々肝機能障害を合併した症例では、*SLC19A1* (80RFC)、*TYMS* (TSER*2/*3) のリスクアレルの保有割合が高かった。特に 677C/T・T/T 群では有意に高頻度であった ($p = 0.017$)。 *SLC19A1*、*TYMS*、*MTHFR* 677CT の遺伝子型の組み合わせと副作用の関連においては、*TYMS* IVS6-68TT と *MTHFR* 677CC の組み合わせがもっとも P 値が低かったが (0.01)、そのリスク比は、*MTHFR* 677 単独でのリスク比 (RR=2.26) とほぼ同等であった。

一方、MTX の投与量が増加した症例群では *TYMS* (1122A>G)、*ATIC*

(5-aminoimidazole-4-carboxamide ribonucleotide transformylase, 1053C>G)、*SHMT1* (serine hydroxymethyltransferase, 1420C>T) 遺伝子の多型との間に有意な関連が見られた (各々 $p = 0.021$ 、 $p = 0.009$ 、 $p = 0.027$)。 *MTHFR* 1298A/A、1298A/C あるいは C/C を有する症例において各々 MTX を増量された症例では、*TYMS*、*ATIC*、*SHMT1* のリスクアレルの保有割合が高かった。特に 1298A/A 群では有意に高頻度であった ($p < 0.001$)。 *TYMS*、*ATIC*、*SHMT1* と *MTHFR* 1298AC の遺伝子型の組み合わせと投与量の増量との関連においては、*SHMT1* 1042GG と *MTHFR* 1298AA との組み合わせがもっとも P 値が低く (0.002)、そのリスク比は 1.91 であった。しかし、*MTHFR* 1298 単独でのリスク比 (RR=1.84) と比較するとほぼ同等であった。

2. MTHFR 遺伝子多型に基づく MTX による治療

2009 年 5 月から研究を開始した。5 例の対象症例に同意取得のために説明を行ったが、いずれも試験参加への同意が得られなかった。このため、アルゴリズムの有効性の検討は行えなかった。

3. NAT2 遺伝子多型に基づく SSZ による治療

104 例の症例において SSZ 投与前に NAT2 遺伝子多型が調べられていた。NAT2 M/M 型には SSZ は投与されていなかった。104 例の中で全副作用は 11 例 (10.6%) に認められ、このうち 8 例 (7.7%) が軽症副作用であった。このうち 7 例は軽症副作用であったが SSZ の投与が中止されていた。重症副作用は 1 例 (1.0%) に認められた。本例では全身に皮疹が出現し、発熱と肝機能異常を伴っていたが、グルココルチコイドの投与で軽快した。

D. 考察

我々はこれまでに *MTHFR* 遺伝子 C677T 多型で T アレルを持つ症例に副作用 (特に肝機能異常) の発現が多いこと、1298AC 多型で AA 遺伝子型であると投与量が増量される割合が多いことを報告してきた。しかし、677CC でも副作用

が生じる症例があること、1298ACあるいはCCでも投与量が増量される症例があることより、MTHFR 遺伝子以外の他の遺伝子多型がMTXの効果・副作用に関与するのではないかと考えられた。今回の検討では、MTXの副作用には*SLC19A1*、*TYMS*が、投与量には*TYMS*、*ATIC*、*SHMT1*が関与することが示された。さらに*MTHFR* 677C/TあるいはT/Tで肝機能異常を呈する症例、1298A/AでMTXが増量された症例群では、各々のリスクアレルの保有数が有意に高かった。*SLC19A1*によってコードされるReduced folate carrierはMTXが細胞内に入るときに使われるトランスポーターである。また、serine hydroxymethyltransferase(*SHMT1*)はtetrahydrofolate(THF)と5,10-methyleneTHFの変換を、thymidylate synthaseは5,10-methyleneTHFからdeoxyTMPへの反応を触媒する酵素である。*TYMS*についてはMTXの有効性との関連を指摘する報告がある。また、*SLC19A1*と*SHMT1*については副作用との関連が報告されている。*SHMT1*と投与量(有効性)との関連が示されたのは初めてである。一方、*ATIC*遺伝子は欧米で有効性や赤血球中MTX濃度との関連が指摘されている。今回の検討でも有効性の指標と考えられる投与量との関連が示され、興味深い。

一方、これらのリスク遺伝子多型をMTHFR遺伝子多型と組み合わせるとリスクが増加するか否かを検討したところ、副作用、投与量ともにMTHFR遺伝子多型(副作用については677CT、投与量について1298AA)単独でのリスク比とほぼ同等であった。したがって今回新たに検討した遺伝子多型は、MTXの副作用・増量には関連する可能性があるものの、オーダーメイド医療という観点からの価値は小さいと考えられた。現在、多くの領域で薬理遺伝学的検討が行われており、その結果、ゲノム情報と薬効の関連性についての報告も多い。ゲノム情報と表現型の関連性を臨床応用するにあたっては、前向きな検討で遺伝学的検査の有用性を確認する必要がある。我々はゲノム情報と表現型の関連を臨床応用するために次の3段階が必要であること

を提唱している。

- 1)ゲノム情報と表現型の関連が適切な統計学的方法によって示される。
- 2)第1段階で得られた関連性が独立した症例群で再確認される。
- 3)ゲノム情報と表現型の関連に基づいて、ゲノム情報を治療に応用するアルゴリズムが構成でき、医療介入の結果が患者に有利であると予測される。

すなわち、ゲノム情報と表現型の関連性について前向き検討で証明すべきはその関連性に基づいて構築された治療アルゴリズムである。一方、投与計画に影響する関連性をもつ遺伝子多型において、遺伝学的検査の有用性を前向きに検討する場合は課題も残されていると考えられる。

今回の研究では、MTHFR遺伝子のC677T、A1298C多型とMTXの効果・副作用との関連を前向きに検証することを試みた。我々のこれまでの検討によりこれらの関連性は上述の3段階を満たしている。したがって、この関連性に基づいて治療アルゴリズムを構築し、治療アルゴリズムにしたがった治療とルーチンの治療を比較することで治療アルゴリズムの有用性の評価が可能であると考えられる。しかし、今回は患者の同意が得られずに症例を組み入れることができなかった。今回予定した検討では、まず同意説明の段階で、これまでMTHFR遺伝子C677T多型のTアレルが副作用と関連していること、A1298C多型のAA遺伝子型が投与量の増加と関連していることを説明し、そのうえで、C677T多型のTアレルを持つ場合には副作用予防のために葉酸を投与する方法があること、A1298C多型のAA遺伝子型では開始時の投与量を多く設定する方法があること、ついで研究に同意が得られれば、MTHFR遺伝子タイピングを行う群と行わない群にランダムに分けられることを説明した。今回の計画では遺伝学的検査が有用である可能性を説明する一方で、MTHFR遺伝子タイピングは全例に行われるわけではないことから、患者の同意が得られにくかったと考えられる。今回同意説明を行った患者は5例であるが、いずれも

同じ理由であった。このような治療アルゴリズムの検討を行う場合は、遺伝学的検査の有用性を示す一方で、遺伝学的検査の実施はランダム化せざるをえず、遺伝学的検査の有用性を検証する試験の困難さが示された。しかし、患者は遺伝学的検査そのものの実施には前向きであった。したがって、今後遺伝学的検査を患者の納得を得やすい形で研究の中に組み込む方法を探る必要があると考えられた。

MTX での遺伝学的検査実施のランダム化における症例組み入れが困難であったため、SSZ については全例に NAT2 遺伝子タイピングを行い、その結果を今までの検討と比較する方法を採用した。すなわち、SSZ 投与前にあらかじめ NAT2 ディプロタイプ形を調べ、M/M 型には SSZ を投与しない、というアルゴリズムを設定し、その有用性を検証した。この検討には 104 例が組み入れられた。104 例はいずれも W/W あるいは W/M 型であり、M/M 型には投与されていなかった。したがって、治療アルゴリズムにそって投与が行われていたと考えられる。重症副作用は 1.0% に認められた。我々のこれまでの retrospective な検討では、Tanaka ら (Tanaka E, et al: J Rheumatol 2002;29:2492) は NAT2 W/W あるいは W/M 型 136 例において重症副作用を 2 例 (1.5%) に、Taniguchi ら (Taniguchi A, et al: Pharmacogenet Genomics 2007;17:383) は NAT2 W/W あるいは W/M 型 172 例において 1 例 (0.6%) に重症副作用を認めている。これらの結果をまとめると、SSZ の投与歴のある 330 例では、W/W あるいは W/M 型は 308 例、M/M 型は 22 例であり、この 330 例では全副作用は 48 例 (14.5%)、重症副作用は 7 例 (2.12%) に出現していた。重症副作用 7 例のうち 4 例が M/M 型であり、M/M 型の 18.2% が重症副作用を生じていた。これに対し、W/W あるいは W/M 型では重症副作用は 0.97% であった。したがって、M/M 型に SSZ を投与しないとすると、重症副作用が 2.12% から 0.97% に減少すると予想される。

これまでの結果と今回の結果とを比較すると、現時点では全副作用、重症副作用の発現割合は、これまでの検討から予想される範囲内である

と考えられる。また、SSZ 投与前に NAT2 遺伝子のタイピングを行い、M/M 型に SSZ の投与を避けることによって重症副作用が 2.1% から 1.0% に減少する可能性が示されたと考えられる。以上の結果を持って、厚生労働省の先進医療に「NAT2 遺伝子診断に基づく関節リウマチに対するスルファサラジンの個別化投与」を申請中である。

E. 結論

代表的な抗リウマチ薬である MTX と SSZ について、薬理遺伝学的検討、およびオーダーメイド医療の有用性についての検討を行った。

MTX の副作用や投与量には MTHFR 遺伝子多型以外に TYMS、SLC19A1、SHMT、ATIC1 遺伝子の多型が関与する可能性が示唆された。MTX の副作用や増量について、これらの遺伝子多型と MTHFR 遺伝子型を組み合わせると、MTHFR 遺伝子多型単独での予測を十分に上回るものではなかった。したがって、今回新しく検討した遺伝子多型は、MTX の副作用・増量には関連する可能性があるものの、オーダーメイド医療という観点からの価値は小さいと考えられた。

MTX については MTHFR 遺伝子多型に基づく治療アルゴリズムの有用性を検証する検討に症例が組み入れられなかった。遺伝学的検査に基づくオーダーメイド医療の有用性の検討には、遺伝学的検査をランダム化して実施する際に、患者の納得が得られやすいようにプロトコルを検討する必要があることが判明した。一方、SSZ については症例数が不十分であるために統計学的に有意差は示されなかったが、NAT2 遺伝子のタイピングにより NAT2 遺伝子 M/M 型に SSZ の投与を避けることで重症副作用が減少する可能性が示された。

F. 研究発表

1) 論文発表

Taniguchi A, Urano W, Tanaka E, Furihata S, Kamitsuji S, Inoue E, Yamanaka M, Yamanaka H, Kamatani N: Validation of the

associations between single nucleotide polymorphisms or haplotypes and responses to disease-modifying antirheumatic drugs in patients with rheumatoid arthritis: a proposal for prospective pharmacogenomic study in clinical practice. *Pharmacogenet Genomics* 2007;17:383-390

Taniguchi A, Kamatani N: Pharmacogenomic approach to rheumatoid arthritis and individualized medicine. *Modern Rheumatol* 2007;17(suppl): S28

鎌谷直之、谷口敦夫: 関節リウマチのオーダーメイド医療 医学のあゆみ 2007;221:368-372

谷口敦夫、浦野和子: MTX のオーダーメイド医療 リウマチ科 2008;39:156-160

Taniguchi A, Urano W, Sekita C, Yamanaka H, Kamatani N: Pharmacogenetic analysis of the adverse events of methotrexate in patients with RA. *Mod Rheumatol* 2008;18(suppl):S69

谷口敦夫、浦野和子、田中栄一: メトトレキサートおよびスルファサラジンの薬理遺伝学 リウマチ科 2008;40:575-582

谷口敦夫: 抗リウマチ薬と核酸代謝-薬理遺伝学からのアプローチ 痛風と核酸代謝 2008;32:1113-1120

谷口敦夫: 関節リウマチにおけるオーダーメイド医療 感染・炎症・免疫 2009;39:71-73

Taniguchi A, Urano W, Sekita C, Kamatani N, Yamanaka H: Pharmacogenetic analysis of methotrexate dose in patients with RA. *Mod Rheumatol* 2009;19(suppl):S42

浦野和子、谷口敦夫: 遺伝子多型による MTX 必要量および副作用の予測 リウマチ科 2009;42:530-534

谷口敦夫: 関節リウマチのファーマコゲノミクス検査 *Vita* 2010;27:56-60

谷口敦夫: メトトレキサート 日本臨牀 2010;68:374-379

2. 学会発表

谷口敦夫、鎌谷直之: 抗リウマチ薬の薬理ゲノム学とオーダーメイド医療(シンポジウム 11

リウマチ性疾患の遺伝子解析と治療への応用), 第 51 回日本リウマチ学会, 横浜, 2007.4.26-28

Atsuo Taniguchi, Wako Urano, Mariko Yamanaka, Hisashi Yamanaka, Naoyuki Kamatani: Association of SNPs in SLC22A12 gene with the development of gout in Japanese. 12th International Symposium on Purine and Pyrimidine Metabolism in Man Chicago, Illinois, USA, June, 24-28, 2007

Atsuo Taniguchi, Mariko Yamanaka, Chihiro Terai, Hisashi Yamanaka, Naoyuki Kamatani: Genotype-phenotype correlation in Japanese patients with APRT deficiency. 12th International Symposium on Purine and Pyrimidine Metabolism in Man Chicago, Illinois, USA, June 24-28, 2007

谷口敦夫、山中寿、鎌谷直之: 関節リウマチに対するオーダーメイド医療の試み 第 14 回日本遺伝子診療学会大会, 松山, 2007.7.27-28

谷口敦夫、浦野和子、山中麻里子、山中寿、鎌谷直之: SLC22A12 遺伝子多型と痛風発症についての検討 第 14 回日本遺伝子診療学会大会, 松山, 2007.7.27-28

Atsuo Taniguchi, Naoyuki Kamatani: Use of SNP and haplotype data for individualized treatment of rheumatoid arthritis with antirheumatic drugs. (シンポジウム 7 薬理遺伝学), 日本人類遺伝学会第 52 回大会, 東京, 2007.9.12-15

Atsuo Taniguchi, Wako Urano, Chieko Sekita, Hisashi Yamanaka, Naoyuki Kamatani: Pharmacogenetic analysis of the adverse events of methotrexate in patients with RA. *Mod Rheumatol* 18(Suppl); S69, 2008

谷口敦夫、浦野和子、関田千恵子、川本学、山中寿、浦野真理、齋藤加代子、鎌谷直之: 関節リウマチに対するオーダーメイド医療の試み 第 15 回日本遺伝子診療学会大会プログラム・抄録集; p75, 2008

谷口敦夫、浦野和子、関田千恵子、山中寿、鎌谷直之: 関節リウマチにおける methotrexate の肝機能障害についての薬理遺