

- 性エリテマトーデス、および、関節リウマチにおけるインターロイキン-21 遺伝子多型の解析. 第 53 回日本リウマチ学会総会, 2009.4.23-26, 東京. (リウマチ学会 2009 プログラム抄録集 p333)
- 95) 土屋尚之. 膠原病の疾患関連遺伝子解析 (特別講演). 第 5 回生物学的製剤治療研究会, 2009.7.2, 横浜.
- 96) 伊東郁恵, 川口鎮司, 川崎 綾, 長谷川稔, 大橋 順, 川本 学, 藤本 学, 竹原和彦, 原まさ子, 佐藤伸一, 土屋尚之. *C8orf13-BLK* 領域遺伝子多型と全身性強皮症との関連. 第 54 回日本人類遺伝学会, 2009.9.26-26, 東京.
- 97) 氷上光輝, 川崎 綾, 伊東郁恵, 古賀農人, 伊藤 聡, 林 太智, 後藤 大輔, 松本 功, 堤 明人, 高崎芳成, 橋本博史, 有波忠雄, 住田孝之, 土屋尚之. *SPII* 遺伝子 3'非翻訳領域多型と全身性エリテマトーデスとの関連. 第 54 回日本人類遺伝学会, 2009.9.26-26, 東京.
- 98) Ito I, Kawaguchi Y, Kawasaki A, Hasegawa M, Ohashi J, Kawamoto M, Fujimoto M, Takehara K, Sato S, Hara M, **Tsuchiya N**. Association of *FAM167A (C8orf13) - BLK* region with systemic sclerosis. 2009 American College of Rheumatology Annual Scientific Meeting, 2009.10.16-21, Philadelphia.
- 99) Shen N, Fu Q, Deng Y, Zhao J, Qian XX, Tang YJ, Kaufman K, Chen JY, Kawasaki A, **Tsuchiya N**, Kawaguchi Y, Yang WL, Yu CY, Howe HS, Mok MY, Harley J, Guthridge J, Grossman JM, Cantor RM, Song YW, Bae SC, Chen SL, Hahn B, Lau YL, Tsao B. Gender Specific Association of X-linked *TLR7* with Male SLE. 2009 American College of Rheumatology Annual Scientific Meeting, 2009.10.16-21, Philadelphia.
- 100) Hikami K, Kawasaki A, Ito I, Koga M, Ito S, Hayashi T, Goto D, Matsumoto I, Tsutsumi A, Takasaki Y, Hashimoto H, Arinami T, Sumida T, **Tsuchiya N**. Association of *SPII* 3'-untranslated region polymorphism with systemic lupus erythematosus. The American Society of Human Genetics 59th Annual Meeting, 2009.10.20-24, Honolulu.
- 101) 土屋尚之. 日本人における全身性エリテマトーデス感受性遺伝子 (シンポジウム指定演者). 第 37 回日本臨床免疫学会, 2009.11.13-15, 東京.
- 102) 伊東郁恵, 川崎 綾, 大橋 順, 伊藤聡, 近藤裕也, 杉原誠人, 堀越正信, 林 太智, 後藤大輔, 松本 功, 堤明人, 川口鎮司, 川本 学, 長谷川稔, 竹原和彦, 松多邦雄, 原まさ子, 佐藤伸一, 住田孝之, 土屋尚之. 関節リウマチ、全身性強皮症と *FAM167A(C8orf13)-BLK* 領域遺伝子多型の関連. 第 37 回日本臨床免疫学会, 2009.11.13-15, 東京.
- 103) 古賀農人, 川崎 綾, 大橋 順, 伊東郁恵, 古谷 匠, 京極千恵子, 松下正毅, 岡 孝紀, 伊藤 聡, 林 太智, 後藤大輔, 松本 功, 高崎芳成, 橋本博史, 住田孝之, 土屋尚之. 5 個の疾患感受性遺伝子におけるリスクアレル数と全身性エリテマトーデス発症リスクの関連. 第 37 回日本臨床免疫学会, 2009.11.13-15, 東京.
- 104) 渡辺秀子, 林 太智, 川崎 綾, 伊東郁恵, 後藤大輔, 松本 功, 伊藤 聡, 土屋尚之, 住田孝之. 全身性エリテマ

- トーデスおよび関節リウマチにおけるインターロイキン-21 遺伝子多型の解析. 第 37 回日本臨床免疫学会, 2009.11.13-15, 東京.
- 105)南 礼子, 松本 功, 川崎 綾, 伊東郁恵, 田中陽子, 井上明日香, 山本佳代, 梅田直人, 林 太智, 後藤大輔, 伊藤 聡, 土屋尚之, 住田孝之. Six-transmembrane epithelial antigen of prostate 4 (STEAP4)遺伝子多型と関節リウマチの関連. 第 37 回日本臨床免疫学会, 2009.11.13-15, 東京.
- 106)Kawasaki A, Ito S, Hayashi T, Goto D, Matsumoto I, Takasaki Y, Hashimoto H, Sumida T, **Tsuchiya N**. Association of *TNFAIP3* polymorphism with susceptibility to systemic lupus erythematosus. 第39回日本免疫学会総会, 2009.12.2-4, 大阪.
- 107)Tsuzaka K, Itami Y, Kumazawa C, et al. ACR 72nd Annual Meeting, 2008.10, San Francisco, U.S.A.
- 108)Tsuzaka K, Itami Y, Kumazawa C, et al. Oklahoma City, U.S.A. October, 2008.
- 109)Tamai M, Kawakami A, **Uetani M**, et al. Early Therapeutic Intervention Toward Patients in Undifferentiated Arthritis with MEI-Proven Bone Changes and Autoantibodies by Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs (DMARDS): Nagasaki Early Arthritis Intervention Trial, EULAR 2009, 2009.6-10-13, Copenhagen, Denmark.
- 110)Tamai M, Kawakami A, **Uetani M**, et al. A Prediction Rule for Disease Outcome in Patients with Undifferentiated Arthritis Using MRI of Wrists and Finger Joints and Serologic Autoantibodies, EULAR 2009, 2009.6-10-13, Copenhagen, Denmark.
- 111)Tamai M, Kawakami A, **Uetani M**, et al. A Prediction Rule for Disease Outcome in Patients with Undifferentiated Arthritis by MRI of the Wrists and Finger Joints and Serologic Autoantibodies: Second Report Regarding to the Utility of Plain MRI. ACR/ARHP Annual Scientific Meeting, 2009.10.16-21, Philadelphia, USA.
- 112)上谷雅孝. 教育講演 関節リウマチのMRI. 日本医学放射線学会学術集会, 2009.
- 113)玉井慎美, 川上 純, 上上谷雅孝, 他. シンポジウム 画像診断 2 早期関節リウマチにおける非造影手関節 MRI の有用性の検討. 第 53 回日本リウマチ学会総会・学術集会, 2009.4.23-26, 東京.
- 114)玉井慎美, 川上 純, 上谷雅孝, 他. 診断未確定関節炎の評価. 第 53 回日本リウマチ学会総会・学術集会, 2009.4.23-26, 東京.
- 115)Tamai M, Kawakami A, Uetani M, Arima K, Fujikawa K, Iwamoto N, Kawashiri S, Kita J, Okada A, Koga T, Aramaki T, Kamachi M, Yamasaki S, Nakamura H, Ida H, Origuchi T, **Aoyagi K**, Eguchi K. A Prediction Rule for Disease Outcome in Patients with Undifferentiated Arthritis by MRI of the Wrists and Finger Joints and Serologic Autoantibodies: Second Report Regarding to the Utility of Plain MRI. ACR/ARHP Scientific Meeting, 2009.10.16-21, Philadelphia.
- 116)川上 純, 玉井慎美, 岩本直樹, 川尻真也, 藤川敬太, 荒牧俊幸, 一瀬邦弘, 有馬和彦, 蒲池 誠, 中村英樹, 井田

- 弘明, 折口智樹, 上谷雅孝, 青柳 潔, 江口勝美. 関節リウマチを早期に予測するには? 第 53 回 日本リウマチ学会総会・学術集会, 2009.4.23-26, 東京.
- 117) 川上 純, 玉井慎美, 岩本直樹, 川尻真也, 藤川敬太, 荒牧俊幸, 一瀬邦弘, 蒲池 誠, 中村英樹, 井田弘明, 折口智樹, 有馬和彦, 山崎聡士, 上谷雅孝, 青柳 潔, 江口勝美. MRI 骨変化と自己抗体が陽性の UA に対する DMARDs 治療の評価. 第 53 回 日本リウマチ学会総会・学術集会, 2009.4.23-26, 東京.
- 118) 玉井慎美, 川上 純, 上谷雅孝, 有馬和彦, 岩本直樹, 藤川敬太, 山崎聡士, 川尻真也, 荒牧俊幸, 一瀬邦弘, 蒲池 誠, 中村英樹, 井田弘明, 折口智樹, 青柳 潔, 江口勝美. 診断未確定関節炎(UA)における非造影手関節 MRI の有用性の検討. 第 53 回 日本リウマチ学会総会・学術集会, 2009.4.23-26, 東京.
- 119) 玉井慎美, 川上 純, 上谷雅孝, 有馬和彦, 岩本直樹, 藤川敬太, 川尻真也, 荒牧俊幸, 一瀬邦弘, 蒲池 誠, 山崎聡士, 中村英樹, 井田弘明, 折口智樹, 青柳 潔, 江口勝美. 診断未確定関節炎の評価. 第 53 回 日本リウマチ学会総会・学術集会, 2009.4.23-26, 東京.
- 120) 玉井慎美, 川上 純, 上谷雅孝, 岩本直樹, 藤川敬太, 有馬和彦, 高尾正一郎, 折口智樹, 青柳 潔, 江口勝美. Leiden score と Nagasaki score を用いた診断未確定関節炎の評価. 第 106 回 日本内科学会講演会, 2009.4.10-12, 東京.
- 121) 玉井慎美, 川上 純, 上谷雅孝, 有馬和彦, 喜多潤子, 岡田覚丈, 川尻真也, 古賀智裕, 岩本直樹, 山崎聡士, 中村英樹, 井田弘明, 折口智樹, 青柳 潔, 江口勝美. 早期関節リウマチにおける抗 CCP 抗体価と骨破壊予測. 第 24 回 日本臨床リウマチ学会, 2009.11.20-21, 岩手.
- 122) 橋本求. 補体による Th17 依存性自己免疫性関節炎の制御. 第 39 回日本免疫学会, 2009.12.2, 大阪.
- 123) 前田伸治. 正常 ZAP70 の発現量操作による自己免疫性関節炎の誘導. 第 39 回日本免疫学会, 2009.12.2, 大阪.
- 124) 秋月修治. TCR シグナル不全による制御性 T 細胞分化障害と自己免疫病の発症. 第 39 回日本免疫学会, 2009.12.2, 大阪.
- 125) 橋本求. SKG マウスの関節炎発症における Decti-1 依存的、非依存的経路の解析. 第 38 回日本免疫学会, 2008.12.1, 京都.
- 126) 前田伸治. TCR シグナル伝達の補正による SKG マウスの自己免疫性関節炎の発症抑制. 第 38 回日本免疫学会, 2008.12.1, 京都.
- 127) 野村尚史. TCR シグナル不全による制御性 T 細胞分化障害と自己免疫病の発症. 第 38 回日本免疫学会, 2008.12.1, 京都.
- 128) 庄田宏文, 藤尾圭志, 山本一彦. 関節リウマチ患者における抗酸菌 HSP70 への免疫応答. 第 53 回日本リウマチ学会総会, 2009.4.23-26, 東京.
- 129) 庄田宏文, 藤尾圭志, 沢田哲治, 山本一彦. 関節リウマチ患者における抗酸菌 HSP70 への免疫応答. 第 37 回日本臨床免疫学会総会, 2009.11.13-15, 東京.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

土屋尚之

- 出願番号：2008-074288
発明者：松下正毅, 土屋尚之,
住田孝之.
発明の名称：インフリキシマブの
有効性判定方法
出願人：国立大学法人筑波大学、
湧永製薬株式会社
出願日：2008. 3. 21.

津坂憲政

- 出願番号：2008-258235
発明の名称：関節リウマチに対す
る抗TNF α 抗体薬の
薬効予測方法及び
薬効予測措置
出願日：2008年10月3日

坂口志文

- 出願番号：12/339, 129
発明者：坂口志文.
発明の名称：4型葉酸受容体の発
現を指標とした制御
性T細胞の検出方法、
及び免疫賦活剤
出願人：国立大学法人 東京大学
出願日：2008. 12. 19.

藤尾圭志

- 出願番号：国際特許番号
PCT/JP2008/057460
発明者：藤尾圭志, 岡村僚久,
山本一彦.
発明の名称：新規T細胞
出願人：国立大学法人 東京大学
出願日：2008. 4. 10.
- 出願番号：(未定)
発明者：藤尾圭志, 庄田宏文,
山本一彦.
発明の名称：関節炎モデル治療
効果を持つ関節リ
ウマチ関連エピト
ープ
出願人：国立大学法人 東京大学
出願日：2009年出願予定

住田孝之

- 出願番号：2008-074288
発明者：松下正毅, 土屋尚之,
住田孝之.
発明の名称：インフリキシマブ
の有効性判定方法
出願人：国立大学法人筑波大学、
湧永製薬株式会社
出願日：2008. 3. 21.

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

Ⅲ. 分担研究報告書

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-

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総合医学 I 教授

研究要旨

抗 CCP 抗体出現に関連する要因と 5 年間の HAQ 増加に関連する要因につき東京女子医科大学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検討した。2001 年に抗 CCP 抗体、喫煙歴、妊娠出産歴が調査され 2006 年にも調査対象となった 781 例において、喫煙歴は男性 80%強、女性で約 20%にみられ、女性 RA の 80%に妊娠・出産歴があった。抗 CCP 抗体陽性率には男女差はなく、男性でのみ喫煙歴と正の相関、女性でアルコールと負の相関が示唆された。一方、妊娠・出産歴は抗 CCP 抗体とは関連を示さなかった。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 と関連する傾向があった。

A. 研究目的

RA 患者では女性の罹患率が男性より高く、疾患活動性がより高く、重症化しやすい。先の検討で RA における性差、妊娠・出産の影響につき検討し、疾患活動性は女性でより重症で疾患活動性の性差は 30 代、40 代で大きく、高齢者では差が縮まり、女性ホルモンとの関連が示唆されたが、妊娠・出産歴はその時点での疾患活動性に関与しなかった。昨年は抗 CCP 抗体、RF と喫煙、疾患活動性につき検討し、男性では喫煙と抗 CCP 抗体、RF にきわめて強い関連がみられたが、女性では喫煙と抗 CCP には関連はみられなかった。抗 CCP 抗体陽性例では疾患活動性が高く、5 年後の HAQ の低下も高度であった。本研究では女性で抗 CCP 抗体を誘導する因子を検討すること、さらに 5 年間の HAQ 低下に関与する因子を抽出することを目的とした。

B. 研究方法

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。抗 CCP 抗体に関しては、遺伝要因として RA 家族歴、環境要因として喫煙、飲酒、妊娠・出産歴、身長、体重、BMI など関節炎自体以外の因子につき、HAQ 変化についてはさらに Entry 時の関節炎関連因子も加えて影響を検討した。対象は 2001 年 10 月の第 3 回 IORAA 調査に参加し抗 CCP 抗体を測定した 1269 例のうち、5 年後の 2006 年 10 月実施の第 13 回 IORRA 調査にも参加していた 781 例 (男性 112 例、女性 669 例) である。HAQ の 5 年間の変動を Δ HAQ とした。抗 CCP 抗体は 4.5U/ml 未満が陰性で、測定上限が 100U/ml であった。そのため、抗 CCP 抗体の検討では上限 100 の実測値以外に、4.5U/ml 未満、4.5-13.5、13.5-100、100 以上の 4 群に分けて順序尺度としても解析を行った。解析は SAS の JMP を用いた。

(倫理面への配慮)

IORRA 調査においては参加者全員の

文書による informed consent を取得している。

C. 研究結果

2001年時の平均年齢は男性60.0才(発症50.9才、平均罹病期間9.1年)、女性56.6才(発症45.1才、平均罹病期間11.5年)。抗CCP抗体は男性91人(81.3%)、女性562人(84.0%)で陽性、喫煙歴有は男性94人(84.7%)、女性135人(21.1%)、飲酒は男性の55.5%、女性の18.8%にみられた。女性RAの525人(79.8%)が妊娠・出産歴を有した。

単変量解析では、男性患者では現在の喫煙、以前の喫煙とも抗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みられなかった。喫煙歴有りの患者を除外すると、女性での飲酒は抗CCP抗体と有意に負に相関した。女性全体を対象としても、喫煙歴無し女性のみを対象としても、妊娠・出産歴は抗CCP抗体とは関連しなかった。

先の検討で妊娠・出産歴はその時点での疾患活動性(DAS28)には関連しなかったが、RA発症前の妊娠回数は5年間のΔHAQ悪化に関連した。女性全体でも喫煙歴無し女性を対象としても、妊娠・出産歴の有無(総妊娠回数、総出産回数、RA発症前妊娠・出産歴有無、RA発症前妊娠回数、RA発症前出産回数、RA発症後妊娠回数、RA発症後出産回数)は抗CCP抗体とは関連しなかった。

多変量解析では、抗CCP抗体にもっとも関連を示したのは男性では罹病期間であり、喫煙の関与はそれに次ぐがともに有意ではなかった。女性患者では喫煙歴、妊娠・出産歴、発症年齢、罹病期間も含め抗CCP抗体と有意な関連を示す因子はなかった。

その後の5年間のΔHAQは、男性では腫脹関節数が関連、女性患者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。

D. 考察

喫煙による抗CCP抗体誘導はHLAに

shared epitope(SE)を有する患者に見られると報告される。しかし、SEの陽性率や女性RA患者の喫煙歴陽性率(21%)からは、80%を超える抗CCP抗体陽性率は説明できず、多くの要因が関与すると考えられる。アルコールは負の相関、コーヒーや経口避妊薬使用、分裂病の家族歴などが正に相関することが報告されている。本検討でも男性における喫煙、女性におけるアルコールの負の相関が示唆されたが、これは一部しか説明しない。歯周病とRAの関連が以前から報告され、歯周病菌にはPADIが発現していることから、抗CCP抗体誘導における歯周病の関連も注目をされており、今後検討が必要と考えられる。

一方、妊娠・出産歴は、抗CCP抗体とは関連を示さなかった。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ΔHAQ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。

E. 結論

RA患者での抗CCP抗体誘導において関連する要因は性差で大きく異なり、男性では喫煙が、女性ではアルコールの負の関与がみられたが、これらの要因の関与は全体としては大きいものではなかった。妊娠・出産は抗CCP抗体とは関連を示さなかった。

女性RA患者における妊娠・出産歴は疾患活動性には関連しないが、HAQの悪化には関連する傾向を示した。

F. 健康危機情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Moriguchi M, Kamiya Y, Sakurai T, Terai C. A brachial-ankle pulse wave velocity is affected by the level of serum amyloid A in patients with systemic lupus erythematosus.

Arthritis Rheum 58: 1584, 2009.

- 2) 和田英則, 寺迫桐子, 佐藤 謙, 佐藤美樹, 木村俊一, 仲宗根秀樹, 奥田慎也, 賀古真一, 山崎絵里, 大島久美, 樋口敬和, 西田淳二, 神谷百合香, 森口正人, 寺井千尋, 神田善伸. 治療抵抗性全身性エリテマトーデス (SLE) に対する自家末梢血幹細胞移植. **臨床血液** 50 (8): 674, 2009.

2. 学会発表

- 1) 寺井千尋, 森口正人, 桃原茂樹, 谷口敦夫, 原まさ子, 山中 寿. 喫煙が抗CCP抗体におよぼす影響の男女差. 第53回日本リウマチ学会総会・学術集会プログラム・抄録集, p 269, 2009
- 2) 森口正人, 神谷百合香, 寺井千尋. ANCA 関連血管炎分類のための新アルゴリズムの有用性-ACR 基準にて分類できなかった限局型 Wegener 肉芽腫が疑われた 6 名への適応. 第53回日本リウマチ学会総会・学術集会プログラム・抄録集, p 208, 2009.
- 3) 森口正人, 神谷百合香, 寺井千尋. 全身性エリテマトーデス患者における脈波を用いた動脈硬化の解析. 第53回日本リウマチ学会総会・学術集会プログラム・抄録集, p 226, 2009.
- 4) 神谷百合香, 森口正人, 寺井千尋. 画像にて診断し得た分類不能大動脈炎の7例. 第53回日本リウマチ学会総会・学術集会プログラム・抄録集, p 209, 2009.
- 5) 渡辺恭孝, 森口正人, 津田篤太郎, 神谷百合香, 寺井千尋. Hypomyopathic dermatomyositis 合併間質性肺炎の臨床的特徴-生存例2例と死亡例2例の検討. 第53回日本リウマチ学会総会・学術集

会プログラム・抄録集, p 378, 2009.

- 6) 小関由美, 森口正人, 寺井千尋, 北浜真理子, 桜井 正, 井上永介, 桃原茂樹, 谷口敦夫, 原まさ子, 山中 寿. eGFR による RA 患者の腎機能評価-IORRA コホートによる検討-. 第53回日本リウマチ学会総会・学術集会プログラム・抄録集, p 451, 2009.
- 7) 神谷百合香, 森口正人, 小田 彩, 桜井 正, 寺井千尋. 多発性筋炎に合併したインスリン受容体異常症 B 型の一例. 第20回日本リウマチ学会関東支部学術集会プログラム予稿集, p 13, 2008.
- 8) 小田 彩, 森口正人, 神谷百合香, 桜井 正, 寺井千尋. 関節リウマチに対するトシリズマブ投与中に化膿性椎間板炎を合併した一例. 第20回日本リウマチ学会関東支部学術集会プログラム予稿集, p 17, 2008.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

RAの重症化に関わる遺伝的要因の解析に関する研究

研究分担者：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

研究協力者：大村 浩一郎

京都大学大学院医学研究科内科学講座臨床免疫学 院内講師

研究要旨

RA患者 vs 健常人の大規模全ゲノム関連解析→候補遺伝子解析により新規感受性遺伝子を検索した。最終的に染色体 18 番に新規 RA 関連遺伝子を発見し ($p=2.9 \times 10^{-8}$, $OR=1.23$)、しかもその蛋白に対する自己抗体が RA に特異的に認められることを見出した。さらに注目すべきことに抗 CCP 抗体陰性 RA 患者にも約半数で抗体が陽性となることから、今後早期診断や重症化予測に有用である可能性がある。

A. 研究目的

関節リウマチ(RA)の重症化に関わる遺伝子多型を検索するため、全ゲノム SNP タイピング、関連解析により関節炎の重症化(関節破壊)に関係する遺伝子多型(SNP)を見つけ出すことを第1の目的とするが、RA患者と健常人ゲノムを比較することで新規RA関連遺伝子を検索することを第2の目的とする。最終的には将来のテーラーメイド医療、新規治療開発の基礎を作ることを目的とする。

B. 研究方法

計990例のRAと1241例の健常人による全ゲノム関連解析を行い、候補遺伝子を絞ったのち2138例のRAと1803例の健常人を用いた validation を行った。具体的にはコホート1(658 RA vs 934 ctr)、コホート2(332 RA vs 307 ctr)を277,420 SNPsによる全ゲノムにわたるタイピング(Illumina Human Hap300, Human CNV370-Duo, Human 610-Quad, Human Hap550)をおこない、それぞれのコホートで関連解析を行い、ともに $p < 0.01$ かつメタ解析で $p < 0.0001$ となる

SNPのうち既報のHLAとPADI4をのぞいた5遺伝子領域10SNP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(874 RA vs 855 ctr)ではTaqManによるallele discrimination法で候補遺伝子領域の5Tag-SNPsをタイピングしたところ $p < 0.05$ となるSNPは18番染色体の1SNPのみであった。コホート4(1264 RA vs 948 ctr)でさらに validation を行った。

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。遺伝子産物である commercial の native 蛋白(X)をELISA plateに固層化し、BSAでブロッキングしたのち血清(血漿)を加え、洗浄後ALP標識2次抗体を加え、NBTで発色させ plate reader にて吸光度を測定する。

統計学的検定に関して、関連解析はCochran-Armitage trend testおよびメタ解析をCochran-Mantel-Haenszel testにて行った。自己抗体価検定のためのWilcoxon rank-sum testおよび感度・特異度解析を行うためのReceiver operating characteristic (ROC) curve 解析はR-statistical systemを用いた。

(倫理面への配慮)

本研究は遺伝子情報を扱う臨床研究であることから「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」「臨床研究に関する倫理指針」およびヘルシンキ宣言(2004年改訂)を遵守する。本研究は京都大学医学部医の倫理委員会の承認を受けて進めており、各研究協力施設においても倫理委員会で協議、承認されている。

C. 研究結果

次に RA と健常人を比較する新規 RA 関連遺伝子検索では、研究方法に示したように全ゲノム関連解析と候補遺伝子解析を組み合わせた結果、最終的にこれまで報告のある HLA と PADI4 以外に、18 番染色体の新規遺伝子 (X) が感受性遺伝子として同定された ($p=2.9 \times 10^{-8}$ 、 $OR=1.23$)。

遺伝子 X と病態との関わりを検索するために、遺伝子発現産物 (X) に対する自己抗体 (抗 X 抗体) の有無を検索した。ELISA の測定系を作成し血中抗体価を RA と健常人で測定した結果、図 1 に示すごとく有意に RA 患者血中に抗 X 抗体が高かった ($p=4.6 \times 10^{-47}$)。Cut-off 値を変化させたときの感度と特異度を求め Receiver Operating Character (ROC) curve を描いたものを図 2 に示した。Area under curve (AUC) は 0.924 と高く、cut-off 値を 2.16U とした場合の特異度は 91.0%、感度は 82.7% となった。他の膠原病や関節炎を対照とした場合の ROC curve の AUC は 0.784 で cut off 値を 2.74U とすると感度 64.4%、特異度 82.7% となった。大変興味深いことに、RA を抗 CCP 抗体 (ACPA) とリウマチ因子 (RF) で階層化して抗 X 抗体陽性率を調べたところ、ACPA 陰性 RA、RF 陰性 RA でもそれぞれ 51.6%、49.1% と高率に陽性となっており、ACPA(-)RF(-) の患者でも 39.4% に陽性であった (表 1)。このことは今後抗 X 抗体

が早期診断に有用である可能性があることを示している。

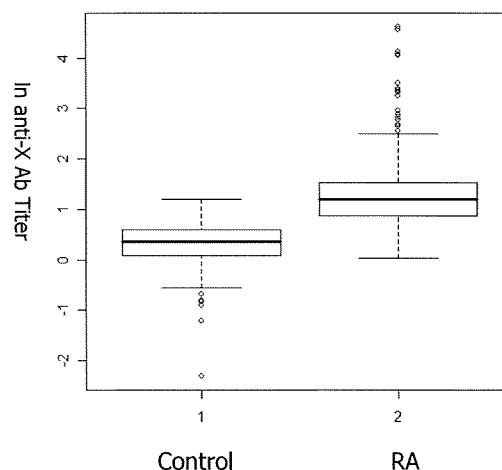
表 1

RA サブセットでの抗 X 抗体陽性率

グループ	n	陽性率
RA	323	64.4%
ACPA(+)	261	68.2%
ACPA(-)	62	51.6%
RF(+)	266	68.8%
RF(-)	57	49.1%
ACPA(-)RF(-)	33	39.4%
健常人	133	5.2%
RA 以外膠原病	162	17.3%

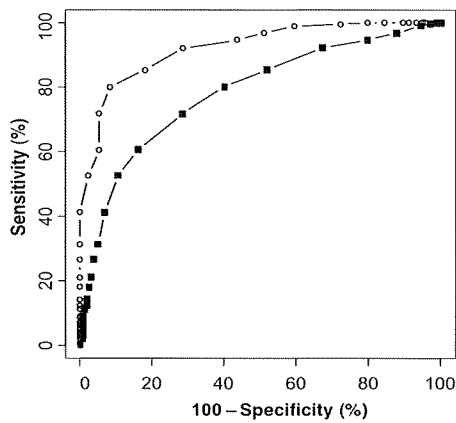
図 1

RA 患者と健常人血漿中の抗 X 抗体価



323 人の RA 患者血漿と 133 人の健常人血漿中の抗 X 抗体価を箱ひげ図で plot した。縦軸は抗体価を ln scale で示している。

図 2
抗 X 抗体価における ROC 曲線



健常人対照 (○)、RA 以外の膠原病患者対照 (■) としたときの、抗 X 抗体価 cut off 値による RA 診断能を示す ROC 曲線。

D. 考 察

本研究で行った 990 例の RA vs 1241 例の健常人の全ゲノム関連解析は世界的にみても最大級の解析であり、そこから得られた候補遺伝子領域をさらに 2138 例の RA と 1803 例の健常人を用いて validation を行い、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に病態と関連するのかは今後の課題である。なお、遺伝子 X または蛋白 X はこれまで RA との関連が指摘されたことはなく、全くの新規発見である。

さらに、抗 X 抗体が RA に比較的特異的に認められることは驚きであった。特に抗 CCP 抗体陰性 RA でも約半数に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。重症化予測に応用可能かどうかの検討も今後の課題である。

E. 結 論

多施設から多数の RA 患者 DNA を収集し、大規模ケースコントロール全ゲノム関連解析を行った。絞り込んだ候補遺伝

子による関連解析を組み合わせ、新規 RA 関連遺伝子を 18 番染色体に発見した。未発表であるため遺伝子名は公表できないが、これまで RA との関連を指摘されたことのない分子である。遺伝子産物に対する自己抗体が RA 患者血清に比較的特異的に認められ、しかも抗 CCP 抗体陰性 RA 患者にも高率に自己抗体が存在することから、RA の早期診断への応用が期待される。

F. 健康危機情報

特記すべき事項なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kyogoku C, Morinobu A, Nishimura K, Sugiyama D, Hashimoto H, Tokano Y, **Mimori T**, Terao C, Matsuda F, Kuno T, Kumagai S. Lack of association between tyrosine kinase 2 (TYK2) gene polymorphisms and susceptibility to SLE in a Japanese population. *Mod Rheumatol* 19: 401-406, 2009.
- 2) Ito Y, Usui T, Kobayashi S, Iguchi-Hashimoto M, Ito H, Yoshitomi H, Nakamura T, Shimizu M, Kawabata D, Yukawa N, Hashimoto M, Sakaguchi N, Sakaguchi S, Yoshifuji H, Nojima T, Ohmura K, Fujii T, **Mimori T**. Gamma/delta T cells are the predominant source of interleukin-17 in affected joints in collagen-induced arthritis, but not in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 60 (8): 2294-303, 2009.
- 3) Nakashima R, Imura Y, Kobayashi S, Yukawa N, Yoshifuji H, Nojima T, Kawabata D, Ohmura K, Usui T, Fujii T, Okawa K, **Mimori T**. The RIG-I-like receptor IFIH1/MDA5 is a dermatomyositis-specific autoantigen identified by the anti-CADM- 140

antibody. **Rheumatology** 2009 Dec 16
[Epub ahead of print]

2. 学会発表

- 1) Terao C, Ohmura K, Yamada R, Shimada K, Takasugi K, Kamatani N, Nakagome K, Lathrop M, **Mimori T**, Matsuda F. Identification of a novel genetic determinant of rheumatoid arthritis at chromosome 18q by a genome-wide association study (GWAS) approach using large-scale Japanese cohorts. EULAR2009, 2009.6.11-13, Copenhagen. (OP-0123)
- 2) Takano K, Ohmura K, Imura Y, Ono Y, Kawaguchi N, Shima A, Yukawa N, Kawabata D, Nojima T, Fujii T, Ohashi N, Umehara H, Saito M, Nishikomori R, **Mimori T**. Two cases of adult TRAPS (tumor necrosis factor-associated periodic syndrome) treated with etanercept. International Conference on Inflammation, 2009.7.8, Tokyo. (GA07.46)
- 3) 片山昌紀, 大村浩一郎, 三森経世ほか. SLE 病態における TNFRSF1A 遺伝子変異 (T61I) の関与. 第 37 回日本臨床免疫学会, 2009.11.13-14, 東京.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

「関節リウマチにおける新たな自己抗原の同定と診断マーカーの発見」として特許出願準備中(学内申請済み)。

2. 実用新案登録

特になし。

3. その他

特になし。

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

研究分担者：津坂憲政

東京歯科大学市川総合病院内科 准教授

研究要旨

アダリムマブ(ADA)を投与された RA 患者 33 例を対象とし、ADA 投与前の末梢血を採取し血中 ADAMTS4 ならびに ADAMTS5 mRNA を real-time PCR 法で測定した。その結果、投与前血中 ADAMTS4 高値であった場合の投与 12 週後の good responder[GR(12w)]を予測する陽性予測値(PPV)ならびに ADAMTS5 高値であった場合の GR(12w)を予測する PPV はそれぞれ 85.7%、100%と高く、ADAMTS4 高値であった場合、ならびに ADAMTS5 高値であった場合の投与 12 週後の寛解を予測する PPV もそれぞれ 57.1%と 83.3%で高かった。このように、投与前 ADAMTS4 ならびに ADAMTS5 発現量は有用な ADA 有効性予測法であった。

A. 研究目的

近年、関節リウマチ(RA)寛解目的に TNF α を標的にした生物学的製剤が使用されるようになり、その有効性が認められるようになってきた。アダリムマブ(ADA)はヒト型抗 TNF α モノクローナル抗体から成る TNF α をターゲットとする生物学的製剤で、RA の活動性を抑えることが DAS(Disease activity score)28 と呼ばれる臨床的指標を用いて既に知られている。また、RA の活動性を抑えるのみならず、RA に伴う骨破壊も抑制することが報告されている。しかし、このように顕著な有効性を持ち合わせているにもかかわらず、ADA 無効の RA 症例も存在する。さらに ADA にはニューモシスティス肺炎や肺結核等の感染症を惹起しやすい副作用もあるため、投与前に ADA の有効性を予測することで、より確実に効く症例に ADA を投与することで無駄な副作用を回避することもできる。しかし、現在のところ ADA の有効性予測因子に関する報告はほとんど見当たらない。ADAMTS(a disintegrin and

metalloproteinase with thrombospondin motifs)4 と ADAMTS5 はそれぞれ ADAMTS ファミリーに属する軟骨破壊に関与するアグリカナーゼであることが知られている。とくに、変形性関節症モデルマウスにおいて、ADAMTS5 の決失が軟骨破壊を抑制することが報告されている。さらに、ADAMTS5 発現は TNF α や IL-1 で誘導されずエタネルセプト投与でも阻害されないことが報告されている^{1,2)}。そこでわれわれはこの ADAMTS4 と ADAMTS5 とに着目し、ADA 投与前の血中 ADAMTS4,ADAMTS5 発現量によって ADA の有効性予測が可能かどうかを前向き試験により検討した。

B. 研究方法

平成 20 年 9 月から平成 21 年 9 月までに埼玉医科大学総合医療センター・リウマチ膠原病内科外来を受診し、ADA を投与された RA 患者 33 例 (女性 27 例、平均年齢：54.1 \pm 13.3 歳、ADA 投与前平均 DAS28 スコア：5.32 \pm 1.27、ADA 投与前平均 HAQ 値：1.15 \pm 0.77)

を対象とした。ADA 投与前の末梢血を採取し PAXgene tube に刺入後、Blood RNA Kit[®] を用いて Total RNA を抽出し、Reverse transcriptase で cDNA に変換したものを template DNA として TaqMan[®] Gene Expression Assay を用いて ADAMTS4, ADAMTS5 mRNA をそれぞれ real-time PCR 法で測定し、 β -actin mRNA との相対量で定量化を行った。RA 患者の RA 活動性は ADA 投与前ならびに投与 12 週後の DAS28[DAS28(0w), DAS28(12w)] で評価し、ADA 有効性は DAS28(12w) を用いた EULAR 改善基準によって、good responder, moderate responder, no responder とした。

C. 研究結果

投与 12 週後における EULAR 改善基準に基づく ADA の有効性は、good response (GR) が 15 例、moderate response が 11 例、no response が 7 例であった。また、寛解例(DAS28<2.6)は 7 例であった。投与 12 週後の GR 群と NGR 群 (moderate + none responder) とで比較すると、ADA 投与前の投与時年齢、罹病期間、リウマトイド因子、MMP-3、MTX 投与量、ステロイド投与量、DAS28、HAQ に差はなかったが、投与前血中 ADAMTS4 ならびに ADAMTS5 mRNA 値は、NGR と比較して GR 群では有意に高値であった。次に、ROC カーブより投与 12 週後の GR[GR(12w)]と寛解[寛解(12w)]を予測するための ADA 投与前血中 ADAMTS4 ならびに ADAMTS5 発現量 cut off 値はそれぞれ 0.3×10^{-4} ならびに 4.9×10^{-4} であった。ADAMTS4 mRNA 発現量が 0.3×10^{-4} より小さい場合を低値群、 0.3×10^{-4} 以上の場合を高値群とした場合に、ADAMTS4 低値群と比較して高値群では有意に ADA 投与 12 週後の DAS28[DAS28(12w)]が低かった (図 1)。また、ADAMTS5 mRNA 発現量が $4.9 \times$

10^{-4} より小さい場合を低値群、 4.9×10^{-4} 以上の場合を高値群とした場合に、ADAMTS5 低値群と比較して高値群では有意に DAS28(12w)が低かった (図 1)。さらに、ADAMTS4 高値であった場合の GR(12w)を予測する正診率、陽性的中率 (PPV)、陰性的中率 (NPV) はそれぞれ 69.7%, 85.7%, 65.4% と高く、ADAMTS5 高値であった場合の GR(12w)を予測する正診率、PPV、NPV もそれぞれ 72.7%, 100.0%, 66.7% と極めて高かった (表 1)。さらに、ADAMTS4 高値であった場合の寛解(12w)を予測する正診率、PPV、NPV はそれぞれ 81.8%, 57.1%, 88.5% と高く、ADAMTS5 高値であった場合の寛解(12w)を予測する正診率、PPV、NPV はそれぞれ 90.9%, 83.3%, 92.6% と極めて高かった (表 1)。一方、ADA 投与前 ADAMTS4 ならびに ADAMTS5 発現量と DAS28(12w)との相関を検討してみたところ、両者の間に有意の負の相関(それぞれ $r=-0.370$ ならびに $r=-0.476$)が認められた (図 2)。このことはすなわち、ADA 投与前の血中 ADAMTS4 あるいは ADAMTS5 mRNA 量によって、ADA 投与 12 週後における ADA 有効性が定量化して推測できることを示唆するものである。

D. 考察・結論

Badot ら¹⁾は、ADA を 12 週間投与され、有効であった RA 患者と無効であった RA 患者の滑膜における遺伝子発現の相違を DNA microarray とアルゴリズムを用いて解析し、439 遺伝子の組み合わせが ADA 無効と関与することを報告している。しかし、この方法はあくまでも後ろ向き試験で、ADA 有効性を定量化して表していない。その点において、本法は ADA 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点で他の方法よりも優れていると考えられる。

文献)

1. Badot V, et al. Arthritis Research Therapy 11: R57, 2009

E. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Suzuki K, Kameda H, Amano K, Nagasawa H, Takei H, Sekiguchi N, Nishi E, Ogawa H, **Tsuzaka K**, Takeuchi T. Single center prospective study of tacrolimus efficacy and safety in treatment of rheumatoid arthritis. **Rheumatol Int** 29: 431-436, 2009.
- 2) **Tsuzaka K**, Itami Y, Amano K, et al. **Arthritis Rheum** 60: S345, 2009.

F. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許出願

- ・発明の名称：関節リウマチに対するヒト型抗TNF α 抗体薬の薬効予測方法、及び薬効予測装置
- 出願番号：特願 2009-266539
- 出願日：平成21年11月24日

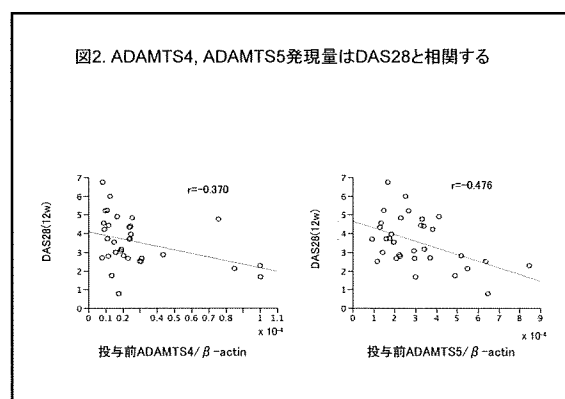
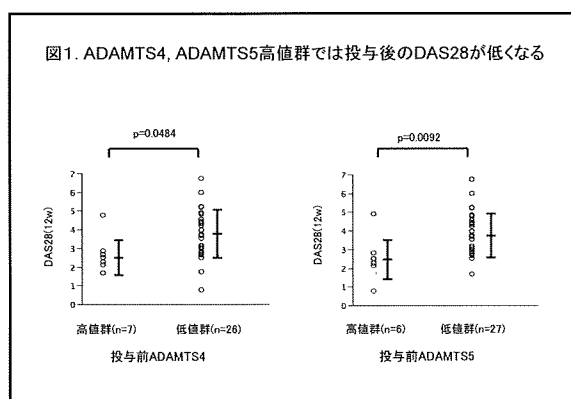


表1. ADAMTS4ならびにADAMTS5 mRNA発現高値によるアダリムマブ有効性予測12週間における有効性予測値

	ADAMTS4>0.30		ADAMTS5>4.90	
	GR	寛解	GR	寛解
正診率(%)	69.7	81.8	72.7	90.9
陽性的中率(%)	85.7	57.1	100.0	83.3
陰性的中率(%)	65.4	88.5	66.7	92.6

GR: good responder

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

研究分担者：土屋尚之

筑波大学大学院人間総合科学研究科 教授

研究要旨

関節リウマチ(RA)発症と関連する遺伝子多型の検討では、昨年度 RA との関連を見出した *FAM167A(C8orf13)-BLK* 領域に位置する 17 個の tag SNP の検討を行い、*FAM167A* のイントロンに位置する rs6984212 ($P=0.018$ 、オッズ比[OR]1.24)および遺伝子間領域に位置し、全身性エリテマトーデス(SLR)、全身性強皮症(SSc)とも関連する rs13277113 ($P=0.027$, OR 1.23)において有意な関連が検出された。*BLK* は、日本人、ヨーロッパ系集団いずれにおいても、SLE, SSc との関連が証明されることから、集団を超えて、複数のリウマチ性疾患に共通に関連する遺伝因子であると考えられた。また、RA 発症と関連する 4 遺伝子を含めた 8 個の候補遺伝子について、インフリキシマブ感受性との関連を解析し、*HLA-DRB1*, *STAT4*, *IRF5* において関連を示唆する知見が観察された。

A. 研究目的

疾患感受性遺伝子多型の検出は、疾患の本質的な原因を解明し、分子標的を明らかにする上で重要である。また、生物学的製剤の有効性を治療前に予測しうるバイオマーカーが見出されれば、個々の患者にいずれの生物学的製剤を選択するかを根拠とすることができ、個別化医療の実現の上で、きわめて有用性が高い。本研究は、日本人集団において関節リウマチ(rheumatoid arthritis, RA)の発症、臨床経過や生物学的製剤に対する感受性に関連する遺伝子多型を検出することを目的に施行した。

2008 年度の研究により、ヨーロッパ系集団、日本人のいずれにおいても、全身性エリテマトーデス(systemic lupus erythematosus, SLE)と関連する、*BLK* (B lymphoid tyrosine kinase) 遺伝子と *FAM167A(C8orf13)* の遺伝子間領域に位置する一塩基多型 rs13277113 が RA とも有意に関連することを観察した。本年度は、同領域をカバーする 17 個の tag SNP につ

いて、RA との関連を検討するとともに、サンプルサイズをふやして検討した。

また、インフリキシマブ感受性と関連する遺伝子多型の解析を継続した。今年度は、治療開始後 54 週後の改善度と、RA 発症と関連する 4 遺伝子を含めた 8 個の候補遺伝子の関連を解析した。

B. 研究方法

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、HapMap 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、TaqMan SNP genotyping assay により、RA 304 例、健常対照群 322 例の遺伝子型を決定し、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、計、RA 605 例、健常対照群 488 例で関連を検討した。これら 2 個所の SNP によるハプロタイプの関連解析は、Haploview を用いて permutation test

(1,000,000 permutations)により検討した。

遺伝子型と mRNA 発現との関連は、JPT, CHB HapMap 検体(n=83)の遺伝子型と、HapMap ドナー由来 B 細胞株における mRNA 発現データベース (GENEVAR, Sanger Institute)を用いた回帰分析により施行した。

2) インフリキシマブ感受性関連遺伝子

筑波大学膠原病・リウマチ・アレルギー内科において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の遺伝子型との関連を検討した。

解析した遺伝子は、*HLA-DRB1*, *STAT4* (rs7574865), *IRF5*(rs729302, rs3807306, rs2280714), *BLK* (rs13277113), TNF α promoter (-1031, -863, -857, -308, -238), *TNFRSF1B* (rs1061622), *IL10* promoter (-1082, -819, -592) および *IL10RB* (rs2834167)である。これらのうち、*HLA-DRB1*, *STAT4*, *IRF5*, *BLK* は、RA 発症との関連が、すでに確立、あるいは研究期間中に確立した遺伝子である。

(倫理面への配慮)

本研究は、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」(平成 13 年文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示)に準拠し、筑波大学医の倫理委員会の審議・承認を得た研究計画に基づき、匿名化した試料を用いて施行した。

C. 研究結果

1) *BLK* 領域多型と RA 発症との関連

FAM167A-BLK 領域をカバーする 17 tagSNP を用いた一次スクリーニングにおいて、*FAM167A* intron 2 に位置する rs6984212 を中心とする領域、および、遺伝子間領域に位置し、SLE、強皮症とも関連する rs13277113 を中心とする領域の 2 領域に、関連のピークが見出された。

2SNP について、サンプルサイズをふやし、RA 605 例、健常対照群 488 例において関連を検討したところ、いずれにおいても、RA との有意な関連が認められた(それぞれアレル頻度の比較において $P=0.018$ 、オッズ比 [OR]1.24 (95% 信頼区間 [CI]1.04-1.49)および $P=0.027$, OR 1.23 (95%CI 1.02-1.47))。

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もっとも有意性の高い関連を示した。

また、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を、49 症例で検討した。まず *HLA-DRB1* では、shared epitope を 2 個保有する群において、抵抗例が多い傾向が認められたものの、有意差には至らなかった。アレルごとの比較では、*HLA-DRB1**0101 が抵抗性と関連する傾向が認められた (傾向検定 $P=0.049$)。

また、*STAT4* rs7574865 において、54 週における ACR50 達成群と比較して、ACR20 以下の群に、RA 発症とも関連する T アレル保有者が有意に増加していた ($P=0.023$, OR 4.78)が、統計学的有意性はヘテロ接合体のみの増加に由来するものであるため、慎重な解釈が必要と考えられた。

さらに、*IRF5* において、日本人 RA 発症との関連の報告がある、上流領域の rs729302 において、EULAR 改善度との統計学的に有意な関連が認められた(Fisher, $P=0.027$)が、これも Moderate, No response 群におけるヘテロ接合体のみの増加によるものであり、今後、症例数を増やして確認する必要があると思われる。一方、

統計学的有意差には到達しなかったものの、下流に位置する rs2280714 において、IRF5 発現上昇、SLE、全身性強皮症 (systemic sclerosis, SSc) との関連が報告されている A アリルが、治療抵抗例ほど増加する傾向が観察された。

TNF, TNFRSF1B, IL10, IL10RB, BLK に関しては、現時点で、有意な関連は検出されなかった。

D. 考 察

本研究と進行中に、欧米集団における RA のゲノムワイド関連研究により、*BLK* と RA との関連が報告された (Gregersen et al., Nat Genet. 2009)。また、われわれおよび欧米のグループにより、*BLK* は日本人、ヨーロッパ系集団いずれにおいても、SSc と関連することが見いだされた (Ito et al., Arthritis Rheum in press, Gourh et al., J Autoimmun 2009)。これらの知見、および、昨年度までに報告した SLE との関連を合わせて考えると、*FAM167A-BLK* 領域は、集団を超えた、自己免疫疾患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てきた。日本人集団における個別化医療に応用するためには、今後も症例数を増やして検討する必要があると考えられた。

E. 結 論

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。

研究協力者：伊東郁恵¹、川崎綾¹、大橋順¹、伊藤聡²、近藤裕也²、杉原誠人²、堀越正信²、林太智²、後藤大輔²、松本功²、堤明人^{2,3}、松下正毅⁴、岡孝紀⁴、松多邦雄⁵、住田孝之² (¹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、²同・疾患制御医学専攻、³滝川市立病院、⁴湧永製薬バイオ事業開発部、⁵松多内科医院)

F. 健康危機情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Ito I, Kawasaki A, Ito S, Hayashi T, Goto D, Matsumoto I, Tsutsumi A, Hom G, Graham RR, Takasaki Y, Hashimoto H, Ohashi J, Behrens TW, Sumida T, **Tsuchiya N**. Replication of the association between *C8orf13-BLK* region and systemic lupus erythematosus in a Japanese population. **Arthritis Rheum** 60: 553–558, 2009.
- 2) 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 α 5'-flanking region and *HLA-DRB1* on radiological progression in patients with rheumatoid arthritis. **Mod Rheumatol** 19: 134-139, 2009.
- 3) Ito I, Kawaguchi Y, Kawasaki A, Hasegawa M, Ohashi J, Hikami K, Kawamoto M, Fujimoto M, Takehara K, Sato S, Hara M, **Tsuchiya N**. Association of a functional polymorphism in the *IRF5* region with systemic sclerosis in a Japanese population. **Arthritis Rheum** 60: 1845-1850, 2009.
- 4) **Tsuchiya N**, Kawasaki A, Hasegawa M, Fujimoto M, Takehara K, Kawaguchi Y, Kawamoto M, Hara M,

Sato S. Association of *STAT4* polymorphism with systemic sclerosis in a Japanese population. **Ann Rheum Dis** 68: 1375-1376, 2009.

- 5) **Tsuchiya N**, Kawasaki A, Ito I. Role of *IRF5*, *STAT4* and *BLK* polymorphisms for the genetic predisposition to systemic lupus erythematosus in Japanese. **Inflammation Regenerat** 29: 190-197, 2009.
 - 6) Ito I, Kawasaki A, Ito S, Kondo Y, Sugihara M, Horikoshi M, Hayashi T, Goto D, Matsumoto I, Tsutsumi A, Takasaki Y, Hashimoto H, Matsuta K, Sumida T, **Tsuchiya N**. Replication of association between *FAM167A* (*C8orf13*) - *BLK* region and rheumatoid arthritis in a Japanese population. **Ann Rheum Dis** Published Online First: 9 September 2009. doi:10.1136/ard.2009.118760.
 - 7) Ito I, Kawaguchi K, Kawasaki A, Hasegawa M, Ohashi J, Kawamoto M, Fujimoto M, Takehara K, Sato S, Hara M, **Tsuchiya N**. Association of *FAM167A* (*C8orf13*)-*BLK* region with systemic sclerosis. **Arthritis Rheum** in press.
 - 8) **土屋尚之**. 関節リウマチの環境因子. 日本臨床 印刷中
2. 学会発表
- 1) **土屋尚之**. リウマチ性疾患の遺伝的背景-共通性と異質性. 第 53 回日本リウマチ学会総会シンポジウム, 2009.4.23-26, 東京. (リウマチ学会 2009 プログラム抄録集 p120)
 - 2) 伊東郁恵, 川崎 綾, 伊藤 聡, 近藤裕也, 杉原誠人, 堀越正信, 林太智, 後藤大輔, 松本 功, 堤 明人, 松多邦雄, 住田孝之, **土屋尚之**. *C8orf13*-*BLK* 領域遺伝子多型と関節リウマチとの関連. 第 53 回日本リウマチ学会総会ワークショップ, 2009.4.23-26, 東京. (リウマチ学会 2009 プログラム抄録集 p288)
 - 3) 川崎 綾, 伊東郁恵, 林 太智, 川口鎮司, 長谷川稔, 後藤大輔, 松本功, 伊藤 聡, 堤 明人, 川本 学, 藤本学, 竹原和彦, 佐藤伸一, 原まさ子, 高崎芳成, 橋本博史, 住田孝之, **土屋尚之**. *STAT4* 多型と全身性エリテマトーデスおよび全身性強皮症の関連. 第 53 回日本リウマチ学会総会, 2009.4.23-26, 東京. (リウマチ学会 2009 プログラム抄録集 p332)
 - 4) 渡邊秀子, 林 太智, 川崎 綾, 若松英, 伊東郁恵, 後藤大輔, 松本功, 伊藤 聡, **土屋尚之**, 住田孝之. 全身性エリテマトーデス、および、関節リウマチにおけるインターロイキン-21 遺伝子多型の解析. 第 53 回日本リウマチ学会総会, 2009.4.23-26, 東京. (リウマチ学会 2009 プログラム抄録集 p333)
 - 5) **土屋尚之**. 膠原病の疾患関連遺伝子解析 (特別講演). 第 5 回生物学的製剤治療研究会, 2009.7.2, 横浜.
 - 6) 伊東郁恵, 川口鎮司, 川崎 綾, 長谷川稔, 大橋 順, 川本 学, 藤本学, 竹原和彦, 原まさ子, 佐藤伸一, **土屋尚之**. *C8orf13*-*BLK* 領域遺伝子多型と全身性強皮症との関連. 第 54 回日本人類遺伝学会, 2009.9.26-26, 東京.
 - 7) 氷上光輝, 川崎 綾, 伊東郁恵, 古賀農人, 伊藤 聡, 林 太智, 後藤大輔, 松本 功, 堤 明人, 高崎芳成, 橋本博史, 有波忠雄, 住田孝之, **土屋尚之**. *SPI1* 遺伝子 3'非翻訳領域多型と全身性エリテマトーデスとの関連. 第 54 回日本人類遺伝学会, 2009.9.26-26, 東京.
 - 8) Ito I, Kawaguchi Y, Kawasaki A,

- Hasegawa M, Ohashi J, Kawamoto M, Fujimoto M, Takehara K, Sato S, Hara M, **Tsuchiya N**. Association of *FAM167A (C8orf13) - BLK* region with systemic sclerosis. 2009 American College of Rheumatology Annual Scientific Meeting, 2009.10.16-21, Philadelphia.
- 9) Shen N, Fu Q, Deng Y, Zhao J, Qian XX, Tang YJ, Kaufman K, Chen JY, Kawasaki A, **Tsuchiya N**, Kawaguchi Y, Yang WL, Yu CY, Howe HS, Mok MY, Harley J, Guthridge J, Grossman JM, Cantor RM, Song YW, Bae SC, Chen SL, Hahn B, Lau YL, Tsao B. Gender Specific Association of X-linked *TLR7* with Male SLE. 2009 American College of Rheumatology Annual Scientific Meeting, 2009.10.16-21, Philadelphia.
- 10) Hikami K, Kawasaki A, Ito I, Koga M, Ito S, Hayashi T, Goto D, Matsumoto I, Tsutsumi A, Takasaki Y, Hashimoto H, Arinami T, Sumida T, **Tsuchiya N**. Association of *SPI1* 3'-untranslated region polymorphism with systemic lupus erythematosus. The American Society of Human Genetics 59th Annual Meeting, 2009.10.20-24, Honolulu.
- 11) **土屋尚之**. 日本人における全身性エリテマトーデス感受性遺伝子 (シンポジウム指定演者). 第 37 回日本臨床免疫学会, 2009.11.13-15, 東京.
- 12) 伊東郁恵, 川崎 綾, 大橋 順, 伊藤 聡, 近藤裕也, 杉原誠人, 堀越正信, 林 太智, 後藤大輔, 松本 功, 堤 明人, 川口鎮司, 川本 学, 長谷川稔, 竹原和彦, 松多邦雄, 原まさ子, 佐藤伸一, 住田孝之, **土屋尚之**. 関節リウマチ、全身性強皮症と *FAM167A(C8orf13)-BLK* 領域遺伝子多型の関連. 第 37 回日本臨床免疫学会, 2009.11.13-15, 東京.
- 13) 古賀農人, 川崎 綾, 大橋 順, 伊東郁恵, 古谷 匠, 京極千恵子, 松下正毅, 岡 孝紀, 伊藤 聡, 林太智, 後藤大輔, 松本 功, 高崎芳成, 橋本博史, 住田孝之, **土屋尚之**. 5 個の疾患感受性遺伝子におけるリスクアレル数と全身性エリテマトーデス発症リスクの関連. 第 37 回日本臨床免疫学会, 2009.11.13-15, 東京.
- 14) 渡辺秀子, 林 太智, 川崎 綾, 伊東郁恵, 後藤大輔, 松本 功, 伊藤 聡, **土屋尚之**, 住田孝之. 全身性エリテマトーデスおよび関節リウマチにおけるインターロイキン-21 遺伝子多型の解析. 第 37 回日本臨床免疫学会, 2009.11.13-15, 東京.
- 15) 南 礼子, 松本 功, 川崎 綾, 伊東郁恵, 田中陽子, 井上明日香, 山本佳代, 梅田直人, 林 太智, 後藤大輔, 伊藤 聡, **土屋尚之**, 住田孝之. Six- transmembrane epithelial antigen of prostate 4 (STEAP4) 遺伝子多型と関節リウマチの関連. 第 37 回日本臨床免疫学会, 2009.11.13-15, 東京.
- 16) Kawasaki A, Ito S, Hayashi T, Goto D, Matsumoto I, Takasaki Y, Hashimoto H, Sumida T, **Tsuchiya N**. Association of *TNFAIP3* polymorphism with susceptibility to systemic lupus erythematosus. 第 39 回日本免疫学会総会, 2009.12.2-4, 大阪.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし