

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

研究分担者 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)

研究協力者 猪狩勝則 (東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センター 講師)

研究要旨

関節リウマチにおける関節破壊危険因子の同定は、関節リウマチ治療における関節破壊ゼロを目指す治療指針の確立において重要な意義を持つ。我々は開始10年目を迎えたIORRAコホート内でDNAを収集しえた約2000名のうち、発症5年時の両手X線をSharp/van der Heijdeスコア(SHS)によりスコアリングした628名のサブコホートを得ている。これを用いて既知の疾患感受性遺伝子マーカーについて関節破壊との関連を検討した。この結果、若年発症、女性、HLA-DRB1 SE陽性、PADI4リスクアレル陽性は、関節リウマチにおける関節破壊危険因子であった。

A.研究目的

関節リウマチにおける関節破壊はほぼ不可逆的に進行し、また発症早期にその進行が著しいことが知られている。本研究の目的は関節リウマチにおける関節破壊危険因子を主に遺伝子解析によって同定することである。

B.研究方法

発症5年時の両手X線スコア(SHS)を有するとともにDNAを収集しえた628名のサブコホートを研究対象とした。次にあげる既知の疾患関連遺伝子(マーカー)を解析対象とする: HLA-DRB1 (shared epitope), PADI4 (rs2240340), STAT4 (rs7574865), CTLA4 (rs231775), MHC2TA (rs3087456), FCRL3 (rs7528684), TRAF1-C5 (rs10818488), CD40 (rs4810485)。遺伝子多型同定には、HLAについてはAlleleSEQ HLA-DRB1 typing kit (アポット)、その他についてはTaqMan genotyping assay (アプライドバイシステムズ)を用いた。

同定された多型情報に加え、IORRAコホートデータベースから、性、発症年齢、喫煙歴、自己抗体など臨床情報を引き出し、重回帰解析によって関節破壊危険因子の検出を行った。有意差を認めた独立変数については、各々の

因子とSHSについて、単回帰解析もしくはMann-Whitneyテストで個別に検定を加えた。統計解析ソフトウェアにはRを用いた。

(倫理面への配慮)

本研究で想定されている研究内容に関しては、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」など関連する指針などに基づいて妥当性を適切に判断している。また、東京女子医科大学遺伝子解析研究に関する倫理審査委員会において承認を得た上で、インフォームドコンセントのもとに書面による同意を得て実施している。

C.研究結果

重回帰解析の結果、若年発症($P=0.003$)、女性($P=0.001$)、HLA-DRB1 SE陽性($P=0.002$)、PADI4リスクアレル陽性($P=0.01$)がSHSと関連していた。その他の独立変数については有意な関連を認めなかった(表1)。

有意差を認めたHLA-DRB1、PADI4、発症年齢、性について、個別に解析を行ったところ、HLA-DRB1、PADI4のリスクアレル保持数に従って、発症5年時のSHSが増加していた(図1)。また10年毎の発症年齢分布に従って発症5

年時の SHS をグラフ化したところ、若年発症であればあるほど SHS が増加していた (図 2)。また性差も明瞭であった。

表 1

発症 5 年時の関節破壊関連危険因子

		standardized regression coefficient	P
Age of onset		-0.13	0.003
Gender	(Female)	0.18	0.001
RF	(Positive)	0.05	0.27
Smoking	(Ever)	-0.01	0.79
<hr/>			
HLA-DRB1	shared epitope	0.12	0.002
<i>PADI4</i>	rs2240340	0.1	0.01
<i>STAT4</i>	rs7574865	0.02	0.57
<i>CTLA4</i>	rs231775	0.04	0.4
<i>MHC2TA</i>	rs3087456	0.04	0.28
<i>FCRL3</i>	rs7528684	0.007	0.87
<i>TRAF1-C5</i>	rs10818488	0.006	0.89
<i>CD40</i>	rs4810485	-0.04	0.37

Multiple regression analysis

D. 考察

罹病期間を揃えたコホートを用いたことで、若年発症のリスクを同定することが可能となったと考えられる。若年発症女性が関節破壊のリスクが高いことが明らかになったことは、発症早期からの生物学的製剤などの強力な抗リウマチ薬の導入へのモチベーションとなりえる。さらに実地の臨床で HLA shared epitope、PADI4 リスクアレルを調べる体制を整えることで、関節破壊リスクの高い患者を同定し、それに対処することが容易になると考えられる。

E. 結論

若年発症、女性、HLA-DRB1 SE 陽性、PADI4 リスクアレル陽性は、関節リウマチにおける関節破壊危険因子である。

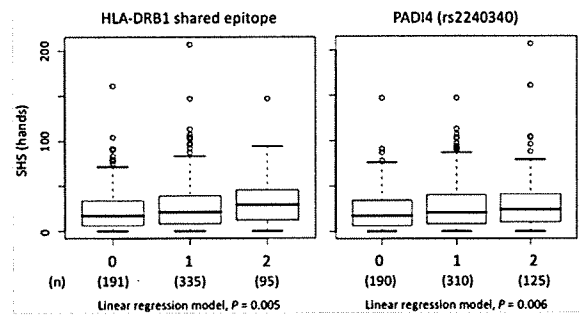


図1 HLA-SE、PADI4のリスクアレル保持数と発症5年時のSHS

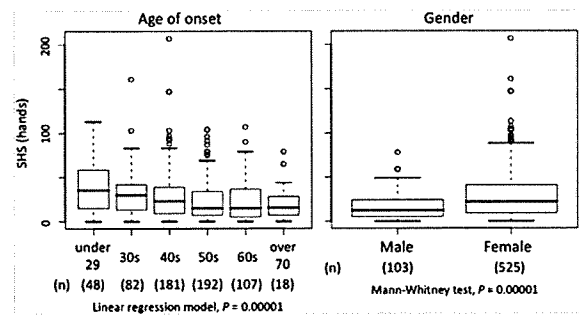


図2 年齢分布とSHS、性と発症5年時のSHS

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 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
- 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(2)291-292, 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(2)140-146, 2009

H.知的財産権の出願・登録状況(予定も含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

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

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)

研究協力者 鈴木亜香里 (理化学研究所ゲノム医科学研究センター)

研究要旨

関節リウマチ (RA) の根本的な治療法には、病因に一義的に関与する因子を標的にすることが重要である。抗シトルリン化蛋白抗体は RA に極めて特異性が高く、また蛋白をシトルリン化する酵素の一つである PADI4 は疾患感受性遺伝子として同定されている。したがって、蛋白のシトルリン化が RA の病態に一義的に重要な役割を果たしている可能性が高い。そこで、PADI4 ノックアウトマウスの作成を通じて、これらの病態との関係を明かにし、さらにこの酵素を抑制することで関節炎の治療が可能であることを明らかにすることを目指し研究を進めた。

A. 研究目的

関節リウマチ (RA) の根本的な治療法の開発を目的として、RA に特異性の極めて高い抗シトルリン化蛋白抗体に注目した。すなわち、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およびその根底に存在すると考えられるシトルリン化酵素(PADI または PAD)の病因論的な役割を明らかにして、その病態に関与する異常反応の制御する方法を開発することを目的とした。すなわち、我々が既に報告した RA 関連遺伝子である蛋白のシトルリン化酵素 PADI4 の病態形成における役割を明らかにすることを中心として、PADI4 を標的とする治療法の開発を推進することを目的とした。

B. 研究方法

PADI4 ノックアウトマウスを作成した。このマウスを関節炎を惹起可能なバックグラウンドにするため、バッククロス法を繰り返した。そして動物モデルにおける PADI4 の役割を検証した。またノックアウトマウスの特徴を利用した特異性の高い抗 PADI4 モノクローナル抗体を作成することで、抗 PADI4 モノクローナル抗体による関節炎抑制実験を可能にする手段を検討した。

(倫理面への配慮)

動物実験に際しては、倫理委員会により承認された実験計画書に基づいて実験を行った。

C. 研究結果

PADI4 のノックアウトマウスを作製した。サザンブットにて PADI4 遺伝子が改変されていること、ノザンブロットで、PADI4 遺伝子の発現がないことを確認した。次に、関節炎惹起可能な C57BL/6 と DBA/1 の系統にバッククロスを進めた。現在の予備的実験では、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たところ、コントロールマウスに比較して、関節炎が軽減される可能性が判明している。

一方、PADI4 ノックアウトマウスにリコンビナントマウス PADI4 を免疫することで、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。これらのうち、複数個で PADI4 の酵素活性を抑制するものがあることを見出した。

D. 考察

RA において最も特異性の高い自己抗体が抗シトルリン化蛋白抗体である。これは、蛋白質中のアルギニンがシト

ルリンに変換されたものを認識する自己抗体である。蛋白をシトルリン化する酵素は、現在までに知られているのはPADI(または PAD)だけであり、PADI1-6 のアイソタイプが存在する。この中で関節や血球中で発現可能なものはPADI2とPADI4とされている。

我々は RA の疾患関連遺伝子として蛋白のシトルリン化酵素であるPADI4を同定し、報告した。PADI4の遺伝子多型とRAとの関連はアジア人を用いた解析では複数回追認され、確実視されている。さらに、欧米人でも、我々の報告した遺伝子多型と、抗PADI4抗体の陽性率、関節破壊が相関することが報告され、PADI4は人種を越えてRAの発症に関与している可能性が高いと考えられる。そこで、我々がゲノム解析で明らかにしたPADI4の役割と関節炎の成立との因果関係をより明確にして、治療の標的としての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と考えられる。

現在のところ、PADI4ノックアウトマウスは関節炎が軽減される可能性があると考えられる。これはPADI4の発現が関節炎の誘発または増悪に一義的に重要な役割を持つことを示唆している。今後、これが抗PADI4抗体を介して病態に関与しているのか、蛋白のシトルリン化自体が関節炎に関与しているのか、などを明らかにする必要がある。

蛋白のシトルリン化には高濃度のCaが必要であり、これらの環境は細胞外で達成されることが多い。従って蛋白のシトルリン化は、破壊された細胞から放出されたPADI4が、細胞外で自己の蛋白に対して働いている可能性が高い。すなわち、PADI4に対するモノクローナル抗体を用いることで、細胞外でのシトルリン化を抑制し、直接関節炎に対する治療の可能性を検証することが可能と考える。

E. 結論

PADI4と関節炎の関係を、ノックアウトマウスとモノクローナル抗体作成を中心として研究を進めた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

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

1. Identification of a novel Egr-2 dependent IL-10

secreting CD4+CD25-LAG3+ regulatory T cell. Okamura Tomohisa, Fujio Keishi, Shibuya Mihokio, Sumitomo Shuji, Shoda Hirofumi, Sakaguchi Shimon, Yamamoto Kazuhiko

The 9th World Congress on inflammation 2009.7.7

2. The similarity between human tonsil CD4+CD25-LAG3+ T cells and mouse CD4+CD25-LAG3+ T cells.

Sumitomo Shuji, Fujio Keishi, Okamura Tomohisa, Shoda Hirofumi, Yamamoto Kazuhiko.

The 39th annual meeting of the Japanese Society for immunology.

2009.12.3

H.知的財産権の出願・登録状況(予定も含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

【IV】 研究成果の刊行に関する一覧表

*** 研究成果の刊行に関する一覧表 ***

書 籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	出版社名	出版年
		書籍名	出版地	ページ
田中良哉	関節リウマチ	山口昭生	岩波書店	2009
		40歳からの女性の医学関節リウマチ 新しい治療、正しい知識で克服する	東京	1-123
田中良哉	全身エリテマトーデス	山口徹、北原光夫、福井次矢	医学書院	2009
		今日の治療方針2009年版 －私はこう治療している	東京	608-610
田中良哉	生物学的製剤～抗サイトカイン療法を中心に～	松島鋼次、西脇徹	朝倉書店	2009
		炎症・再生医学辞典	東京	344-347
田中良哉	膠原病・リウマチ性疾患の薬物治療免疫抑制薬、抗リウマチ薬、生物学的製剤	小川聡	中山書店	2009
		内科学書	東京	151-154
大野能之、 三森経世	ステロイド注射剤	山本一彦、鈴木洋史	羊土社	2010
		「薬剤ごとの違いがわかるステロイドの使い分け」	東京	78-82
白井 崇、 三森経世	抗リウマチ薬	高久史麿：監修/堀正二、菅野健太郎、門脇孝、乾健一、林昌洋	じほう	2010
		「治療薬ハンドブック2010」	東京	1069-1077
三森経世	膠原病および類縁疾患 －最近の動向－	山口徹、北原光夫、福井次矢：総編集	医学書院	2010
		「今日の治療指針2010年版－私はこうして治療している－」《ポケット版》	東京	666-668
三森経世	膠原病および類縁疾患 －最近の動向－	山口徹、北原光夫、福井次矢：総編集	医学書院	2010
		「今日の治療指針2010年版－私はこうして治療している－」	東京	666-668
三森経世	免疫異常	小川聡：総編集/伊藤裕、井廻道夫、大田健、小澤敬也、後藤元、祖父江元、千葉勉、花房俊昭、伴信太郎、藤田敏郎、三嶋理晃、三森経世、山本和利：部門編集/塩沢昌英：編集協力	中山書店	2009
		「内科学書-改訂第7版」	東京	142-145
三森経世	膠原病・リウマチ性疾患の概念	小川聡：総編集/伊藤裕、井廻道夫、大田健、小澤敬也、後藤元、祖父江元、千葉勉、花房俊昭、伴信太郎、藤田敏郎、三嶋理晃、三森経世、山本和利：部門編集/塩沢昌英：編集協力	中山書店	2009
		「内科学書-改訂第7版」	東京	134-136

書 籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	出版社名	出版年
		書籍名	出版地	ページ
三森経世	リウマトイド因子	日野原重明、井村裕夫： 監修／岩井郁子、北村 聖：監修協力／山本一彦 ：編集	中山書店	2009
		「看護のための最新医学 講座[第2版]第11巻免疫 ・アレルギー疾患」	東京	81-86
三森経世	抗核抗体と疾患特異的自己 抗体	日野原重明、井村裕夫： 監修／岩井郁子、北村 聖：監修協力／山本一彦 ：編集	中山書店	2009
		「看護のための最新医学 講座[第2版]第11巻免疫 ・アレルギー疾患」	東京	72-81
湯川尚一郎、 三森経世	エンブレル（エタネルセプト）	宮坂信之	医薬ジャー ナル社	2009
		「正しい生物学的製剤の 使い方 関節リウマチ」	東京	97-103
湯川尚一郎、 三森経世	CTLA4-Ig（アバタセプト）	田中良哉	日本医学出版	2009
		「生物学的製剤による難 病の治療革命 関節リウ マチ治療のブレークスル ーから疾患全領域の治療 の新展開へ」	東京	115-124
三森経世	抗リウマチ薬の種類と効き目 は？	川合眞一	日本医事新報 社	2009
		「いきなり名医！関節リ ウマチは治せる時代に」	東京	88-91
三森経世	抗核抗体陽性	富野康日己	中外医学社	2009
		「チャート内科診断学」	東京	541-543
三森経世	自己免疫疾患	松島綱治、西脇 徹	朝倉出版	2009
		「炎症・再生医学事典」	東京	187-189
川端大介、 三森経世	腺外症状－神経病変－	住田孝之、江口勝美： 監修/日本シェーグレン 症候群研究会：編集	診断と治療社	2009
		「シェーグレン症候群の 診断と治療マニュアル」	東京	127-131

雑 誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Suzuki K, Nakawaga H, Kameda H, Amano K, Kondo T, Itoyama S, <u>Tanaka Y</u> , 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	48	198-199	2009
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, <u>Tanaka Y</u> , 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	61	305-312	2009
Matsuura A, Tsukada J, Mizobe T, Higashi T, Mouri F, Tanikawa R, Yamauchi A, Hirashima M, <u>Tanaka Y</u> .	Intracellular galectin-9 activates inflammatory cytokines in monocytes.	Genes Cells	14	511-521	2009
Koike T, Harigai M, Inokuma S, Inoue, Ishiguro N, Ryu J, Takeuchi T, <u>Tanaka Y</u> , Yamanaka H, Fujii K, Freundlich B, Suzukawa M.	Post-marketing surveillance of the safety and effectiveness of etanercept in Japan	J Rheumatol	36	898-906	2009
Iwata S, Saito K, Yamaoka K, Tsujimura S, Nawata M, Suzuki K, Hanami K, <u>Tanaka Y</u> .	Effects of anti-TNF- α antibody infliximab in refractory entero-Behçet's disease.	Rheumatology	48	1012-1013	2009
Nakano K, Higashi T, Takagi R, Hashimoto K, <u>Tanaka Y</u> , Matsushita S.	Dopamine released by dendritic cells polarizes Th2 differentiation.	Int Immunol	21	645-654	2009

雑 誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Tanikawa T, Okada Y, Tanikawa R, <u>Tanaka Y.</u>	Advanced glycation end products induce calcification of vascular smooth muscle cells through RAGE/p38 MAPK.	J Vascular Res	46	572-580	2009
Nakayamada S, Fujimoto T, Nonomura A, Saito K, Nakamura S, <u>Tanaka Y.</u>	Usefulness of initial histological features for stratifying Sjogren's syndrome	Rheumatology	48	1279-1282	2009
Hirose A, Tanikawa T, Mori H, Okada Y, <u>Tanaka Y.</u>	Advanced glycation end products increase endothelial permeability through RAGE/Rho signaling pathway.	FEBS Lett	584	61-66	2009
Suzuki K, Saito K, Tsujimura S, Nakayamada S, Yamaoka K, Sawamukai N, Iwata S, Nawata M, Nakano K, <u>Tanaka Y.</u>	A calcineurin inhibitor, tacrolimus overcomes treatment-unresponsiveness mediated by P-glycoprotein on lymphocytes in refractory rheumatoid arthritis.	J Rheumatol		in press	
Tsujimura S, Saito K, Nakayamada S, <u>Tanaka Y.</u>	Etanercept overcomes P-glycoprotein-induced drug resistance in lymphocytes of patients with intractable rheumatoid arthritis.	Mod Rheumatol		in press	
Ikenouchi-Sugita A, Yoshimura R, Kishi T, Umene-Nakano W, Katsuki A, Saito K, Iwata H, <u>Tanaka Y.</u> , Nakamura J.	No association between BDNF Val66Met polymorphism and emergence of psychiatric symptoms in systemic lupus erythematosus patients.	World J Biol Psychiatry		in press	
Sawamukai N, Yukawas, Saito K, Nakayamada S, Kambayashi T, <u>Tanaka Y.</u>	Mast cell-derived tryptase inhibits apoptosis of human rheumatoid synovial fibroblasts via rho-mediated signaling.	Arthritis Rheum		in press	
<u>Tanaka Y.</u> , 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	
Choo Q-Y, Ho PC, <u>Tanaka Y.</u> , Lin H-S.	Histone deacetylase inhibitors MS-275 and SAHA induced growth arrest and suppressed lipopolysaccharide-stimulated NF-kB p65 nuclear accumulation in human rheumatoid arthritis synovial fibroblastic E11 cells.	Rheumatology		in press	

雑 誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Fukae J, Kon Y, Henmi M, Sakamoto F, Narita A, Shimizu M, Tanimura K, Matsuhashi M, Kamishima T, Atsumi T, <u>Koike T.</u>	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)		Epub ahead of print	
Bohgaki M, Matsumoto M, Atsumi T, Kondo T, Yasuda S, Horita T, Nakayama KI, Okumura F, Hatakeyama S, <u>Koike T.</u>	Plasma gelsolin facilitates interaction between beta(2) glycoprotein I and alpha5beta1 integrin	J Cell Mol Med		in press	
Yamada H, Atsumi T, Kobashi G, Ota C, Kato EH, Tsuruga N, Ohta K, Yasuda S, <u>Koike T, Minakami H.</u>	Antiphospholipid antibodies increase the risk of pregnancy-induced hypertension and adverse pregnancy outcomes	J Reprod Immunol	79	188-195	2009
Oku K, Atsumi T, Bohgaki M, Amengual O, Kataoka H, Horita T, Yasuda S, <u>Koike T</u>	Complement activation in patients with primary antiphospholipid syndrome	Ann Rheum Dis	68 (6)	1030-1035	2009
Horita T, Atsumi T, Yoshida N, Nakagawa H, Kataoka H, Yasuda S, <u>Koike T</u>	STAT4 single nucleotide polymorphism, rs7574865 G/T, as a risk for antiphospholipid syndrome.	Ann Rheum Dis	68 (8)	1366-1367	2009
Nakagawa H, Yasuda S, Matsuura E, Kobayashi K, Ieko M, Kataoka H, Horita T, Atsumi T, <u>Koike T</u>	Nicked β 2-glycoprotein I binds angiostatin 4.5 (plasminogen kringle 1-5) and attenuates its antiangiogenic property	Blood	114 (12)	1553-2559	2009
Sakai Y, Atsumi T, Ieko M, Amengual O, Furukawa S, Furusaki A, Bohgaki M, Kataoka H, Horita T, Yasuda S, <u>Koike T.</u>	The effects of phosphatidylserine-dependent antiprothrombin antibody on thrombin generation	Arthritis Rheum	60 (8)	2457-2467	2009
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, <u>Koike T.</u>	Immunological reconstitution after autologous hematopoietic stem cell transplantation in patients with systemic sclerosis: relationship between clinical benefits and intensity of immunosuppression.	J Rheumatol.	36 (6)	1240-1248	2009

雑 誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
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	
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 polylation.	Ann. Rheum. Dis.		in press	
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 signal- ing attenuates IL-18 plus IL-2-induced interstitial lung disease.	Clin. Exp. Immunol.		in press	
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	
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 autoim- mune arthritis.	Arthritis Res. Ther.		in press	
Tanaka-Watanabe Y, Matsumoto I, Iwamami 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
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 associa- tion between C8orf13-BLK region and systemic lupus erythematosus in a Japanese population.	Arthritis Rheum.	60	553-558	2009

雑 誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Kawaguchi Y, Wakamatsu E, Matsumoto I, Nishimagi E, Kamatani N, Satoh T, Kuwana M, <u>Sumida T</u> , 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
Suzuki T, Ito S, Handa S, Kose K, Okamoto Y, Minami M, Hayashi T, Goto D, Matsumoto I, and <u>Sumida T</u> .	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
Wakamatsu E, Matsumoto I, Yoshiga Y, Iwanami K, Tsuboi H, Hayashi T, Goto D, Ito S, and <u>Sumida T</u> .	Altered peptide ligands regulate type II collagen-induced arthritis in mice.	Mod. Rheumatol.	19	366-371	2009
Segawa S, Goto D, Yoshiga Y, Hayashi T, Matsumoto I, Ito S, and <u>Sumida T</u> .	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
Horikoshi M, Ito S, Ishikawa M, Umeda N, Kondo Y, Tsuboi H, Hayashi T, Goto D, Matsumoto I, and <u>Sumida T</u> .	Efficacy of mizoribine pulse therapy in rheumatoid arthritis patients with reduced or insufficient response to infliximab.	Mod. Rheumatol.	19	229-234	2009
Nishimoto N, Miyasaka N, Yamamoto K, Kawai S, <u>Takeuchi T</u> , 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
Suzuki K, Kameda H, Amano K, Nagasawa H, Sekiguchi H, Nishi E, Ogawa H, Tsuzaka K, <u>Takeuchi T</u>	Single Center Prospective Study for Efficacy and Safety of Tacrolimus in Rheumatoid Arthritis.	Rheumatology Int	29	431-436	2009
Nagasawa H, Kameda H, Sekiguchi N, Amano K, <u>Takeuchi T</u>	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

雑 誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
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, <u>Takeuchi T</u> , 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	305-312	2009
Nishimoto N, Miyasaka N, Yamamoto K, Kawai S, <u>Takeuchi T</u> , 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	1580-1584	2009
<u>Takeuchi T</u> , Miyasaka N, Inoue K, Abe T, Koike T.	The Impact on Radiographic and Clinical Response of Infliximab Therapy Concomitant with Methotrexate in Patients with Rheumatoid Arthritis by the Trough Serum Level in the Dose Escalating Study: the RISING Study.	Mod Rheumatology	19	478-487	2009
Hashimoto J, Garnero P, van der Heijde, Miyasaka N, Yamamoto K, Kawai S, <u>Takeuchi T</u> , Yoshikawa H, 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
Tanino M, Matoba R, Nakamura S, Kameda H, Amano K, Okayama T, Nagasawa H, Suzuki K, Matsubara K, <u>Takeuchi T</u> .	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
Koike T, Harigai M, Inokuma S, Inoue K, Ishiguro N, Ryu J, <u>Takeuchi T</u> , Tanaka Y, Yamanaka H, Fujii K, Freundlich B, Suzukawa M	Post-marketing surveillance of the safety and efficacy of etanercept in Japan.	J Rheum	36	898-906	2009

雑 誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Nagasawa H, Kameda H, Sekiguchi N, Amano K, <u>Takeuchi T</u>	Normalization of physical function by infliximab in RA patients: Factors associated with normal physical function.	Clin Exp Rheum			(in press)
Tanaka Y, <u>Takeuchi T</u> , 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)
Nagasawa H, Kameda H, Sekiguchi N, Amano K, <u>Takeuchi T</u>	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)
Kameda H, Ueki Y, Saito K, Nagaoka S, Hidaka T, Atsumi T, Tsukano M, Kasama T, Shiozawa S, Tanaka Y, <u>Takeuchi T</u> , Japan Biological Agent Integrated Consortium(J-BASIC)	The comparison of efficacy and safety between continuation and discontinuation of methotrexate (MTX) at the commencement of etanercept in patients with active rheumatoid arthritis despite MTX therapy: 24-week results from the JESMR study.	Rheumatology			(in press)
Ichikawa Y, Saito T, Yamanaka H, Akizuki M, Kondo H, Kobayashi S, Oshima H, Kawai S, Hama N, Yamada H, <u>Mimori T</u> , 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 [Epub ahead of print]			2010
Ishikawa Y, Yukawa N, Ohmura K, Hosono Y, Imura Y, Kawabata D, Nojima T, Fujii T, Usui T, <u>Mimori T</u>	Etanercept-induced anti-Jo-1-antibody-positive polymyositis in a patient with rheumatoid arthritis: a case report and review of the literature.	Clin Rheumatol [Epub ahead of print]			2010
Higashi T, Nakayama T, Fukuhara S, Yamanaka H, <u>Mimori T</u> , 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 [Epub ahead of print]			2010

雑 誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Nakashima R, Imura Y, Kobayashi S, Yukawa N, Yoshifuji H, Nojima T, Kawabata D, Ohmura K, Usui T, Fujii T, Okawa K, <u>Mimori T.</u>	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
Satoh T, Ishikawa O, Ihn H, Endo H, Kawaguchi Y, Sasaki T, Goto D, Takahashi K, Takahashi H, Misaki Y, <u>Mimori T.</u> 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
<u>Mimori T.</u>	Mechanisms of production and pathogenesis of autoantibodies	Sysmex Journal International	19 (suppl.1)	19-24	2009
Kobayashi K, Okamoto Y, Inoue H, Usui T, Ihara M, Kawamata J, Miki Y, <u>Mimori T.</u> Tomimoto H, Takahashi R:	Leukoencephalopathy with cognitive impairment following tocilizumab for the treatment of rheumatoid arthritis (RA)	Intern Med	48 (15)	1307-9	2009
Fujii T, Okada M, Fujita Y, Sato T, Tanaka M, Usui T, Umehara H, <u>Mimori T.</u>	Vaccination with autoreactive CD4(+)Th1 clones in lupus-prone MRL/Mp-Fas(lpr/lpr) mice.	J Autoimmun.	33 (2)	125-34	2009
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, <u>Mimori T.</u>	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
Kyogoku C, Morinobu A, Nishimura K, Sugiyama D, Hashimoto H, Tokano Y, <u>Mimori T.</u> Terao C, Matsuda F, Kuno T, Kumagai S.	Lack of association between tyrosine kinase 2 (TYK2) gene polymorphisms and susceptibility to SLE in a Japanese population	Mod Rheumatol	19 (4)	401-6	2009

雑 誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Kitaori T, Ito H, Yoshitomi H, Aoyama T, Fujii T, <u>Mimori T</u> , Nakamura T.	Severe erosive arthropathy requiring surgical treatments in systemic lupus erythematosus	Mod Rheumatol.	19 (4)	431-6	2009
Kondo T, Inoue H, Usui T, <u>Mimori T</u> , Tomimoto H, Vernino S, Takahashi R.	Autoimmune autonomic ganglionopathy with Sjögren's syndrome: significance of ganglionic acetylcholine receptor antibody and therapeutic approach.	Auton Neurosci	146 (1-2)	33-5	2009
川端大介、 <u>三森経世</u>	最近の膠原病学の発展	Clinical Neuroscience	28 (2)	146-148	2009
伊藤能永、 <u>三森経世</u>	γ δ T細胞によるIL-17の産生とその意義	臨床免疫・アレルギー科	52 (6)	664-668	2009
<u>三森経世</u> 、井村嘉孝	自己免疫疾患とRNA	PNE 蛋白質 核酸 酵素	54 (16)	2233-2238	2009
<u>三森経世</u>	関節破壊抑制のために生物学的製剤をどう使いますか？	Arthritis—運動器疾患と炎症—	7 (3)	195-201	2009
<u>三森経世</u>	全身性エリテマトーデス	Cefiro	10	15-18	2009
<u>三森経世</u>	核抗原に対する自己抗体	医学のあゆみ	230 (9)	698-703	2009
藤井隆夫、 <u>三森経世</u> 、小林民雄、山下雅樹、恒川伸二、藤井義久、清水喜久男	抗U1RNP抗体と抗Sm抗体—改良型ELISAについて—	リウマチ科	41 (5)	459-463	2009
<u>三森経世</u>	関節リウマチ-薬物療法 DMARDs	臨床と研究	86 (6)	717-720	2009
藤井隆夫、岡本洋子、小林勝哉、井上治久、高橋良輔、 <u>三森経世</u>	生物学的製剤は進行性多巣性白質脳症(PML)を誘発するか？	内科	103 (4)	725-728	2009
<u>三森経世</u>	ステロイド	臨床研修プラクティス	6 (6)	26-31	2009
湯川尚一郎、 <u>三森経世</u>	寛解・治癒を目指すための診断法—特に関節リウマチの早期診断における抗CCP抗体の有用性について—	最新医学	64 (5)	981-987	2009
<u>三森経世</u>	関節リウマチ	薬局増刊号「病気と薬 パーフェクト BOOK2009」	60 (4)	670-677	2009
<u>三森経世</u>	関節リウマチ薬物療法のガイドラインとその検証	日本内科学会雑誌	98 (3)	491-495	2009
湯川尚一郎、 <u>三森経世</u>	抗リウマチ薬の関節破壊抑制効果	CLINICAL CALCIUM	19 (3)	395-403	2009

雑 誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
三森経世	免疫抑制薬	日本臨牀	67 (3)	582-587	2009
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
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	478-487	2009
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
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	305-312	2009
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

雑 誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Nonomura Y, Mizoguchi F, Suzuki A, Nanki T, Kato H, <u>Miyasaka N</u> , Kohsaka H.	Hypoxia-induced abrogation of contact-dependent inhibi- tion of rheumatoid arthritis synovial fibroblast prolif- eration.	J. Rheumatol.	36	698-705	2009
Koike R, Harigai M, Atsumi T, Amano K, Kawai S, Saito K, Saito T, Yamamura M, Matsubara T, <u>Miyasaka N</u> .	Japan College of Rheumatol- ogy 2009 guidelines for the use of tocilizumab, a human- ized anti-interleukin-6 receptor monoclonal anti- body, in rheumatoid arthri- tis.	Mod. Rheumatol.	19	351-357	2009
Nishimoto N, <u>Miyasaka N</u> , Yamamoto K, Kawai S, Takeuchi T, Azuma J.	Long-term safety and effi- cacy of tocilizumab, an anti-IL-6 receptor monoclo- nal antibody, in mono- therapy, 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
Murakami Y, Akahoshi T, Aoki N, Toyomoto M, <u>Miyasaka N</u> , Kohsaka H.	Intervention of an inflamma- tion amplifier, triggering receptor expressed on myeloid cells 1, for treat- ment of autoimmune arthri- tis.	Arthritis Rheum.	60	1615- 1623	2009
Sato A, Watanabe K, Kaneko K, Murakami Y, Ishido M, <u>Miyasaka N</u> , T Nanki.	The effect of synthetic retinoid, Am80, on T helper cell development and anti- body production in murine collagen-induced arthritis.	Dec. 29 [Epub ahead of print]			2009
Mizoguchi F, Izu Y, Hayata T, Hemmi H, Nakashima K, Nakamura T, Kato S, <u>Miyasaka N</u> , Ezura Y, Noda M.	Osteoclast-specific Dicer gene deficiency suppresses osteoclastic bone resorp- tion.	Dec. 28 [Epub ahead of print]			2009
Shidara K, Hoshi D, Inoue E, Yamada T, Nakajima A, Taniguchi A, Hara M, Momohara S, Kamatani N, <u>Yamanaka H</u> .	Incidence of and risk fac- tors for interstitial pneu- monia in patients with rheumatoid arthritis in a large Japanese observational cohort, IORRA.	Mod Rheumatol.	Epub ahead of print		2010