

2009 34013A

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

関節リウマチの関節破壊ゼロを目指す治療指針の確立、
及び根治・修復療法の開発に関する研究

平成21年度 総括・研究分担報告書

平成22年3月

研究代表者 田中 良哉

【目 次】

I. 構成員名簿	1
II. 総括研究報告	
関節リウマチの関節破壊ゼロを目指す治療指針の確立、及び根治・修復療法の開発に関する研究 田中 良哉（産業医科大学 医学部 第一内科学講座）	3
III. 分担研究報告	
1. 関節リウマチに対する関節エコー検査の有用性に関する研究 小池 隆夫（北海道大学大学院医学研究科 病態内科学講座・第二内科）	17
2. TNF- α 制御分子、tristetlaprolin(TTP) を介した関節リウマチの治療戦略に関する研究 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）	21
3. インフリキシマブ投与量と関節破壊抑制効果に関する研究 竹内 勤（慶應義塾大学医学部 リウマチ内科）	24
4. 骨芽細胞をターゲットとする関節リウマチの治療に関する研究 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）	29
5. 関節リウマチに対するサイクリン依存性キナーゼ阻害因子誘導療法に関する研究 宮坂 信之（東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 膠原病・リウマチ内科学）	33
6. 関節リウマチにおける関節破壊危険因子の同定に関する研究 山中 寿（東京女子医科大学 膠原病リウマチ痛風センター）	36
7. 蛋白のシトルリン化酵素である PADI4 を標的とする治療法の開発に関する研究 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）	39
IV. 研究成果の刊行に関する一覧表	43
V. 研究成果の刊行物・別刷	59

【 I 】 構成員名簿

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）

「関節リウマチの関節破壊ゼロを目指す治療指針の確立、
及び根治・修復療法の開発に関する研究班」構成員名簿

区 分	氏 名	所 属	職 名
研究代表者	田中 良哉	産業医科大学 医学部 第一内科学講座	教 授
研究分担者	小池 隆夫	北海道大学大学院医学研究科 内科学講座・第二内科	教 授
	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
	竹内 勤	慶應義塾大学医学部 リウマチ内科	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
	宮坂 信之	東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 膠原病・リウマチ内科学	教 授
	山中 寿	東京女子医科大学 膠原病リウマチ痛風センター	教 授
	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

区 分	氏 名	所 属	職 名
研究協力者	猪狩 勝則	東京女子医科大学 膠原病リウマチ痛風センター	講 師
	上阪 等	東京医科歯科大学 膠原病・リウマチ内科	准 教 授
	神宮 崇	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	准 教 授
	齋藤 和義	産業医科大学 医学部 第一内科学講座	
	杉原 誠人	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	
	鈴木 亜香里	理化学研究所 ゲノム医科学研究センター	
	鈴木 豪	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	助 教
	野島 崇樹	京都大学大学院医学研究科 内科学講座 臨床免疫学	
	深江 淳	北海道内科リウマチ科病院	医 長
	村上 洋介	東京医科歯科大学 膠原病・リウマチ内科	学内講師
	山岡 邦宏	産業医科大学 医学部 第一内科学講座	

【Ⅱ】総括研究報告

関節リウマチの関節破壊ゼロを目指す治療指針の確立、及び根治・修復療法の開発に関する研究

研究代表者	田中良哉（産業医科大学医学部第一内科学講座 教授）
研究分担者	小池隆夫（北海道大学大学院医学研究科 内科学講座・第二内科 教授） 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） 竹内 勤（慶應義塾大学医学部リウマチ内科 教授） 三森経世（京都大学大学院医学研究科 臨床免疫学 教授） 宮坂信之（東京医科歯科大学膠原病・リウマチ内科 教授） 山中 寿（東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センター 教授） 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）

研究要旨

関節リウマチ(RA)は、進行性関節破壊を必発し、機能予後、生命予後不良に伴う社会的損失や経済的問題等を生じてきた。しかし、TNF や IL-6 を標的とした生物学的製剤の台頭により、RA の治療にパラダイムシフトが齎された。TNF 阻害薬は関節破壊制御を可能としたにも拘らず、本邦では RA 患者の 50%が抗リウマチ薬、5%が生物学的製剤で治療されているに過ぎず、治療指針の設定が最重要課題である。一方、TNF 阻害薬は疾患活動性を抑制し、関節破壊を制御することが分かってきた。そこで、(1)関節破壊ゼロを目指す関節リウマチの治療指針の確立、および、(2) 関節リウマチの根治療法、関節破壊修復療法の開発を主目的として研究を行った。(1)については、平成 20 年度、本研究班では、TNF 阻害薬は用量によらない強力な関節破壊抑制効果を有する事を示した。そこで、国内外のエビデンスを重視してプライマリケア医から専門医まで保険診療内で実施できる関節破壊『ゼロ』を目標とした治療ガイドラインを作成した。平成 21 年度には、198 例の早期 RA 患者を、ガイドライン検証を目的とした試験(“ZERO-J”試験として UMIN 登録済)に登録した。1年後の関節X線を評価し、『関節破壊をゼロに』できることの検証作業を開始したところである。さらに、HLA shared epitope 陽性、PADI4 リスクアレル陽性が関節リウマチにおける関節破壊関連遺伝子であることを同定した。一方、関節の『修復、再生療法』の確立に関しては、平成 20,21 年度には、ヒトとラットの間葉系幹細胞(MSC)から骨芽細胞誘導培養系を確立した。MSCは、OPG産生を介する破骨細胞成熟抑制効果、Th17制御を介する免疫抑制効果を有することも明らかにした。現在、マトリゲルやナノファイバーを用いてMSCから3次元関節再生系の構築を開始した。また、平成21年度は、シトルリン化酵素PADI4、TNF制御TTP、CDKI-p16^{INK4a}、DKK-1を標的分子として同定し、関節破壊制御を目指す研究を施行した。例えば、抗PADI4モノクローナル抗体を樹立し、p16^{INK4a}をアデノウイルスで動物モデル関節に遺伝子導入すると関節炎が改善する事を解明した。また、TTP-ZF(TTPのzingfinger部位)トランスジェニックマウスを作製してその分子機構を解明中である。今後は、RAに伴う関節組織の再生・修復に関して更なる探究を展開していく。

A.研究目的

関節リウマチ(RA)患者は約100万人を数え、必発する進行性関節破壊は機能予後不良に伴う社会的損失を生じてきた。しかし、TNF 阻害薬は関節破壊制御を可能とし、欧米では治療指針や診断基準が大幅に改定された。本研究でも平成20年度にTNF 阻害薬によりRA患者の関節破壊が阻止されることが確認された。しかし、現状ではTNF 阻害薬投与前にすでに関節破壊が進行し、それによる機能障害が不可逆性の症例が大部分であり、治療指針の設定が最重要課題である。また、破壊された関節は機能的寛解でも身体機能の改善は得られず、「修復」を目指した治療の開発が必須である。斯様な背景を基に、本研究では、(1)関節破壊の進行前に疾患制御し、関節破壊をゼロにする治療指針を策定する、および、(2)破壊された関節に対して、再生医療を応用して修復を目指した基礎から臨床応用研究を実践することを主目的とする。

(1) 関節破壊ゼロを目指す関節リウマチの治療指針の確立

本研究班で20年度に作成した関節破壊『ゼロ』を目標としたプライマリケア医から専門医まで保険診療内で実施できる治療ガイドラインを作成した。平成21年度には、このガイドラインを試用し、『関節破壊をゼロに』できることを検証する事を目的として、“ZERO-J”試験として(UMIN登録済)、倫理委員会で承認を得た施設から患者登録を開始し、治療指針の検証を目指す。また、統計的手法を駆使して解析し、治療効率・経済的効率の高い治療指針を目指す。

(2) 関節リウマチの根治療法、関節破壊修復療法の開発

RAの『根治』を目指すには病態形成に特異的な正のシグナルの制御と負のシグナルの賦活化を必至とする。本研究では、シトルリン化酵素PADI4、TNF- α の制御分子tristetraprolin(TTP)、サイクリン依存性キナーゼ阻害因子(CDKI)p16^{INK4a}に着目して活性化制御と制御性回復を基本概念とする『根治療法』の開発を図る。さらに、破壊された関節の『修復』を目指した研究を遂行する。そのために、

RA患者骨髄由来間葉系幹細胞の増幅系を整備し、臨床応用可能な培養系を確立し、関節の『修復療法』への応用を図り、抗DKK-1抗体の作用に着目して関節破壊病態の改善を追求する。

B.研究方法

(1) 関節破壊ゼロを目指す関節リウマチの治療指針の確立

1. 目的: 関節破壊『ゼロ』を目標とした治療ガイドライン作成のためのエビデンスを構築する。
2. 試験のデザイン: 平成20年度に設定したガイドラインに準拠した治療試験は、“ZERO-J”試験としてUMIN登録した。RAと診断し、同意取得後、MTX 6-8mg/週を投与開始。3ヶ月投与後、「RAに対するTNF 阻害療法施行ガイドライン」の基準を満たす症例よりTNF 阻害薬使用の同意を得る。T群: 同意が得られればTNF 阻害薬を使用する。M群: 同意が得られなかった症例は抗リウマチ薬で1年間治療を継続。(3)ガイドラインの基準を満たさない症例も1年間経過観察。

3. 試験方法: 登録: 事務局(産業医科大学第1内科学講座)に登録票をFaxし、患者を登録する(中央登録方式)
4. 評価項目 主要評価項目: 初診時(MTX開始時)、TNF 阻害薬開始時(またはTNF 阻害薬に非同意時)、開始1年後(54週後)の3ポイントに於けるmodified Sharp法による骨びらんスコア、関節裂隙狭小化スコア、総スコア。X線の読影は、各施設から1名ずつ読影者を選任し、評価の客観性と標準化を向上させる。

5. 臨床的背景の確立: (1) RISING試験: ZERO-J試験に先立ち、インフリキシマブを体重あたり3mgを0,2,6wで導入した後、10wで3mg/kg, 6mg/kg, 10mg/kgに割り付け、ブラインド下に14週以降54週まで各用量のインフリキシマブを投与して観察するRISING試験が行われた。臨床的効果と同時に関節画像検査による投与量別の関節破壊抑制効果が解析された。(2) IORRA試験: 前向き観察研究IORRAに登録され、DNAを収集しえた患者のうち628名の発症5年時の総Sharpスコア(TSS)を測定し、臨床的背景

と統計的に比較検討した。

(2) 関節リウマチの根治療法、関節破壊の修復療法の開発

1. 蛋白のシトルリン化酵素である PADI4 を標的とする治療法の開発：関節が破壊されるタイプに特異的な抗シトルリン化蛋白抗体の制御を目的として、抗 PADI4 モノクローナル抗体を作成し、関節炎抑制実験を行う。

2. TNF- α 制御分子、tristetraprolin (TTP) を介した関節リウマチの治療戦略：TNF- α の制御分子 tristetraprolin (TTP) 分子に焦点を当て、TTP-ZF トランスジェニックマウスを作成して関節炎発症に対する TTP-ZF 分子の制御機構を検討。

3. 関節リウマチに対するサイクリン依存性キナーゼ阻害因子誘導療法：サイクリン依存性キナーゼ阻害因子 (CDKI) p16^{INK4a} 遺伝子導入によりマクロファージの炎症性サイトカイン産生に対する p16^{INK4a} 強制発現の効果を検討した。

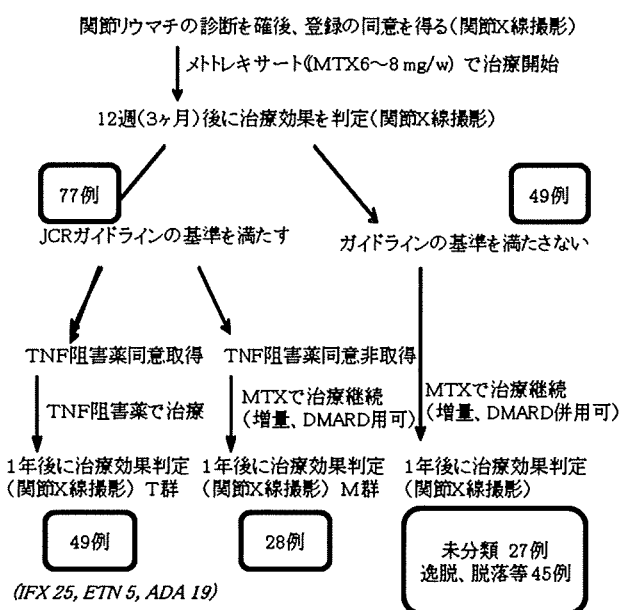
4. 間葉系幹細胞を用いた関節破壊の再生・修復に関する応用研究：ヒト骨髄由来間葉系幹細胞 (MSC) の増幅系を整備し、RUNX-2、ALP 活性、石灰化などを指標に In vitro における臨床応用可能な培養系を確立する。また、ヒト末梢血単核球 (PBMC) / ヒト MSC 共培養系を用いた破骨細胞分化誘導への影響を検討した。

5. 骨芽細胞を標的とした関節修復療法の開発：Wnt シグナルを抑制する DKK-1 の血清濃度を RA 患者 43 例で測定。また、ヒト骨芽細胞株における DKK-1 と、骨芽細胞分化マーカーの mRNA 発現を RT-PCR で評価した。

(倫理面への配慮)

臨床検体を使用する場合には、ヘルシンキ宣言を遵守し、研究分担者の所属機関の倫理委員会、或は、IRB で承認を得た研究に限定し、患者及び家族からインフォームドコンセントを得た上で、倫理委員会の規約を遵守し、所属機関の現有設備を用いて行う。患者の個人情報が入属機関外に漏洩せぬよう、試料や解析データは万全の安全システムをもって厳重に管理し、患者は、経済的負担を始め如

何なる不利益も被らない事を明確にする。なお、患者情報に関しては、個人情報守秘義務を徹底し、また、主任研究者の施設コンピューターを用いた中央管理とする。また、本研究の大きな特色として神戸大学大学院 (熊谷俊一班員) を中心に専用ソフトを開発しており、医師主導型の研究で問題となる症例データの管理を円滑に行えるように配慮している。



関節破壊ゼロを目指すRAの治療指針の確立 (ZERO-J)

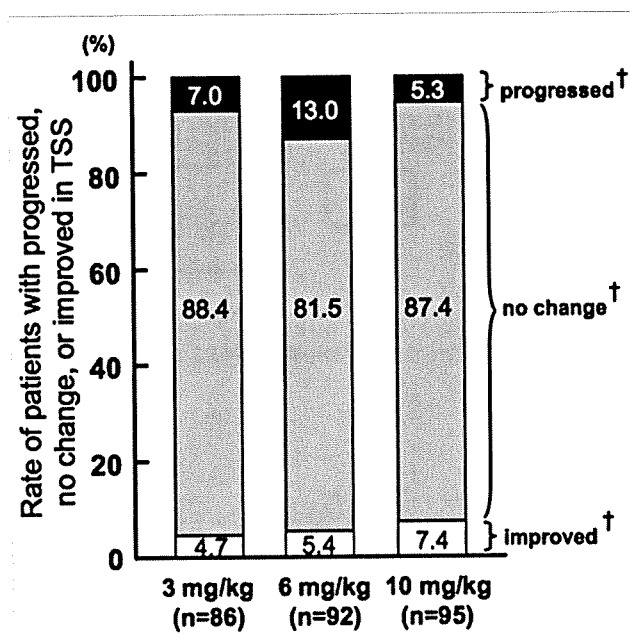
C. 研究結果

(1) 関節破壊ゼロを目指す関節リウマチの治療指針の確立

1. ZERO-J 試験：関節破壊『ゼロ』を目標とした治療ガイドライン作成のためのエビデンスを構築するために、倫理委員会に承認された施設から順次、症例の登録を開始した。3月11日現在、198例の登録を得たが、45例が脱落し、153例が対象となった。153例の背景は、平均年齢 54 歳 (20-87)、平均罹病期間 20 ヶ月であった。TNF 阻害薬使用のガイドラインを満たした症例数は 77 例 (満たさないは 49 例)、MTX 群は 28 例、TNF 阻害薬群は 49 例 (インフリ

キシマブ 25 例、エタネルセプト 5 例、アダリムマブ 19 例)、未分類は 27 例であった。現在、プロトコールが進行中であり、平成 22 年度には関節破壊の進行制御に関するエビデンスが得られてくる予定である。

2. RISING 試験: インフリキシマブの投与量別の関節破壊抑制効果が解析された。年間関節破壊進行度の中央値は、3mg/kg 群 5.5、6mg/kg 群 7.6、10mg/kg 群 6.5 で、投与 54 週後は、それぞれ 0.0、0.5、0.0 といずれの群でも進行は抑えられていた。関節破壊進行、不変、改善の割合では、3mg/kg は 7.0%/88.4%/4.7%、6mg/kg 群は 13.0%/81.5%/5.4%、10mg/kg 群では 5.3%/87.4%/7.4%で、6mg/kg 群の進行例の割合が多少高値で有った以外は、ほぼ、同様の割合を示した。関節破壊の年間進行度が早い日本人 RA で、インフリキシマブ各用量群の強力な関節破壊阻止効果が確認された。



インフリキシマブの関節破壊抑制効果: RISING試験

3. IORRA 試験: DNA を収集しえた患者のうち 628 名の発症 5 年時の総 Sharp スコア (TSS) を測定し、TSS と最も強く関連したのは発症年齢であり、若年発症ほど発症 5 年時の両手の骨関節破壊が進行していた ($P=0.0005$)。その他、女性 ($P=0.002$)、HLA-DRB1 SE ($P=0.008$)、PADI4 リスク

レル ($P=0.01$) で骨関節破壊との関連を認めたが、その他の遺伝子多型、リウマチ因子、喫煙とは関連を認めなかった。

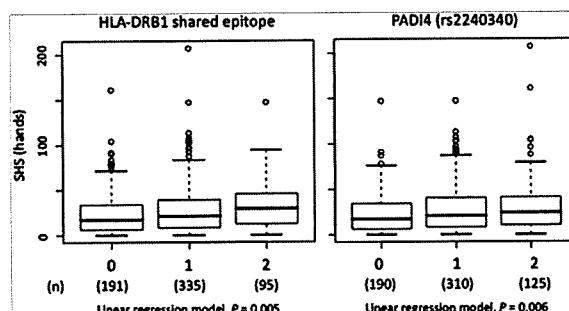


図1 HLA-SE、PADI4のリスクレル保持数と発症5年時のSHS

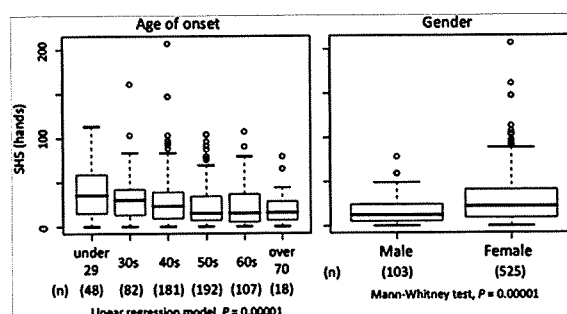


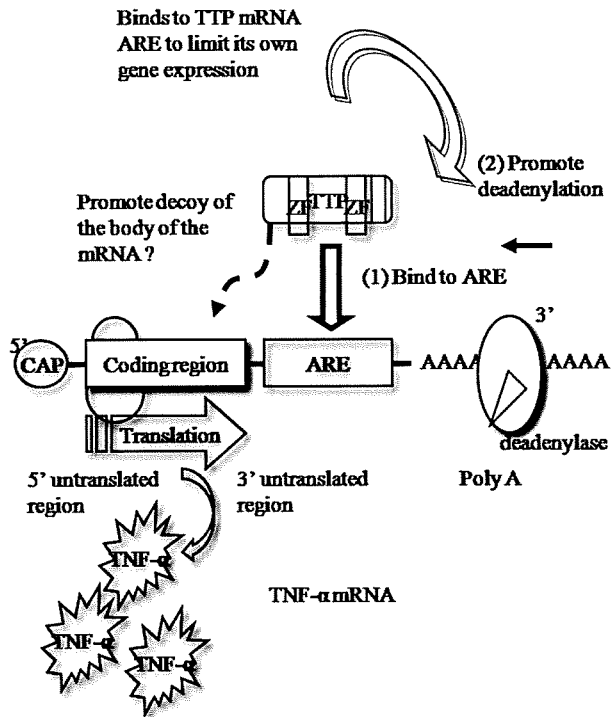
図2 年齢分布とSHS、性と発症5年時のSHS

(2) 関節リウマチの根治療法、関節破壊修復療法の開発

1. 蛋白のシトルリン化酵素である PADI4 を標的とする治療法の開発: B6 バックグラウンドのマウスにコラーゲン誘導性関節炎を惹起させると、コントロールマウスに比較して、PADI4 ノックアウトマウスでは関節炎が軽減された。また、PADI4 ノックアウトマウスにリコンビナントマウス PADI4 を免疫し、PADI4 特異的なモノクローナル抗体を複数個クローニングした。

2. TNF- α 制御分子、tristetraprolin (TTP) を介した関節リウマチの治療戦略: 1) TTP-ZF トランスジェニックマウスにおいて、関節炎スコアの有意な低下および発症頻度の抑制が認められた。2) 組織学的解析により関節炎の有意な抑制が認められた。3) 関節で TNF- α mRNA 発現が低下していた。LPS 刺激による TNF- α 産生は有意に減少していた。4) TTP-ZF 遺伝子導入マウスでは TNF- α mRNA の安定性が低下していた。

3. 関節リウマチに対するサイクリン依存性キナーゼ阻害因子誘導療法: アデノウイルスを用いて CDKI-p16^{INK4a} 遺伝子導入すると、p16^{INK4a} が RA 炎症に重要なマクロファージからの IL-6 産生を CDK 活性非依存的に抑制していた。この抑制は IRAK1 分解亢進により、p38MAPK および JNK のリン酸化を抑制し、AP-1 活性を阻害した結果と考えられた。

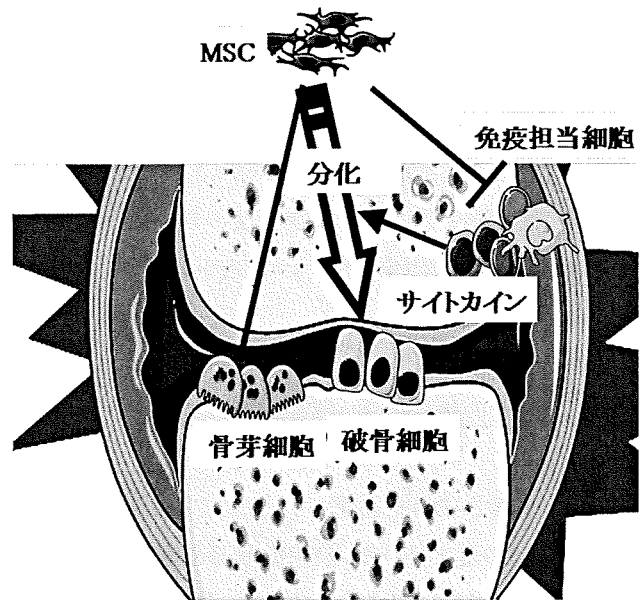


Tristetlaprolin (TTP) による RA の治療戦略

4. 間葉系幹細胞を用いた関節破壊の再生・修復に関する応用研究: ①ヒト MSC に骨芽細胞分化培地、及び、IL-1 β を添加すると、培養 3 日目に ALP 陽性、11 日目で ARS 陽性の石灰化が観察された。また、IL-1 β を添加による培養 7 日目において、RUNX2, RANKL, Wnt5a の mRNA の発現が亢進し、骨芽細胞分化が確認された。②ヒト PBMC の混合培養系においては、破骨細胞の効率的な分化が誘導された。しかし、Transwell assay において、ヒト MSC は破骨細胞分化を顕著に抑制した。この抑制作用には MSC から恒常的に産生される OPG が関与していることが、中和抗体と siRNA による OPG ノックダウンにより明らかとなった。

5. 骨芽細胞を標的とした関節修復療法の開発: 血清中

の DKK-1 濃度は、健康人 52.6 ± 20 pmol/l に対し、RA 患者 71.4 ± 36.7 pmol/l で有意 ($P=0.013$) に高値であった。治療前 DKK-1 濃度と DAS28 との弱い相関がみられた。hFOB1.19 培養上清中の DKK-1 濃度は、分化条件 (39°C 培養) では増加した。



MSC による関節破壊の再生・修復戦略

D. 考察

(1) 関節破壊ゼロを目指す関節リウマチの治療指針の確立

関節破壊『ゼロ』を目標としたプライマリケア医から専門医まで保険診療内で実施できる治療ガイドラインを試用し、『関節破壊をゼロに』できることを検証する事を目的として、”ZERO-J”試験として UMIN 登録を行い、倫理委員会で承認を得た施設から患者登録を開始した。現在、約 150 症例が解析対象として登録されているが、治療前、1 年後に手足の関節 X 線から総 Sharp スコアを算出し、関節破壊の進行制御を検証し、統計的手法を駆使して解析し、TNF 阻害薬の導入により、単に疾患制御のみならず、関節破壊を来すことなく寛解を誘導し、機能障害を進行させないことを実証する。

一方、RISING 試験では、関節破壊の年間進行度が早い日本人 RA において、インフリキシマブ各用量群の強力な関節破壊阻止効果が確認され、早期活動性で関節破壊進行度の早い症例においては、より慎重にインフリキシマブ投与量の検討を行う事が必要と考えられた。

また、IORRA 試験では、若年発症、女性、HLA-DRB1 SE、PADI4 リスクアレルが骨関節破壊関連因子であることが明らかとなり、その他の遺伝子多型、リウマチ因子、喫煙とは関連を認めなかった。PADI4 リスクアレルが骨関節破壊関連因子として抽出されたことに興味深い。いずれの結果からも、早期活動性で関節破壊進行度の早い症例においては、積極的なインフリキシマブの導入が必要と考えられた。

(2) 関節リウマチの根治療法、関節破壊の修復療法の開発

シトルリン化酵素 PADI4 の位置づけを確立できれば、より明確に関節破壊の進まない RA の治療戦略を構築することが可能となる。PADI4 に対するモノクローナル抗体は、直接関節炎に対する治療実験用いることが可能と考える。また、トランスジェニックマウスを用いた解析から、TNF- α の制御分子である TTP-ZF 分子は、TNF- α の安定性を低下させ関節局所での TNF- α mRNA 発現を抑制することにより CIA 発症を制御していることが判明した。今後、TTP-ZF 分子を標的とした治療戦略の開発を進めていく。さらに、サイクリン依存性キナーゼ阻害因子 p16^{INK4a} が RA 炎症に重要なマクロファージからの IL-6 産生を CDK 活性非依存的に抑制していた。p16^{INK4a} を滑膜細胞選択的に発現させることができれば CDK4/6 阻害薬にはない治療効果も期待される。低分子 CDK4/6 阻害薬と合わせて開発を進めたい。

一方、RA 患者血清中の DKK-1 濃度は高値であることが確認された。DKK-1 は骨芽細胞機能を抑制することから、RA 治療において骨芽細胞を標的とした抗 DKK-1 抗体使用の有用性が期待できる結果であった。さらに、ヒト骨髄由来間葉系幹細胞(MSC)からの骨芽細胞の増幅・誘導系を確立した。さらに、MSC は免疫抑制作用による関節炎抑制

だけでなく、破骨細胞分化抑制によって関節破壊の進行を制御できる可能性が示された。MSC が破壊関節における骨再生誘導を目指した新規 RA 治療にとって有用性が高いと考えられた。今後は、生体内における MSC の分化誘導を制御することで、骨再生誘導の実現化を目指し、炎症抑制機序の解明と共に関節組織再生の可能性を探る予定にしている。

E. 結論

RA は進行性関節破壊を必発し、これを制御する治療指針の設定が重要課題である。本研究では、(1)関節破壊ゼロを目指す関節リウマチの治療指針の確立、および、(2)関節リウマチの根治療法、関節破壊修復療法の開発を主目的として研究を行った。平成 21 年度には、198 例の早期 RA 患者を、平成 20 年度に策定したプライマリケア医から専門医まで保険診療内で実施できる関節破壊『ゼロ』を目標とした治療ガイドラインの検証を目的とした試験(“ZERO-J”試験として UMIN 登録済)に登録した。1年後の関節 X 線を評価し、『関節破壊をゼロに』できることの検証作業を開始したところである。さらに、HLA shared epitope 陽性、PADI4 リスクアレル陽性が関節リウマチにおける関節破壊関連遺伝子であることを同定した。一方、関節の修復、再生療法に関しては、平成 21 年度には、ヒトとラットの間葉系幹細胞(MSC)から骨芽細胞誘導培養系を確立した。MSC は、OPG 産生を介する破骨細胞成熟抑制効果、Th17 制御を介する免疫抑制効果を有することも明らかにした。また、シトルリン化酵素 PADI4、TNF 制御 TTP、CDKI-p16^{INK4a}、DKK-1 を標的分子として同定し、関節破壊制御を目指す研究を施行した。例えば、抗 PADI4 モノクローナル抗体を樹立し、p16^{INK4a} をアデノウイルスで動物モデル関節に遺伝子導入すると関節炎が改善する事を解明した。また、TTP-ZF(TTP の zingfinger 部位)トランスジェニックマウスを作製してその分子機構を解明中である。今後は、RA に伴う関節組織の再生・修復に関して更なる探究を展開していく。

F.健康危険情報

特記事項なし

G.研究発表

1. 論文発表

(研究代表者)

田中良哉

1. Tanaka Y, Takeuchi T, Mimori T, Saito K, Nawata M, Kameda H, Nojima T, Miyasaka N, Koike T. Discontinuation of infliximab after attaining low disease activity in patients with rheumatoid arthritis, RRR (remission induction by remicade in RA) study. *Ann Rheum Dis* (in press)
2. Sawamukai N, Yukawa s, Saito K, Nakayamada S, Kambayashi T, Tanaka Y. Mast cell-derived tryptase inhibits apoptosis of human rheumatoid synovial fibroblasts via rho-mediated signaling. *Arthritis Rheum* (in press)
3. Suzuki K, Saito K, Tsujimura S, Nakayamada S, Yamaoka K, Sawamukai N, Iwata S, Nawata M, Tanaka Y. A calcineurin inhibitor, tacrolimus overcomes treatment-unresponsiveness mediated by P-glycoprotein on lymphocytes in refractory rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* (in press)
4. Tsujimura S, Saito K, Nakayamada S, Tanaka Y. Etanercept overcomes P-glycoprotein-induced drug resistance in lymphocytes of patients with intractable rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol* (in press)
5. Choo Q-Y, Ho PC, Tanaka Y, Lin H-S. Histone deacetylase inhibitors MS-275 and SAHA induced growth arrest and suppressed lipopolysaccharide-stimulated NF- κ B p65 nuclear accumulation in human rheumatoid arthritis synovial fibroblastic E11 cells. *Rheumatology* (in press)
6. Suzuki K, Nakawaga H, Kameda H, Amano K, Kondo T, Itoyama S, Tanaka Y, Takeuchi T. Severe acute thrombotic exacerbation in two cases with anti-phospholipid syndrome after retreatment with rituximab in phase I/II clinical trial for refractory systemic lupus erythematosus. *Rheumatology* (2009) 48, 198-199
7. Komano Y, Harigai H, Koike R, Sugiyama H, Ogawa J, Saito K, Sekiguchi N, Inoo M, Onishi I, Ohashi H, Amamoto F, Miyata M, Ohtsubo H, Hiramatsu K, Iwamoto M, Minota S, Matsuoka N, Kageyama G, Imaizumi K, Tokuda H, Okochi Y, Kudo K, Tanaka Y, Takeuchi T, Miyasaka N. Pneumocystis pneumonia in patients with rheumatoid arthritis treated with infliximab: a retrospective review and case-control study of 21 patients. *Arthritis Care Research* (2009) 61, 305-312
8. Koike T, Harigai M, Inokuma S, Inoue, Ishiguro N, Ryu J, Takeuchi T, Tanaka Y, Yamanaka H, Fujii K, Freundlich B, Suzukawa M. Post-marketing surveillance of the safety and effectiveness of etanercept in Japan. *J Rheumatol* (2009) 36, 898-906
9. Iwata S, Saito K, Yamaoka K, Tsujimura S, Nawata M, Suzuki K, Hanami K, Tanaka Y. Effects of anti-TNF- α antibody infliximab in refractory entero-Beh et's disease. *Rheumatology* (2009) 48, 1012-1013
10. Nakano K, Higashi T, Takagi R, Hashimoto K, Tanaka Y, Matsushita S. Dopamine released by dendritic cells polarizes Th2 differentiation. *Int Immunol* (2009) 21, 645-654
11. Nakayamada S, Fujimoto T, Nonomura A, Saito K, Nakamura S, Tanaka Y. Usefulness of initial histological features for stratifying Sjogren's syndrome responders to mizoribine therapy. *Rheumatology* (2009) 48: 1279-82
12. Hirose A, Tanikawa T, Mori H, Okada Y, Tanaka Y. Advanced glycation end products increase endothelial

permeability through RAGE/Rho signaling pathway.
FEBS Lett (2009) 584: 61–66

(研究分担者)

小池隆夫

1. Fukae J, Kon Y, Henmi M, Sakamoto F, Narita A, Shimizu M, Tanimura K, Matsuhashi M, Kamishima T, Atsumi T, Koike T. Change of synovial vascularity in single finger joint assessed by power Doppler sonography correlated with radiographic change in rheumatoid arthritis: Comparative study of novel quantitative score with semi-quantitative score. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010 Jan 29. [Epub ahead of print]
2. Bohgaki M, Matsumoto M, Atsumi T, Kondo T, Yasuda S, Horita T, Nakayama KI, Okumura F, Hatakeyama S, Koike T. Plasma gelsolin facilitates interaction between beta(2) glycoprotein I and alpha5beta1 integrin. *J Cell Mol Med.* in press
3. Yamada H, Atsumi T, Kobashi G, Ota C, Kato EH, Tsuruga N, Ohta K, Yasuda S, Koike T, Minakami H. Antiphospholipid antibodies increase the risk of pregnancy-induced hypertension and adverse pregnancy outcomes. *J Reprod Immunol* 79: 188–195, 2009
4. Oku K, Atsumi T, Bohgaki M, Amengual O, Kataoka H, Horita T, Yasuda S, Koike T. Complement activation in patients with primary antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis.* 68(6):1030–1035, 2009
5. Horita T, Atsumi T, Yoshida N, Nakagawa H, Kataoka H, Yasuda S, Koike T, STAT4 single nucleotide polymorphism, rs7574865 G/T, as a risk for antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis.* 68(8):1366–1367, 2009
6. Nakagawa H, Yasuda S, Matsuura E, Kobayashi K, Ieko M, Kataoka H, Horita T, Atsumi T, Koike T. Nicked β 2-glycoprotein I binds angiostatin 4.5 (plasminogen kringle 1–5) and attenuates its

antiangiogenic property. *Blood.* 114(12):2553–2559, 2009

7. Sakai Y, Atsumi T, Ieko M, Amengual O, Furukawa S, Furusaki A, Bohgaki M, Kataoka H, Horita T, Yasuda S, Koike T. The effects of phosphatidylserine-dependent antiprothrombin antibody on thrombin generation. *Arthritis Rheum.* 60(8):2457–2467, 2009
8. Bohgaki T, Atsumi T, Bohgaki M, Furusaki A, Kondo M, Sato-Matsumura KC, Abe R, Kataoka H, Horita T, Yasuda S, Amasaki Y, Nishio M, Sawada K, Shimizu H, Koike T. Immunological reconstitution after autologous hematopoietic stem cell transplantation in patients with systemic sclerosis: relationship between clinical benefits and intensity of immunosuppression. *J Rheumatol.* 2009; 36: 1240–8

住田孝之

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. Clini. 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 Rheum. Ther. (in press)
 6. 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.
 7. 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.
 8. Kaaguchi, 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,
 9. 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.
 10. Wakamatsu, E., Matsumoto, I., Yoshiga, Y., Iwanami, K., Tsuboi, H., Hayashi, T., Goto, D., Ito, S., and Sumida, T. Altered peptide ligands regulate type II collagen-induced arthritis in mice. Mod. Rheumatol. 19:366-371, 2009
 11. 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.
 12. Horikoshi, M., Ito, S., Ishikawa, M., Umeda, N., Kondo, Y., Tsuboi, H., Hayashi, T., Goto, D., Matsumoto, I., and Sumida, T. Efficacy of mizoribine pulse therapy in rheumatoid arthritis patients with reduced or insufficient response to infliximab. Mod. Rheumatol. 19: 229-234, 2009.
- 竹内勤
1. Nishimoto N, Miyasaka N, Yamamoto K, Kawai S, Takeuchi T, Azuma J, and Kishimoto T. Study of Active controlled Tocilizumab monotherapy for Rheumatoid Arthritis Patients with an Inadequate Response to Methotrexate (SATORI): significantly reduction in disease activity and serum vascular endothelial growth factor by IL-6 receptor inhibition therapy. Mod Rheum 19:12-19, 2009.
 2. Suzuki K, Kameda H, Amano K, Nagasawa H, Sekiguchi H, Nishi E, Ogawa H, Tsuzaka K, and Takeuchi T. Single Center Prospective Study for Efficacy and Safety of Tacrolimus in Rheumatoid Arthritis. Rheumatology Int 29:431-6, 2009.
 3. Nagasawa H, Kameda H, Sekiguchi N, Amano K, and Takeuchi T. Improvement of the HAQ score by infliximab treatment in patients with RA: its association with disease activity and joint destruction. Mod Rheum 19: 166-172, 2009.
 4. Komano Y, Harigai M, Koike R, Sugiyama H, Ogawa

- J, Saito K, Sekiguchi N, Inoo M, Onishi I, Ohashi H, Amamoto F, Miyata M, Kageyama G, Imaizumi K, Tokuda H, Okochi Y, Tanaka Y, Takeuchi T, and Miyasaka N. Pneumocystis pneumonia in patients with rheumatoid arthritis treated with infliximab: a retrospective review and case-control study of 21 patients. *Arthritis & Rheum* 61:305-12, 2009.
5. Nishimoto N, Miyasaka N, Yamamoto K, Kawai S, Takeuchi T, and Azuma J. Long-term safety and efficacy of tocilizumab, an anti-interleukin(IL)-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: 1580-84, 2009.
6. Takeuchi T, Miyasaka N, Inoue K, Abe T, and Koike T. Impact of through serum level on Radiographic and Clinical Response to Infliximab plus Methotrexate in Patients with Rheumatoid Arthritis: results from the RISING Study. *Mod Rheumatology* 19:478-87, 2009.
7. Hashimoto J, Garnero P, van der Heijde, Miyasaka N, Yamamoto K, Kawai S, Takeuchi T, Yoshikawa H, and Nishimoto N. A combination of biochemical markers of cartilages and markers of cartilage and bone turnover, radiographic image and body mass index to predict progression of joint destruction in patients with rheumatoid Arthritis treated with Disease modifying Anti-Rheumatic Drugs. *Mod Rheum* 19: 273-282, 2009.
8. Tanino M, Matoba R, Nakamura S, Kameda H, Amano K, Okayama T, Nagasawa H, Suzuki K, Matsubara K, and Takeuchi T. Prediction of efficacy of anti-TNF biologic agent, infliximab, for rheumatoid arthritis patients using a comprehensive transcriptome analysis of white blood cells. *Biochem Biophys Research Comm* 387: 261-265, 2009.
9. Koike T, Harigai M, Inokuma S, Inoue K, Ishiguro N, Ryu J, Takeuchi T, Tanaka Y, Yamanaka H, Fujii K, Freundlich B, and Suzukawa M. Post-marketing surveillance of the safety and efficacy of etanercept in Japan. *J Rheum* 36:898-906, 2009.
10. Nagasawa H, Kameda H, Sekiguchi N, Amano K, and Takeuchi T. Normalization of physical function by infliximab in RA patients: Factors associated with normal physical function. *Clin Exp Rheum* in press.
11. Nagasawa H, Kameda H, Sekiguchi N, Amano K, and Takeuchi T. Differences between the Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI) and the modified HAQ (mHAQ) score before and after infliximab treatment in patients with rheumatoid arthritis. *Mod Rheum*, in press.
12. Tanaka Y, Takeuchi T, Mimori T, Saito K, Nawata M, Kameda H, Nojima T, Miyasaka N, Koike T. Discontinuation of infliximab after attaining low disease activity in patients with rheumatoid arthritis, RRR (remission induction by remicade in RA) study. *Ann Rheum Dis*. In press

三森経世

1. Ichikawa Y, Saito T, Yamanaka H, Akizuki M, Kondo H, Kobayashi S, Oshima H, Kawai S, Hama N, Yamada H, Mimori T, Amano K, Tanaka Y, Matsuoka Y, Yamamoto S, Matsubara T, Murata N, Asai T, Suzuki Y. Clinical Activity After 12 Weeks of Treatment with Nonbiologics in Early Rheumatoid Arthritis May Predict Articular Destruction 2 Years Later. *J Rheumatol*. 2010 Mar 1. [Epub ahead of print]
2. Ishikawa Y, Yukawa N, Ohmura K, Hosono Y, Imura Y, Kawabata D, Nojima T, Fujii T, Usui T, Mimori T. Etanercept-induced anti-Jo-1-antibody-positive polymyositis in a patient with rheumatoid arthritis: a case report and review of the literature. *Clin*

- Rheumatol. 2010 Feb 9. [Epub ahead of print]
3. Higashi T, Nakayama T, Fukuhara S, Yamanaka H, Mimori T, Ryu J, Yonenobu K, Murata N, Matsuno H, Ishikawa H, Ochi T. Opinions of Japanese rheumatology physicians regarding clinical practice guidelines. *Int J Qual Health Care*. 2010 Jan 15. [Epub ahead of print]
 4. 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 recognized by anti-CADM-140 antibody. *Rheumatology (Oxford)* 49(3):433-40, 2010.
 5. Satoh T, Ishikawa O, Ihn H, Endo H, Kawaguchi Y, Sasaki T, Goto D, Takahashi K, Takahashi H, Misaki Y, Mimori T, Muro Y, Yazawa N, Sato S, Takehara K, Kuwana M: Clinical usefulness of anti-RNA polymerase III antibody measurement by enzyme-linked immunosorbent assay. *Rheumatology (Oxford)* 48(12):1570-4, 2009.
 6. Kobayashi K, Okamoto Y, Inoue H, Usui T, Ihara M, Kawamata J, Miki Y, Mimori T, Tomimoto H, Takahashi R: Leukoencephalopathy with cognitive impairment following tocilizumab for the treatment of rheumatoid arthritis (RA). *Intern Med*. 48(15):1307-9, 2009.
 7. Fujii T, Okada M, Fujita Y, Sato T, Tanaka M, Usui T, Umehara H, Mimori T: Vaccination with autoreactive CD4(+)Th1 clones in lupus-prone MRL/Mp-Fas(lpr/lpr) mice. *J Autoimmun*. 33(2):125-34, 2009.
 8. 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.
 9. Kitaori T, Ito H, Yoshitomi H, Aoyama T, Fujii T, Mimori T, Nakamura T: Severe erosive arthropathy requiring surgical treatments in systemic lupus erythematosus. *Mod Rheumatol*. 19(4):431-6, 2009.
- 宮坂信之
1. 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) : significantly reduction in disease activity and serum vascular endothelial growth factor by IL-6 receptor inhibition therapy. *Mod. Rheumatol*. 19:12-19, 2009
 2. Takeuchi T, Miyasaka N, Inoue K, Abe T, Koike T. Impact of trough serum level on radiographic and clinical response to infliximab plus methotrexate in patients with theumatoid arthritis: results from the RISING study. *Mod. Rheumatol*. 19(5):478-487, 2009
 3. Hashimoto J, Garnero P, D. van der Heijde, 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*. 19:273-282, 2009
 4. Komano Y, Harigai M, Koike R, Sugiyama H, Ogawa J, Saito K, Sekiguchi N, Inoo M, Onishi I, Ohashi H, Amamoto F, Miyata M, Ohtsubo H, Hiramatsu K, Iwamoto M, Minota S, Matsuoka N, Kageyama G, Imaizumi K, Tokuda H, Okochi Y, Kudo K, Tanaka Y, Takeuchi T, Miyasaka N. Pneumocystis jiroveci pneumonia in patients with rheumatoid arthritis treated with infliximab : a retrospective review and case-control study of 21 patients. *Arthritis &*

Rheum. 61(3):305-312, 2009

山中寿

5. Nii T, Kubota T, Nanki T, Komano Y, Harigai M, Kohsaka H, Hirose W, Nagasaka K, Sakurai T, Miyasaka N. Reevaluation of antibody titers 1 year after influenza vaccination in patients with rheumatoid arthritis receiving TNF blockers. *Mod. Rheumatol.* 19:216-218, 2009
6. Nonomura Y, Mizoguchi F, Suzuki A, Nanki T, Kato H, Miyasaka N, Kohsaka H. Hypoxia-induced abrogation of contact-dependent inhibition of rheumatoid arthritis synovial fibroblast proliferation. *J. Rheumatol.* 36(4):698-705, 2009
7. Koike R, Harigai M, Atsumi T, Amano K, Kawai S, Saito K, Saito T, Yamamura M, Matsubara T, Miyasaka N. Japan College of Rheumatology 2009 guidelines for the use of tocilizumab, a humanized anti-interleukin-6 receptor monoclonal antibody, in rheumatoid arthritis. *Mod. Rheumatol.* 19:351-357, 2009
8. Nishimoto N, Miyasaka N, Yamamoto K, Kawai S, Takeuchi T, Azuma J. Long-term safety and efficacy of tocilizumab, an anti-IL-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
9. Sato A, Watanabe K, Kaneko K, Murakami Y, Ishido M, Miyasaka N, T Nanki. The effect of synthetic retinoid, Am80, on T helper cell development and antibody production in murine collagen-induced arthritis. 2009 Dec.29 [Epub ahead of print]
10. Mizoguchi F, Izu Y, Hayata T, Hemmi H, Nakashima K, Nakamura T, Kato S, Miyasaka N, Ezura Y, Noda M. Osteoclast-specific Dicer gene deficiency suppresses osteoclastic bone resorption. 2009 Dec.28 [Epub ahead of print]
11. Murakami Y, Akahoshi T, Aoki N, Toyomoto M, Miyasaka N, Kohsaka H. Intervention of an inflammation amplifier, triggering receptor expressed on myeloid cells 1, for treatment of autoimmune arthritis. *Arthritis Rheum.* 60(6):1615-1623, 2009
1. Shidara K, Hoshi D, Inoue E, Yamada T, Nakajima A, Taniguchi A, Hara M, Momohara S, Kamatani N, Yamanaka H. Incidence of and risk factors for interstitial pneumonia in patients with rheumatoid arthritis in a large Japanese observational cohort, IORRA. *Mod Rheumatol.* Epub ahead of print, 2010
2. Nishimoto K, Kochi Y, Ikari K, Yamamoto K, Suzuki A, Shimane K, Nakamura Y, Yano K, Iikuni N, Tsukahara S, Kamatani N, Okamoto H, Kaneko H, Kawaguchi Y, Hara M, Toyama Y, Horiuchi T, Tao K, Yasutomo K, Hamada D, Yasui N, Inoue H, Itakura M, Yamanaka H, Momohara S. Association study of TRAF1-C5 polymorphisms with susceptibility to rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus in Japanese. *Ann Rheum Dis.* 69(2):368-373, 2009.
3. Urano W, Furuya T, Inoue E, Taniguchi A, Urano T, Kotake S, Sekita C, Inoue S, Hara M, Momohara S, Kamatani N, Yamanaka H. Associations between methotrexate treatment and methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphisms with incident fractures in Japanese female rheumatoid arthritis patients. *J Bone Miner Metab.* 27(5):574-583, 2009.
4. Iikuni N, Sato E, Hoshi M, Inoue E, Taniguchi A, Hara M, Tomatsu T, Kamatani N, Yamanaka H. The influence of sex on patients with rheumatoid arthritis in a large observational cohort. *J Rheumatol.* 36(3):508-511, 2009.
5. Momohara S, Ikari K, Mochizuki T, Kawamura K, Tsukahara S, Toki H, Hara M, Kamatani N, Yamanaka H, Tomatsu T. Declining use of synovectomy surgery for patients with rheumatoid arthritis in Japan. *Ann Rheum Dis* 68: 291-2, 2009.
6. Furuya T, Urano T, Ikari K, Kotake S, Inoue S, Hara M, Momohara S, Kamatani N, Yamanaka H. A1330V polymorphism of low-density lipoprotein

receptor-related protein 5 gene and self-reported incident fractures in Japanese female patients with rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol.* 19: 140-146, 2009

山本一彦

1. Okada Y, Suzuki A, Yamada R, Kochi Y, Shimane K, Myouzen K, Kubo M, Nakamura Y, Yamamoto K. HLA-DRB1*0901 lowers anti-cyclic citrullinated peptide antibody levels in Japanese patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2009 Oct 22 [Epub ahead of print].
2. Shimane K, Kochi Y, Horita T, Ikari K, Amano H, Hirakata M, Okamoto A, Yamada R, Myouzen K, Suzuki A, Kubo M, Atsumi T, Koike T, Takasaki Y, Momohara S, Yamanaka H, Nakamura Y, Yamamoto K. The association of a nonsynonymous single-nucleotide polymorphism in TNFAIP3 with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis in the Japanese population. *Arthritis Rheum.* 62:574-579, 2010.
3. Okamura T, Fujio K, Shibuya M, Sumitomo S, Shoda H, Sakaguchi S, Yamamoto K. CD4+CD25-LAG3+ regulatory T cells controlled by the transcription factor Egr-2. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 106:13974-9, 2009.
4. 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.
5. Kochi Y, Myouzen K, Yamada R, Suzuki A, Kurosaki T, Nakamura Y, Yamamoto K. FCRL3, an autoimmune susceptibility gene, has inhibitory potential on B-cell receptor-mediated signaling. *J Immunol.* 183:5502-10, 2009

2. 学会発表 (研究代表者)

田中良哉

1. Y. Tanaka, T. Takeuchi, T. Mimori, N. Miyasaka, T. Koike. Discontinuation of infliximab therapy is possible after acquiring remission in patients with rheumatoid arthritis (RA): first report on RRR (remission induction by remicade in RA) study. The Annual European Congress of Rheumatology 2009, Copenhagen 平成 21 年 6 月
2. Y. Tanaka, M. Suzuki, H. Nakamura, S. Toyoizumi, S. H. Zwillich. The oral Jak inhibitor CP-690,550 in combination with methotrexate is efficacious, safe and well tolerated in Japanese patients with active rheumatoid arthritis with an inadequate response to MTX alone. The Annual European Congress of Rheumatology 2009, Copenhagen 平成 21 年 6 月
3. Tanaka Y. Rheumatoid arthritis in the context of bone disease: a recent paradigm shift of the disease control. The 6th International Bone Biology Forum, Susono 平成 21 年 8 月
4. Y. Tanaka, T. Takeuchi, T. Mimori, N. Miyasaka, T. Koike. Can infliximab discontinue after attaining remission in patients with RA?: An interim report on RRR (remission induction by remicade in RA) study. The 4th Asian Congress on Autoimmunity, Singapore 平成 21 年 9 月
5. Y. Tanaka, T. Takeuchi, T. Mimori, N. Miyasaka, T. Koike. Discontinuation of infliximab after attaining low disease activity in patients with rheumatoid arthritis: an interim report on RRR (remission induction by remicade in RA) study. The 73rd National Meeting of American college of Rheumatology, Philadelphia 平成 21 年 10 月

(研究分担者)

竹内勤

1. Kameda H, Kanbe K, Sato E, Ueki Y, Saito K, Nagaika S, Hidaka T, Atsumi T, Tsukano M, Kasama T, Shiozawa S, Tanaka Y, Yamanaka H, Takeuchi T. Etanercept (ETN) plus methotrexate (MTX) combination therapy resulted in a better outcome in joint damage and physical function than ETN monotherapy even in patients with active rheumatoid arthritis despite MTX treatment: 52-week results from the JESMR study. Annual European Congress of Rheumatology (EULAR 2008). 2009 年 6 月、コペンハーゲン.
2. Tsutomu Takeuchi : Industry Sponsored Symposium
3. HUMIRA: for a long term and comprehensive RA Disease management-clinical Data, Radiographic Data, Functionally Data, Work Productivity Data-The 9th World Congress on Inflammation. 2009 年 7 月、東京.
3. Nishimura K, Kameda H, Kurasawa T, Kondo T, Okuyama A, Nishi E, Takei H, Suzuki K, Nagasawa H, Abe H, Tsuzaka K, Amano K, Takeuchi T. Influence of tocilizumab to interstitial pneumonia (IP) complicating rheumatoid arthritis patients. The 9th World Congress on Inflammation. 2009 年 7 月、東京.
4. Tsutomu Takeuchi :New biologics for rheumatoid arthritis in Japan: A multi-center, randomized, double-blind, controlled, dose-response study of Abatacept(BMS-188667) in Japanese active rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to Methotrexate. The 53rd Annual General Assembly and Scientific meeting of Japan College of Rheumatology, The 18th International Rheumatology symposium. Tokyo. April.2009.

山本一彦

1. Okamura Tomohisa, Fujio Keishi, Shibuya Mihokio,

Sumitomo Shuji, Shoda Hirofumi, Sakaguchi Shimon, Yamamoto Kazuhiko Identification of a novel Egr-2 dependent IL-10 secreting CD4+CD25-LAG3+ regulatory T cell. The 9th World Congress on inflammation 2009.7.7

2. Sumitomo Shuji, Fujio Keishi, Okamura Tomohisa, Shoda Hirofumi, Yamamoto Kazuhiko. The similarity between human tonsil CD4+CD25-LAG3+ T cells and mouse CD4+CD25-LAG3+ T cells. The 39th annual meeting of the Japanese Society for immunology.

H.知的財産権の出願・登録状況(予定も含む)

1. 特許取得

- 1) Fas 抗原発現増強剤(特許出願番号: 特開 2003-171282)
- 2) Akt シグナル経路の活性化阻害を目的として使用するレフルノミド(特願 2005-81972)

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし