

201023001A

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22年度 総括・研究分担報告書

平成23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（超音波）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- $\alpha$ 制御分子、tristetraprolin(TTP) を介した関節リウマチ制御機構に関する研究 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. TNF 阻害薬インフリキシマブの骨びらん、関節裂隙狭小化に対する効果と機能障害に及ぼす影響に関する研究 竹内 勤（慶應義塾大学医学部 リウマチ内科） .....	25
4. 抗 CCP 抗体陰性、リウマトイド因子陰性関節リウマチの自己抗体検索に関する研究 三森 経世（京都大学大学院医学研究科 臨床免疫学） .....	28
5. 新規関節炎治療薬開発のための CDK4/6 阻害薬スクリーニングに関する研究 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） .....	32
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） .....	34
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 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） .....	37
IV. 研究成果の刊行に関する一覧表 .....	41
V. 研究成果の刊行物・別刷 .....	55

## 【 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
	大村 浩一郎	京都大学大学院医学研究科 臨床免疫学	助 教
	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	
	齋藤 和義	産業医科大学 医学部 第一内科学講座	准教授
	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	
	深江 淳	北海道内科リウマチ科病院	医 長
	山岡 邦宏	産業医科大学 医学部 第一内科学講座	講 師

## 【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 を標的とした生物学的製剤は関節破壊制御を可能とし、欧米では治療指針が大幅に改定された。一方、現状では TNF 阻害薬投与前にすでに関節破壊が進行し、それによる不可逆性の機能障害を有する症例が大部分であり、治療指針の設定による医療の標準化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。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、RA 患者の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。早期 RA 患者を対象にした試験(“ZERO-J”試験として UMIN 登録済)により、1年後の関節 X 線を評価した。その結果、MTX 治療群では1年後に、関節破壊指標である mTSS 値は 5.1 から 6.4 に増加し、 $\Delta$ mTSS は 1.4 と増加したの対して、TNF 阻害薬治療群は mTSS は 6.1 から 6.0、 $\Delta$ mTSS も -0.1 と不変で、65.6%が構造的寛解を保った。以上から、MTX と TNF 阻害薬の併用により、構造的寛解すなわち『関節破壊をゼロに』できることが検証できた。(2)については、RA の関節破壊関連因子として PADI4、TTP、HLA SE、OA 関連 DVWA (rs743777)を同定し、モデル動物を用いて関節破壊における PADI4、TTP、CDK4/6 の役割を解明した。例えば、PADI4 ノックアウトマウスにおけるコラーゲン誘導性関節炎が軽減されること、ヒト関節リウマチ患者滑膜線維芽細胞の MMP-3 産生を抑制し CDK4/6 阻害薬をスクリーニングした。また、TTP-ZF(TTP の zingfinger 部位)トランスジェニックマウスを用いた in vitro および in vivo における解析から、TNF- $\alpha$ 、IL-6 の発現抑制を介して関節炎の発症、重篤化、関節破壊を制御した。さらに、ヒト間葉系幹細胞から骨芽細胞への誘導培養系を確立した。即ち、骨芽細胞分化培地に IL-1 $\beta$  を添加すると、迅速で効率的な骨芽細胞分化が確認された。また、Wnt5a/Ror2 がそのシグナル伝達を担うことを発見した。さらに、ナノファイバーによる 3 次元骨形成系を確認し、関節破壊の根治・修復療法の基礎を築いた。

## A. 研究目的

関節リウマチ (RA) 患者は約 100 万人を数え、必発する進行性の関節破壊・変形は、機能予後不良に伴う社会的損失や関節置換術などによる医療費負担を生じてきた。一方、近年の TNF 阻害薬の台頭は関節破壊制御を可能とし、欧米では治療指針が大幅に改定された。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、それによる不可逆性の機能障害を有する症例が大部分であり、治療指針の設定による医療の標準化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。

### (1) 関節破壊ゼロを目指す関節リウマチの治療指針確立

本研究では、TNF 阻害薬により RA 患者の関節破壊が阻止されることを確認すると共に、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する。さらに、発症早期の RA 患者にこのガイドラインを試用し、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、関節破壊を評価して、関節破壊を『ゼロ』にできることを検証する。

### (2) 関節リウマチの関節破壊根治、修復療法の開発

RA の関節破壊を制御するためには、関節破壊に関連する遺伝子を抽出し、その分子の病態形成における役割を解明し、特異的な制御治療を開発する必要がある。本研究では、疾患関連遺伝子と同定したシトルリン化酵素 PADI4、TNF 制御分子トリストラプロリン (TTP)、サイクリン依存性キナーゼ (CDK) に着目し、関節破壊制御を基本とする『根治療法』の開発を図る。また、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、破壊された関節の『修復・再生』を目指した研究を遂行する。

## 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確立

1. 目的: 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、早期 RA 患者を対象にして臨床検証する。

2. 試験のデザイン: 本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、疾患活動性が制御されていなければ、同意が得られれば TNF 阻害薬を使用 (T 群) し、同意が得られなければ抗リウマチ薬で 1 年間治療を継続 (M 群)。また、JCR 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: 事務局 (産業医科大学第 1 内科学) 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 ポイントで撮影した関節 X 線画像による総 Sharp スコア (mTSS) を算出。読影は各施設から読影者を選任し、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: 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、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を解析。(2) IORRA 試験: 骨関節破壊関連遺伝子に関する研究: 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 名に関して、発症 5 年時の総 Sharp スコア (TSS) を測定し、TaqMan 試薬にて骨関節破壊関連遺伝子多型を同定。(3) 定量関節超音波検査による血流値変化率と関節破壊進行度との関連性の検討: 手指 MCP 関節の関節超音波検査を、DMARDs 治療前、治療開始 8 週間後に施行し、X 線と比較。

### (2) 関節リウマチの関節破壊根治、修復療法の開発

1. PADI4 を標的とする治療法の開発: PADI4 ノックアウトマウスを作成し、誘発可能な関節炎を呈する系統にバッククロスを行い、PADI4 の役割を検証する。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、関節炎抑制実験を行う。

2. CDK4/6 阻害薬スクリーニング: 化合物ライブラリーから ATP 消費を抑制法、EMSA 法を用いて行った。



3. TNF 制御分子 TTP を介した関節リウマチの治療戦略: 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。

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 MSC の増幅系を整備、In vitro における臨床応用可能な骨芽細胞分化・培養系を確立。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。in vivo 実験系では、MSC を播種したナノファイバーを 1~5 日間培養後、正常またはコラーゲン誘導関節炎 (CIA) 発症ラットの皮下に移植し、病理組織標本、micro CT を用いて石灰化を評価。

#### (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。患者情報に関しては、個人情報守秘義務を徹底し、研究代表者の施設コンピューターを用いた中央管理とする。なお、関節リウマチの関節破壊ゼロを目指す治療指針の確立に関する研究は、申請者の施設の倫理委員会で承認し、また、“ZERO-J 試験”として UMIN に登録した (UMIN000001281)。

### 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確立

1. ZERO-J 試験: 関節破壊ゼロを目指すプロトコルを検証するために、178 例の登録を得たが、振り分け時点で早期 RA 患者 81 例を評価対象とした。

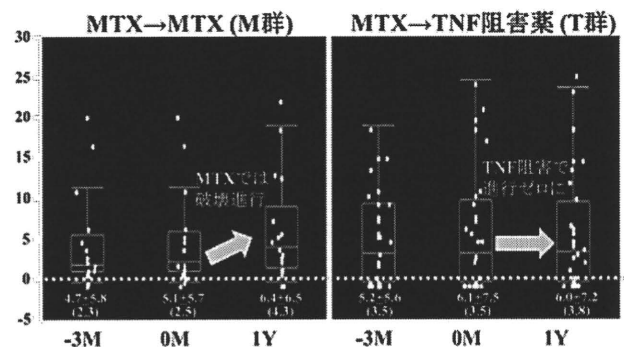
① MTX 治療にて 3 か月後、31 例は低疾患活動性以下まで改善。50 例は MTX の臨床効果が不十分で、32 例は同意を得て TNF 阻害薬を、18 例は MTX で 1 年間治療した。

② 治療 1 年間の DAS28 の推移 (LOCF) は、MTX 群では

4.2 から 3.5 に、TNF 阻害薬治療群は 5.0 から 2.9 改善。

③ MTX 治療群では 1 年後に、mTSS は 5.1 から 6.4 に増加し、 $\Delta$ mTSS は 1.4。TNF 阻害薬治療群は mTSS は 6.1 から 6.0、 $\Delta$ mTSS も -0.1 と不変で、65.6% が構造的寛解を保った。④ MTX 初期治療で DAS28 < 3.2 へ改善しても、1 年後の  $\Delta$ mTSS は 1.6 と関節破壊は制御されなかった。

#### 関節破壊ゼロを目指す RA の治療指針の確立 (ZERO-J 試験) mTSS の推移



N = 81, \*\*p < 0.01, one-way ANOVA with Tukey's post-hoc, LOCF

2. RISING 試験: インプ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。インプリキシマブ投与により、総スコア (TSS) が 8.8+/-9.1 から 0.5+/-3.9 へ有意に減少、骨びらんも 4.7+/-4.8 から -0.1+/-へ低下し、裂隙狭小化も 4.0+/-5.6 から -0.2+/-2.0 へと有意に低下した。さらに、54週目に臨床的寛解に至った症例のみを抽出し、van der heijde-sharp 変法による各スコアと 54週の機能的寛解 (HAQ0.5 以下) との関係をロジスティック回帰分析した。その結果、骨びらんとは r=0.1175 (p=0.2049) と有意差を認めなかったが、関節裂隙狭小化では、r=0.2840 (p=0.0018\*) と有意差をもって関連する事が明らかとなった。しかも、ロジスティック回帰直線の傾きは、骨びらんに比べ関節裂隙がより急峻で、HAQ に及ぼす影響はより高かった。

3. IORRA 試験: 骨関節破壊関連遺伝子に関する研究: HLA-SE と DVWA (rs743777) が既知の骨関節破壊関連因子である発症年齢、性、抗 CCP 抗体、SE と独立した骨関節破壊関連因子であることが明らかとなった (P=0.024)。

4. 定量関節超音波検査による血流値変化率と関節破壊

進行度との関連性の検討:RA19 例の MCP 関節の検討では有意差をもって血流値変化率と骨破壊進行度は負の相関を示した。20 週後に骨破壊進行を抑制する 0-8 週間の関節血流変化率のカットオフ値は 72.2%改善であった。

(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、免疫した II 型コラーゲンに対する抗体値もノックアウトマウスでは低下していた。

2. 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<sup>INK4a</sup> 遺伝子導入すると、p16<sup>INK4a</sup> 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。

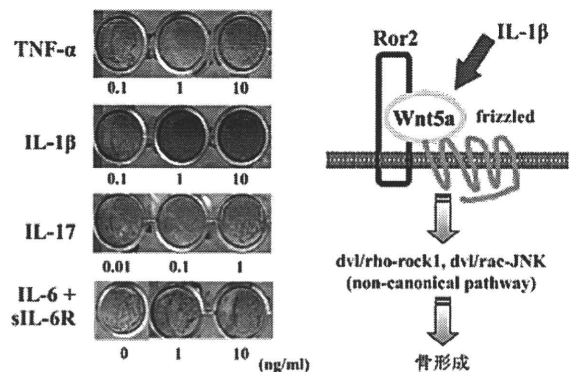
3. 関節リウマチに対する CDK 阻害薬スクリーニング:MSA 法を用いた 1 次スクリーニングにて約 2 万個の化合物ライブラリーから 70%以上の CDK4/6 阻害効果を持つ化合物を 40 個抽出した。さらに Rb(+)及び Rb(-)細胞を用いた系で Rb 依存性増殖抑制能を持つ候補化合物を 2 個に絞り込むことができた。これらの化合物の中から、ヒト関節リウマチ患者滑膜線維芽細胞における MMP-3 産生抑制をきたす化合物を 1 個選別することができた。

4. TNF 制御分子 TTP を介した関節リウマチの治療戦略: TTP のプロモーター領域の SNP 解析は RA 患者の関節破壊が重篤化する予想因子と考えられた。TTP-ZF 分子は、トランスジェニックマウスなどを用いた in vitro および in vivo における解析から、TNF- $\alpha$ 、IL-6 の発現抑制を介して関節炎の発症、重篤化、関節破壊を制御した。

5. 間葉系幹細胞を用いた関節破壊の再生に関する研究  
①ヒト MSC は骨芽細胞分化培地に IL-1 $\beta$  を添加すると、培養 4 日目に ALP 陽性、10 日目で ARS 陽性石灰化が誘導、7 日目に RUNX2, sialoprotein, osteocalcin の mRNA

の発現が亢進し、迅速で効率的な骨芽細胞分化が確認された。同時に、Wnt5a とその受容体 ror2 の mRNA 発現の亢進が観察され、ror2 を siRNA で発現抑制すると石灰化は阻害された。②MSC は osteoprotegerin の恒常的産生により非接触条件下で破骨細胞分化を顕著に抑制した。

IL-1 $\beta$ はwnt5a/ror2を介してヒト間葉系幹細胞から骨芽細胞を効率に誘導する



6. In vivoにおける骨形成誘導:MSCを播種したポリ乳酸ファイバー(ナノファイバー)で培養後、正常またはコラーゲン誘導関節炎(CIA)発症ラットの皮下に移植した。病理組織標本、micro CT にて、ナノファイバー内に骨芽細胞とそれによる石灰化が確認され、3次元骨再生系が確立された。

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作成した。これを早期 RA 患者を対象に実臨床にて試用し、『関節破壊をゼロに』できることを検証する事を目的とし、UMIN 登録を行い”ZERO-J”試験を実施した。発症早期の疾患活動性の高い RA 症例では、MTX にて 3 か月後に 2/3 の症例は MTX の臨床効果が不十分で、そのうち 2/3 の症例は同意を得て TNF 阻害薬を使用した。その結果、MTX 治療群では 1 年後に、mTSS は 5.1 から 6.4 に増加し、 $\Delta$ mTSS は 1.4 に対して、TNF 阻害薬治療群では mTSS は 6.1 から 6.0、 $\Delta$ mTSS も -0.1 と不変で、65.6%が構造的

寛解を保った。一方、MTX 初期治療で DAS28<3.2 へ改善しても、1 年後の  $\Delta$ mTSS は 1.6 と関節破壊は制御されていなかった。以上から、疾患活動性が高い RA 症例でも MTX と TNF 阻害薬を併用すれば、関節破壊を抑止できるが、MTX だけではたとえ疾患制御しえても関節破壊抑制には不十分であることが明確になった。ただ、SD が大きく、症例数をさらに増やして検討する必要も示された。また、関節破壊の進行と関連する要因を臨床的に解析すると共に、ADL 改善・職場復帰率、治療効率・経済的効率の高い治療指針を策定し、日本リウマチ学会と共同で公布する。

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、インプ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。一方、従来の臨床研究と比較して罹病期間がより短く、また機能障害度の低い今回のコホートを用いると、軟骨障害を反映すると考えられる関節裂隙狭小化は、骨破壊を反映する骨びらんよりも、スコア一点数あたりより機能障害に関わる可能性が明らかとなった。しかも、その関与は、ほぼ直線的であるのに対し、骨びらんは、ある閾値を境に急速に機能障害に影響を及ぼす可能性が指摘され、早期 RA を対象とする関節破壊抑制の治療を考える上で、軟骨破壊抑制を念頭においた戦略を構築する必要がある。

## (2) 関節リウマチの関節破壊の根治、修復療法の開発

シトルリン化酵素 PADI4 の遺伝子多型と、抗 PADI4 抗体の陽性率、関節破壊が相関することを明らかにし、PADI4 を標的としたモノクローナル抗体により関節破壊の進まない RA 治療戦略の可能性が示唆された。また、TNF- $\alpha$  の制御分子である TTP-ZF 分子は、TNF および IL-6 mRNA の安定性を低下させ関節局所での TNF- $\alpha$  と IL-6 mRNA 発現を抑制することにより CIA 発症を制御した。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。

一方、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。ヒト MSC は炎症性サイトカインの存在下において骨芽細胞へ分化可能であり、Wnt5a/ROR2 発現誘導およびその下流のシグナル経路が関与していると考えられる。ラット異所性石灰化モデル

においても MSC 播腫 PLGA (ナノファイバー) の石灰化形成が観察され、活動期 RA、非活動期 RA いずれにおいても骨再生治療の可能性が示唆された。さらに、MSC を用いることで破骨細胞分化・活性化を誘導することなく骨形成を誘導できる可能性が高いと考えられた。

## E. 結論

RA 患者の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。早期 RA 患者を対象にした試験 (ZERO-J) により、1 年後の関節 X 線を評価し、MTX と TNF 阻害薬の併用により、臨床的寛解と共に、構造的寛解すなわち『関節破壊をゼロに』できることが検証できた。

また、RA の関節破壊関連因子として PADI4、TTP、HLA SE、OA 関連 DVWA (rs743777) を同定し、モデル動物を用いて関節破壊における PADI4、TTP、CDK4/6 の役割を解明した。さらに、ヒト間葉系幹細胞から骨芽細胞への誘導培養系を確立し、ナノファイバーによる 3 次元骨形成系を確認し、関節破壊の根治・修復療法の基礎を築いた。

## 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. Nakano K, Yamaoka K, Hanami K, Saito K, Sasaguri Y, Yanagihara N, Tanaka S, Katsuki I, Matsushita S, Tanaka Y. Dopamine induces IL-6-dependent IL-17 production via D1-like receptor on CD4 na ve T-cells and a D1-like receptor antagonist SCH-23390 inhibits cartilage destruction in a human rheumatoid arthritis/SCID mouse chimera model. *J Immunol* (in press)
2. Oshita K, Yamaoka K, Udagawa N, Fukuyo S,

- Sonomoto K, Maeshima K, Kurihara R, Nakano K, Saito K, Okada Y, Chiba K, Tanaka Y. Human mesenchymal stem cells inhibit osteoclastogenesis through osteoprotegerin production. *Arthritis Rheum* (in press)
3. Iwata S, Saito K, Tokunaga M, Yamaoka K, Nawata M, Yukawa S, Hanami K, Fukuyo S, Miyagawa I, Kubo S, Tanaka Y. Phenotypic changes of lymphocytes in patients with systemic lupus erythematosus who are in longterm remission after B cell depletion therapy with rituximab. *J Rheumatol* (in press)
  4. 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- $\kappa$ B p65 nuclear accumulation in human rheumatoid arthritis synovial fibroblastic E11 cells. *Rheumatology* (2010) 49, 1447-1460
  5. 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* (2010) 69, 1286-1291
  6. 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* (2010) 37, 512-520
  7. 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* (2010) 62, 952-959
  8. Tanikawa R, Tanikawa T, Hirashima M, Yamauchi A, Tanaka Y. Galectin-9 induces osteoblast differentiation through the CD44/Smad signaling pathway. *Biochem Biophys Res Commun* (2010) 394, 317-322
  9. 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* (2010) 20, 139-146
  10. Ikenouchi-Sugita A, Yoshimura R, Kishi T, Umene-Nakano W, Katsuki A, Saito K, Iwata H, Tanaka Y, Nakamura J. No association between BDNF<sup>Val66Met</sup> polymorphism and emergence of psychiatric symptoms in systemic lupus erythematosus. *World J Biol Psychiatry* (2010) 11, 121-128
- (研究分担者)
- 小池隆夫
1. Fukae J, Kon Y, Henmi M, Sakamoto F, Narita A, Shimizu M, Tanimura K, Matsushashi M, Kamishima T, Atsumi T, Koike T. Change of synovial vascularity in a single finger joint assessed by power Doppler sonography correlated with radiographic change in rheumatoid arthritis: Comparative study of a novel quantitative score with a semiquantitative score. *Arthritis Care Res.* 62(5):657-663, 2010
  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(2): 574-579, 2010

3. Yamada H, Atsumi T, Amengual O, Koike T, Furuta I, Ohta K, Kobashi G. Anti-beta2 glycoprotein-I antibody increases the risk of pregnancy-induced hypertension: a case-controlled study. *J Reprod Immunol.* 84(1):95-99,2010
  4. Nakamura A, Shimizu C, Nagai S, Yoshida M, Aoki K, Kondo T, Miyoshi H, Wada N, Tajima T, Terauchi Y, Yoshioka N, Koike T. Problems in diagnosing atypical Gitelman's syndrome presenting with normomagnesaemia. *Clin Endocrinol.* 72:272-276, 2010
  5. Miyoshi H, Souza SC, Endo M, Sawada T, Perfield JW 2nd, Shimizu C, Stancheva Z, Nagai S, Strissel KJ, Yoshioka N, Obin MS, Koike T, Greenberg AS. Perilipin overexpression in mice protects against diet-induced obesity. *J Lipid Res.* 51:975-982,2010
  6. Suzuki E, Amengual O, Atsumi T, Oku K, Hashimoto T, Kataoka H, Horita T, Yasuda S, Ieko M, Fukushima K, Koike T. Increased expression of phospholipid scramblase 1 in monocytes from patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 37: 1639-1645, 2010
  7. Ieko M, Yoshida M, Naito S, Nakabayashi T, Kanazawa K, Mizukami K, Mukai M, Atsumi T, Koike T. Increase in plasma thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor may not contribute to thrombotic tendency in antiphospholipid syndrome because of inhibitory potential of antiphospholipid antibodies toward TAFI activation. *Int J Hematol* 91: 776-783, 2010
  8. Nanjo K, Nagai S, Shimizu C, Tajima T, Kondo T, Miyoshi H, Yoshioka N, Koike T. Identification and functional analysis of novel calcium-sensing receptor gene mutation in familial hypocalciuric hypercalcemia. *Endocrine J.* 57(9):787-792,2010
  9. Takahata M, Hashino S, Okada K, Onozawa M, Kahata K, Sugita J, Shigematsu A, Kondo T, Yamamoto S, Endo T, Nishio M, Ito Y, Tanaka J, Koike T, Asaka M, Imamura M. Reduced intensity conditioning regimen with fludarabine, busulfan, and low-dose TBI(Flu-BU2-TBI): Clinical efficacy in high-risk patients. *Am J Hematol.* 84:243-248,2010
  10. Kamishima T, Fujieda Y, Atsumi T, Mimura R, Koike T, Terae S, Shirato H. Contrast-Enhanced Whole Body Joint MR Imaging in Patients with Unclassified Arthritis Developing Early Rheumatoid Arthritis in 2 Years: Feasibility Study and Correlation with MR Imaging Findings of the Hands. *Am J Roentgenol.* 195: 287-92,2010
- 住田孝之
1. Segawa, S., Goto, D., Yoshiga, Y., Horikoshi, M., Sugihara, M., Hayashi, T., Chino, Y., Matsumoto, I., Ito, S., and Sumida, T. NK1.1+ gdT cells attenuates IL-18 plus IL-2-induced murine interstitial lung disease. *Am. J. Res. Cell. Mol. Biol.* (in press)
  2. Hikami, K., Kawasaki, A., Koga, M., Ito, S., Hayashi, T., Matsumoto, I., Tsutsumi, A., Kusaoi, M., Takasaki, Y., Hashimoto, H., Arinami, T., Sumida, T., and Tsuchiya, N. Association of a functional polymorphism in the 3' untranslated region of SP11 with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* (in press)
  3. Kawasaki, A., Ito, S., Furukawa, H., Hayashi, T., Goto, D., Matsumoto, I., Ohashi, J., Graham, R.R., Matsuta, K., Behrens, T.W., Tohma, S., Takasaki, Y., Hashimoto, H., Sumida, T., and Tsuchiya, N. Association of TNFAIP3 interacting protein 1, TNIP1 with systemic lupus erythematosus in a Japanese population: a case-control association study. *Arthritis Reas. Ther.* 2010 Sep 17;12(5):R174. [Epub ahead of print]

4. Iizuka, M., Wakamatsu, E., Matsumoto, I., Tsuboi, H., Nakamura, Y., Hayashi, T., Goto, D., Ito, S., and Sumida, T. M3 muscarinic acetylcholine receptor reactive immune response induces Sjogren's syndrome-like sialoadenitis. *J. Autoimmunity* 35: 383-389, 2010.
  5. Shen, N., Fu, Q., Deng, Y., Qian, X., Zhao, J., Kaufman, K.M., Tang, Y., Chen, J-Y, Yang, W., Wong, M., Kawasaki, A., Tsuchiya, N., Sumida, T., Kawaguchi, Y., Yum C-Y, Takasaki, Y., Hashimoto, H., Harley, J.B., Guthridge, J.M., Grossman, J.M., Cantor, R.M., Song, Y.W., Bae, S, Cehn, S, Hahn, B.H., Lau, Y.L., and Tsao, B.P. Gender specific association of X-linked TLR7 with male systemic lupus erythematosus. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 107:15838-43, 2010.
  6. Tsuboi, H., Matsumoto, I., Wakamatsu, E., Iizuka, M., Nakamura, Y., Hayashi, T., Goto, D., Ito, S., and Sumida, T. The new epitopes of anti-M3 muscarinic acetylcholine receptor antibodies in patients with Sjogren's syndrome. *Clin. Exp. Immunol.* 162:53-61, 2010.
  7. Sumida, T., Tsuboi, H., Iizuka, M., Nakamura, Y., and Matsumoto, I. Functional role of M3 muscarinic acetylcholine receptor (m3R) reactive T cells and anti-M3R autoantibodies in patients with Sjogren's syndrome. *Autoimmunity Reviews* 9:615-617, 2010.
  8. Tashiro, T., Nakagawa, R., Inoue, S., Omori-Miyake, M., Chiba, T., Fujii, S-I, Shimizu, K., Mori, K., Yoshiga, Y., Sumida, T., Watarai, H., and Taniguchi, M. Induction of Th1-biased cytokine production by  $\alpha$ -carba-GalCer, a neoglycolipid ligand for natural killer T cells. *Int. Immunol.* 22:319-28.
  9. Segawa, S., Goto, D., Yoshiga, Y., Sugihara, M., Hayashi, T., Chino, Y., Matsumoto, I., Ito, S., Ito, S., and Sumida, T. Inhibition of TGF- $\beta$  signaling attenuates IL-18 plus IL-2-induced interstitial lung disease. *Clin. Exp. Immunol.* 160: 394-402.
  10. Chen, Q., Lamphier, M., Muramoto, K., Ding, Y., Ynag, H., Mackey, M., Li, W., Liu, D., Inoue, Y., Massaki, N., Patel, T., Groom, A., Reynolds, D., Perron, S., Shiota, H., Matsumoto, I., Sumida, T., Spyvee, M., Schiller, S., ZGusovsky, F., and Marc, K. Prostaglandin E2 stimulation of EP4 promotes Th1 differentiation and Th17 expansion and is critical for autoimmune disease. *Br. J. Pharmacol.* 160: 292-310, 2010
- 竹内勤
1. Takeuchi T and Kameda H. The Japanese experiences with biologic therapies for Rheumatoid Arthritis. *Nat Rev Rheum*, 6:544-562, 2010.
  2. Okuyama A, Nagasawa H, Suzuki K, Kameda H, Kondo H, Amano K, and Takeuchi T. Fc gamma receptor IIIb polymorphism and usage of glucocorticoids at baseline are associated with infusion reactions to infliximab in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*, 70:299-304, 2011.
  3. Yamanaka H, Tanaka Y, Hoshi D, Inoue E, Saito K, Amano K, Kameda H, and Takeuchi T. Efficacy of tocilizumab for rheumatoid arthritis patients in daily practice in Japan -message from REACTION study, *Mod Rheum*, in press
  4. Tanaka Y, Takeuchi T, Mimori T, Saito K, Nawata M, Kameda H, Nojima T, Miyasaka N, and 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* 69:1286-91, 2010.
  5. 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* 28:365–72, 2010.
6. 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*, 20:337–42, 2010.
  7. Kameda H, Ueki Y, Saito K, Nagaoka S, Hidaka T, Atsumi T, Tsukano M, Kasama T, Shiozawa S, Tanaka Y, Takeuchi T, and 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. *Mod Rheum*, 20:531–8, 2010.
  8. Tsuzaka K, Itami Y, Takeuchi T, Shinozaki N, and Morishita T. ADAMTS5 is a biomarker for prediction of the response to Infliximab in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheum* 37:1454–60 2010.
- Takahashi A, Yamazaki K, Hosono N, Myouzen K, Tsunoda T, Kamatani N, Furuichi T, Ikegawa S, Ohmura K, Mimori T, Matsuda F, Iwamoto T, Momohara S, Yamanaka H, Yamada R, Kubo M, Nakamura Y, Yamamoto K: A regulatory variant in CCR6 is associated with rheumatoid arthritis susceptibility. *Nat Genet* 42(6):515–9, 2010.
4. Hashimoto M, Hirota K, Yoshitomi H, Maeda S, Teradaira S, Akizuki S, Prieto–Martin P, Nomura T, Sakaguchi N, Khl J, Heyman B, Takahashi M, Fujita T, Mimori T, Sakaguchi S. Complement drives Th17 cell differentiation and triggers autoimmune arthritis. *J Exp Med* 207(6):1135–43, 2010.
  5. Hoshino K, Muro Y, Sugiura K, Tomita Y, Nakashima R, Mimori T: Anti–MDA5 and anti–TIF1• antibodies have clinical significance for patients with dermatomyositis. *Rheumatology (Oxford)* 49(9):1726–33, 2010.
  6. Tanaka M, Murakami K, Ozaki S, Imura Y, Tong XP, Watanabe T, Sawaki T, Kawanami T, Kawabata D, Fujii T, Usui T, Masaki Y, Fukushima T, Jin ZX, Umehara H, Mimori T: DIP2 disco–interacting protein 2 homolog A (*Drosophilla*) is a candidate receptor for follistatin–related protein/follistatin–like 1. Analysis of their binding with TGF– $\beta$  superfamily proteins. *FEBS J.* 277(20): 4278– 89, 2010.
  7. Ohmura K, Terao C, Maruya E, Katayama M, Matoba K, Shimada K, Murasawa A, Honjo S, Takasugi K, Tohma S, Matsuo K, Tajima K, Yukawa N, Kawabata D, Nojima T, Fujii T, Yamada R, Saji H, Matsuda F, Mimori T. Anti–citrullinated peptide antibody–negative RA is a genetically distinct subset: a definitive study using only bone–erosive ACPA–negative rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 49(12): 2298–2304, 2010.
  8. Kang EH, Nakashima R, Mimori T, Kim J, Lee YJ,

### 三森経世

1. 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.
2. Yamaguchi H, Fujimoto T, Nakamura S, Ohmura K, Mimori T, Matsuda F, Nagata S. Aberrant splicing of milk fat globule EGF factor 8 gene in human systemic lupus erythematosus. *Eur J Immunol.* 40(6): 1778–1785, 2010.
3. Kochi Y, Okada Y, Suzuki A, Ikari K, Terao C,

Lee EB, Song YW: Myositis autoantibodies in Korean patients with inflammatory myositis: Anti-140-kDa polypeptide antibody is primarily associated with rapidly progressive interstitial lung disease independent of clinically amyopathic dermatomyositis. *BMC Musculoskelet Disord.* 11(1):223, 2010.

9. Sato T, Fujii T, Yokoyama T, Fujita Y, Imura Y, Yukawa N, Kawabata D, Nojima N, Ohmura K, Usui T, Mimori T: Anti-U1 RNP antibodies in cerebrospinal fluid are associated with central neuropsychiatric manifestations in systemic lupus erythematosus and mixed connective tissue disease. *Arthritis Rheum.* 62(12): 3730-40, 2010.

#### 宮坂信之

1. Sato A, Watanabe K, Kaneko K, Murakami Y, Ishido M, Miyasaka N, Nanki T. The effect of synthetic retinoid, Am80, on T helper cell development and antibody production in murine collagen-induced arthritis. *Mod. Rheumatol.* 20(3):244-251, 2010
2. 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. *J. Cell Biochem.* 109(5):866-875, 2010
3. Tanaka Y, Takeuchi T, Mimori T, et al. Discontinuation of infliximab after attaining low disease activity in patients with rheumatoid arthritis: RRR(remission induction by Remicade in RA) study. *Ann. Rheum. Dis.* 69(7):1286-1291, 2010
4. Watanabe K, Penfold M.E, Matsuda A, Ohyanagi N, Kaneko K, Miyabe Y, Matsumoto K, Schall T.J, Miyasaka N, Nanki T. Pathogenic role of CXCR7 in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 62: 3211-3220, 2010
5. Kaneko K, Nanki T, Hosoya T, Mizoguchi F, Miyasaka

N. Etanercept-induced necrotizing crescentic glomerulonephritis in two patients with rheumatoid arthritis. *Mod. Rheumatol.* 20(6):632-636, 2010

6. Hashimoto J, Garner P, van der Heijde D, Miyasaka N, Yamamoto K, Kawai S, Takeuchi T, Yoshikawa H, Nishimoto N. Humanized anti-Interleukin-6 receptor antibody (TOCILIZUMAB) is effective in slowing radiographic progression in patients with rheumatoid arthritis, regardless of baseline levels of the predictors : data from the SAMURAI study. *Mod. Rheumatol.* 2010 Jun 24 [Epub ahead of print]
7. Nakashioya H, Nakano K, Watanabe N, Miyasaka N, Matsushita S, Kohsaka H. Therapeutic effect of D1-like dopamine receptor antagonist on collagen-induced arthritis of mice. *Mod. Rheumatol.* 2010 Dec 28. [Epub ahead of print]

#### 山中寿

1. Kochi Y, Okada Y, Suzuki A, Ikari K, Terao C, Takahashi A, Yamazaki K, Hosono N, Myouzen K, Tsunoda T, Kamatani N, Furuichi T, Ikegawa S, Ohmura K, Mimori T, Matsuda F, Iwamoto T, Momohara S, Yamanaka H, Yamada R, Kubo M, Nakamura Y, Yamamoto K. A regulatory variant in CCR6 is associated with rheumatoid arthritis susceptibility. *Nat Genet.* 42(6):515-9, 2010
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(2):574-579, 2010
3. Momohara S, Inoue E, Ikari K, Kawamura K, Tsukahara S, Iwamoto T, Hara M, Taniguchi A,



- Yamanaka H. Decrease in orthopaedic operations, including total joint replacements, in patients with rheumatoid arthritis between 2001 and 2007: data from Japanese outpatients in a single institute-based large observational cohort (IORRA). *Ann Rheum Dis*. 69(1):312-3, 2010.
4. Nakajima A, Inoue E, Tanaka E, Singh G, Sato E, Hoshi D, Shidara K, Hara M, Momohara S, Taniguchi A, Kamatani N, Yamanaka H. Mortality and cause of death in Japanese patients with rheumatoid arthritis based on a large observational cohort, IORRA. *Scand J Rheumatol*. 39(5):360-7, 2010
  5. Yano K, Ikari K, Inoue E, Tokita A, Sakuma Y, Hiroshima R, Iwamoto, T, Kawakami, K, Taniguchi, A, Yamanaka, H, Momohara, S. Effect of total knee arthroplasty on disease activity in patients with established rheumatoid arthritis: 3-year follow-up results of combined medical therapy and surgical intervention. *Mod Rheumatol*. 20(5):452-7, 2010
  6. Ota Y, Kawaguchi Y, Takagi K, Tochimoto A, Kawamoto M, Katsumata Y, Gono T, Masuda I, Ikari K, Momohara S, Yamanaka H. Single nucleotide polymorphisms of CD244 gene predispose to renal and neuropsychiatric manifestations with systemic lupus erythematosus. *Mod Rheumatol*. 20(5):427-31, 2010
  7. Kitahama M, Okamoto H, Koseki Y, Inoue E, Kaneko H, Taniguchi A, Momohara S, Yamanaka H. Efficacy and safety of tacrolimus in 101 consecutive patients with rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol*. 20(5):478-85, 2010.
  8. 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*. 20(3):280-6, 2010.
  9. Iwamoto T, Toki H, Ikari K, Yamanaka H, Momohara S. Multiple extensor tendon ruptures caused by tophaceous gout. *Mod Rheumatol*. 20(2):210-2, 2010.
  10. Tanaka E, Inoue E, Mannalithara A, Bennett M, Kamitsuji S, Taniguchi A, Momohara S, Hara M, Singh G, Yamanaka H. Medical care costs of patients with rheumatoid arthritis during the prebiologics period in Japan: a large prospective observational cohort study. *Mod Rheumatol*. 20(1):46-53, 2010
- 山本一彦
1. Kochi Y, Thabet MM, Suzuki A, Okada Y, Daha NA, Toes REM, Huizinga TWJ, Myouzen K, Kubo M, Yamada R, Nakamura Y, Yamamoto K. PADI4 polymorphism predisposes male smokers to rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*, 2010 in press.
  2. 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*. 69:1569-70, 2010.
  3. 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.
  4. Kochi Y, Suzuki A, Yamada R, Yamamoto K. Ethnogenetic heterogeneity of rheumatoid arthritis-implications for pathogenesis. *Nat Rev Rheumatol*. 6:290-5, 2010.
  5. Kochi Y, Okada Y, Suzuki A, Ikari K, Terao C,

- Takahashi A, Yamazaki K, Hosono N, Myouzen K, Tsunoda T, Kamatani N, Furuichi T, Ikegawa S, Ohmura K, Mimori T, Matsuda F, Iwamoto T, Momohara S, Yamanaka H, Yamada R, Kubo M, Nakamura Y, Yamamoto K. A regulatory variant in CCR6 is associated with rheumatoid arthritis susceptibility. *Nat Genet.* 42:515-9, 2010.
6. Myouzen K, Kochi Y, Shimane K, Fujio K, Okamura T, Okada Y, Suzuki A, Atsumi T, Ito S, Takada K, Mimori A, Ikegawa S, Yamada R, Nakamura Y, Yamamoto K. Regulatory polymorphisms in EGR2 are associated with susceptibility to systemic lupus erythematosus. *Hum Mol Genet.* 19:2313-20, 2010.
7. Fujio K, Okamura T, Yamamoto K. The family of IL-10 secreting CD4+ T cells. *Advances in Immunology.* 105:99-130, 2010.
8. Okamoto A, Fujio K, Yamamoto K. The future of lupus therapy modulating autoantigen recognition. *Lupus* 19:1474, 2010.
2. 学会発表  
(研究代表者)  
田中良哉
1. Tanaka Y. Clinical development and Phase III studies of tocilizumab. 7th International Congress on Autoimmunity, Ljubljana, Slovenia, 平成 22 年 5 月
2. Tanaka Y, M Suzuki, H Nakamura, S Toyoizumi, SH Zwillich. The oral JAK inhibitor tasocitinib (CP-690,550 (CP)) in combination with methotrexate (MTX) is efficacious in a dose-dependent manner in active rheumatoid arthritis (RA). Annual European Congress of Rheumatology 2010, Rome, Italy 平成 22 年 6 月
3. Y. Tanaka, T. Abe, T. Takeuchi, A. Yamamoto, N. Miyasaka. Abatacept demonstrated long-term safety and efficacy in active RA patients who showed inadequate response to methotrexate: an analysis of the Japanese phase III open-label, long-term extension trial. The 14th Asian Pacific League of Associations for Rheumatology (APLAR) Congress, Hong Kong, China. 平成 22 年 7 月
4. Tanaka Y. Paradigm shift of the treatment of rheumatoid arthritis by TNF-targeting biologics. The 14th International Congress of Immunology (ICI), Kyoto, 平成 22 年 8 月
5. Tanaka Y. B cell depletion in systemic lupus erythematosus. The 14th International Congress of Immunology (ICI), Kyoto, 平成 22 年 8 月
- (研究分担者)  
竹内勤
1. T 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 53<sup>rd</sup> Annual General Assembly and Scientific meeting of Japan College of Rheumatology, The 18<sup>th</sup> International Rheumatology symposium. Tokyo. April.2009.
2. Boulos Haraoui, Josef S Smolen, Daniel Aletaha, Ferdinand C Breedveld, Maarten de Wit, Maxime Dougados, Paul Emery, Allan Gibofsky, Desiree M Van Der Heijde, Gerd R Burmester, Mario Cardiel-Rios, Catalin Codreanu, Patrick Durez, Joao Eurico Fonseca, Winfried B Graninger, Verdat Hamuryudan, Maria Jose Jannaut-Pena, Jochen Kalden, Tore K Kvien, Ieda Laurindo, Carlomaurizio Montecucco, Jose A Pereira Da Silva, Guyla Poor, Pedro Ivan Santos Moreno, Ewa Stanislawska-Biernat, Tsutomu Takeuchi, and the Treat to Target Taskforce. Treating Rheumatoid

Arthritis to Target: Multinational Recommendations Assessment Questionnaire. 75th Annual Scientific meeting of ACR, October 2010, Atlanta, USA.

3. 竹内 勤: 関節リウマチにおける生物学的製剤の最新情報 第20回日本リウマチ学会北海道・東北支部学術集会 アフタヌーンティセミナー 2010年9月札幌  
竹内 勤: 関節リウマチの最新情報 第38回日本関節病学会 特別講演 2010年11月 京都

#### 三森経世

1. K. Ohmura, C. Terao, E. Maruya, M. Katayama, N. Yukawa, D. Kawabata, T. Nojima, T. Usui, T. Fujii, H. Saji, R. Yamada, F. Matsuda, T. Mimori: HLA-DR8 is associated with ACPA-negative RA in Japanese (Oral presentation). 第14回国際免疫会議、神戸、2010年8月

#### 山中寿

1. H. Yamanaka, Y. Tanaka, E. Inoue, D. Hoshi, S. Momohara, K. Hanami, N. Yunoue, K. Saito, K. Amano, H. Kameda, T. Takeuchi. EFFICACY OF TOCILIZUMAB IN RHEUMATOID ARTHRITIS PATIENTS IN DAILY CLINICAL PRACTICE IN JAPAN: RESULTS FROM A RETROSPECTIVE STUDY (REACTION STUDY). Annual European Congress of Rheumatology (EULAR 2010). June, 2010, Rome, Italy

#### 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

### 【Ⅲ】研究分担報告