

200904004A

厚生労働科学研究費補助金
免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業

関節リウマチの早期診断による
発症及び重症化予防

平成21年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 江口 勝美

平成22(2010)年3月

— 目 次 —

I. 構成員名簿	1
II. 総括研究報告書	
関節リウマチの早期診断による発症及び重症化予防 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科展開医療科学講座 (第一内科) 江口勝美	3
III. 分担研究報告書	
i) 関節リウマチ患者性差の検討による重症化因子の解析 (3) —抗 CCP 抗体と妊娠・出産の影響— 自治医科大学附属さいたま医療センターアレルギー・リウマチ科 寺井千尋	43
ii) RA の重症化に関わる遺伝的要因の解析に関する研究 京都大学大学院医学研究科内科学講座臨床免疫学 三森経世	47
iii) 投与前血中 ADAMTS ファミリー分子発現による RA に対するアダリムマブ 有効性予測 東京歯科大学市川総合病院内科 津坂憲政	51
iv) 関節リウマチ発症、臨床経過および薬剤応答性に関連する遺伝子の探索 筑波大学大学院人間総合科学研究科生命システム医学専攻保健医学分野分子 遺伝子疫学 土屋尚之	55
v) 診断未確定関節炎における予後推測：手関節 MRI の骨髄浮腫の意義 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科放射線医学 上谷雅孝	61
vi) 関節リウマチの早期治療介入基準作成データベースに関する研究 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科公衆衛生学分野 青柳 潔	65
vii) 関節リウマチの早期診断、早期治療、病態解析に関する研究 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科展開医療科学講座 (第一内科) 江口勝美	71
viii) 制御性 T 細胞を用いた関節リウマチの治療・予防法に関する研究 京都大学再生医科学研究所免疫学 坂口志文	97
ix) 関節リウマチに関連する自己抗原に対する T 細胞免疫応答の解析に関する研究 東京大学医学部附属病院アレルギーリウマチ内科リウマチ学 藤尾圭志	101
x) コラーゲンタイプ II をターゲットとした関節リウマチの抗原特異的制御法の 確立に関する研究 筑波大学大学院人間総合科学研究科疾患制御医学専攻臨床免疫学 住田孝之	105
xi) 新規 FAE-M 細胞特異的マーカーGP2 に対するモノクローナル抗体の特異性解析 とその経口ワクチンへの応用 東京大学医科学研究所粘膜免疫学 清野 宏	111
IV. 研究成果の刊行に関する一覧表	115
V. 研究成果の刊行物・別冊 (主なもの)	163

I. 構成員名簿

平成 21 年度 免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業
 関節リウマチの早期診断による発症及び重症化予防

構成員名簿

	氏名	職名	所属	所属施設の所在地
代表	江口勝美	教授	長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 展開医療科学講座 (第一内科)	〒852-8501 長崎市坂本 1-7-1
分担	寺井千尋	教授	自治医科大学さいたま医療センター アレルギー・リウマチ科	〒330-8503 さいたま市大宮区天沼町 1-847
	三森経世	教授	京都大学大学院医学研究科 内科学講座 臨床免疫学	〒606-8507 京都市左京区聖護院川原町 54
	津坂憲政	准教授	東京歯科大学市川総合病院 内科	〒272-8513 千葉県市川市菅野 5-11-13
	土屋尚之	教授	筑波大学大学院人間総合科学研究科 生命システム医学専攻	〒305-8575 茨城県つくば市天王台 1-1-1
	上谷雅孝	教授	長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 放射線医学	〒852-8501 長崎市坂本 1-7-1
	青柳 潔	教授	長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 公衆衛生学分野	〒852-8523 長崎市坂本 1-12-4
	坂口志文	教授	京都大学再生医科学研究所 生体機能調節学分野	〒606-8507 京都市左京区聖護院川原町 53
	藤尾圭志	助教	東京大学医学部附属病院 アレルギーリウマチ内科	〒113-0033 東京都文京区本郷 7-3-1
	住田孝之	教授	筑波大学大学院人間総合科学研究科 疾患制御医学専攻 臨床免疫学	〒305-8575 茨城県つくば市天王台 1-1-1
	清野 宏	教授	東京大学医科学研究所 感染・免疫部門 炎症免疫学分野	〒108-8639 東京都港区白金台 4-6-1

II. 総括研究報告書

関節リウマチの早期診断による発症及び重症化予防

研究代表者：江口 勝美

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科展開医療科学講座（第一内科）

研究要旨

抗 CCP 抗体誘導において、男性では喫煙が正の、女性ではアルコールが負の相関がみられた。女性 RA 患者において、妊娠・出産歴は HAQ の悪化に関連した。

新規 RA 関連遺伝子を 18 番染色体に発見した。遺伝子産物に対する自己抗体が RA に特異的に認められ、抗 CCP 抗体陰性 RA 患者にも約半数に検出され、今後早期診断や重症化予測に有用と考えられた。FAM167A-BLK 領域多型と RA の疾患感受性との関連も見出された。TNF 阻害薬の効果の予測について検討した。アダリムマブ投与前 ADAMTS4 ならびに ADAMTS5 発現量はアダリムマブの有効性を予測する指標である。また、HLA-DRB1、STAT4、IRF5 多型がインフリキシマブ抵抗性と関連する可能性が示唆された。

診断未確定関節炎(UA)において、MRI 上の骨髄浮腫は X 線所見の進行予測因子であるだけでなく、治療方針決定や効果判定にも有用であることが示唆された。

この MRI 画像の有用性を取り入れ、早期診断予測基準(Nagasaki Score I)と早期治療介入基準(Nagasaki Score II)を作成した。これに基づいて、客観的な治療導入、治療強化、治療減弱、治療中止の基準を設けた早期関節炎治療介入研究(Nagasaki Early Arthritis Intervention Trial)を UMIN に登録し開始した。早期診断に関して 2007 年 Leiden Prediction Rule、2009 年 ACR/EULAR 新診断基準が提唱された。UA129 症例(Nagasaki Cohort)を用いて、これらの診断基準を検証した。早期診断予測基準(Nagasaki Score I)は ACR/EULAR 新診断基準 2009 年と比較して同等もしくはやや優れていた。問題点として両基準とも血清反応陰性 RA の診断が難しいこと、関節破壊の進行を予測できているのか、今後検証が必要であろう。

RA の動物モデル SKG マウスを用いて、自己免疫性関節炎の発症における Th17 細胞分化と環境因子とのかかわりを示した。感染などの環境刺激における補体の活性化が、C5a の産生を介して、Th17 細胞への分化、増殖を誘導し、自己免疫性関節炎を発症させると考えられた。C5a/C5aR を標的とした治療が RA の発症の抑制、重症化予防につながることを期待される。

RA の抗原特異的免疫制御療法の開発を行った。SE 陽性 RA 患者末梢血には BiP に特異的な CD4 陽性 T 細胞が存在した。BiP 特異的 T 細胞には制御性 T 細胞とエフェクター T 細胞のバランスの偏倚が抗 BiP 抗体産生、抗 CCP 抗体産生ひいては RA 発症に関与している可能性が考えられた。B22 と D21 の経口投与によるこのバランスの偏倚を制御することで、RA の抗原特異的制御療法の開発につながる。自己抗原(コラーゲンタイプ II)のアナログペプチド発現米を CIA マウスに投与することにより、関節炎を治療および予防することができることを明らかにした。将来的には RA 患者を対象とした臨床試験を進めていきたい。

経口ワクチンや経口免疫寛容誘導には経口抗原が効果的に抗原特異的免疫応答を粘膜系のみならず全身系に惹起させることができるかである。高い特異性と親和性を有する抗 FAE-M 細胞特異的抗体を作製した。この抗体は経口抗原の効果的送達能を有し、粘膜系のみならず全身系に抗原特異的免疫応答を誘導することができた。今後、本抗体を用いて、経口ワクチンや経口免疫寛容誘導に応用されることが期待される。

研究分担者

寺井千尋：自治医科大学附属さいたま医療センター
アレルギー・リウマチ科 教授
三森経世：京都大学大学院医学研究科内科学講座
臨床免疫学 教授
津坂憲政：東京歯科大学市川総合病院
内科 准教授
土屋尚之：筑波大学大学院人間総合科学研究科
生命システム医学専攻 教授
上谷雅孝：長崎大学大学院医歯薬学総合研究科
放射線医学 教授
青柳 潔：長崎大学大学院医歯薬学総合研究科
公衆衛生学分野 教授
坂口志文：京都大学再生医科学研究所
生体機能調節学分野 教授
藤尾圭志：東京大学医学部附属病院
アレルギーリウマチ内科 リウマチ学 助教
住田孝之：筑波大学大学院人間総合科学研究科
疾患制御医学専攻 臨床免疫学 教授
清野 宏：東京大学医科学研究所
感染・免疫部門 炎症免疫学分野 教授

1. 関節リウマチ患者性差の検討による重症化因子の解析—抗 CCP 抗体と妊娠・出産の影響—(寺井)
2. 関節リウマチの重症化に関わる遺伝的要因の解析に関する研究(三森)
3. 投与前血中 ADAMTS ファミリー分子発現による関節リウマチに対するアダリムマブ有効性の予測(津坂)
4. 関節リウマチ発症、臨床経過および薬剤応答性に関連する遺伝子の探索(土屋)
5. 診断未確定関節炎における予後推測：手関節 MRI の骨髄浮腫の意義(上谷)
6. 関節リウマチの早期治療介入基準作成データベースに関する研究(青柳)
7. 関節リウマチの早期診断、早期治療、病態解析に関する研究(江口)
8. 制御性 T 細胞を用いた関節リウマチの治療・予防法に関する研究(坂口)
9. 関節リウマチに関連する自己抗原に対する T 細胞免疫応答の解析に関する研究(藤尾)
10. コラーゲンタイプ II をターゲットとした関節リウマチの抗原特異的制御法の確立に関する研究(住田)
11. 新規 FAE-M 細胞特異的マーカーGP2 に対するモノクローナル抗体の特異性解析とその経口ワクチンへの応用(清野)

A. 研究目的

研究目的は、関節炎発症早期の診断未確定関節炎症例の中から、持続性かつ破壊性関節炎に移行する危険性が高い症例で、出来るだけ早く抗リウマチ薬を開始した方が良い症例を抽出することである。また、抽出した患者に自己抗原特異的免疫寛容誘導療法を施し、RA の発症及び重症化を阻止するもので、次世代の治療法の開発と言える。本研究は粘膜免疫を応用し、自己抗原ペプチドの同定およびアナログペプチドを用いたワクチン療法と自己抗原特異的 Th17 細胞や制御性 T 細胞を統禦する治療法の開発である。これらの治療法は従来の治療法と比較して、より生理的で安全かつ安価である。

以下に今回の代表及び分担研究者のテーマをそれぞれ記載した。

B. 研究方法

- I. 関節リウマチ患者性差の検討による重症化因子の解析—抗 CCP 抗体と妊娠・出産の影響—

東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センターで実施中の RA 患者前向きコホート IORRA データベースを用いて抗 CCP 抗体陽性および HAQ 変化に関連する因子の抽出を試みた。

II. 関節リウマチの重症化に関わる遺伝的要因の解析に関する研究

- 1) RA と健常人から構成するコホート 1 で全ゲノム関連解析を行い、候補遺伝子を絞った後コホート 2 を用いて検証した。それぞれのコホートで関連解析を行い、ともに $p < 0.01$ でかつメタ解析で $p < 0.0001$ となる SNP のうち既報の HLA と PADI4 を除いた 5 遺伝子領域 10 SNP を候補遺伝子とし、次の確認関連解析を行った。コホート 3 では Taq Man による allele discrimination 法で候補遺伝子領域の 5 tag-SNPs をタイプングしたところ $p < 0.05$ となる SNP は 18 番染色体の 1 SNP のみであった。コホート 4 でさらに検証した。
- 2) 新規関連遺伝子産物に対する自己抗体の測定は ELISA を用いた。

III. 投与前血中 ADAMTS ファミリー分子発現による関節リウマチに対するアダリムマブ有効性の予測

アダリムマブを投与された RA 患者 33 例を対象とした。投与前の末梢血を採取し、Total RNA を抽出し、Reverse transcriptase で cDNA に変換したものを template DNA として Taq Man® Gene Expression Assay を用いて ADAMTS4、ADAMTS5 mRNA をそれぞれ real-time PCR 法で測定した。

IV. 関節リウマチ発症、臨床経過および薬剤応答性に関連する遺伝子の探索

- 1) BLK 領域多型と RA 発症との関連。一次スクリーニングとして、

FAM167A-BLK 領域から、Hap Map phase II JPT データに基づき、 $r^2 \geq 0.8$ 、マイナーアレル頻度 ≥ 0.1 の基準で 17 個の tagSNP を選択し、Taq Man SNP genotyping assay により、遺伝子型を決定し、関連研究を行った。最も顕著な関連が見出された rs6984212、rs13277113 については、さらに検体数を増やし関連を検討した。

- 2) インフリキシマブ感受性関連遺伝子。インフリキシマブ治療を受けた RA 患者について、54 週における ACR 改善度および EULAR 改善度と、それぞれの候補遺伝子型との関連を検討した。

V. 診断未確定関節炎における予後推測：手関節 MRI の骨髄浮腫の意義

早期治療介入基準（自己抗体および MRI 上の骨変化陽性例）を満たす UA 症例 14 例を対象とした。DMARDs を導入し、血液データと DAS の推移を 3 ヶ月毎、両手の単純 X 線撮像および両手同時撮像の MRI を 6 ヶ月毎に評価した。X 線スコアは modified Sharp Genant score、MRI スコアは RAMRIS を採用し、いずれも両手のスコアを左右毎に算出した。

VI. 関節リウマチの早期治療介入基準作成データベースに関する研究

- 1) H20 年 12 月に Nagasaki Early Arthritis Intervention Trial (Nagasaki-Early Trial) として UMIN に登録した。
- 2) プレトライアルの 15 症例の経過を解析した。
- 3) プレトライアルの結果を最近の国際学会が提唱する診療ガイドラインを参考にし、Nagasaki-Early Trial を変更した。

VII. 関節リウマチの早期診断、早期治療、病態解析に関する研究

- 1) 長崎大学早期関節炎コホート (Nagasaki Cohort) に登録された UA129 症例を解析した。1 年間の経過観察で 75 症例は ACR1987 年改訂分類基準を満たす RA に、54 症例は非 RA と分類された症例群である。
- 2) これら 129 症例を用いて、①私たちが提唱する早期診断予測基準、②早期治療開始基準、③Leiden Prediction Rule (ライデン大学 Breedveld 教授らが提唱)、④ACR/EULAR 新診断基準 2009 年を検証した。

VIII. 制御性 T 細胞を用いた関節リウマチの治療・予防法に関する研究

RA のモデルマウス (SKG マウス) は、通常の飼育環境下で、T 細胞依存的な自己免疫関節炎を自然発症する。このマウスを用いて、環境因子 (β glucan や mannan) を注射して、関節炎を引き起こす病態を究明した。SKG マウスと同じく C5aR^{-/-}SKG マウスを用いて C5aR 依存性に Th17 細胞が分化誘導されるのか検討した。

IX. 関節リウマチに関連する自己抗原に対する T 細胞免疫応答の解析に関する研究

DBA1 マウスを II 型コラーゲンを免疫し、CIA を誘導した。予防実験では初回免疫前に B22 と D21 を経口投与した。治療実験では追加免疫後マウスの関節炎スコアが 2 点に達した時点より B22 と D21 を経口投与した。また、B22 の結合した HLA-DRB1 *0405 テトラマーを作製し SE 陽性 RA 患者末梢血の CD4 陽性 T 細胞の表現型を解析した。

X. コラーゲンタイプ II をターゲットとした関節リウマチの抗原特異的制御法の確立に関する研究

遺伝子工学的手法を用いて、CII および APL4 (AA262G→D)、APL6 (AA262G→A)、APL7 (AA264K→A) を産生する米を作製した。関節炎治療実験では CII および APL4、APL6、APL7 の発現米を DBA/1 マウスに CII 初回投与開始より 24 日～38 日の 2 週間にわたり連日経口投与した。予防実験では、CII 初回投与前 2 週間にわたり、CII、APL、APL6、APL7 の発現米を 200 μ g/日連日経口投与した。

XI. 新規 FAE-M 細胞特異的マーカー GP2 に対するモノクローナル抗体の特異性解析とその経口ワクチンへの応用

樹立した抗 GP2 抗体が実際に FAE-M 細胞を特異的に認識しているかどうかを免疫組織染色を用いて検討した。可溶性抗原である破傷風類毒素 (tetanus toxoid; TT) をアビジン-ビオチン法により 10F5-9-2 抗体および NKM16-2-4 抗体と結合させた経口ワクチンを作製した。これを週 1 回、計 3 回マウスに経口投与し、最後の投与から 1 週間後に血清と糞便を採取して、TT 特異的 IgG および IgA を ELISA 法にて定量した。

(倫理面への配慮)

全ての研究は、各施設の遺伝子倫理委員会への審査を受け、承認を受けた研究計画に則って実施された。検体は匿名化され、個人情報と切り離された形で研究された。実験動物使用にあたっては独立行政法人国立大学実験動物施設協議会指針に基づき、当該研究機関動物実験施設の管理化で実験を行った。

C. 研究結果

I. 関節リウマチ患者性差の検討による重症化因子の解析—抗 CCP 抗体と妊娠・出産の影響—

単変量解析では、男性患者では喫煙歴が抗 CCP 抗体と有意に関連したが、女性患者では喫煙歴との関連は見られなかった。RA 発症前の妊娠回数、発症後の出産回数は 5 年間の Δ HAQ 悪化に関連した。

多変量解析ではその後の 5 年間の Δ HAQ は、男性では腫脹関節数、女性では罹病期間が有意に関連し、妊娠・分娩歴が関連する傾向を示した。

II. 関節リウマチの重症化に関わる遺伝的要因の解析に関する研究

大規模全ゲノム関連解析と候補遺伝子解析を組み合わせ、新たな RA 関連遺伝子(X)を発見した。関連遺伝子産物に対する自己抗体(抗 X 抗体)を RA に比較的特異的に認めた。抗 X 抗体は抗 CCP 抗体陰性 RA、RF 陰性 RA においても約半数で陽性であり、早期 RA の診断に有用である可能性がある。

III. 投与前血中 ADAMTS ファミリー分子発現による関節リウマチに対するアダリムマブ有効性の予測

投与前血中 ADAMTS4 が高値症例の陽性予測値(PPV)は Good Responder(12 週目)85.7%、寛解(12 週目)57.1%であった。投与前血中 ADAMTS5 が高値症例の PPV は Good Responder100%、寛解 83.3%であった。一方、ADA 投与前の血中 ADAMTS4 ならびに ADAMTS5 発現量と DAS28(12 週目)は負の相関が認められた。

IV. 関節リウマチ発症、臨床経過および薬剤応答性に関連する遺伝子の探索

1) BLK 領域多型と RA 発症との関連。
FAM167A-BLK 領域の rs6984212 と rs13277113 の SNP において RA と有意な関連が認められた。両者には $r^2=0.17$ の連鎖不平衡が認められ、permutation test の結果、両者の構成するハプロタイプが最も有意性の高い関連を示した。GENEVAR データベースを用いた解析の結果、rs6984212、rs13277113 いずれにおいても、リスク遺伝子型は BLK の発現低下、FAM167A の発現上昇と関連することが明らかになった。

2) インフリキシマブ感受性関連遺伝子。
治療開始後 54 週時点での改善度と遺伝子型との関連は 49 症例で検討した。HLA-DRB1、STAT4、IRF5 多型とインフリキシマブ感受性との関連が示唆された。

V. 診断未確定関節炎における予後推測: 手関節 MRI の骨髄浮腫の意義

早期治療介入基準に合致した UA14 症例に対して DMARDs による早期治療を行い、6~12 ヶ月の経過観察を行った。8 例が RA (ACR1987 改訂分類基準に合致)へ進展した。RA 進展例と非進展例における初診時データに有意差はなかった。6 ヶ月後に 4 例が X 線スコアが進行、2 例は片手のみ進行した。X 線スコア進行例と非進行例との初診時のデータを比較した。症例毎には有意差なく、関節毎には RAMRIS の total score と骨髄浮腫スコアが進行例で有意に高かった ($p<0.01$)。その cut-off 値は RAMRIS の total score は 11 以上、骨髄浮腫スコアは 3 以上であった。初診時と 6 ヶ月後の RAMRIS を比較した。初診時骨髄浮腫スコアが低値でも、6 ヶ月後に上昇するものは X 線スコアが進行した。一方、非進行例は 6 ヶ月後に骨髄浮腫スコア

が低下した。

VI. 関節リウマチの早期治療介入基準作成データベースに関する研究

- 1) プレトリアル15症例の短期成績では12症例がMTXを、3症例がサラゾスルファピリジンが選択されていた。全般的には良好な治療反応性が得られたが、合成抗リウマチ薬6ヶ月継続で低疾患活動性が達成できていない3症例にはTNF阻害薬が併用され、良好な効果を認めた。
- 2) プロトコールの改訂し、UMINに登録した。大きな改訂点は①対象をUAと発症6ヶ月以内の早期RAに拡大した。②導入合成抗リウマチ薬はMTXに一本化した。③MTX継続3ヶ月でDAS28-ESRが中等度以上の活動性の場合にはインフリキシマブ併用とした。④インフリキシマブの減量および中止、MTX中止基準を規定した。

VII. 関節リウマチの早期診断、早期治療、病態解析に関する研究

私達の早期診断予測基準(Nagasaki Score I)は感度68%、特異度76%、陽性予測値80%、陰性予測値63%、診断確度71%であり、最も優れていた。早期治療介入基準(Nagasaki Score II)は感度32%、特異度100%、陽性予測値100%、陰性予測値51%、診断確度61%であり、非造影MRIを用いても造影MRIと診断能は同等であった。Leiden Prediction Ruleは陽性予測値95%、陰性予測値67%であり、感度は55%であった。ACR/EULAR新診断基準2009年では第一段階は腫脹関節の有無で、44症例は登録時、明らかな関節腫脹を認めず、非RAと分類された。しかしながら、これらの症例は圧痛関節や朝のこ

わばりなどを認め、14症例は1年の経過でRAに移行した。残りの85症例が第三段階に進み、感度67%、特異度54%、陽性予測値79%、陰性予測値40%、診断確度64%となった。早期診断予測基準(Nagasaki score I)を検証したら、ACR/EULAR新診断基準とほぼ同等の診断能であった。また、Sesonegative UAとSesopositive UAに分けて診断能を検討した。Sesonegative UAではこれらの診断基準では診断能が低かった。

VIII. 制御性T細胞を用いた関節リウマチの治療・予防法に関する研究

SKGマウスの関節炎を発症させるトリガーとなる物質を検索した結果、 β glucanやmannanなどの補体を活性化物質が、効率よく関節炎を惹起することを見出した。補体は、レクチン、古典的経路、代替経路の3つの経路を経て活性化されるが、その共通の活性化産物であるC5aがマクロファージに作用し、IL-6などの炎症性サイトカインを産生させる結果、SKGマウスの自己反応性T細胞をTh17細胞に分化させ、関節炎を惹起することを見出した。

IX. 関節リウマチに関連する自己抗原に対するT細胞免疫応答の解析に関する研究

- 1) B22とD21のCIA予防効果。
B22とD21を経口投与すると関節炎スコアが著明に制御され、抗II型コラーゲン抗体産生と抗CCP抗体産生も制御された。
- 2) B22とD21のCIA治療効果。
治療効果が確認された。所属リンパ節の制御性T細胞はB22とD21投与群で有意に増加していた。
SE陽性RA患者末梢血ではB22-DRB1*

0405 テトラマー陽性細胞が CD4 陽性細胞の 1%前後に認められた。このテトラマー陽性細胞は Foxp3 陽性細胞と Foxp3 陰性細胞の双方を含んでいた。

X. コラーゲンタイプ II をターゲットとした関節リウマチの抗原特異的制御法の確立に関する研究

- 1) C II (AA256-271)、APL4、APL6、APL7 をそれぞれ 3 連絡したペプチドを発現ベクターに組み込み、米に発現させた。
- 2) 治療実験では APL4 投与群において関節炎スコアと関節炎発症頻度に対する治療効果が認められた。
- 3) 予防実験については APL6 投与群において関節炎スコアの低下が認められた。

XI. 新規 FAE-M 細胞特異的マーカー GP2 に対するモノクローナル抗体の特異性解析とその経口ワクチンへの応用

先に樹立した NMK16-2-4 抗体は FAE-M 細胞のみならず絨毛 M 細胞や M-like 細胞を認識するのに対し、10F5-9-2 抗体は FAE-M 細胞に対してのみ高い特異性を示した。また、GP2 分子は細胞表面上にのみ発現していることが確認できた。

TT 結合 10F5-9-2 抗体の経口投与は、TT 結合 NKM16-2-4 抗体を用いた場合とほぼ同程度の TT 特異的糞便中 IgA および血清中 IgG 産生誘導効果が認められた。

D. 考 察

I. 関節リウマチ患者性差の検討による重症化因子の解析—抗 CCP 抗体と妊娠・出産の影響—

- 1) 抗 CCP 抗体誘導には HLA-DRB1*SE や喫煙だけではなく、多くの要因が関与す

ると考えられた。妊娠・出産歴はその疾患活動性には関連しなかったが、5 年間の Δ HAQ でみると単変量解析では有意に、多変量解析では関連する傾向があり、育児による関節への負荷の増加が推定される。

II. 関節リウマチの重症化に関わる遺伝的要因の解析に関する研究

RA 患者対健康人の大規模全ゲノム関連解析から候補遺伝子解析により、新規関連遺伝子 X を同定した。今後遺伝子 X および X の遺伝子多型がどのような病態と関連するのかは今後の課題である。抗 X 抗体が RA に比較的特異的に認められた。特に、抗 CCP 抗体陰性 RA でも約半数に本抗体が陽性となるため、今後 RA の早期診断にも有用である可能性がある。

III. 投与前血中 ADAMTS ファミリー分子発現による関節リウマチに対するアダリムマブ有効性の予測

アダリムマブ投与前のワンポイントにおける ADAMTS4 あるいは ADAMTS5 という単一遺伝子を用いた前向き試験によって、ADA 投与による寛解を含めた有効性が予測できる。

IV. 関節リウマチ発症、臨床経過および薬剤応答性に関連する遺伝子の探索

FAM167A-BLK 領域は、アジア、ヨーロッパ系集団いずれにおいても、自己免疫疾患 (RA、SLE、SSC) 共通の遺伝因子であると考えられる。インフリキシマブ感受性関連遺伝子については、いくつかの傾向が明らかになった。

V. 診断未確定関節炎における予後推測：手関節 MRI の骨髄浮腫の意義

UA における骨髄浮腫の程度は、X 線スコア進行の予測因子であることが確

認された。治療経過における骨髄浮腫の増加あるいは減少はX線スコアの進行と相関があり、治療効果判定あるいは治療ゴール設定に有用と考えられる。

VI. 関節リウマチの早期治療介入基準作成データベースに関する研究

- 1) Nagasaki-Early Trial のプロトコールを改訂し、UMINに登録した。今回は、MTXをone armとした治療介入プロトコールである。Nagasaki-Early Trialは高感度画像および自己抗体で規定される予後不良因子陽性の早期関節炎に対する積極的治療戦略の提唱となる。

VII. 関節リウマチの早期診断、早期治療、病態解析に関する研究

4つの診断基準を私たちのUA129症例を用いて検証した。2009年10月ACRで発表されたACR/EULAR新診断基準の問題点として以下の項目が挙げられた。①腫脹関節が明らかでない症例からも1年後にACR1987年改訂分類基準を満たすRA症例が存在する。②初診時にRA以外の他の疾患を除外できるのか。③seronegative RAの診断能が低い。これは私たちの早期診断予測基準、早期治療介入基準も同様である。④関節破壊の進行を予測できているのか。⑤真に早期治療介入基準と呼べるのか。などである。今後、MTX治療導入が必要な早期症例を抽出するのに最も適切な基準なのか、UA症例の前向き研究が必要であろう。

VIII. 制御性T細胞を用いた関節リウマチの治療・予防法に関する研究

Th17細胞がRAの病態形成に重要な役割を果たすことが指摘されてきた。し

かし、どのような環境因子が自己反応性T細胞をTh17細胞に分化させ、関節炎の発症に至るのかについては不明であった。動物モデルを用いた今回の実験結果は、補体の活性化、とりわけC5aの産生が、Th17細胞への分化に重要な役割を果たすことを示した。

IX. 関節リウマチに関連する自己抗原に対するT細胞免疫応答の解析に関する研究

SE陽性RA患者において、B22とD21を認識するCD4陽性T細胞は制御性T細胞とエフェクターT細胞の双方を含み、これらのバランスの偏倚がRA発症に関与している可能性が考えられた。マウスCIAにおいてB22とD21の経口投与は制御性T細胞を増加させ、関節炎の進行を制御した。これらのことから、B22とD21の経口投与などによりこのバランスの偏倚を制御することで、RAの抗原特異的免疫制御療法の開発につながる可能性があると考えられる。

X. コラーゲンタイプIIをターゲットとした関節リウマチの抗原特異的制御法の確立に関する研究

本研究では、CIIのアナログペプチド発現米をマウスに経口投与することにより、CIAを治療および予防することに成功した。自己免疫性関節炎の制御戦略として、自己抗原のアナログペプチドを用いた経口トレランス誘導療法が可能であることを示した。

XI. 新規FAE-M細胞特異的マーカーGP2に対するモノクローナル抗体の特異性解析とその経口ワクチンへの応用

GP2はFAE-M細胞の管腔側表面に発現しているため、当初の予想通りGP2は

抗原送達系における標的分子となり得、10F5-9-2 抗体がそのツールとして応用可能であることを示すことができた。今後は、この抗体が経口免疫寛容の誘導効果を有するかを検討する必要がある。

E. 結 論

- 抗 CCP 抗体誘導において、男性では喫煙が正の、女性ではアルコールが負の関与がみられた。女性 RA 患者における妊娠・出産歴は HAQ の悪化に関連する傾向を示した。
- 新規 RA 関連遺伝子を 18 番染色体に発見した。遺伝子産物に対する自己抗体が RA に比較的特異的に認められ、しかも抗 CCP 抗体陰性患者にも約 1/2 に検出されることから、早期診断への応用が期待される。
- アダリムマブ投与前に ADAMTS4 と ADAMTS5mRNA 発現量を測定することにより、投与後 12 週目の有効性を予測することができる。
- FAM167A-BLK 領域多型と RA の疾患感受性との関連が見出された。また、HLA-DRB1、STAT4、IRF5 多型がインフリキシマブ抵抗性と関連する可能性が示唆された。
- UA において、MRI 上の骨髄浮腫は X 線所見の進行予測因子であるだけでなく、治療方針決定や効果判定にも有用であることが示唆された。
- MRI 画像を含む客観的な治療導入、治療強化、治療減弱、治療中止の基準を設けた早期関節炎治療介入研究は Nagasaki Early Trial として UMIN に登録した。
- 私たちが提唱した早期診断予測基準 (Nagasaki Score I) は診断能において大

変優れていた。本基準は MRI 画像所見が診断項目にあるが、ACR/EULAR 新診断基準 2009 年は含まれない。今後、ACR/EULAR 新診断基準 2009 年が関節破壊進行を予測できているのか検証が必要である。

- 自己免疫性関節炎の発症における、Th17 細胞分化と環境因子とのかかわりを示した。感染などの環境刺激による補体の活性化が、C5a の産生を介して、Th17 細胞への分化、増殖を誘導し、自己免疫性関節炎を発症させると考えられた。C5a/C5aR を標的とした治療が RA の発症の抑制、重症化予防につながる可能性がある。
- SE 陽性 RA 患者の末梢血には BiP に特異的な CD4 陽性 T 細胞が存在した。BiP 特異的 T 細胞には制御性 T 細胞とエフェクター T 細胞のバランスの偏倚が抗 BiP 抗体産生、抗 CCP 抗体産生ひいては RA 発症に関与している可能性が考えられた。B22 と D21 の経口投与によるこのバランスの偏倚を制御することで、RA の抗原特異的免疫制御療法の開発につながる。
- 自己抗原(タイプ II コラーゲン)のアナログペプチド発現米を自己免疫性関節炎マウス(CIA)に投与することにより、関節炎を治療および予防することができることを明らかにした。今後、本研究成果の確認と関節炎制御の分子機構を明らかにして、アナログペプチド米による関節炎の抗原特異的治療・予防戦略を確立する。将来的には、RA 患者を対象とした臨床試験を進めて行く。
- 高い特異性と親和性を有する抗 FAE-M 細胞特異的抗体の作製に成功した。この抗体は経口抗原の効果的送達能を有し

ていることに加えて、NKM16-2-4 抗体と同程度の抗原特異的免疫応答を粘膜系のみならず、全身系に誘導できることから、経口ワクチンや経口免疫寛容誘導への応用が期待される。

F. 健康危機情報

特記すべきことなし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Nakamura H, Okada A, Kawakami A, Yamasaki S, Ida H, Masuda T, Fukuda T, Satoh K, Yoshimura T, Nakashima M, Hayashi T, Eguchi K. Rheumatoid vasculitis of crural muscles confirmed by muscle biopsy in the absence of inflammatory myopathy: histologic and MRI study. *Rheumatol Int*, 2009. Accept.
- 2) Kawashiri S, Kawakami A, Iwamoto N, Fujikawa K, Aramaki T, Tamai M, Arima K, Ichinose K, Kamachi M, Yamasaki S, Nakamura H, Origuchi T, Ida H, Eguchi K. Switching to the anti-interleukin-6 receptor antibody tocilizumab in rheumatoid arthritis patients refractory to antitumor necrosis factor biologics. *Mod Rheumatol*, 2009. Accept.
- 3) Aramaki T, Kawakami A, Iwamoto N, Fujikawa K, Kawashiri S, Tamai M, Arima K, Kamachi M, Yamasaki S, Nakamura H, Nakashima M, Mizokami A, Furuyama M, Matsuoka N, Ueki Y, Ida H, Origuchi T, Aoyagi K, Eguchi K. Prediction of DAS28-CRP remission in patients with rheumatoid arthritis treated with tacrolimus at 6 months by baseline variables. *Mod Rheumatol*, 2009. Accept.
- 4) Ida H, Aramaki T, Nakamura H, Fujikawa K, Arima K, Tamai M, Kamachi M, Satoh K, Origuchi T, Kawakami A, Furuichi I, Kawabe Y, Eguchi K. Different expression levels of TNF receptors on the rheumatoid synovial macrophages derived from surgery and a synovectomy as detected by a new flow cytometric analysis. *Cytotechnology*, 2009. Accept.
- 5) Tamai M, Kawakami A, Uetani M, Takao S, Arima K, Iwamoto N, Fujikawa K, Aramaki T, Kawashiri S, Ichinose K, Kamachi M, Nakamura H, Origuchi T, Aoyagi K, Eguchi K. A prediction rule for disease outcome in patients with undifferentiated arthritis using MRI of wrists and finger joints and serologic autoantibodies. *Arthritis Rheum* 61 (6): 772-778, 2009.
- 6) Tateishi Y, Iguchi Y, Kimura K, Kobayashi K, Shibasaki K, Eguchi K. Right-to-left shunts may be not uncommon cause of TIA in Japan. *J Neurol Sci* 277 (1-2): 13-16, 2009.
- 7) Iwamoto N, Kawakami A, Tamai M, Fujikawa K, Arima K, Aramaki T, Kawashiri S, Ichinose K, Kamachi M, Nakamura H, Origuchi T, Ida H, Eguchi K. Determination of the subset of Sjögren's syndrome with articular manifestations by anticyclic citrullinated peptide antibodies. *J Rheumatol* 36 (1): 113-115, 2009.
- 8) Miyaaki H, Zhou H, Ichikawa T, Nakao K, Shibata H, Takeshita S, Akiyama M, Ozawa E, Miura S, Eguchi K. Study of liver-targeted regulatory T cells in hepatitis B and C virus in chronically infected patients. *Liver Int* 29 (5): 702-707, 2009.
- 9) Kawasaki E, Awata T, Ikegami H, Kobayashi T, Maruyama T, Nakanishi K, Shimada A, Uga M, Kurihara S, Kawabata Y,

- Tanaka S, Kanazawa Y, Eguchi K. Genetic association between the IL2RA and mode of onset of type 1 diabetes in the Japanese population. *J Clin Endocrinol Metab* 94 (3): 947-952, 2009.
- 10) Iwamoto N, Kawakami A, Tamai M, Fujikawa K, Arima K, Aramaki T, Kawashiri S, Ichinose K, Kamachi M, Nakamura H, Origuchi T, Ida H, Eguchi K. Determination of the subset of Sjögren's syndrome with articular manifestations by anticyclic citrullinated peptide antibodies. *J Rheumatol* 36 (1): 113-115, 2009.
- 11) Fujikawa K, Kawakami A, Tamai M, Uetani M, Takao S, Arima K, Iwamoto N, Aramaki T, Kawashiri S, Ichinose K, Kamachi M, Nakamura H, Origuchi T, Ida H, Aoyagi K, Eguchi K. High serum cartilage oligomeric matrix protein determines the subset of patients with early-stage rheumatoid arthritis with high serum C-reactive protein, matrix metalloproteinase-3, and MRI-proven bone erosion. *J Rheumatol* 36 (6): 1126-1129, 2009
- 12) Iwamoto N, Kawakami A, Fujikawa K, Aramaki T, Kawashiri SY, Tamai M, Arima K, Ichinose K, Kamachi M, Yamasaki S, Nakamura H, Nakashima M, Mizokami A, Goto A, Fukuda T, Matsuoka N, Ueki Y, Tsukada T, Migita K, Shoumura F, Kawabe Y, Shibatomi K, Mine M, Ida H, Origuchi T, Aoyagi K, Eguchi K. Prediction of DAS28-ESR remission at 6 months by baseline variables in patients with rheumatoid arthritis treated with etanercept in Japanese population. *Mod Rheumatol* 19 (5): 488-492, 2009.
- 13) Kawashiri S, Kawakami A, Iwamoto N, Fujikawa K, Aramaki T, Tamai M, Arima K, Kamachi M, Yamasaki S, Nakamura H, Tsurumoto T, Kono M, Shindo H, Ida H, Origuchi T, Eguchi K. Proinflammatory cytokines synergistically enhance the production of chemokine ligand 20 (CCL20) from rheumatoid fibroblast-like synovial cells in vitro and serum CCL20 is reduced in vivo by biologic disease-modifying antirheumatic drugs. *J Rheumatol* 36 (11): 2397-2402, 2009.
- 14) Akiyama M, Miyaaki H, Miuma S, Shibata H, Fujimoto M, Takeshita S, Ozawa E, Ichikawa T, Nakao K, Eguchi K. Significance of trans-hepatic arterial chemotherapy for advanced hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus. ***Oncol Rep*** 20 (2): 353-357, 2008.
- 15) Goto T, Ishikawa H, Matsumoto K, Nishimura D, Kusaba M, Taura N, Shibata H, Miyaaki H, Ichikawa T, Hamasaki K, Nakao K, Maeshima Y, **Eguchi K**. Tum-1, a tumstatin fragment, gene delivery into hepatocellular carcinoma suppresses tumor growth through inhibiting angiogenesis. ***Int J Oncol*** 33 (1): 33-40, 2008.
- 16) Hirano K, Ichikawa T, Nakao K, Matsumoto A, Miyaaki H, Shibata H, Eguchi S, Takatsuki M, Ikeda M, Yamasaki H, Kato N, Kanematsu T, Ishii N, **Eguchi K**. Differential effects of calcineurin inhibitors, tacrolimus and cyclosporine A, on interferon-induced antiviral protein in human hepatocyte cells. ***Liver Transplant*** 14 (3): 292-298, 2008.
- 17) Kusumoto K, Yatsushashi H, Nakao R, Hamada R, Fukuda M, Tamada Y, Taura N, Komori A, Daikoku M, Hamasaki K, Nakao K, Ishibashi H, Miyakawa Y, **Eguchi K**. Detection of HBV core promoter and

- precure mutations helps distinguish flares of chronic hepatitis from acute hepatitis B. **J Gastroenterol Hepatol** 23 (5): 790-793, 2008.
- 18) Miyasaka N, **Eguchi K**, the CHANGE study investigators. Clinical investigation in highly disease-affected rheumatoid arthritis patients in Japan with adalimumab applying standard and general evaluation: the CHANGE study. **Mod Rheumatol** 18 (3): 252-262, 2008.
- 19) Yoshizaki A, Kawakami A, Aramaki T, Ida H, **Eguchi K**. Preferential recovery by an intensive initial therapy from hemophagocytic syndrome complicated with adult onset Still's disease presenting as agranulocytosis and hypercytokinemia. **Clin Exp Rheumatol** 26(2): 383, 2008.
- 20) Kasagi S, Kawano S, Nakazawa T, Sugino H, Koshihara M, Ichinose K, Ida H, **Eguchi K**, Kumagai S. A case of periodic-fever-syndrome-like disorder with lipodystrophy, myositis, and autoimmune abnormalities. **Mod Rheumatol** 18(2): 203-207, 2008.
- 21) Hida A, Akahoshi M, Takagi Y, Ashizawa K, Imaizumi M, Soda M, Maeda R, Nakashima E, Ida H, Kawakami A, Nakamura T, **Eguchi K**. Prevalence of Sjögren syndrome among Nagasaki atomic bomb survivors. **Ann Rheum Dis** 67(5): 689-695, 2008.
- 22) Fujikawa K, Kawakami A, **Eguchi K**. Recovery from multiple cranial nerve palsy of Wegener granuloma with infliximab. **J Rheumatol** 35(7): 1471, 2008.
- 23) Nakamura H, Takagi Y, Kawakami A, Ida H, Nakamura T, Nakamura T, **Eguchi K**. HTLV-I infection results in resistance toward salivary gland destruction of Sjögren's syndrome. **Clin Exp Rheumatol** 26(4): 653-655, 2008.
- 24) Nakamura H, Tateishi S, Kawakami A, Ida H, Fukuda T, Sasaki M, Koide Y, Ashizawa N, Seto S, Hayashi T, Sato S, **Eguchi K**. A case of mixed connective tissue disease complicated with hypertrophic obstructive cardiomyopathy. **Rheumatol Int** 28(12): 1273-1275, 2008.
- 25) Nakamura H, Kawakami A, Iwamoto N, Ida H, Koji T, **Eguchi K**. Rapid and significant induction of TRAIL-mediated type II cells in apoptosis of primary salivary epithelial cells in primary Sjögren's syndrome. **Apoptosis** 13(11): 1322-1330, 2008.
- 26) Nakamura H, Usa T, Motomura M, Ichikawa T, Nakao K, Kawasaki E, Tanaka M, Ishikawa K, **Eguchi K**. Prevalence of interrelated autoantibodies in thyroid disease and autoimmune disorders. **J Endocrinol Invest** 31 (10): 861-865, 2008.
- 27) Fukushima K, Abiru N, Nagayama Y, Kobayashi M, Satoh T, Nakahara M, Kawasaki E, Yamasaki H, Ueha S, Matsushima K, Liu E, **Eguchi K**. Combined insulin B:9-23 self-peptide and polyinosinic-polycytidylic acid accelerate insulinitis but inhibit development of diabetes by increasing the proportion of CD4⁺ Foxp3⁺ regulatory T cells in the islets in non-obese diabetic mice. **Biochem Biophys Res Commun** 367 (4): 719-724, 2008.
- 28) Kawasaki E, Kuriya G, Satoh T, Fujishima K, Moriuchi A, Fukushima K, Ozaki M, Abiru N, Yamasaki H, **Eguchi K**. Humoral immune response to islet autoantigens in Japanese patients with type 1 diabetes. **Ann N Y Acad Sci** 1150 :248-251, 2008.
- 29) Kawasaki E, Imagawa A, Makino H, Uga M,

- Abiru N, Hanafusa T, Uchigata Y, **Eguchi K**. Differences in the contribution of CTLA4 gene to susceptibility to fulminant and type 1A diabetes in Japanese patients. **Diabetes Care** 31(8): 1608-1610, 2008.
- 30) Kawasaki E, Uga M, Nakamura K, Kuriya G, Satoh T, Fujishima K, Ozaki M, Abiru N, Yamasaki H, Wenzlau JM, Davison HW, Hutton JC, **Eguchi K**. Association between anti-ZnT8 autoantibody specificities and SLC30A8 Arg325Trp variant in Japanese patients with type 1 diabetes. **Diabetologia** 51 (12): 2299-2302, 2008.
- 31) Imaizumi M, Ashizawa K, Neriishi K, Akahoshi M, Nakashima E, Usa T, Tominaga T, Hida A, Sera N, Soda M, Fujiwara S, Yamada M, Maeda R, Nagataki S, **Eguchi K**. Thyroid diseases in atomic bomb survivors exposed in utero. **J Clin Endocrinol Metab** 93(5): 1641-1648, 2008.
- 32) Fukushima N, Nakamura T, Nishiura Y, Ida H, Aramaki T, **Eguchi K**. HTLV-I production based on activation of integrin/ligand signaling in HTLV-I-infected T cell lines derived from HAM/TSP patients. **Intervirology** 51(2): 123-129, 2008.
- 33) Tateishi Y, Iguchi Y, Kimura K, Inoue T, Shibazaki K, **Eguchi K**. Contrast-enhanced transcranial color-coded duplex sonography criteria for basilar artery stenosis. **J Neuroimaging** 18(4): 407-410, 2008.
- 34) Miyaaki H, Ichikawa T, Nakao K, Yatsuhashi H, Furukawa R, Ohba K, Omagari K, Kusumoto Y, Yanagi K, Inoue O, Kinoshita N, Ishibashi H, Yano M, **Eguchi K**. Clinicopathological study of nonalcoholic fatty liver disease in Japan: the risk factors for fibrosis. **Liver Int** 28 (4): 519-524, 2008.
- 35) Shibata H, Ichikawa T, Nakao K, Miyaaki H, Takeshita S, Akiyama M, Fujimoto M, Miuma S, Kanda S, Yamasaki H, **Eguchi K**. A high glucose condition sensitizes human hepatocytes to hydrogen peroxide-induced cell death. **Mol Med Rep** 1: 379-385, 2008.
- 36) Migita K, Abiru S, Tanaka M, Ito M, Miyashita T, Maeda Y, Koga T, Nakamura M, Komori A, Yatsuhashi H, Ida H, **Eguchi K**, Hirayama K, Yasunami M, Ishibashi H. Acute hepatitis in a patient with familial Mediterranean fever. **Liver Int** 28 (1): 140-142, 2008.
- 37) Yamasaki S, Yagishita N, Sasaki T, Nakazawa M, Kato Y, Yamadera T, Bae E, Toriyama S, Ikeda R, Zhang L, Fujitani K, Yoo E, Tsuchimochi K, Ohta T, Araya N, Fujita H, Aratani S, **Eguchi K**, Komiya S, Maruyama I, Higashi N, Sato M, Senoo H, Ochi T, Yokoyama S, Amano T, Kim J, Gay S, Fukamizu A, Nishioka K, Tanaka K, Nakajima T. Cytoplasmic destruction of p53 by the endoplasmic reticulum-resident ubiquitin ligase 'Synoviolin'. **EMBO J** 26 (1): 113-122, 2007.
- 38) Tamai M, Kawakami A, Uetani M, Takao S, Tanaka F, Fujikawa K, Aramaki T, Nakamura H, Iwanaga N, Izumi Y, Arima K, Aratake K, Kamachi M, Huang M, Origuchi T, Ida H, Aoyagi K, **Eguchi K**. Bone edema determined by magnetic resonance imaging reflects severe disease status in patients with early-stage rheumatoid arthritis. **J Rheumatol** 34 (11): 2154-2157, 2007.
- 39) Fujikawa K, Aratake K, Kawakami A, Aramaki T, Iwanaga N, Izumi Y, Arima K, Kamachi M, Tamai M, Huang M, Nakamura H, Nishiura Y, Origuchi T, Ida H, **Eguchi K**. Successful treatment of refractory

- neuro-Behçet's disease with infliximab: A case report to show its efficacy by magnetic resonance imaging, transcranial magnetic stimulation and cytokine profile. **Ann Rheum Dis** 66 (1): 136-137, 2007.
- 40) Iwanaga N, Kamachi M, Fujikawa K, Aramaki T, Izumi Y, Arima K, Tamai M, Aratake K, Nakamura H, Origuchi T, Ida H, Kawakami A, Taguchi T, **Eguchi K**. Membranous glomerulonephritis and non-Hodgkin's lymphoma in a patient with primary Sjögren's syndrome. **Intern Med** 46 (4): 191-194, 2007.
- 41) Koga T, Miyashita T, Matsuoka Y, Hamawaki M, Hashizume K, Hashimoto W, Ito M, Osumi M, **Eguchi K**, Migita K. Acute dissecting thoracic aortic aneurysm in a patient with polymyalgia rheumatica. **Am J Med Sci** 334 (5): 386-388, 2007.
- 42) Huang M, Ida H, Arima K, Nakamura H, Aramaki T, Fujikawa K, Tamai M, Kamachi M, Kawakami A, Yamasaki H, Origuchi T, **Eguchi K**. La autoantigen translocates to cytoplasm after cleavage during granzyme B-mediated cytotoxicity. **Life Sci** 81 (19-20): 1461-1466, 2007.
- 43) Miyaaki H, Ichikawa T, Nakao K, Yatsushashi H, Furukawa R, Ohba K, Omagari K, Kusumoto Y, Yanagi K, Inoue O, Kinoshita N, Ishibashi H, Yano M, **Eguchi K**. Clinicopathological study of nonalcoholic fatty liver disease in Japan: the risk factors for fibrosis. **Liver Int**, Nov 1, 2007.
- 44) Ichinose K, Kawasaki E, **Eguchi K**. Recent advancement of understanding pathogenesis of type 1 diabetes and potential relevance to diabetic nephropathy. **Am J Nephrol** 27 (6): 554-564, 2007.
- 45) Kobayashi M, Abiru N, Arakawa T, Fukushima K, Zhou H, Kawasaki E, Yamasaki H, Liu E, Miao D, Wong FS, Eisenbarth GS, **Eguchi K**. Altered B:9-23 insulin, when administered intranasally with cholera toxin adjuvant, suppresses the expression of insulin autoantibodies and prevents diabetes. **J Immunol** 179 (4): 2082-2088, 2007.
- 46) Kawasaki E, Awata T, Ikegami H, Kobayashi T, Maruyama T, Nakanishi K, Shimada A, Uga M, Kurihara S, Kawabata Y, Tanaka S, Kanazawa Y, Lee I, **Eguchi K**. Japanese Study Group on Type 1 Diabetes Genetics. Systematic search for single nucleotide polymorphisms in a lymphoid tyrosine phosphatase gene (PTPN22): association between a promoter polymorphism and type 1 diabetes in Asian populations. **Am J Med Genet A** 143 (15): 1812-1813, 2007.
- 47) Nakamura H, Kawakami A, Ida H, Koji T, **Eguchi K**. EGF activates PI3K-Akt and NF-kappaB via distinct pathways in salivary epithelial cells in Sjögren's syndrome. **Rheumatol Int** 28 (2): 127-136, 2007.
- 48) Mizutori Y, Saitoh O, **Eguchi K**, Nagayama Y. Lack of effect of methimazole on dendritic cell (DC) function and DC-induced Graves' hyperthyroidism in mice. **Autoimmunity** 40 (5): 397-402, 2007.
- 49) Kusaba M, Nakao K, Goto T, Nishimura D, Kawashimo H, Shibata H, Motoyoshi Y, Taura N, Ichikawa T, Hamasaki K, **Eguchi K**. Abrogation of constitutive STAT3 activity sensitizes human hepatoma cells to TRAIL-mediated apoptosis. **J Hepatol** 47 (4): 546-555, 2007.
- 50) Migita K, Abiru S, Maeda Y, Nakamura M,

- Komori A, Ito M, Fujiwara S, Yano K, Yatsushashi H, **Eguchi K**, Ishibashi H. Elevated serum BAFF levels in patients with autoimmune hepatitis. **Hum Immunol** 68 (7): 586-591, 2007.
- 51) Kamachi M, Aramaki T, Tanimura S, Ichinose K, Fujikawa K, Iwamoto N, Yoshizaki A, Ida H, Kawakami A, Kohno M, **Eguchi K**. Activation of protein phosphatase causes alternative splicing of tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL): potential effect on immune surveillance. **Biochem Biophys Res Commun** 360 (1): 280-285, 2007.
- 52) Kawasaki E, **Eguchi K**. Current aspects on the clinical immunology and genetics of autoimmune diabetes in Japan. **Diabetes Res Clin Pract** 77 (Suppl 1): S104-109, 2007.
- 53) Kawakami A, Nakashima K, Tamai M, Nakamura H, Iwanaga N, Fujikawa K, Aramaki T, Arima K, Iwamoto N, Ichinose K, Kamachi M, Ida H, Origuchi T, **Eguchi K**. Toll-like receptor in salivary glands from patients with Sjögren's syndrome: functional analysis by human salivary gland cell line. **J Rheumatol** 34 (5): 1019-1026, 2007.
- 54) Moriuchi A, Yamasaki H, Shimamura M, Kita A, Kuwahara H, Fujishima K, Satoh T, Fukushima K, Fukushima T, Hayakawa T, Mizuguchi H, Nagayama Y, Abiru N, Kawasaki E, **Eguchi K**. Induction of human adiponectin gene transcription by telmisartan, angiotensin receptor blocker, independently on PPAR-gamma activation. **Biochem Biophys Res Commun** 356 (4): 1024-1030, 2007.
- 55) Migita K, Miyashita T, Maeda Y, Nakamura M, Yatsushashi H, Kimura H, Ishibashi H, **Eguchi K**. Toll-like receptor expression in lupus peripheral blood mononuclear cells. **J Rheumatol** 34 (3): 493-500, 2007.
- 56) Migita K, Maeda Y, Abiru S, Nakamura M, Komori A, Miyazoe S, Nakao K, Yatsushashi H, **Eguchi K**, Ishibashi H. Polymorphisms of interleukin-1beta in Japanese patients with hepatitis B virus infection. **J Hepatol** 46 (3): 381-386, 2007.
- 57) Soejima K, Nakamura H, Tamai M, Kawakami A, **Eguchi K**. Activation of MKK4 (SEK1), JNK, and c-Jun in labial salivary infiltrating T cells in patients with Sjögren's syndrome. **Rheumatol Int** 27 (4): 329-333, 2007.
- 58) Kawasaki S, Nakamura H, Honda E, Iwanaga N, Kawakami A, Ida H, Origuchi T, Honda S, Tsuchihashi Y, Yoshimine H, **Eguchi K**. Tacrolimus as a reinforcement therapy for a patient with MPO-ANCA-associated diffuse alveolar hemorrhage. **Clin Rheumatol** 26 (7): 1211-1214, 2007.
- 59) Tamai M, Kawakami A, Uetani M, Takao S, Tanaka F, Nakamura H, Iwanaga N, Izumi Y, Arima K, Aratake K, Kamachi M, Huang M, Origuchi T, Ida H, Aoyagi K, **Eguchi K**. The presence of anti-cyclic citrullinated peptide antibody is associated with magnetic resonance imaging detection of bone marrow oedema in early stage rheumatoid arthritis. **Ann Rheum Dis** 65 (1): 133-134, 2006.
- 60) Tamai M, Kawakami A, Uetani M, Takao S, Rashid H, Tanaka F, Fujikawa K, Aramaki T, Nakamura H, Iwanaga N, Izumi Y, Arima K, Aratake K, Kamachi M, Huang M, Origuchi