

200934004B

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19年度～平成21年度
総合研究報告書

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. 総合研究報告書	
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 —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	61
ii) RA の重症化に関わる遺伝子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	69
iii) Differential subtraction chain 法を用いた RA 発症関連遺伝子の同定に関する研究と 投与前血中 ADAMTS ファミリー分子発現による RA に対する抗 TNF α 生物学的 製剤有効性予測 東京歯科大学市川総合病院 津坂憲政	75
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社会保健医学分野分 子遺伝子疫学 土屋尚之	81
v) 関節リウマチの MRI による早期診断、活動性および予後判定に関する研究 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	89
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	95
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	103
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生体機能調節学分野 坂口志文	129
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	133
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	139
xi) 免疫アレルギー疾患の経口免疫寛容療法に向けた新規瀘胞被覆上皮 M 細胞特異 的マーカーの同定とそれに対するモノクローナル抗体の樹立 東京大学医科学研究所粘膜免疫学 清野 宏	147
IV. 研究成果の刊行に関する一覧表	153
V. 研究成果の刊行物・別冊 (主なもの)	205

I. 構成員名簿

平成 19～21 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

大規模 RA コホート IORRA の検討では全年齢層で女性が男性より DAS28 が高く、その差は 30 代が最大であった。抗 CCP 抗体は男性では喫煙歴と正の、女性ではアルコールと負の相関が見られた。抗 CCP 抗体陽性例では、男女とも疾患活動性が高く、5 年間の HAQ 低下が大きい傾向が見られた。RA による死亡原因は男女とも感染症や呼吸器疾患が多いが、女性では RA に続発したアミロイドーシスによる死亡が多かった。

全ゲノム関連解析と候補遺伝子解析により新規 RA 関連遺伝子を 18 番染色体に発見した。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、抗 CCP 抗体陰性 RA 患者にも約半数に検出された。今後早期診断や重症化予測に有用である可能性がある。

TNF 阻害薬の効果予測因子を探索した。インフリキシマブ投与前の血中 ADAMTS5 が低値の場合は投与 14 週後の有効性が、アダリムマブ投与前の血中 ADAMTS4 および ADAMTS5 が高値の場合は 12 週後の有効性を予測することができた。投与前血中 ADAMTS4 と ADAMTS5 発現量で 2 つの TNF 阻害薬の選別が可能となろう。

日本人集団における RA 発症と STAT4、FAM167A-BLK 領域多型の関連を見出した。これらは集団を超えて複数の自己免疫性リウマチ疾患に共通に関連する遺伝素因である。さらに、いずれの遺伝子においても、集団におけるリスク遺伝子型頻度は、ヨーロッパ集団と比較して、日本人集団において高く、これらの遺伝子の寄与度は日本人において高いことが示唆された。インフリキシマブ感受性の関連解析では IRF5、STAT4、HLA-DRB1 と関連している可能性が見られた。今後、より多くの症例で検討する必要がある。

RA および診断未確定関節炎(UA)における MRI の有用性を検討した。非造影 MRI は骨変化(骨髄浮腫および骨侵食)の描出において、造影 MRI とほぼ同等の診断能を有する。MRI 上の骨髄浮腫は RA および UA における X 線所見の関節破壊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。

MRI 画像による骨髄浮腫と自己抗体(抗 CCP 抗体もしくは IgM-RF)の両方とも陽性の UA の場合、陽性予測値は 100%となった。また、この診断には非造影 MRI 撮像でも十分に評価が可能であった。これを早期治療介入基準として Nagasaki Early Arthritis Intervention Trial (Nagasaki-Early Trial)のプロトコールを作成した。UMIN に登録し、臨床研究を開始した。

UA129 症例(Nagasaki Cohort)を用い、4 種類の早期診断基準を検証した。私たちが提唱した早期診断予測基準は感度、特異度、PPV、NPV、LR⁺、LR⁻、診断確度において最も優れていた。早期治療介入基準は特異度および PPV において 100%であるが感度は 32%と低い。Leiden

Prediction Rule は PPV では優れているが感度では低かった。ACR/EULAR 新診断基準 2009 年は私たちの早期診断予測基準と遜色はなかった。しかし、新診断基準 2009 年は関節所見(腫脹/圧痛)が正確に取れるのか、RA 以外の疾患を除外できるのか、関節破壊の進行を予測できているのか、など問題点が挙げられた。また、いずれの診断基準も自己抗体(抗 CCP 抗体/リウマトイド因子)のウエイトが大きく、血清反応陰性 RA の早期診断には不適である。

自己免疫性関節炎の発症における環境因子(β glucan/mannan)と Th17 細胞分化のかかわりを明らかにした。C5a/C5aR を標的とした治療が RA 発症の抑制、重症化予防に繋がる可能性を有していた。また、CTLA-4 や Runx1-Cbf β は制御性 T 細胞の機能発現に必須の分子であり、これらの分子を標的とした治療法が、制御性 T 細胞の機能を増強、あるいは補助することで、RA などの自己免疫疾患の新規治療法に繋がる可能性を見出した。

RA 患者において抗酸菌 HSP70 およびシトルリン化 BiP に対する免疫応答が抗 CCP 抗体産生および関節炎の進行に関与する可能性があると考えられた。HLA-DR4 を含む SE 陽性の RA 患者末梢血で 90%以上の高頻度で増殖反応を示す BiP 由来のエピトープ B22 と抗酸菌 HSP70 由来のエピトープ D21 を同定した。B22 と D21 は DBA1 マウスの CIA に対し、予防効果と治療効果を発揮し、抗 II 型コラーゲン抗体産生を抑制し、所属リンパ節の制御性 T 細胞を増加させた。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、Foxp3 陽性細胞と陰性細胞の双方を含んでいった。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。

タイプ II コラーゲンをターゲットとした RA の抗原特異的制御法の確立を行った。RA における CII の T 細胞エピトープは CII (AA256-271)であった。CII のアナログペプチドを作製した。CIA マウスにおける CII の T 細胞ドミナントエピトープも CII (AA256-271)であり、そのアナログペプチドは AA262G \rightarrow D (APL4)、AA262G \rightarrow K (APL5)、AA262 \rightarrow A (APL6)、AA264K \rightarrow A (APL7) の 4 個であった。APL6 は CIA に対して治療効果を、APL6 および APL7 は予防効果を示した。APL4 および APL7 発現米の経口投与により CIA は改善、APL6 発現米投与により CIA 発症は予防された。以上のように、自己抗原のアナログペプチドおよびペプチド発現米の経口投与により、自己免疫性関節炎(CIA)は抑制および予防された。この研究成果は、RA を CII のアナログペプチド(米)により抗原特異的に制御することが可能であることを示唆している。

免疫寛容を含む、より効率的、効果的な粘膜免疫応答を誘導させるために、濾胞粘膜上皮-M 細胞の膜表面に特異的に発現する GP2 分子に対するモノクローナル抗体(10F5-9-2 抗体)を作製した。本抗体に破傷風類毒素(tetanus toxoid; TT)を結合させた経口ワクチンを作製しマウスに投与すると、TT 特異的糞便中 IgA および血清中 IgG の産生応答を認めた。この理由から、この抗体は経口ワクチンや経口免疫寛容誘導への応用が可能であることが示唆された。

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

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。

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. Differential subtraction chain 法を用いた

RA 発症関連遺伝子の同定に関する研究と投与前血中 ADAMTS ファミリー分子発現による RA に対する抗 TNF α 生物学的製剤有効性予測(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. 関節リウマチの MRI による早期診断、活動性および予後判定に関する研究(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. 免疫アレルギー疾患の経口免疫寛容療法に向けた新規濾胞被覆上皮 M 細胞特異的マーカーの同定とそれに対するモノクローナル抗体の樹立(清野)

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—

- 1) RA の男女別の死因を日本病理剖検輯報(2000~2004年)より調査した。
- 2) 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男女差、抗 CCP 抗体、喫煙、妊娠・分娩の相互の影響、これらの要因が RA 疾患活動性、機能予後に与え

る影響を検討した。

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

- 1) コホート 1(RA 患者とコントロール) およびコホート 2 を 277,420SNPs による全ゲノムにわたるタイピングを行い、それぞれのコホートで関連解析を行い、共に $p < 0.01$ 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 10SNP を候補遺伝子とした。コホート 3 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 でさらに検証を行った。
- 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. Differential subtraction chain 法を用いた RA 発症関連遺伝子の同定に関する研究と投与前血中 ADAMTS ファミリー分子発現による RA に対する抗 TNF α 生物学的製剤有効性予測

- 1) Differential subtraction chain 法を用いた RA 発症関連遺伝子の同定
RA および健常人末梢血リンパ球から全ゲノム DNA を抽出し、Bg1 II 処理を行った。
- 2) 投与前血中 ADAMTS5 発現量をもとにした RA 患者に対するインフリキシマブ(IFX)有効性予測について検討した。
- 3) 投与前血中 ADAMTS ファミリー分子発現による RA 患者に対するアダリムマブ(ADA)有効性予測について検討した。

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) RA 発症と関連する遺伝子の探索においては、近年、RA を含めた各種リウマチ性疾患の病態上の重要性が確立した I 型インターフェロンに着目したパスウェイ解析と、RA 患者の家系にはほかの自己免疫疾患・リウマチ性疾患が見られることが多いことから、これらの疾患との関連が報告された遺伝子を対象とした遺伝子解析を施行した。
- 2) 生物学的製剤感受性関連遺伝子探索。
インフリキシマブ(IFX)治療を受けた RA 患者において、54 週における ACR 改善度および EULAR 改善度各群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。

V. 関節リウマチの MRI による早期診断、活動性および予後判定に関する研究

- 1) RA 患者における非造影 MRI の診断能を検討した。
- 2) 診断未確定関節炎の早期診断(RA 進展)および予後判定における非造影 MRI の有用性を検討した。
- 3) 診断未確定関節炎の早期治療例における予後推定および経過観察における MRI の有用性を検討した。

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) RA 早期診断予測基準と早期治療介入基準の検討および作成は UA129 症例(Nagasaki Cohort)を用いて評価した。
- 2) 1)で作成した早期治療介入基準をもとに治療介入臨床試験のプロトコル確立を試みた。この検証については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) 早期診断基準に関する研究

長崎大学早期関節炎コホートに登録された UA129 症例を解析した。エントリー時所見と 1 年後アウトカム(臨床診断)を比較した。私たちが提唱した早期診断予測基準、早期治療介入基準と Leiden 大学から提唱された(2007 年)Leiden Prediction Rule について、UA129 症例(Nagasaki Cohort)を用いて検証した。

2) 関節リウマチと CCL20

RA 滑膜組織由来滑膜線維芽細胞 (FLS)からの CCL20 産生と RA 治療経過での血清 CCL20 を ELLSA で検出した。

3) ACR/EULAR 新診断基準 2009 年の検証

UA129 症例(Nagasaki Cohort)を用いて新診断基準のフローチャート(第一ステップ:腫脹関節、第二ステップ:骨 X 線骨侵食、第三ステップ:スコアリング)に則り、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

1) RA のモデルマウス(SKG マウス)を用いて、自己免疫性関節炎の発症トリガーとなりうる環境因子を探索し、それらの環境因子が、エフェクターおよび制御性 T 細胞にどのような影響を与え、関節炎発症に至るか解析した。

2) 制御性 T 細胞特異的に欠損させたマウスを作成し、制御性 T 細胞による免疫制御の分子メカニズムを明らかにした。

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) 平成 19 年度。RA 患者血清においてリコンビナントの BiP、シトルリン化 BiP、抗酸菌 HSP70 に対する抗体価を検討した。各種マウスをこれらの蛋白で免疫し、抗体産生および抗原に対する T 細胞増殖を検討した。

2) 平成 20 年度。BiP、抗酸菌 HSP70 の全長をカバーするエピトープライブラリーを作製し、SE 陽性 RA 患者末梢血の増殖反応を検討した。同定したエピトープの HLA-DR4 への結合実験を行った。

3) B22 と D21 の DBA1 マウスコラーゲン誘発性関節炎(CIA)に対する治療効果を検討した。B22 の結合した HLA-DR B1*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

1) HLA-DRB1*0101、0401、0405 に共通な HLA 結合アンカーモチーフを有するタイプ II コラーゲン(CII)の T 細胞エピトープを遺伝子情報などから検索した。

2) HLA-DRB1*0101 陽性 RA 患者から樹立した T 細胞株および EBV トランスフォームした B 細胞株を用いた、作製した 21 個の変異ペプチドから CII のアナログペプチドを *in vitro* で選定した。

3) タイプ II コラーゲン誘導関節炎(CIA)マウスを用いて、CII の T 細胞エピトープの解析および変異ペプチドからアナログペプチドの選定を行った。

4) CII アナログペプチドを CIA マウスに皮下あるいは経口投与して、その治療、

- 予防効果について in vivo で検討した。
- 5) 遺伝子工学的手法を用いて、CII アナログペプチドを産生する米を作製した。
 - 6) 作成した CII および APL4、APL6、APL7 を発現したアナログペプチド米を用いて、CIA 治療実験および予防実験を行った。

XI. 免疫アレルギー疾患の経口免疫寛容療法に向けた新規濾胞被覆上皮 M 細胞特異的マーカーの同定とそれに対するモノクローナル抗体の樹立

- 1) FAE-M{(Follicle-associated epithelium : FAE)-M}、吸収上皮細胞、M-like 細胞を小腸より調整し、各細胞から mRNA を調整し、DNA マイクロアレイ法を用いて包括的遺伝子発現解析を行った。FAE-M 細胞に特異的に発現する遺伝子候補をスクリーニングした。同定された分子をラット上皮細胞株に強制発現させ、これらをラットに免疫してそれらに対するモノクローナル抗体を作製した。

(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—

- 1) 死亡原因は男性では感染症、呼吸器疾患、心血管障害、悪性疾患、女性では感染症、続発性アミロイドーシス、呼吸器疾患の順で男女で大きく異なった。続発性アミロイドーシスは、女性 RA 死因の 14.7% を占めるのに対し、男性 RA では 4.7% で、病理学的なアミロイドーシス沈着は女性 RA 例の 31.9%、男性 RA 例の 15.0% に認められた。
- 2) 女性 RA 例が男性 RA 例に比較して、DAS28、HAQ、J-HAQ、腫脹関節数、疼痛関節数、患者疼痛 VAS、患者全般 VAS、医師全般 VAS、赤沈値すべてで女性が有意に高値を示した。男女を 10 歳ごとに分け比較すると DAS28 は男女とも年齢が高くなるほど高値となったが、DAS28 の男女差は 31-40 歳で最大で、年齢が高くなるにつれてその差は縮小した。
- 3) 2001 年に抗 CCP 抗体を測定し、2006 年にも調査対象となった 781 例で、抗 CCP 抗体と 5 年間の HAQ 増加に関与する因子につき検討した。抗 CCP 抗体陽性率は男女差なく、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。抗 CCP 抗体陽性例では、男女とも疾患活動性が高く、5 年間の HAQ の低下が大きい傾向がみられた。

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) 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。
- 2) 遺伝子発現産物(X)に対する自己抗

体(抗 X 抗体)が RA 患者血中で有意に高かった。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%であった。本抗体は抗 CCP 抗体陰性 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、抗 CCP 抗体(-)RF(-)の RA 患者でも 39.4%に陽性であった。

III. Differential subtraction chain 法を用いた RA 発症関連遺伝子の同定に関する研究と投与前血中 ADAMTS ファミリー分子発現による RA に対する抗 TNF α 生物学的製剤有効性予測

- 1) Subtracted tester DNA (RA)プローブと反応するが subtracted tester DNA (normal) プローブとは反応しない subtracted tester DNA (RA)が 1 クローン得られた。PCR で増幅した結果、190bp の大きさであった。
- 2) インフリキシマブ(IFX)投与前血中 ADAMTS5mRNA 値は NGR 群 (moderate + nonresponder)と比較して GR 群(good responder)では有意に低値であった。ADAMTS5 低値であった場合の寛解(14 週)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 74.2%、61.5%、78.4%と高かった。
- 3) アダリムマブ(ADA)投与前血中 ADAMTS4 ならびに ADAMTS5mRNA 値は、NGR 群と比較して GR 群では有意に高かった。ADAMTS4 高値であった場合の寛解(12 週)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(12 週)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。

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) ①Type I IFN パスウェイ解析により検出された、RA 発症と STAT4 との関連
最も強く関連する遺伝子として、STAT4 が見出された。関連を示した SNP について、検体数を増やして検討したところ、rs 7574865 において T/T 遺伝子型の有意な増加が確認された。

②BLK 領域多型と RA 発症との関連

FAM167A-BLK 領域をカバーする 17tag SNP を用いて一次スクリーニングし、サンプルサイズを増やし、二次スクリーニングした。rs 6984212 を中心とする領域と rs13277113 を中心とする領域が RA との有意な関連が認められた。

③STAT4、BLK の寄与度の集団差

STAT4 のリスク遺伝子型(rs7574865 T/T + G/T)の日本人一般集団中における頻度 56.5%で欧米人集団における 41.2%と比較して高値を示した。BLK においては(rs13277113 A/A)43.2%であり、欧米人集団の 5.1%と比較して、顕著に高い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
RA 発症との関連が確立した 4 遺伝子を含めた 8 遺伝子を候補遺伝子として検討した。49 症例における成績では、IRF5、STAT4、HLA-DRB1 において関連の傾向を示唆する知見が得られた。

V. 関節リウマチの MRI による早期診断、活動性および予後判定に関する研究

- 1) RAにおける非造影MRIの診断能
造影MRIを基準とした場合、非造影MRIの滑膜炎の診断能は感度77.8%、特異度49.9%、骨変化の診断能は感度81.5%、特異度99.4%であった。
- 2) UAの早期診断(RA進展)および予後判定における非造影MRIの有用性
長崎大学が提唱している早期診断予測基準(抗CCP抗体またはIgM-RF、MRIにおける対称性滑膜炎、骨髄浮腫または骨侵食のうち2項目以上陽性)をあてはめると、非造影/造影MRI併用で感度68.0%、特異度74.1%、非造影MRI単独で感度74.7%、特異度66.6%であった。X線スコアの進行予測(Δ Genant-Sharp score < 0.5)に関しては骨髄浮腫の診断能が高く、造影/非造影MRI併用で感度77.8%、特異度62.5%、非造影MRIで感度83.3%、特異度80.0%であった。
- 3) UAの早期治療例における予後推定および経過観察におけるMRIの有用性
RAへの進展が3ヶ月後に14例中8例に認められた。X線スコアの進行例と非進行例の比較では、症例毎のデータにはいずれも有意差がなかったが、関節毎ではRAMRISの総合スコアと骨髄浮腫スコアが進行例で有意に高かった。

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) 早期治療介入基準をもとに治療介入臨床試験のプロトコル確立を試みた。本邦における代表的な合成抗リウマチ薬はメトトレキサート(MTX)とサラゾスルファピリジン(SASP)であり、これら2種類の薬効評価の為、動的割り付けを条件とする Nagasaki Early Arthritis Intervention Trial

(Nagasaki-Early Trial)をUMINに平成20年12月に登録した。プレトリアル15症例の短期成績においても12症例はMTXが選択されていた。プレトリアルは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ヶ月継続ではLow Disease Activityが達成できない3症例にはTNF阻害薬が併用され、良好な効果が得られた。プレトリアル短期成績およびUAのみでは導入症例に限られることにより、平成21年度はプロトコルを改訂した。①対象をUAと発症6ヶ月以内の早期RAに拡大し、②導入合成抗リウマチ薬をMTXに一本化し、③MTX継続3ヶ月でDAS28-ESR moderate disease activity以上の場合はインフリキシマブ併用とした。3mg/kgで開始し、moderate disease activity以上の場合はIFX増量とした。また、IFX減量および中止、MTX中止基準を規定した。改訂プロトコルは平成21年12月、UMINに登録した。

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) 早期関節炎の診断基準に関する研究。
UA129症例(Nagasaki Cohort)を用いて、先に提唱した早期診断予測基準とLeiden Prediction Rule (Leiden大学から提唱)を比較した。私たちの早期診断予測基準は①自己抗体(抗CCP抗体あるいはIgM-RF)、②MRI画像における対称性滑膜炎、③MRI画像における骨変化(骨髄浮腫あるいは骨侵食)、3項目中2項目以上陽性であれば1年後にRAに進行すると診断する基準である。本予測基準はPPV80%、NPV76%、感度68%であった。Leiden Prediction

Rule では PPV96%、NPV67%で感度49%に留まった。

RA 進展予測に最も強く寄与する因子は抗 CCP 抗体と MRI 骨髄浮腫であった。自己抗体と骨髄浮腫が共に陽性の UA は全例 RA に進展していた。骨髄浮腫に関しては非造影 MRI は造影 MRI と遜色はなく、この Nagasaki score- II (早期治療介入基準)を基に臨床研究 Nagasaki Early Arthritis Intervention Trial (Nagasaki -Early Trial) として UMIN に登録し、実施中である。

2) 関節リウマチと CCL20

RA 滑膜組織由来滑膜線維芽細胞 (FLS)の CCL20 産生増強は IL-1 β 、TNF- α 、IL-17 の順に強く、IL-6 単独での産生誘導作用はなかった。この産生誘導は TNF 阻害剤、IL-6 阻害剤の添加で有意に抑制された。血清中 CCL20 は RA 患者で顕著に高値を示し、生物学的製剤投与 3~6 ヶ月後に有意に低下した。

3) ACR/EULAR RA 新診断基準 2009 の検証。

UA129 症例(Nagasaki Cohort)を用いて ACR/EULAR RA 新診断基準 2009 を検証した。第一段階は腫脹関節の有無で 44 症例は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、これらの症例から 14 症例は 1 年の経過で ACR1987RA 改訂分類基準に合致した。残り 85 症例はスコアリングでの評価に移行した。この感度、特異度、PPV、NPV、LR⁺、LR⁻について、ACR/EULAR 2009 はそれぞれ 67%、54%、79%、40%、1.47、0.61 であった、一方 Nagasaki Score I は 66.1%、63%、82%、42%、1.75、0.55 であっ

た。ACR/EULAR 2009 は Nagasaki Score I に比較してやや診断能は落ちる。問題点は血清学的陰性 RA の診断が困難である。

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

1) β glucan や mannan などの糖鎖が効率よく SKG マウスの関節炎を惹起した。これらは Dectin-1 などの DC や macrophage 上のレセプターをシグナルするだけでなく、血清中の補体のレクチン代替経路を活性化する。補体活性化により、産生される炎症性ペプチド C5a は、macrophage に作用し IL-6 や IL-23 などの炎症性サイトカインを産生させ、自己反応性 T 細胞を IL-17 を産生する Th17 細胞に効率よく分化させる。Th17 細胞は CCR6 などのケモカインレセプターを発現して炎症局所に集積する。

2) 制御性 T 細胞特異的に CTLA-4 を欠損させたマウスでは、抗原提示細胞における CD80 と CD86 のダウンレギュレーションが失われ、致命的な自己免疫性心筋炎が発症した。制御性 T 細胞特異的に Runx1-Cbf β を欠損させたマウスでは、Foxp3 遺伝子の発現が低下し、自己免疫病を発症した。

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) 平成 19 年度

RA 患者血清において抗 BiP 抗体は高い陽性率を示した。抗シトルリン化 BiP 抗体価は抗 CCP 抗体価と有意な相関を示した。RA 患者血清において、抗酸菌 HSP70 に対する抗体価が高値を示し、抗 CCP 抗体価と有意な相関

を示した。BiP、シトルリン化 BiP、抗酸菌 HSP70 を免疫した B6 マウスは抗 CCP 抗体を産生した。

2) 平成 20 年度

BiP、抗酸菌 HSP70 の全長をカバーするエピトープライブラリーを用いて SE 陽性の RA 患者末梢血で高頻度に増殖反応を誘導するエピトープ B22 と D21 を同定した。RA 患者末梢血の B22 と D21 への反応率は SE がホモの個体では 95%、ヘテロでは 50%、SE を持たない個体では 0%であり、SE との強い関連を示した。

3) 平成 21 年度

B22 と D21 による関節炎マウスモデルの治療実験を行った。B22 と D21 を CIA の II 型コラーゲン免疫前に経口投与すると、関節炎スコアは著明に抑制され予防効果が確認された。CIA の関節炎発症後関節炎スコアが 2 点に達した時点で B22 と D21 を経口投与すると関節炎スコアは著明に抑制され、治療効果が確認された。

X. タイプ II コラーゲン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 の T 細胞エピトープ

C II の AA256-271 蛋白には、RA の感受性遺伝子である HLA-DRB1*0101、0401、0405 アリルに共通に結合するアンカーモチーフが存在することが判明した。

2) C II アナログペプチド

HLA-DRB1*0101 陽性 RA 患者から樹立した T、B 細胞株を用いて、C II (AA256-271) のアナログペプチド (APL) を 21 個の変異ペプチドの中から *in vitro* で選定した。

3) CIA マウスにおける C II の T 細胞エピトープとアナログペプチド

RA 患者と同じ 2 つの APL を含む 4 個のアナログペプチド、AA262G → D(APL4)、AA262G → K(APL5)、AA262G → A(APL6)、AA264K → A(APL7) が C II 反応性 T 細胞のサイトカイン産生を抑制することが判明した。

4) アナログペプチドによる CIA の治療・予防

APL6 が関節炎の治療および予防効果を、APL7 が予防効果のみを認めた。

5) アナログペプチド発現米の作製

遺伝子工学手法を用いて、C II および APL4、APL6、APL7 遺伝子を 3 連続として発現ベクターに導入し、発現稲を収穫した。

6) アナログペプチド発現米による CIA の治療・予防

CIA の治療実験では、APL4 および APL7 発現米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。

XI. 免疫アレルギー疾患の経口免疫寛容療法に向けた新規濾胞被覆上皮 M 細胞特異的マーカーの同定とそれに対するモノクローナル抗体の樹立

- 1) 遺伝子発現プロファイルにおける候補遺伝子から、MARCKS-like protein および glycoprotein2 (GP2) について *in situ* ハイブリダイゼーションを行い、どちらも FAE-M 細胞に特異的に発現する遺伝子であることを確認した。GP2 を強制発現した細胞株を樹立し、これを用いてサブクラスが IgG2a であるモノクローナル抗体(10 F 5-9-2)の作製に成功した。

- 2) 10F5-9-2 抗体は内在性の GP2 分子を認識し、野生型マウスに於いて FAE-M 細胞に反応していることを確認した。
- 3) 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 の産生応答を示した。さらに、血清中 IgG 産生に関しても NKM16-2-4 抗体と同程度の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) 続発性アミロイドーシスが女性 RA では死因の第 2 位で、アミロイド沈着も男性 RA の 2 倍以上にみられた。これは女性で RA 罹病期間がより長期であるか、関節炎活動性がより高いことが考えられた。
- 2) IORRA 調査における検討で 10 歳ごとに区切ったすべての年代で DAS28 は男性より有意に高値であった。これには女性ホルモン自体が関与する可能性が高いと考えられた。
- 3) 喫煙と抗 CCP 抗体陽性との関連は男性でのみ認められたが女性では認められなかった。女性におけるアルコール摂取は負の相関が示唆された。
- 4) 抗 CCP 抗体陽性例では男女とも DAS28 にみる疾患活動性は高く、5 年間の HAQ の低下も陽性群でより高かった。

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) 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。

- 2) 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 でも約半数に抗体が陽性になるため、今後、血清反応陰性 RA の早期診断にも有用である可能性がある。

III. Differential subtraction chain 法を用いた RA 発症関連遺伝子の同定に関する研究と投与前血中 ADAMTS ファミリー分子発現による RA に対する抗 TNF α 生物学的製剤有効性予測

- 1) Differential subtraction chain 法と Differential screening 法を用いて得られた 190bp の subtracted tester DNA は、RA 患者に優位に発現する遺伝子であり、RA 発症関連遺伝子につながる可能性が示唆された。
- 2) IFX 投与前のワンポイントにおける ADAMTS5 という単一遺伝子によって IFX 投与による寛解を含めた有効性が予測できる点で優れている。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優れている。

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

- 1) 欧米集団において、RA および SLE と STAT4 との関連が報告され、今回土屋らは日本人集団においても確認した。
- 2) FAM167A-BLK 領域も集団を超えた自己免疫疾患共通の遺伝素因であると考えられた。関連が検出される多型は、BLK の発現低下、FAM167A の発現上昇と関連する。
- 3) 欧米と日本人集団との比較により、

STAT4、BLK いずれにおいても、一般集団中におけるリスク遺伝子型頻度が、日本人集団において、欧米人集団におけるよりも、顕著に高いことを見出した。

- 4) インフリキシマブ感受性関連遺伝子については、いくつかの関連の傾向が見出されたが、まだ症例数が少なく、確立したと言える知見ではない。

V. 関節リウマチのMRIによる早期診断、活動性および予後判定に関する研究

RAおよびUAにおいて、非造影MRIの滑膜炎の診断能は不十分であるが、骨変化の評価に関しては造影MRIに匹敵することが明らかになった。非造影MRIは早期診断よりも、骨変化(特に骨髓浮腫)に基づくX線上の骨関節破壊の予後予測および治療方針決定への有用性が高いと考えられた。

早期治療症例における検討では、初診時のRAMRIS総合スコアまたは骨髓浮腫スコアの高い症例は予後不良で、DMARDsによる治療だけでは不十分であると推測される。

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

UAを対象に早期診断予測基準(Nagasaki Score I)の有用性が検証された。オッズ比からもNagasaki Score Iの各項目の重要性は明らかである。MRIは身体診療での関節所見より明らかに高頻度に関節病変を描出することも明らかとなった。Nagasaki-Early Trialのプロトコール改訂版はMTX one armの治療介入プロトコールで、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

- 1) 私たちの早期診断予測基準(Nagasaki score I)は感度、特異度、PPV、NPV、LR⁺、LR⁻、診断確度において、ACR/EULAR新診断基準2009年と同等もしくはやや優れていた。

私たちの早期治療介入基準(Nagasaki score II)は感度が低いが、特異度とPPVが100%であり、非造影MRI撮像でも診断可能である。Leiden Prediction RuleはPPVとNPVが良いが、感度が低い。ACR/EULAR新診断基準2009年の問題点は①正確に関節の診察所見を取る、②初診時にRA以外の他の疾患を除外する、③血清反応陰性RAの診断が困難である、④関節破壊の進行を予測できるのか?など挙げられる。

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

- 1) 動物モデルを用いた今回の実験結果は、 β glucanやmannanなどの糖鎖が補体を活性化、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。
- 2) 制御性T細胞の機能発現については、今回の実験結果からCTLA-4やRunx1-Cbf β が、その抑制機能の発現に必須の分子であることを示した。

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

- 1) 抗酸菌HSP70及びシトルリン化BiPに対する免疫応答が抗CCP抗体産生に関与している可能性が考えられた。CIAにおいて抗酸菌HSP70による前

免疫により関節炎の増悪が認められた事実は、抗酸菌 HSP70 と関節炎の関連を考える上で興味深い。

- 2) BiP および抗酸菌 HSP70 において、RA 患者末梢血に SE と関連した増殖反応を誘導するエピトープ B22 と D21 を同定した。T 細胞エピトープの B22 と D21 は高い相同性を持っていたが、B 細胞エピトープは異なっていた。
- 3) 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、関節炎の進行を抑制した。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繋がる可能性がある。

X. タイプ II コラーゲン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

RA における C II の T 細胞エピトープおよびその APL を *in vitro* で選定した。CIA マウスを用いて C II の APL が自己免疫性関節炎の治療効果、予防効果を示すことを *in vivo* において明らかにした。C II の APL を発現している米を作製し、食べさせることにより、CIA マウスを治療および予防することができる予備実験結果も得ている。このように、自己反応性 T 細胞が認識する自己抗原をアミノ酸レベルで明らかにすることができれば、自己免疫性関節炎を経口トレランスの誘導により制御することが可能と考えられる。

XI. 免疫アレルギー疾患の経口免疫寛容療法に向けた新規濾胞被覆上皮 M 細胞特異的マーカーの同定とそれに対するモノクローナル抗体の樹立

抗 10F5-9-2 抗体は内在性の GP2 分子

に対して極めて高い特異性と親和性を有していることが確認された。GP2 は FAE-M 細胞の管腔側表面に発現しているため、抗原送達系における標的分子となり得、本抗体がそのツールとして応用可能であることも示すことができた。

E. 結 論

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—

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、男性では喫煙が正の、女性ではアルコールが負の関与が見られたが、全体としては大きいものではなかった。

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

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、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 患者血清に比較的特異的に認められ、抗 CCP 抗体陰性 RA 患者にも高率に検出されることから、血清学的陰性 RA の早期診断への応用が期待される。

III. Differential subtraction chain 法を用いた RA 発症関連遺伝子の同定に関する研究と投与前血中 ADAMTS ファミリー分子発現による RA に対する抗 TNF α 生物学的製剤有効性予測

ADAMTS5 < 1.12×10^{-4} の時はインフリキシマブが、ADAMTS4 > 0.30×10^{-4} あるいは ADAMTS5 > 4.90×10^{-4} の時はアダリムマブが有効であることが明らかとなり、投与前血中 ADAMTS4 と ADAMTS5 発現量で 2 つの TNF 阻害薬の選別が可

能になる。

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

日本人集団における RA 発症と STAT4、FAM167A-BLK 領域多型の関連が見出され、これらは集団を超えた、複数の自己免疫性リウマチ疾患に共通の感受性遺伝子であることが明らかになった。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。

V. 関節リウマチの MRI による早期診断、活動性および予後判定に関する研究

非造影 MRI は RA および UA における骨変化(骨髄浮腫および骨侵食)の描出において、造影 MRI とほぼ同等の診断能を有する。MRI 上の骨髄浮腫は RA および UA における 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。

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

早期関節炎コホート症例(Nagasaki Cohort)129 症例を用いて、早期診断予測基準および早期治療介入基準を検証した。早期治療開始基準を基に Nagasaki-Early Trial のプロトコールを改訂し、UMIN に登録した。

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

私たちの早期診断予測基準は非常に有用である。ACR/EULAR RA 新診断基準 2009 年は診断能では早期診断予測基準とほぼ同等もしくはやや落ちる。本基準は血清反応陰性 RA の診断には不相当と思われ、また、関節破壊の進行を予測できるのか今後の検証が必要

である。

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

感染などの環境刺激による自然免疫の活性化、特に、補体の活性化と C5a の産生が、マクロファージから炎症性サイトカインを産生させ、自己反応性 T 細胞の Th-17 細胞への分化、増殖を誘導し、自己反応性関節炎を発症させると考えられた。CTLA-4 や Runx1-Cbf β が制御性 T 細胞の機能発現に必須の分子でありことが示された。これらの分子を標的とした治療法は、制御性 T 細胞の機能を増強、あるいは補助することで、RA などの自己免疫疾患の新規の治療法に繋がる可能性がある。

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

RA 患者において抗酸菌 HSP70 およびシトルリン化 BiP に対する免疫応答が抗 CCP 抗体産生および関節炎の進行に関与していると考えられた。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 細胞中制御性 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と考えられた。

X. タイプ II コラーゲン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

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マウスモデルに投与することにより、自己免疫性関節炎(CIA)を治療および予防することに成功した。今後、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いく。

XI. 免疫アレルギー疾患の経口免疫寛容療法に向けた新規濾胞被覆上皮 M 細胞特異的マーカーの同定とそれに対するモノクローナル抗体の樹立

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*