

Ⅲ. 分 担 研 究 報 告 書

適切な治療の選択の為の疾患感受性遺伝子に関する研究

研究分担者 山本一彦
東京大学大学院医学系研究科内科学専攻アレルギーリウマチ学 教授
分担協力者 高地雄太、鈴木亜香理、島根謙一、明前敬子、山田 亮
理化学研究所ゲノム医科学研究センター
藤尾圭志、岡村僚久
東京大学大学院アレルギーリウマチ学

研究要旨

関節リウマチの寛解導入には、最適な治療の選択の為にもテーラーメイド医療は重要である。このための情報を提供する目的で日本人の疾患感受性遺伝子の検索を行った。NK細胞やCD8陽性T細胞などに発現しているCD244、制御性T細胞（CD4+CD25-LAG3+T細胞）の機能発現をコントロールしていると考えられるマスター遺伝子であるEGR2、HLA-DRB1のSE陰性群でのIRF5などを見出した。

A. 研究目的

関節リウマチ（RA）の寛解導入を目指す上で、疾患感受性遺伝子の違いによる病型や治療法に対する反応性、副作用などの違いをあらかじめ知って治療法を選択するという、いわゆるテーラーメイド医療は重要である。さらに疾患感受性遺伝子には疾患を超えて自己免疫疾患の共通なものがある一方、民族差があることも判明している。例えば、PTPN22、CTLA4やFCRL3などはRAと全身性エリテマトーデス（SLE）を初めとする他の幾つかの自己免疫疾患に共通する疾患感受性遺伝子である。しかし、欧米人で認められているPTPN22の疾患関連の一塩基多型（SNP）が日本人には存在しないことも明らかになっており、我が国やアジアに特有な遺伝要因の探索とともに、世界的な比較研究を進める必要がある。

interferon regulatory factor (IRF) ファミリーの一つであり、全身性エリテマトーデス（SLE）の疾患感受性遺伝子として報告され、インターロイキン（IL）-6、-12やTNF- α な

ど、向炎症性サイトカインの産生に影響する転写因子であるIRF5の遺伝子多型、SLAM (signaling lymphocyte activation molecule) ファミリー遺伝子の一つであり、NK細胞やCD8陽性T細胞などに発現しているCD244の機能性多型、制御性T細胞（CD4+CD25-LAG3+T細胞）において、その機能発現をコントロールしていると考えられるマスター遺伝子であるEGR2の遺伝子多型が関節リウマチ（RA）の疾患関連遺伝子であるか否かを検討した。

B. 研究方法

候補遺伝子多型（一塩基多型SNP）を用いたケース・コントロール関連解析、ゲノム全体にわたる約8万のSNPを用いたケース・コントロール関連解析スクリーニングなどの手法を用いた。

（倫理面への配慮）

ヒトゲノムを用いた解析を含むことから、ヒトゲノム解析・遺伝子解析研究に関する倫

理指針に則り、倫理委員会の審査を経た上で、研究を遂行した。

C. 研究結果

平成 19 年度は IRF5 の検討を行った。まず、RA と健常人コントロールのアレル頻度比較をおこなった。rs729302 は第 1 セット、第 2 セットとも有意な関連を示した。rs729302 について、さらに検討し、AA+AC 対 CC のオッズ比が 1.67 で、AA 対 AC+CC のオッズ比が 1.19 であることから、常染色体優性として働いていることが推測された。さらに RA の遺伝要因で最大の HLA-DRB1 とのエピスタティックな関係を検討するために、SE が陽性群と陰性群に分けて検討したところ、rs729302 と RA との関連は SE 陰性群で OR が 1.50、SE 陽性群で OR が 1.11 で、陰性群で関連が強いことが判明した。

平成 20 年度はゲノム全体にわたる約 8 万の SNP を用いたケース・コントロール関連解析の結果、1q22 領域に強い関連を認めた。この領域には CD244 を初めとする SLAM ファミリー遺伝子が存在している。まず、この領域の 91 の SNP を選択して、第 1 コホートの RA 患者 830 検体と健常コントロール 658 検体で関連解析を行った。次に陽性 SNP を第 2 コホートである RA 患者 1112 検体と健常人コントロール 940 検体で追認解析を行った。第 1 コホートでの解析で、LY9、CD244 遺伝子を含む連鎖不平衡領域の 6 SNP が強い関連を示した。そのうち 5 つの SNP は CD244 に、1 つの SNP は LY9 に存在した。そこでこの 6 SNP を第 2 コホートで追認解析をしたところ、CD244 の 5 SNP は強い関連を示したが、LY9 の 1 SNP は関連を示さなかった。メタ解析で最も強い関連を示したのは、rs3766379 で $P=3.23 \times 10^{-8}$ 、OR=1.31 であり、rs6682654 も強い関連を示した。両者は強い連鎖不平衡関係にある。

平成 21 年度は我々が見出した制御性 T 細胞 (CD4+CD25-LAG3+T 細胞) において、その機能発現をコントロールしていると考え

られるマスター遺伝子である EGR2 に注目した。HapMap データベースを用いて、EGR2 の遺伝子発現とこの領域の SNP との関連を検討したところ、EGR2 の 5' 領域の SNP と EGR2 の発現が関連することが明らかとなった。特に最も強く相関する SNP を 1 つ同定した。さらに、この領域の 14 の SNP を選び、まず SLE 患者と健常人コントロールの間で関連解析を行ったところ、2 つの SNP で関連が認められた。このうちの 1 つは先の発現が強く関連した SNP であった。そこで、RA 患者 1,932 名と健常人コントロール 1,816 名で関連を検討したところ、 $P=0.0019$ の有意差で関連があることが判明した。

D. 考察

IRF5 は TLR-MyD88 のシグナル伝達経路の下流に位置しており、IL-6、IL-12 や TNF- α などの向炎症性サイトカインを誘導することから、RA の病態に重要であると考えられている。HAD-DRB1 の SE は RA の最大の遺伝要因だけでなく、関節炎の重症度とも相関し、また抗 CCP 抗体の産生とも相関する。T 細胞を介した抗原特異的応答が密接に関与する可能性がある。一方、SE 陰性の RA は抗 CCP 抗体は陰性のことが多く、SE 陽性の RA とは異なった病型であるとも指摘されている。この点でサイトカイン産生に働く IRF5 の遺伝子多型が SE 陰性の RA と強く関連することは、RA の多様性ととも、RA の一つのタイプがこの遺伝子多型で規定されていることを示唆するものである。

CD244 は SLAM ファミリー遺伝子の一つで、ヒト、マウスで NK 細胞の活性化と抑制性の両方を持つと考えられる機能分子である。また、NK 細胞だけでなく、CD8 陽性 T 細胞などにも発現している。この分子はインターフェロンの産生に関係していることから、免疫応答に関与していることが推察され、実際の RA や SLE の疾患関連遺伝子として働く可能性があると考えられる。

自己免疫疾患の成立や病勢に制御性 T 細胞

が関与していることが推測され、多くの研究が行われている。特に **Foxp3** 陽性の制御性 T 細胞が注目されている。我々は、この細胞とは全く異なる分化、分布を示す **CD4+CD25-LAG3+** の表現型を持つ制御性 T 細胞をマウスにおいて見出し、病態との関係を報告している。今回、この新規制御性 T 細胞のマスター遺伝子と考えられる **EGR2** 遺伝子の SNP が RA および SLE 患者で関連が認められたことは、実態のヒトの疾患の病態にこの新規制御性 T 細胞が一義的に関与していることを示している。

E. 結論

サイトカイン産生に関与する **IRF5** の遺伝子多型が **HLA-DRB1** の SE 陰性の日本人 RA と関連すること、NK 細胞などに発現している **CD244** 遺伝子、新しい制御性 T 細胞に係る遺伝子多型などが RA の関連することを見出した。寛解導入を目指す治療を考える上での、今後のテーラーメイド医療に重要な情報を提供するもとと考える。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Okada Y, Yamada R, Suzuki A, Kochi Y, Shimane K, Myouzen K, Kubo M, Nakamura Y, Yamamoto K. Contribution of a haplotype in the HLA region to anti-cyclic citrullinated peptide antibody positivity in rheumatoid arthritis, independently of HLA-DRB1. *Arthritis Rheum.* 30; 60: 3582-3590, 2009.
2. Kochi Y, Suzuki A, Yamada R, Yamamoto K. Genetics of rheumatoid arthritis: underlying evidence of ethnic differences. *J Autoimmun.* 32: 158-62, 2009.
3. Okada Y, Yamada R, Suzuki A, Kochi Y, Shimane K, Myouzen K, Kubo M, Nakamura Y, Yamamoto K. Contribution of a haplotype in the HLA region to anti-cyclic citrullinated peptide antibody positivity in rheumatoid arthritis, independently of HLA-DRB1. *Arthritis Rheum.* 60: 3582-90, 2009.
4. 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.* 58: 1940-6, 2008.
5. Suzuki A, Yamada R, Kochi Y, Sawada T, Okada Y, Matsuda K, Kamatani Y, Mori M, Shimane K, Takahashi A, Tsunoda T, Miyatake A, Kubo M, Kamatani N, Nakamura Y, Yamamoto K. Functional SNPs in **CD244** gene increase the risk of rheumatoid arthritis in a Japanese population. *Nat Genet.* 40: 1224-9, 2008.
6. Okada Y, Mori M, Yamada R, Suzuki A, Kobayashi K, Kubo M, Nakamura Y, Yamamoto K. **SLC22A4** polymorphism and rheumatoid arthritis susceptibility: a replication study in a Japanese population and a meta-analysis. *J Rheumatol.* 35: 1723-8, 2008.

7. Suzuki A, Yamada R, Yamamoto K. Citrullination by peptidylarginine deiminase in rheumatoid arthritis. Ann NY Acad Sci. 1108: 323-339, 2007.

8. Yamamoto K, Yamada R. Lessons from a Genomewide Association Study of Rheumatoid Arthritis. N.Engl. J. Med. 357: 1250-1251, 2007.

9. Yamada R, Yamamoto K. Mechanisms of disease: genetics of rheumatoid arthritis-ethnic differences in disease-

associated genes. Nat Clin Pract Rheumatol 3: 644-50, 2007.

1. 学会発表

1. Myouzen K, Kochi Y, Shimane K, Suzuki A, Fujio K, Okamura T, Yamada R, Nakamura Y and Yamamoto K

2. Association Analysis of EGR2 Gene with SLE Susceptibility ACR 2009

H. 知的財産権の出願・登録

特になし

IL-6 阻害治療による関節リウマチ患者の寛解導入の可能性の検討に関する研究

研究分担者 西本憲弘 和歌山県立医科大学免疫制御学講座 教授

研究要旨

ヒト化抗 IL-6 受容体抗体（トシリズマブ）は、関節リウマチ（RA）の治療に有効であり、臨床的寛解が高頻度に得られる。トシリズマブにより、血中 IL-6 が正常化すれば、それは疾患活動性の消失（真の寛解）を意味し、トシリズマブの投与は不要となりドラッグフリー寛解の可能性がある。第Ⅲ相 SATORI 試験では、トシリズマブ治療に伴い過半数の症例で血中 IL-6 濃度が正常化し、そのような症例の多くは臨床的寛解も達成した。一方、臨床効果を治療開始前に予測することができれば、オーダーメイド治療が可能となり、患者の QOL をより確実に改善できるとともに、医療経済的にも大きなメリットがある。治療開始前の患者末梢血中の遺伝子発現を、DNA マイクロアレイを用いて網羅的に解析し、24 週後の臨床的寛解ならびに IL-6 正常化を予測するのに有用な分子セットを同定した。特に IL-6 正常化の予測は感度、特異度、陽性的中率、陰性的中率のすべてにおいて精度が高かった。これらの分子を用いて、TNF 阻害剤であるインフリキシマブの効果予測も可能であったことから、TNF 阻害効果は IL-6 の正常化を介している可能性がある。TNF 阻害と IL-6 阻害治療の効果の識別に有用な分子セットを利用すれば、使い分けの可能性もある。これらの分子を 1 枚のチップに搭載したカスタムチップを作成し、実用化を目指したい。

A. 研究目的

生物学的製剤は従来の抗リウマチ薬に比べ優れた治療効果を示す。しかしながら、すべての患者に有効であるわけではない。ましてや、寛解にいたる症例は限られている。もし、長期の臨床効果を治療開始前に予測することができれば、個々の患者に応じた治療薬の選択が可能となり、患者の QOL をより確実に改善できる。一方、生物学的製剤の共通の問題点の 1 つに、医薬品の値段が高いことがあげられる。それは国民医療費の高騰のみならず、医療費負担として個々の患者にのしかかる。もし、生物学的製剤の使用開始前にその効果が予測できるならば、効果の期待できない患者には使用しない。また、高率に寛解状態を導入することが可能であっても、生物学的製剤治療を止めても臨床的寛解が維持できるか（生物学的製剤から離脱できるか）否かは重要であり、もし、休薬できれば、医療費

を大幅に減らすことができる。さらに、そのような患者を事前に予測できれば、経済的負担のみならず患者の精神的な負担も軽減することができる。

ヒト化抗 IL-6 受容体抗体（トシリズマブ）は、関節リウマチ（RA）の症状を改善するばかりでなく、関節破壊の抑制効果においても従来の抗リウマチ薬に比べて優れていることが明らかになった。また、トシリズマブ治療により過半数の患者さんが EULAR 基準に基づく臨床的寛解を得られることもわかった。トシリズマブは IL-6 受容体をブロックするが、IL-6 そのものの産生を直接は阻害しない。したがって、トシリズマブ投与によって、受容体を介した IL-6 の消費は阻害され、血中 IL-6 濃度は高値となる。もし、血中 IL-6 が低下し正常化すれば、それは真の疾患活動性の消失（真の寛解）を意味し、トシリズマブの投与は不要になると考えられる。これらの

目的を達成するために、本研究では、①臨床的寛解の達成症例の臨床的特徴をメタアナリシスにより明らかにする。②トシリズマブ治療に伴う血中 IL-6 の濃度の推移から真の寛解導入の可能性を検討する。③治療開始前の末梢血遺伝子発現プロフィールを含めたバイオマーカーを用いて、臨床的寛解、IL-6 正常化を予測する。④IL-6 阻害治療と TNF 阻害治療を使い分ける方法を開発する。

B. 研究方法

①わが国で行われた 3 つの無作為割付群間比較試験 (RCT) : 第 II 相試験と 2 つの第 III 相試験 (SAMURAI、SATORI) のメタアナリシスを行い、ACR70 ならびに DAS28<2.6 達成症例の臨床的特徴を検討した。

②MTX 抵抗性 RA 患者を対象としたトシリズマブによる第 III 相試験 (SATORI) のトシリズマブ群 54 例について、トシリズマブ治療前後での血清中の IL-6 濃度の推移を検討した。さらに、血中 IL-6 濃度と臨床的寛解との関連について検討した。

③SATORI 試験に登録した患者の末梢血全血より total RNA を抽出した。RNA を増幅後、アミノアルル RNA を蛍光色素 Cy3、Cy5 で標識し、ヒトの 3 万個の遺伝子からデザインしたオリゴ DNA 搭載マイクロアレイ DNA チップ (AceGene®) にハイブリシ、末梢血細胞中の 29640 種の RNA 発現量を測定した。Reference には健常人 45 人の末梢血から抽出した RNA をプールして用いた。IL-6 阻害療法による治療効果判定予測に利用可能な mRNA を特定するため トシリズマブ群の 54 症例に対し mRNA を測定し、全 54 例中 90% 以上で発現が認められる 24603 分子を本検討の対象とした。各因子に対して、IL-6 阻害療法開始 24 週後における治療効果との関連を「治療効果あり」、「治療効果なし」の層間で Wilcoxon 順位和検定を用いて比較し、識別に用いる分子を決定した (training)。「治療効果あり」と「治療効果なし」の 3 種類の比較方法は以下の通りである。(1) EULAR

「Good response」vs「Moderate response または No response」、(2) ACR70 達成 vs CR20 未達成、(3) IL-6 濃度 35pg/mL 未満 vs IL-6 濃度 35pg/mL 以上。

P-value<0.01 の基準で抽出された分子数は、(1) EULAR response criteria では 74 分子、(2) ACR core set では 83 分子、(3) IL-6 濃度では 67 分子となった。全体としては 197 分子が抽出された。抽出した 197 分子の分類能を Support Vector Machine を用い、Leave One Out 法にて評価した。分類能の評価は、EULAR Good response, ACR70, IL-6(35)の各項目の達成・未達成について検討した。上記 (1) ~ (3) の層間比較にて、それぞれ P<0.05 を満たした 115 分子、126 分子、108 分子を各項目の検討に用いた。さらにこれらの分子を用いて、コントロールの MTX 群にランダム化された後、長期継続試験でトシリズマブ実薬投与を受ける患者の 24 週後の臨床効果ならび IL-6 正常化の予測 (test) を行った。

④トシリズマブ治療効果判定予測 197 分子の AceGene®のアノテーション情報に基づき、Agilent 社のプローブと対応付けを行った。この結果、トシリズマブの治療効果判定予測に用いた 197 分子は 203 分子の Agilent プローブに対応付けられた。AceGene®と Agilent Whole Human Genome4x44K®での遺伝子発現解析結果は、非常によく相関することが、予備実験で確認された。

203 分子の Agilent プローブの発現データのみを用いて、65 例のインフリキシマブ治療患者における 14 週時点での、(1) ACR50 達成 vs. ACR20 未達成、(2) EULAR 「Good、Moderate response」vs. 「No response」、(3) CRP 0.3mg/dL 以下 vs .0.3 mg/dL より大きい、の 3 種類の層間比較を行い識別に利用可能な分子群を設定した (training、学習)。インフリキシマブ患者群では血中 IL-6 値は未測定のため、これに近い挙動を示すと考えられる CRP 濃度を用いた。CRP は IL-6 依存性に産生されるため、IL-6 が正常化すれば CRP

も陰性化する。

判別遺伝子の抽出には、マンホイトニーU検定を用いた。さらに55例の新たな症例において、抽出された分子の遺伝子発現量を用いて効果予測を行った (test)。

(倫理面への配慮)

臨床試験はGCPに準拠して行った。患者のインフォームドコンセントを得た上で検査を行った。患者情報に関しては、治療施設・氏名・生年月日・住所などの情報を一切削除し、匿名化の下に行った。

C. 研究結果

①ACR70ならびにDAS28<2.6達成症例の臨床的特徴：トシリズマブ(8mg/kg 体重4週毎)による治療効果は、プラセボ、MTX、DMARDs群のいずれとの比較においても優位であった。有害事象の種類、発現時期にも偏りはなかった。ACR70達成者と非達成者間において、治療前のDAS28、CRP、IL-6、MMP-3をはじめとする臨床評価項目とバイオマーカーに有意差はなく、既存の評価項目による予測は不可能であった。

②血中IL-6濃度の推移と臨床的寛解との関連：トシリズマブ投与により、血中トシリズマブ濃度が1マイクログラム/ml(測定感度)を超えると、血清中IL-6値は増加した。しかし、血中トシリズマブ濃度が1マイクログラム/mlの検出感度以下になると、血清中IL-6は速やかに低下した。血中トシリズマブ濃度が1マイクログラム/ml以上を維持できた44症例において、血清中IL-6の推移を検討したところ、24週時点で低下を示す症例と高値を維持する症例の2群に分類された。一方、健常人に対する第I相試験の血中トシリズマブ濃度とIL-6濃度の推移から血中トシリズマブ存在下での血中IL-6の正常値は約35pg/ml以下であると推察されたことから、血中トシリズマブが1マイクログラム/ml以上存在する条件で、血中IL-6 35pg/ml以下(IL-6(35))を正常化と定義した。その結果、

44例中23例(52.2%)で血中IL-6が正常化した。IL-6(35)達成例は、高率にACR70ならびにDAS28<2.6を達成していた。

③trainingを行ったトシリズマブ群では、1)EULAR「Good response」、2)ACR70、3)IL-6(35)を予測する正確度は、各々92.6%、90.8%、93.2%で、感度は97.2%、73.3%、95.7%、特異度は各々83.3%、97.4%、90.5%であった。陽性的中率は各々92.1%、91.7%、91.7%であり、陰性的中率は各々93.8%、90.5%、95.0%であった。次にコントロールのMTX群にランダム化された後、長期継続試験でトシリズマブ実薬投与を受けるMTX群で24週後の効果予測を行った(test)ところ、正確度は、各々73.0%、78.9%、83.8%で、感度は31.6%、36.4%、81.5%であった。また、特異度は各々97.0%、90.2%、87.5%であった。陽性的中率は各々85.7%、50.0%、91.7%であり、陰性的中率は各々71.1%、84.1%、73.3%であった。

④203分子の中から、1)ACR50達成 vs. ACR20未達成、2)EULAR「Good、Moderate response」vs.「No response」、3)CRP 0.3mg/dL以下 vs. 0.3mg/dLより大きい、の層間比較にて、それぞれ13分子、15分子、20分子が最小数で最大のパフォーマンスを示す分子として抽出された。次に効果予測(test)を行ったところ、正確度：61.8%、55.4%、64.3%で、陽性的中率：55.2%、81.8%、66.0%であり、陰性的中率：69.2%、17.4%、55.6%であった。尚、Agilent Whole Human Genome4x44K®の4万分子を用いた解析から抽出した分子での識別能は、正確度：50.9%、62.5%、62.5%で、陽性的中率：45.2%、82.1%、71.9%であり、陰性的中率：58.3%、17.6%、50.0%であった。しかも203分子から抽出した分子と重複する分子はなかった。

D. 考察

3つの独立したRCTのメタアナリシスからトシリズマブの有用性が再度確認された。また、トシリズマブにより血中IL-6が低下する症例があり、臨床的寛解とも相関することか

ら、血中 IL-6 濃度の正常化は、病態に基づいた新しい寛解基準となる可能性が示唆された。血中 IL-6 が低下し正常化すれば、それは真の疾患活動性の消失（真の寛解）を意味し、トシリズマブのドラッグフリー寛解の可能性がある。今後、そのような症例で寛解がどのくらい長く持続するかを検討する必要がある。

治療前の疾患活動性の評価項目を用いて臨床的寛解の達成を予測することは不可能であったが、DNA マイクロアレイを用いた末梢血全血における網羅的遺伝子発現解析により、24 週後の臨床的寛解ならびに IL-6 正常化の予測が可能であった。

トシリズマブの効果予測に用いた分子群を用いて、インフリキシマブの効果予測が可能であったことは、TNF 阻害剤による治療効果の発現は、IL-6 産生抑制を介しているのかもしれない。さらなる研究により、TNF 阻害と IL-6 阻害治療の使い分けが可能になるかもしれない。

E. 結論

トシリズマブ治療により、血中 IL-6 が正常化した症例ではトシリズマブから離脱できる（真の寛解となる）可能性がある。DNA 発現プロフィールにより予測も可能である。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Nishimoto N, Kishimoto T. Humanized antihuman IL-6 receptor antibody, tocilizumab. In: Chernajovsky Y, Nissim A, eds. Therapeutic Antibodies. Handbook of Experimental Pharmacology: Springer-verlag Berlin Heidelberg; p151-160. 2007
2. Nishimoto N, Kishimoto T. Update on interleukin-6 In: Smolen J, Lipsky P, eds. Contemporary Targeted Therapies

in Rheumatology: London: martin Dunitz. p149-158. 2007

3. Nishimoto N, Hashimoto J, Miyasaka N, Yamamoto K, Kawai S, Takeuchi T, Murata N, van der Heijde D, Kishimoto T. Study of active controlled monotherapy used for rheumatoid arthritis, an IL-6 inhibitor (SAMURAI): evidence of clinical and radiographic benefit from an X ray reader-blinded randomized controlled trial of tocilizumab. Ann Rheum Dis. 66: 1162-1167 2007
4. Mima T, Nishimoto N. Tocilizumab for the treatment of rheumatoid arthritis. Expert Rev Clin Immunol. 4: 165-172, 2008.
5. Yokota S, Imagawa T, Mori M, Miyamae T, Aihara Y, Takei S, Iwata N, Umebayashi H, Murata T, Miyoshi M, Momiita M, Nishimoto N, Kishimoto T. Efficacy and safety of tocilizumab in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, withdrawal phase III trial. Lancet 371: 998-1006, 2009
6. Ishikawa S, Mima T, Aoki C, Yoshio-Hoshino N, Adachi Y, Imagawa T, Mori M, Tomiita M, Iwata N, Murata T, Miyoshi M, Takei S, Aihara Y, Yokota S, Matsubara K, Nishimoto N. Abnormal expression of the genes involved in cytokine networks and mitochondrial function in systemic juvenile idiopathic arthritis identified by DNA microarray analysis. Ann Rheum Dis. 68: 264-72, 2009
7. Nishimoto N, Miyasaka N, Yamamoto K, Kawai S, Takeuchi T, Azuma J, Kishimoto T. Study of active controlled tocilizumab monotherapy for

- rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to methotrexate (SATORI): significant reduction in disease activity and serum vascular endothelial growth factor by IL-6 receptor inhibition therapy. *Mod Rheumatol*.19: 12-19, 2009
8. Nishimoto N, Terao K, Mima T, Nakahara H, Takagi N, Kakehi T. Mechanisms and pathological significances in serum interleukin-6(IL-6) and soluble IL-6 receptor after administration of an anti-IL-6 receptor antibody, tocilizumab, in patients with rheumatoid arthritis and Castleman's disease. *Blood*.112: 3959-3964
 9. Nishimoto N, Mima T. Tocilizumab In: Hochberg M, Weinblatt M, Weisman M, Smolen J and Silman A eds *Rheumatoid Arthritis*: Elsevier 2008
 10. Mima T, Ishikawa S, Aoki C, Yoshio-Hoshino N, Adachi Y, Imagawa T, Mori M, Tomiita M, Iwata N, Murata T, Miyoshi M, Takei S, Aihara Y, Yokota S, Matsubara K, Nishimoto N. Interleukin-11 and paired immunoglobulin-like type 2 receptor alpha expression correlates with the number of joints with active arthritis in systemic juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2009; 68: 286-7
 11. Nishimoto N, Miyasaka N, Yamamoto K, Kawai S, Takeuchi T, Azuma J. Long-term safety and efficacy of tocilizumab, an anti-interleukin-6 receptor monoclonal antibody, in monotherapy, in patients with rheumatoid arthritis (the STREAM study): evidence of safety and efficacy in a 5-year extension study. *Ann Rheum Dis*. 68: 1580-1584, 2009.
 12. Mima T, Nishimoto N. Clinical value of blocking IL-6 receptor. *Curr Opin Rheumatol* 21: 224-30, 2009
 13. Hashimoto J, Garnero P, van der Heijde D, Miyasaka N, Yamamoto K, Kawai S, Takeuchi T, Yoshikawa H, Nishimoto N. A Combination of biochemical markers of cartilage and bone turnover, radiographic damage and body mass index to predict progression of joint destruction in patients with rheumatoid arthritis treated with disease modifying anti-rheumatic drugs. *Mod Rheumatol* 19: 273-82, 2009.
 14. Nishimoto N, Ito K, Takagi N. Safety and efficacy profiles of tocilizumab monotherapy in Japanese patients with rheumatoid arthritis -meta- analysis of 6 initial trials and 5 long-term extensions-. *Mod Rheumatol* (in press).
 15. Nishimoto N. Interleukin-6 as a therapeutic target in candidate inflammatory diseases. *Clin Pharmacol Ther* (in press).
1. 学会発表
 1. 西本憲弘. RA に対するトシリズマブ療法 -IL-6 阻害による RA の長期治療効果を予測することは可能か?- . 第 51 回日本リウマチ学会総会・学術集会. 横浜. 2007.4.26
 2. 橋本 淳, Gernerio Patric, 宮坂信之, 山本一彦, 川合眞一, 竹内 勤, 村田紀和, 吉川秀樹, 西本憲弘. 関節リウマチ治療においてヒト化抗 IL-6 レセプター抗体 (トシリズマブ) 投与 1 年時の関節破壊抑制効果は治療開始後早期の炎症及び軟骨代謝マーカーの変化により予測できる. 第 51 回日本リウマチ学会総会・学術集会 ワークショップ. 横浜. 2007.4.26

3. 西本憲弘. 関節リウマチ患者を対象としたトシリズマブの3種類の無作為割付群間比較試験のメタアナリシス. 第51回日本リウマチ学会総会・学術集会 ワークショップ. 横浜. 2007.4.27
4. 西本憲弘. トシリズマブ. 第52回日本リウマチ学会総会・学術集会 第17回国際リウマチシンポジウム シンポジウム. 札幌. 2008.4.20-23
5. 西本憲弘, 山本一彦, 川合眞一, 竹内 勤, 宮坂信之. 関節リウマチ患者に対するトシリズマブの長期投与における安全性. 有効性(STREAM 試験). 第52回日本リウマチ学会総会・学術集会 第17回国際リウマチシンポジウム ワークショップ. 札幌. 2008.4.20-23
6. 西本憲弘. トシリズマブの適応と使い方. 第29回日本炎症・再生医学会. 東京. 2008.7.8-10
7. 西本憲弘. 伊藤協子, 宮坂信之, 山本一彦, 竹内 勤, 筧 高裕. わが国のトシリズマブの関節リウマチに対する長期臨床試験における安全性(特に感染症のリスクについて). 臨床免疫学会イブニングセミナー. 東京. 2008.10.17
8. 西本憲弘, 寺尾公男, 美馬 亨, 中原英子, 高木信宏, 筧 高裕. トシリズマブ治療中の血中 IL-6 の推移と臨床的意義. 第36回臨床免疫学会総会. 東京. 2008.10.17
9. 西本憲弘. RA の関節破壊における IL-6 の重要性. 第53回日本リウマチ学会総会・学術集会シンポジウムサテライトシンポジウム サイトカインネットワークと関節破壊—何を指すべきか— 東京. 2009.4.23-26
10. 西本憲弘. 関節リウマチに対する IL-6 阻害治療の効果発現メカニズムと効果予測. 第53回日本リウマチ学会総会・学術集会サテライトシンポジウム. 東京. 2009.4.24-26
11. 美馬 亨, 西本憲弘. トシリズマブの TNF 阻害剤抵抗性関節リウマチに対する第Ⅲ相試験-有効性と安全性ならびに IL-6 阻害による IL-17 の変化. 第53回日本リウマチ学会. 東京. 2009.4.23-26
12. 西本憲弘, 美馬 亨, 川田祐一. RA 患者に対するトシリズマブの治療効果は DNA チップを用いて予測可能である. 第53回日本リウマチ学会ワークショップ「トシリズマブ」. 東京. 2009.4.23-26
13. 橋本 淳, 平尾 眞, 坪井秀規, 南平昭豪, 中原英子, 吉雄直子, 美馬 亨, 吉川秀樹, 西本憲弘. 抗 IL-6 使用下での周術期の問題点と対策. 第53回日本リウマチ学会学術集会サテライトシンポジウム. 東京. 2009.4.23-26
14. 平尾 眞, 南平昭豪, 小瀬弘樹, 坪井秀規, 吉川秀樹, 西本憲弘, 橋本 淳. 関節リウマチにおけるトシリズマブ治療の酸化ストレスへの影響. 第53回日本リウマチ学会ワークショップトシリズマブ. 東京. 2009.4.24
15. 都留智巳, 美馬 亨, 洲崎みどり, 中島 衡, 寺尾公男, 筧 高裕, 西本憲弘. トシリズマブによる IL-6 阻害治療中の関節リウマチ患者におけるインフルエンザワクチンに対する免疫反応の検討—TNF 阻害薬、DMARDs 治療中関節リウマチ患者との比較—. 第53回日本リウマチ学会ワークショップトシリズマブ 3. 東京. 2009.4.24
16. 西本憲弘. 関節リウマチ (RA) 治療の最前線—テーラーメイド診療実際—. 第37回日本免疫学会・学術集会. 大阪. 2009.12.4
17. Nishimoto N. IL-6 inhibitor The 16th International Rheumatology Symposium. Yokohama. Japan. 2007.4.27
18. Hashimoto J, Garner P, Miyasaka N, Yamamoto K, Kawai S, Takeuchi T, Murata N, Yoshikawa H, Nishimoto N. Humanized anti-Interleukin-6 receptor antibody (tocilizumab) is effective in

- suppression of radiographic progression in patients with early rheumatoid arthritis, regardless of baseline levels of the predictors : SAMURAI STUDY. EULAR2007. Barcelona, Spain. 2007. 6.13-16
19. Nishimoto N, Miyasaka N, Yamamoto K, Kawai S, Takeuchi T, Azuma J, Kishimoto T. Long-term safety and efficacy of tocilizumab (an anti-IL-6 receptor monoclonal antibody) in monotherapy, in patients with rheumatoid arthritis. EULAR2007. Barcelona, Spain. 2007. 6.13-16
 20. Tsuru T, Terao K, Suzaki M, Nakashima H, Amamoto T, Akiyama A, Kakehi T, Nishimoto N. Immune response to influenza vaccine in patients with Tocilizumab. EULAR2007. Barcelona, Spain. 2007. 6.13-16
 21. Yokota S, Imagawa T, Mori M, Ozawa R, Miyamae T, Ito S, Aihara Y, Nerome Y, Imanaka H, Takei S, Kawano Y, Iwata N, Tomiita M, Miyoshi M, Murata T, Umabayashi H, Nishimoto N, Kishimoto T. Efficacy and safety in 48-week treatment of tocilizumab in children with polyarticular course juvenile idiopathic arthritis with polyarticular course juvenile idiopathic arthritis with polyarticular or oligoarticular onset. EULAR2007. Barcelona, Spain. 2007. 6.13-16
 22. Inaba Y, Ozawa R, Imagawa T, Miyamae T, Mori M, Nishimoto N, Kishimoto T, Saito T, Yokota S. Radiologic improvement of damaged large joints in children with systemic juvenile idiopathic arthritis following treatment with tocilizumab, anti-IL-6 receptor monoclonal antibody. EULAR2007. Barcelona, Spain. 2007. 6.13-16
 23. Yamanaka H, Nishimoto N, Inoue E, Hara M, Tomatsu T, Kamatani N. Incidence of malignancies in Japanese rheumatoid arthritis patients treated with tocilizumab in comparison to those in an observational cohort of Japanese patients and a Japanese population database. EULAR2007. Barcelona, Spain. 2007. 6.13-16
 24. Yokota S, Imagawa T, Mori M, Ozawa R, Miyamae T, Ito S, Aihara Y, Nerome Y, Imanaka H, Takei S, Kawano Y, Iwata N, Tomiita M, Miyoshi M, Murata T, Umabayashi H, Nishimoto N, Kishimoto T. Efficacy and safety of Tocilizumab in 48-week treatment in children with systemic juvenile idiopathic arthritis. EULAR2007. Barcelona, Spain. 2007. 6.13-16
 25. Hirano M, Hashimoto J, Tsuboi H, Nakahara H, Yoshio N, Yoshikawa H, Nishimoto N. Clinical and laboratory features after orthopedic surgery in tocilizumab-treating patients with rheumatoid arthritis. ACR2007. Boston, USA. 2007.11.6-11.
 26. Tsuru T, Terao K, Suzaki M, Nakashima H, Amamoto T, Akiyama A, Kakehi T, Nishimoto N. Immune Response to pneumococcal vaccine in Patients with Tocilizumab. ACR2007. Boston, USA. 2007.11.6-11.
 27. Nishimoto N, Miyasaka N, Yamamoto K, Kawai S, Takeuchi T, Azuma J, Kishimoto T. Long-term safety and efficacy of tocilizumab (anti-IL-6 receptor monoclonal antibody) in monotherapy, in patients with rheumatoid arthritis. ACR2007. Boston, USA. 2007. 11. 6-11.

28. Nishimoto N. The role of IL-6 in RA. advances in targeted therapies. Rapallo, Liguria, Italy. 2008.4.2-6
29. Nishimoto N, Lee H, Aoki C, Mima T. Anti-IL-6 receptor antibody therapy for autoimmune diseases. ICCLE2008. Kyoto. Japan. 2008.5. 11-13
30. Nishimoto N, Suwabe T, Kakehi T, Kawata Y, Mima T, Takeuchi T, Kawai S, Yamamoto K, Miyasaka N. Relationship between serum IL-6 levels after tocilizumab treatment and clinical remission in active rheumatoid arthritis(RA) patients. EULAR2008. Paris. France. 2008. 6.11-14
31. Nishimoto N, Kawai S, Yamamoto K, Miyasaka N, Ito k, Kakehi T, Takeuchi T. Safety profile of tocilizumab in Japanese patients with rheumatoid arthritis-incidences of infections in Japanese long-term clinical studies. EULAR2008. Paris. France. 2008. 6.11-14
32. Nishimoto N, Miyasaka N, Van der Heijge D, murata N, Takeuchi T, Kawai S, Hashimoto J, Yamamoto K. Three-year extension of the SAMURAI STUDY confirms tocilizumab to prevent joint destruction in patients with rheumatoid arthritis. EULAR2008. Paris. France. 2008. 6.11-14
33. Nishimoto N. The pathological roles of interleukin-6 in rheumatic diseases. Medical -Expo 2008 in APLAR's World. Yokohama. Japan.2008.9.24-25
34. Nishimoto N, Sugino H, Aoki C, Lee H, Matsubara K, Mima T. Gene expression profiling of S100 protein families in the peripheral blood from patients with RA, SLE, polyJIA and sJIA-correlation between S100A4 expression and joint destruction-. EULAR 2009. Copenhagen. Denmark. 2009.6. 10-13
35. Tsuru T, Terao K, Suzuki M, Nakashima H, Akiyama A, Nishimoto N. Normalisation in serum IL-6 levels is a good biomarker for the patients who can cease the corticosteroid without flare during IL-6 receptor inhibition Therapy With tocilizumab. EULAR2009. Copenhagen. Denmark. 2009.6.10-13
36. Van Vollenhoven RF, Nishimoto N, Yamanaka H, Woodworth T, Schiff MH, Taylor A, Pope JE. Experience with mycobacterium tuberculosis infection reported in the tocilizumab worldwide RA safety database. EULAR2009. Copenhagen. Denmark. 2009.6. 10-13
37. Nishimoto N, Kawata Y, Aoki C, Mima T. Gene expression profile in peripheral blood cells at baseline predicts tocilizumab responsiveness of patients with rheumatoid arthritis. EULAR2009. Copenhagen. Denmark. 2009.6.10-13
38. Nishimoto N, Sugino H, Aoki C, Lee H, Matsubara K, Mima T. Gene expression profiling of S100 protein families in the peripheral blood from patients with RA, SLE, polyJIA and sJIA-correlation between S100A4 expression and joint destruction-. EULAR2009. Copenhagen. Denmark. 2009.6. 10-13
39. Sugino H, Aoki C, Lee H, Adachi Y, Matsubara K, Ochi T, Nishimoto N. About half of S100 cluster genes on chromosome 1q21.1 are up-regulated in patients with rheumatoid arthritis (RA), systemic lupus erythematosus (SLE), polyarticular type juvenile idiopathic. ACR/ARHP2009. Phila-

delphia. USA. 2009. 10.16-23

40. Nishimoto N. Tocilizumab, a new therapeutic antibody inhibiting IL-6 action, for immune inflammatory diseases including rheumatoid arthritis and juvenile idiopathic arthritis. - Mechanisms of action and prediction for the clinical efficacy using DNA microarray -. 2nd International Conference on Drug Discovery & Therapy. Dubai.UAE. 2010.2.4

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得

特記すべきことなし。

2. 実用新案登録

特記すべきことなし。

3. その他

特記すべきことなし。

0.3T compacTscan による関節リウマチの診断 および生物学的製剤の治療効果判定に関する研究

研究分担者 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
研究協力者 鈴木 豪、杉原誠人、堀越正信、伊藤 聡
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

研究要旨

MRI は、X 線画像では検出できない滑膜炎などの炎症所見や早期の骨病変（骨髄浮腫、骨びらん）を描出することができるため、関節リウマチの早期診断に有用であることが明らかにされてきた。本研究では、日常リウマチ診療で頻用が期待される 0.3T コンパクト MRI 装置（compacTscan）による非造影 MRI 画像が、1) RA の早期診断に有用であること、2) 新規提唱したコンパクト MRI スコアが MRI 所見の客観的基準として有用であること、3) 0.3T compacTscan による MRI 画像（非造影）が 1.5T 大型 MRI 画像（造影）と比較して診断的価値が同等であること、4) 生物学的製剤による治療効果評価に MRI 画像およびコンパクト MRI スコアが有用であること、などを明らかにして来た。本研究成果は、MRI 画像がリウマチ診療において、診断と治療の新基準となりうることを示唆している。

A. 研究目的

関節リウマチ（RA）の早期診断は治療を導入する上で不可欠である。また、生物学的製剤による治療効果を判定することは治療を継続するか否かを決定するために必須である。X 線画像では診断不能な軟部組織の炎症像などを感度よく検出し経時的に比較するためには、MRI 画像が有用である。「誰でもどこでも簡単に検査できる」というコンセプトから、当大学で開発した 0.3T コンパクト MRI 装置（compacTscan）は、造影剤不用で時間のかからない手軽な装置である。本研究では、1) 早期 RA の診断に有用であるか？2) コンパクトな MRI 所見評価基準は有用か？3) 1.5T 造影大型 MRI 装置と診断価値は同等であるか？4) 生物学的製剤による治療効果判定に有用であるか？について検討することを目的とした。

B. 研究方法

- 1) インフォームド・コンセントを取得した RA 診断前患者を対象として 0.3T compacTscan に両手指の撮像を行ない、MRI 所見（滑膜炎、骨びらん、骨髄浮腫）を検討した。
- 2) コンパクト MRI スコアを提案した。骨びらん、骨髄浮腫、滑膜炎を 1-3 の 4 段階に分類し、コンパクト MRI スコア=総骨びらん点数×1.5+総骨髄浮腫点数×1.25+総滑膜炎点数として算出した。
- 3) インフォームド・コンセントを取得した RA 患者 3 名を対象として、0.3T compacTscan（ガドリニウム造影剤無使用）と 1.5T 大型 MRI 装置（ガドリニウム造影剤使用）による MRI 画像についてコンパクト MRI スコア（cMRIS）を用いて骨びらん、骨髄浮腫、滑膜炎のそれぞれのスコアについて比較検討した。さらに、それ

ぞれの画像における骨びらん、骨髄浮腫、滑膜炎の一致度について、k 係数法および階級内相関係数法により比較検討した。

- 4) infliximab、etanercept、tocilizumab、adalimumab 使用症例 (2 症例、2 症例、1 症例、2 症例) について、治療前後の治療効果を cMRIS により客観的に評価した。

(倫理面への配慮)

ヒトの検体を使用する際には、大学の倫理委員会の承認を得た上で、患者さんにインフォームド・コンセントを施行し、十分に研究内容を理解していただき、ご本人の同意を得た上で研究を実行した。

C. 研究結果

- 1) 1 年後 RA に診断された患者の初診時コンパクト MRI 画像の特徴は、骨びらん、骨髄浮腫、滑膜炎、腱滑膜炎などの所見であり、2006 年江口班による「関節リウマチの早期予測基準」(Ann. Rheu. Dis. 65:134, 2006) を指示した。
- 2) (1)infliximab 治療 4 症例の Δ MRI スコアは、-21、24.25、-1.25、8 であり、 Δ DAS28-CRP は、それぞれ-0.17、1.71、-0.41、1.5 と同様の傾向がみられた。2) etanercept 治療 5 症例の Δ MRI スコアは、8.75、8.25、1.25、16.75、-1 であり、 Δ DAS28-CRP は、それぞれ-0.3、1.18、-0.06、0.92、0.97 であった。(2) Δ MRI と Δ DAS28-CRP の相関係数は $R=0.625$ であり極めて高い相関性を示した。
- 3) RA 症例 1 においては、1.5TMRI による総 cMRIS は 61.75 (骨びらん 36、骨髄浮腫 18.75、滑膜炎 7) に対し 0.3T compactscan による総 cMRIS は 48.75 (骨びらん 31.5、骨髄浮腫 11.25、滑膜炎 6) であった。症例 2 では、1.5TMRI では総 cMRIS は 61.75 (骨びらん 22.5、骨髄浮腫 25、滑膜炎 6) に対し 0.3T compactscan による総 cMRIS は 47.5 (骨びらん 24、骨髄浮腫 17.5、滑膜炎 6) であった。症例 3 では、1.5TMRI

では総 cMRIS は 59.25 (骨びらん 27、骨髄浮腫 11.25、滑膜炎 21) に対し 0.3T compactscan による総 cMRIS は 52.25 (骨びらん 27、骨髄浮腫 6.25、滑膜炎 19) であった。

骨びらんの一致率は $k=0.833$ 、骨髄浮腫の一致率は $k=0.64$ 、滑膜炎の一致率は 0.827 とすべて $p<0.001$ の有意差をもって一致していた。

- 4) infliximab 治療例では、DAS28-CRP 4.22→2.51 症例で総 cMRIS 57.75→42.5、DAS28-CRP 3.27→2.09 症例で総 cMRIS 72.5→48.5 と改善を認めた。etanercept 治療例では、DAS28-CRP 4.83→3.91 症例で cMRIS 121.75→105、DAS28-CRP 2.66→1.48 症例で cMRIS 85.75→77.5 と改善を認めた。tocilizumab 治療例では、DAS28-CRP 7.27→2.46 症例で総 cMRIS 63→51 と改善を認めた。adalimumab 治療例では、cMRIS 134.75→103.75 および cMRIS 113.75→99.25 と改善を認めた。

D. 考察 E. 結論

新規に開発した 0.3Tcompactscan (非造影) による MRI 画像解析から、1) MRI 画像が RA の早期診断に有用であること、2) コンパクト MRI スコアが MRI 画像所見の客観的評価に有用であること、3) 0.3Tcompactscan (非造影)MRI 装置が 1.5T 大型 MRI 装置 (造影) と比較して RA の診断価値として同等であること、4) 生物学的製剤の治療効果評価に MRI 画像およびコンパクト MRI スコアが有用であること、などを明らかにしてきた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Iwanami, K., Matsumoto, I., Tanaka, Y., Inoue, A., Minami, R., Hayashi, T., Goto, D., Ito, S., Nishimura, Y., and

- Sumida, T. Altered peptide ligands inhibit glucose-6-phosphate isomerase (GPI) peptide-induced arthritis. *Arthritis Res. Ther. (in press)*
2. Ito, I., Kawasaki, A., Ito, S., Kondo, S., Sugihara, M., Horikoshi, M., Hayashi, T., Goto, D., Matsumoto, I., Tsutsumi, A., Takasaki, Y., Hashimoto, H., Matsuta, K., Sumida, T., and Tsuchiya, N., Replication of association between FAM167A(C8orf13)-BLK region and rheumatoid arthritis in a Japanese population. *Ann. Rheum. Dis. (in press)*.
 3. Segawa, S., Goto, D., Yoshiga, Y., Sugihara, M., Hayashi, T., Chino, Y., Matsumoto, I., Ito, S., Ito, S., and Sumida, T. Inhibition of TGF- β signaling attenuates IL-18 plus IL-2-induced interstitial lung disease. *Clin. Exp. Immunol. (in press)*
 4. Wang, Y., Ito, S., Chino, Y., Goto, D., Matsumoto, I., Murata, H., Tsutsumi, A., Uchida, K., Usui, J., Yamagata, K., and Sumida, T. Analysis of cytokine balance in lupus nephritis by laser microdissection. *Clin. Exp. Immunol. (in press)*
 5. Inoue, A., Matsumoto, I., Tanaka, Y., Iwanami, K., Goto, D., Ito, S., and Sumida, T. Role of tumor necrosis factor- α -induced adipose-related protein in autoimmune arthritis. *Arthritis Res. Ther. (in press)*
 6. Segawa, S., Goto, D., Yoshiga, Y., Hayashi, T., Matsumoto, I., Ito, S., and Sumida, T. The decrement of soluble CD1d proteins affects the function of NKT cells in patients with rheumatoid arthritis. *Int. J. Mol. Med. 24:481-486, 2009.*
 7. Tanaka-Watanabe, Y., Matsumoto, I., Iwanami, K., Inoue, A., Goto, D., Ito, S., Tsutsumi, A., and Sumida, T. B cells have crucial role as autoantibody producers in arthritis mediated by glucose-6-phosphate isomerase. *Clin. Exp. Immunol. 155: 285-294, 2009.*
 8. Ito, I., Kawasaki, A., Ito, S., Hayashi, T., Goto, D., Matsumoto, I., Tsutsumi, A., Hom, G., Graham, R.R., Takasaki, Y., Hashimoto, H., Ohashi, J., Behrens, T.W., Sumida, T., and Tsuchiya, N. Replication of the association between C8orf13-BLK region and systemic lupus erythematosus in a Japanese population. *Arthritis Rheum. 60: 553-558, 2009.*
 9. Kawaguchi, Y., Wakamatsu, E., Matsumoto, I., Nishimagi, E., Kamatani, N., Satoh, T., Kuwana, M., Sumida, T., and Hara, M. Muscarinic-3 acetylcholine receptor autoantibody in patients with systemic sclerosis: contribution to severe gastrointestinal tract dysmotility. *Ann. Rheum. Dis. 68: 710-714, 2009.*
 10. Suzuki, T., Ito, S., Handa, S., Kose, K., Okamoto, Y., Minami, M., Hayashi, T., Goto, D., Matsumoto, I., and Sumida, T. A new low-field extremity magnetic resonance imaging and proposed compact MRI score: evaluation of anti-tumor necrosis factor biologics on rheumatoid arthritis. *Mod. Rheumatol. 19:358-365, 2009.*
 11. Iwanami, K., Matsumoto, I., Tanaka, Y., Inoue, A., Goto, D., Ito, S., Tsutsumi, A., and Sumida, T. The dominant arthrogenic T cell epitope in glucose-6-phosphate isomerase (GPI)-induced arthritis. *Arthritis Res. Ther. 10:R130. Epub 2008 Nov 7.*
 12. Kawasaki, A., Ito, I., Hikami, K., Ohashi, J., Hayashi, T., Goto, D., Matsumoto, I., Ito, S., Tsutsumi, A., Koga, M., Arinami, T., Graham, R. R.,

- Hom, G., Takasaki, Y., Hashimoto, H., Behrens, T.W., Sumida, T., and Tsuchiya, N. Association of STAT4 polymorphisms with systemic lupus erythematosus in a Japanese population. *Arthritis Res. Ther.* 10: R113. Epub 2008.Sep 19.
13. Matsumoto, I., Zhang, H., Yasukochi, T., Iwanami, K., Tanaka, Y., Inoue, A., Goto, D., Ito, S., Tsutsumi, A., and Sumida, T. Therapeutic effects of antibodies to TNF α and IL-6 and CTLA-4 Ig in mice with glucose-6-phosphate isomerase-induced arthritis. *Arthritis Res. Ther.* 10: Epub 2008 Jun 5.
14. Iwanami, K., Matsumoto, I., Watanabe, Y., Mihara, M., Ohsugi, Y., Mamura, M., Goto, D., Ito, S., Tsutsumi, A., Kishimoto, T., and Sumida, T. Crucial role of IL-6/IL-17 cytokine axis in the induction of arthritis by glucose-6-phosphate isomerase. *Arthritis Rheum.* 58: 754-763, 2008.
15. Nakamura, Y., Wakamatsu, E., Tomiita, M., Kohno, Y., Yokoka, J., Goto, D., Ito, S., Matsumoto I., Tsutsumi, A., and Sumida, T. High prevalence of autoantibodies to muscarinic 3 acetylcholine receptor in patients with juvenile Sjogren's syndrome. *Ann. Rheum. Dis.* 67:136-137, 2008.
16. Yoshiga, Y., Goto, D., Segawa, S., Ohnishi, Y., Matsumoto, I., Ito, S., Tsutsumi, A., Taniguchi, M., and Sumida, T. NKT cells are novel accelerator of IL-17 in the pathogenesis of collagen-induced arthritis. *Int. J. Mol. Med.* 22: 369-374, 2008.
17. Matsui, H., Tsutsumi, A., Sugihara, M., Suzuki, T., Iwanami, K., Kohno, M., Goto, D., Matsumoto, I., Ito, S., and Sumida, T. Expression of Visfatin (pre-B cell colony-enhancing factor) gene in patients with rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 67:571-572, 2008.
18. Sugihara, M., Tsutsumi, A., Suzuki, E., Suzuki, T., Ogishima, H., Hayashi, T., Chino, Y., Ishii, W., Manura, M., Goto, D., Matsumoto, I., Ito, S., and Sumida, T. The gene expressions of TNF α , TTP, TIA-1 and HuR in the peripheral blood mononuclear cells of patients with rheumatoid arthritis before and after infliximab therapy. *Arthritis Rheum.* 56: 2160-2169, 2007.
19. Wakamatsu, E., Nakamura, Y., Matsumoto, I., Goto, D., Ito, S., Tsutsumi, A., and Sumida, T. DNA microarray analysis of labial salivary glands from patients with Sjogren's syndrome. *Ann. Rheum. Dis.* 66: 844-845, 2007.

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得
申請準備中
2. 実用新案登録
なし
3. その他
特記事項なし

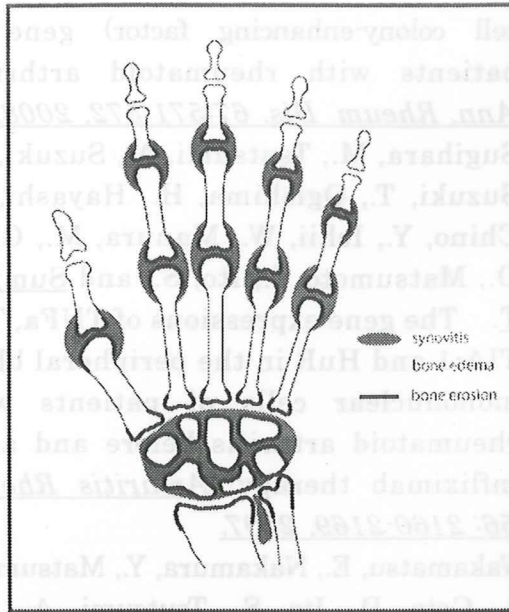


図1 コンパクトMRIスコアの提案
 総骨びらん点数×1.5+総骨随浮腫点数×1.25
 +総滑膜炎点数

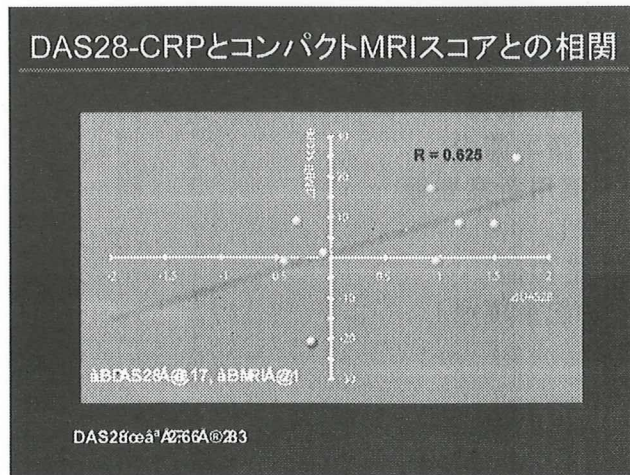


図2 コンパクトMRIスコアと
 DAS-28との相関

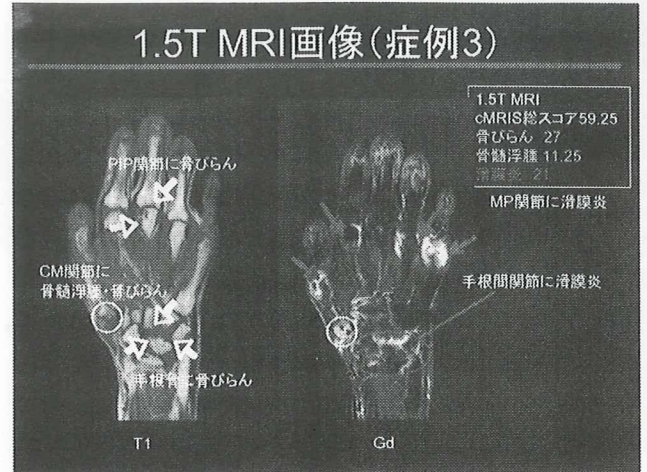


図3 RA患者の1.5T MRI画像

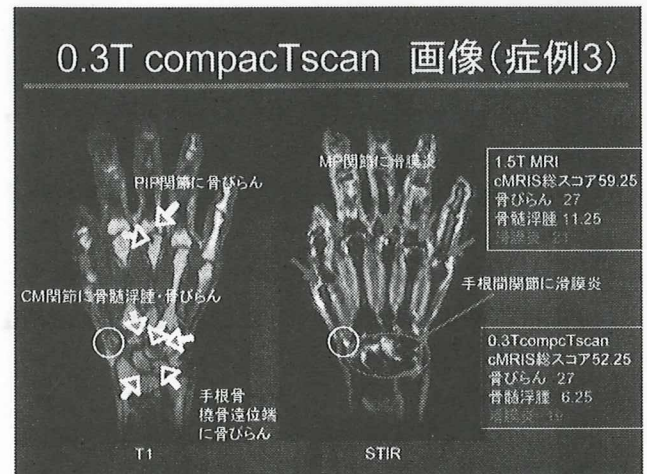


図4 図3と同一RA患者の0.3T compactTscan画像

コンパクトMRIスコア:クロス表

		1.5T 全身用MRI				合計
		スコア 0	1	2	3	
コンパクトMRI	スコア 0	23	5	2	0	95
	1	2	14	1	1	48
	2	0	7	15	0	22
	3	0	0	1	5	6
	合計	90	56	19	6	171

$\kappa = 0.815 P < 0.001$

図5 1.5TMRI画像と0.3T compactTscan画像におけるコンパクトMRIスコアの一致率

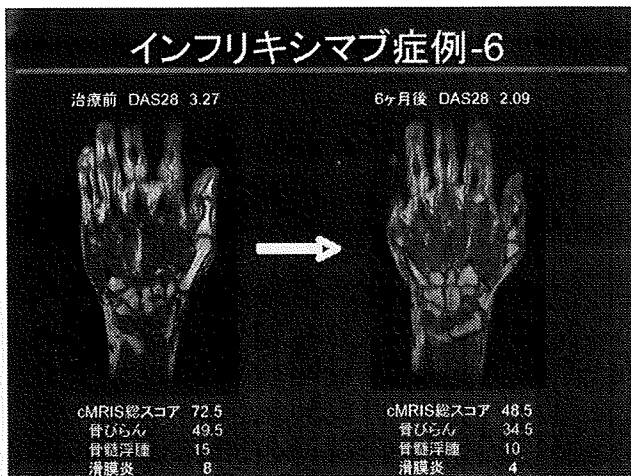


図 6 インフリキシマブ治療症例 (T1 画像)

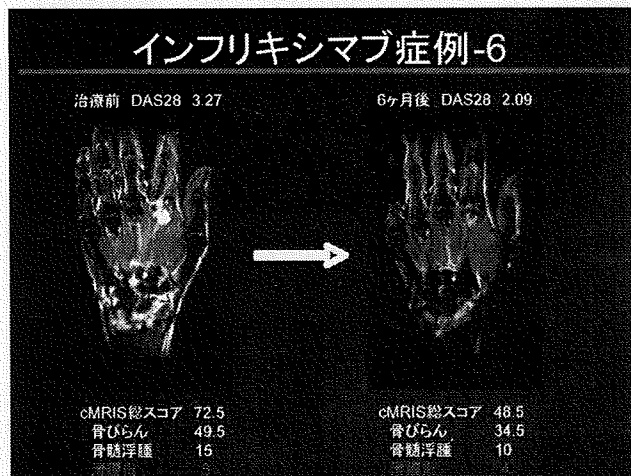


図 7 インフリキシマブ治療症例 (STIR 画像)

図 6、7は、インフリキシマブ治療による関節炎症の改善を示している。T1画像（図6）とSTIR画像（図7）の両方で、治療前（DAS28 3.27）と比較して、6ヶ月後（DAS28 2.09）にcMRIS総スコア、骨びらん、骨髓浮腫、滑膜炎の各項目が有意に減少していることが確認できる。

図 6: T1 画像による関節炎症の評価。治療前（左）と比較して、6ヶ月後（右）に滑膜炎の減少が観察される。

図 7: STIR 画像による骨髓浮腫の評価。治療前（左）と比較して、6ヶ月後（右）に骨髓浮腫の減少が観察される。