

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

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 の発症と関節破壊に極めて特異性が高く、また我々は蛋白をシトルリン化する酵素の一つである PADI4 を疾患感受性遺伝子として同定し、多くのアジア人患者サンプルで追認されている。したがって、PADI4 を介した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ンドにするため、バッククロス法を繰り返した。そして II 型コラーゲンにより惹起される動物モ

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。サザンブロットにて 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。現在のところ、B6 バックグラ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ことが判明し、さらに抗 II 型コ

ラーゲン抗体の産生も減弱していることが明らかとなった。

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。しかし、現在のところ、PADI4 の酵素活性を阻害する抗体は得られていない。

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。

現在までの結果では PADI4 ノックアウトマウスは関節炎が軽減されると考えられる。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、抗シトルリン化蛋白抗体や抗 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。現在、このシトルリン化を阻害する抗体の樹立を目指した研究を継続している。

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

特記事項なし

G. 研究発表

1. 論文発表

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.

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
Atsumi T, Amengual O, Koike T.	Antiphospholipid syndrome: pathogenesis	Lahita RG	Academic Press	2010
		Systemic Lupus Erythematosus 5th edition	San Diego	945-66
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
		山本一彦、鈴木洋史	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	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－Vol. 52	東京	666-668
三森経世	自己免疫疾患に関する検査 1. 自己抗体総論	奥村伸生、戸塚実、矢富 裕	金原出版 株式会社	2010
		臨床検査法提要	東京	819-823
三森経世	全身性エリテマトーデス	金澤一郎、永井良三	医学書院	2010
		今日の診断指針 第6版	東京	1241-1243
三森経世	概念・定義	竹内勤	最新医学社	2010
		最新医学・別冊「新しい 診断と治療のABC」全身性 エリテマトーデス	東京	9-15
三森経世	関節リウマチ合併症の治療	国分正一、岩谷 力、落 合直之、佛淵孝夫	医学書院	2010
		「今日の整形外科治療指 針」第6版	東京	158-159
三森経世	診断基準とその使い方	三森経世	文光堂	2010
		リウマチ・膠原病内科ク リニカルスタンダード	東京	302-313
武田菜穂、 三森経世	全身性硬化症（強皮症）	小池隆夫、住田孝之	診断と治療社	2010
		GUIDELINE膠原病・リウ マチ-治療ガイドライン をどう読むか-	東京	50-58
三森経世	混合性結合組織病/overlap 症候群	日本リウマチ学会・日本 リウマチ財団教育委員会	診断と治療社	2010
		リウマチ病学テキスト	東京	235-239
三森経世	膠原病と原因不明の全身疾患	高久史麿、猿田亨男、 北村惣一郎、福井次矢： 監修	法研	2010
		「家庭医学大全科」 6訂版	東京	2652-2695

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
山中 寿	関節リウマチ (内科)	山口 徹、北原光夫、 福井次矢編	医学書院	2010
		今日の治療指針	東京	669-671
山中 寿	リウマチの疾患活動性をいかに診るか	木村友厚編	文光堂	2010
		整形外科	東京	30-32
山中 寿	関節リウマチー内科的治療	日本リウマチ学会・ 日本リウマチ財団編	診断と治療社	2010
		リウマチ病学テキスト	東京	326-333

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
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	62	952-959	2010
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	69	1286-1291	2010
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 rtuximab.	J Rheumatol	in press		
Fujieda Y, Kataoka H, Odani T, Otomo K, Kato M, Fukaya S, Oku K, Horita T, Yasuda S, Atsumi T, Koike T.	Clinical features of reversible posterior leukoencephalopathy syndrome in patients with systemic lupus erythematosus.	Mod Rheumatol	in press		
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
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 (Oxf).	72 (2)	272-276	2010
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 (5)	975-982	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
Shimane K, Kochi Y, Horita T, Ikari K, Amano H, Hirakata M, Okamoto A, Yamada R, Myouzen K, Suzuki A, Kubo M, Atsumi T, <u>Koike T</u> , 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.	91 (2)	310-321	2010
Kondo T, Yasumoto A, Arita K, Sugita J, Shigematsu A, Okada K, Takahata M, Onozawa M, Kahata K, Takeda Y, Obara M, Yamamoto S, Endo T, Nishio M, Sato N, Tanaka J, Hashino S, <u>Koike T</u> , Asaka M, Imamura M.	Successful treatment of acute myelogenous leukemia with favorable cytogenetics by reduced-intensity stem cell transplantation.	Int J Hematol.	91 (2)	310-321	2010
Shimane K, Kochi Y, Horita T, Ikari K, Amano H, Hirakata M, Okamoto A, Yamada R, Myouzen K, Suzuki A, Kubo M, Atsumi T, <u>Koike T</u> , 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)	574-879	2010
Suzuki E, Amengual O, Atsumi T, Oku K, Hashimoto T, Kataoka H, Horita T, Yasuda S, Ieko M, Fukushima K, <u>Koike T</u>	Increased expression of phospholipid scramblase 1 in monocytes from patients with systemic lupus erythematosus.	J Rheumatol.	37 (8)	1639-1645	2010
Ieko M, Yoshida M, Naito S, Nakabayashi T, Kanazawa K, Mizukami K, Mukai M, Atsumi T, <u>Koike T</u>	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

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
Nanjo K, Nagai S, Shimizu C, Tajima T, Kondo T, Miyoshi H, Yoshioka N, <u>Koike T</u>	Identification and functional analysis of novel calcium-sensing receptor gene mutation in familial hypocalciuric hypercalcemia.	Endocrine J.	57 (9)	787-792	2010
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, <u>Koike T</u> , 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
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 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
Kamishima T, Fujieda Y, Atsumi T, Mimura R, <u>Koike T</u> , 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	287-292	2010
Segawa S, Goto D, Yoshiga Y, Horikoshi M, Sugihara M, Hayashi T, Chino Y, Matsumoto I, Ito S, <u>Sumida T</u> .	NK1.1+ gdT cells attenuates IL-18 plus IL-2-induced murine interstitial lung disease.	Am. J. Res. Cell. Mol. Biol.		in press	
Hikami K, Kawasaki A, Koga M, Ito S, Hayashi T, Matsumoto I, Tsutsumi A, Kusaoi M, Takasaki Y, Hashimoto H, Arinami T, <u>Sumida T</u> , Tsuchiya N.	Association of a functional polymorphism in the 3' untranslated region of SP11 with systemic lupus erythematosus.	Arthritis Rheum.		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
Kawasaki A, Ito S, Furukawa H, Hayashi T, Goto D, Matumoto I, Ohashi J, Graham R.R, Matsuta K, Behrens T.W, Tohma S, Takasaki Y, Hashimoto H, <u>Sumida T</u> , 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.	12 (5)	R174	2010
Iizuka M, Wakamatsu E, Matsumoto I, Tsuboi H, Nakamura Y, Hayashi T, Goto D, Ito S, <u>Sumida T</u> .	M3 muscarinic acetylcholine receptor reactive immune response induces Sjogren's syndrome-like sialoadenitis.	J. Autoimmunity	35	383-389	2010
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, <u>Sumida T</u> , 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, Tsao B.P.	Gender specific association of X-linked TLR7 with male systemic lypus erythematosus.	Proc. Natl. Acad. Sci.	107	15838-15843	2010
Tsuboi H, Matumoto I, Wakamatsu E, Iizuka M, Nakamura Y, Hayashi T, Goto D, Ito S, <u>Sumida T</u> .	The new epitopes of anti-M3 muscarinic acetylcholine receptor antibodies in patients with Sjogren's syndrome.	Clin. Exp. Immunol.	162	53-61	2010
<u>Sumida T</u> , Tsuboi H, Iizuka M, Nakamura Y, Matsumoto I.	Functionla 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
Tashiro T, Nakagawa R, Inoue S, Omori-Miyake M, Chiba T, FUjii S-I, Shimizu K, Mori K, Yoshiga Y, <u>Sumida T</u> , Watarai H, Taniguchi M.	Induction of Th1-biased cytokine production by a-carba-GalCer, a neoglycolipid ligand for natural killer T cells.	Int. Immunol.	22	319-328	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
Segawa S, Goto D, Yoshiga Y, Sugihara M, Hayashi T, Chino Y, Matsumoto I, Ito S, Ito S, <u>Sumida T.</u>	Inhibition of TGF- β signaling attenuates IL-18 plus IL-2-induced interstitial lung disease.	Clin. Exp. Immunol.	160	394-402	2010
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, Shirota H, Matsumoto I, <u>Sumida T.</u> Spyvee M, Schiller S, ZGusovsky F, Marc K.	Preostaglandin E2 stimulation of EP4 promotes Th1 differentiation and Th17 expansion and is critical for autoimmune disease.	Br. J. Pharmacol.	160	292-310	2010
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	20	337-342	2010
Kameda H, Ueki Y, Saito K, Nagaoka S, Hidaka T, Atsumi T, Tsukano M, Kasama T, Shiozawa S, Tanaka Y, <u>Takeuchi T.</u> 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	531-538	2010
Tsuzaka K, Itami Y, <u>Takeuchi T.</u> Shinozaki N, Morishita T.	ADAMTS5 is a biomarker for prediction of the response to Infliximab in patients with rheumatoid arthritis.	J Rheum	37	1454-1460	2010
<u>Takeuchi T</u> Kameda H.	The Japanese experiences with biologic therapies for Rheumatoid Arthritis.	Nat Rev Rheum	6	544-562	2010
Okuyama A, Nagasawa H, Suzuki K, Kameda H, Kondo H, Amano K, <u>Takeuchi T.</u>	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

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
Yamanaka H, Tanaka Y, Hoshi D, Inoue E, Saito K, Amano K, Kameda H, Takeuchi T.	Efficacy of tocilizumab for rheumatoid arthritis patients in daily practice in Japan -message from REACTION study	Mod Rheum		in press	
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)	433-440	2010
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	22 (2)	78-85	2010
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	29 (5)	563-566	2010
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	37 (4)	723-729	2010
Shoji T, Bando T, Fujinaga T, Okubo K, Yukawa N, Mimori T, Date H	Living-donor lobar lung transplantation for interstitial pneumonia associated with dermatomyositis.	Transpl Int	23 (5)	e10-1	2010
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

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
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, <u>Mimori T</u> , 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)	515-519	2010
Hashimoto M, Hirota K, Yoshitomi H, Maeda S, Teradaira S, Akizuki S, Prieto-Martin P, Nomura T, Sakaguchi N, Köhl J, Heyman B, Takahashi M, Fujita T, <u>Mimori T</u> , Sakaguchi S.	Complement drives Th17 cell differentiation and triggers autoimmune arthritis.	J Exp Med	207 (6)	1135-1143	2010
Tanaka Y, Takeuchi T, <u>Mimori T</u> , Saito K, Nawata M, Kameda H, Nojima T, Miyasaka N, Koike T	for the RRR study investigators. 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
Yokoyama T, Usui T, Kiyama K, Terao C, Nakashima R, Yukawa N, Kawabata D, Nojima T, Ohmura K, Fujii T, <u>Mimori T</u>	Two cases of late-onset drug-induced lupus erythematosus caused by ticlopidine in elderly men.	Mod Rheumatol	20 (4)	405-409	2010
Fujimura T, Yukawa N, Nakashima R, Imura Y, Kawabata D, Nojima T, Ohmura K, Fujii T, Usui T, <u>Mimori T</u>	Periodic fever and erythema nodosum associated with MDS with trisomy 8: Report of two cases and review of the literature.	Mod Rheumatol	20 (4)	413-419	2010
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, <u>Mimori T</u>	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- β superfamily proteins.	FEBS J	277 (20)	4278-4289	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, <u>Mimori T</u>	Clinical and pathophysiological significance of myositis-specific autoantibodies and myositis-associated antibodies.	Int J Clin Rheumatol.	5 (5)	523-536	2010
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, <u>Mimori T</u>	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
Kang EH, Nakashima R, <u>Mimori T</u> , Kim J, Leel YJ, 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
Sato T, Fujii T, Yokoyama T, Fujita Y, Imura Y, Yukawa N, Kawabata D, Nojima N, Ohmura K, Usui T, <u>Mimori T</u>	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)	3730-3740	2010
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	2010
村上孝作、 <u>三森経世</u>	早期リウマチ診断基準	日本医事新報	4479	92-93	2010
<u>三森経世</u>	薬物療法の変遷	総合リハビリテーション	38 (3)	221-225	2010
川端大介、 <u>三森経世</u>	最近の膠原病学の発展	Clinical Neuroscience 別冊	28 (2)	146-148	2010
<u>三森経世</u>	その他自己抗体 (抗シトルリン化タンパク抗体, 抗カルパスタチン)	日本臨床-	68 (5)	252-257	2010
川端大介、 <u>三森経世</u>	エブラツズマブ	分子リウマチ治療	3 (2)	88-91	2010
<u>三森経世</u>	自己抗体測定法と自己抗原分析の進歩	日本臨床増刊号 広範囲血液・尿検査 免疫学的検査-その 数値をどう読むか 第7版	68 (増刊 号6)	479-484	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
<u>三森経世</u>	抗環状シトルリン化ペプチド (CCP) 抗体	日本臨床増刊号 広範囲血液・尿検査 免疫学的検査-その 数値をどう読むか 第7版	68 (増刊 号6)	491-494	2010
<u>三森経世</u>	抗U3RNP (fibrillar) 抗体と抗 7-2RNP (Th/To) 抗体	日本臨床増刊号 広範囲血液・尿検査 免疫学的検査-その 数値をどう読むか 第7版	68 (増刊 号6)	565-568	2010
湯川尚一郎、 <u>三森経世</u>	ACR2008 recommendation から みた治療戦略	医学のあゆみ	234 (1)	30-36	2010
湯川尚一郎、 <u>三森経世</u>	抗リウマチ薬の切り替え・追加 のタイミング	Modern Physician	30 (8)	1085- 1088	2010
<u>三森経世</u>	膠原病の免疫異常と自己抗体	臨床と研究	87 (9)	1190- 1195	2010
<u>三森経世</u>	自己抗体の最新知見	カレントセラピー	28 (10)	891-896	2010
<u>三森経世</u>	膠原病-その入り口から慢性期 まで:血液所見	診断と治療	98 (10)	1587- 1593	2010
片山昌紀、 <u>三森経世</u>	全身性硬化症・混合性結合組織 病	日本内科学会雑誌	99 (10)	2407- 2413	2010
細野祐司、 湯川尚一郎、 <u>三森経世</u>	早期診断・早期治療は可能か	治療学	44 (10)	1075- 1080	2010
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 anti- body production in murine collagen-induced arthritis.	Mod. Rheumatol.	20 (3)	244-251	2010
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 resorp- tion.	J. Cell Biochem.	109 (5)	866-875	2010
<u>Tanaka Y, Takeuchi T, Mimori T, et al.</u>	Discontinuation of inflix- imab 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

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
Watanabe K, Penfold M. E, Matsuda A, Ohyanagi N, Kaneko K, Miyabe Y, Matsumoto K, Schall T. J, <u>Miyasaka N</u> , Nanki T.	Pathogenic role of CXCR7 in rheumatoid arthritis.	Arthritis Rheum.	62 (11)	3211-3220	2010
Kaneko K, Nanki T, Hosoya T, Mizoguchi F, <u>Miyasaka N</u> .	Etanercept-induced necrotizing crescentic glomerulonephritis in two patients with rheumatoid arthritis.	Mod. Rheumatol.	20 (6)	632-636	2010
Hashimoto J, Garnero P, van der Heijde D, <u>Miyasaka N</u> , <u>Yamamoto K</u> , Kawai S, <u>Takeuchi T</u> , 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]		
Nakashioya H, Nakano K, Watanabe N, <u>Miyasaka N</u> , 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]		
Nakajima A, Inoue E, Tanaka E, Singh G, Sato E, Hoshi D, Shidara K, Hara M, Momohara S, Taniguchi A, Kamatani N, <u>Yamanaka H</u> .	Mortality and cause of death in Japanese patients with rheumatoid arthritis based on a large observational cohort, IORRA.	Scand J Rheumatol.	39 (5)	360-367	2010
<u>Yamanaka H</u> , Tanaka Y, Inoue E, Hoshi D, Momohara S, Hanami K, Yunoue N, Saito K, Amano K, Kameda H, Takeuchi T.	Efficacy and tolerability of tocilizumab in rheumatoid arthritis patients seen in daily clinical practice in Japan: results from a retrospective study (REACTION study).	Mod Rheumatol.	in press		
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, <u>Yamanaka H</u> , Yamada R, Kubo M, Nakamura Y, Yamamoto K.	A regulatory variant in CCR6 is associated with rheumatoid arthritis susceptibility.	Nat Genet.	42 (6)	515-519	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
Yano K, Ikari K, Inoue E, Tokita A, Sakuma Y, Hiroshima R, Iwamoto T, Kawakami K, Taniguchi A, <u>Yamanaka H</u> , 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)	452-457	2010
<u>山中 寿</u>	関節リウマチ	日本臨牀	68 (10)	1896-1899	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, <u>Yamanaka H</u> , 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	2010
Sokka T, Kautiainen H, Pincus T, Verstappen SM, Fukuda W, <u>Yamanaka H</u> , et al.	Work disability remains a major problem in rheumatoid arthritis in the 2000s: data from 32 countries in the QUEST-RA study.	Arthritis Res Ther.	12 (2)	R42	2010
Kochi Y, Thabet MM, Suzuki A, Okada Y, Daha NA, Toes REM, Huizinga TWJ, Myouzen K, Kubo M, Yamada R, Nakamura Y, <u>Yamamoto K</u> .	PADI4 polymorphism predisposes male smokers to rheumatoid arthritis	Ann Rheum Dis.		in press.	
Okada Y, Suzuki A, Yamada R, Kochi Y, Shimane K, Myouzen K, Kubo M, Nakamura Y, <u>Yamamoto K</u> .	HLA-DRB1*0901 lowers anti-cyclic citrullinated peptide antibody levels in Japanese patients with rheumatoid arthritis.	Ann Rheum Dis.	69	1569-70	2010
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, <u>Yamanaka H</u> , Nakamura Y, <u>Yamamoto K</u> .	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

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
Kochi Y, Suzuki A, Yamada R, <u>Yamamoto K.</u>	Ethnogenetic heterogeneity of rheumatoid arthritis-implications for pathogenesis.	Nat Rev Rheumatol.	6	290-5	2010
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, <u>Yamamoto K.</u>	A regulatory variant in CCR6 is associated with rheumatoid arthritis susceptibility.	Nat Genet.	42	515-9	2010
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, <u>Yamamoto K.</u>	Regulatory polymorphisms in EGR2 are associated with susceptibility to systemic lupus erythematosus.	Hum Mol Genet.	19	2313-20	2010
Fujio K, Okamura T, <u>Yamamoto K.</u>	The family of IL-10 secreting CD4+ T cells.	Advances in Immunology.	105	99-130	2010
Okamoto A, Fujio K, <u>Yamamoto K.</u>	The future of lupus therapy modulating autoantigen recognition.	Lupus	19	1474	2010

【V】研究成果の刊行物・別刷

Discontinuation of infliximab after attaining low disease activity in patients with rheumatoid arthritis: RRR (remission induction by Remicade in RA) study

Y Tanaka,¹ T Takeuchi,² T Mimori,³ K Saito,¹ M Nawata,¹ H Kameda,⁴ T Nojima,³ N Miyasaka,⁵ T Koike⁶; for the RRR study investigators

¹The First Department of Internal Medicine, University of Occupational and Environmental Health, Japan, Kitakyushu, Japan

²Division of Rheumatology and Clinical Immunology, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Keio University, Tokyo, Japan

³Department of Rheumatology and Clinical Immunology, Kyoto University Graduate School of Medicine, Kyoto, Japan

⁴Department of Rheumatology/Clinical Immunology, Saitama Medical Centre, Saitama Medical University, Kawagoe, Japan

⁵Department of Medicine and Rheumatology, Tokyo Medical and Dental University, Tokyo, Japan

⁶Department of Medicine II, Hokkaido University, Sapporo, Japan

Correspondence to

Professor Yoshiya Tanaka, The First Department of Internal Medicine, School of Medicine, University of Occupational and Environmental Health, Japan, 1-1 Iseigaoka, Kitakyushu 807-8555 Japan; tanaka@med.uoeh-u.ac.jp

Accepted 9 January 2010

ABSTRACT

Background Tumour necrosis factor (TNF) inhibitors enable tight control of disease activity in patients with rheumatoid arthritis (RA). Discontinuation of TNF inhibitors after acquisition of low disease activity (LDA) is important for safety and economic reasons.

Objective To determine whether infliximab might be discontinued after achievement of LDA in patients with RA and to evaluate progression of articular destruction during the discontinuation.

Methods 114 patients with RA who had received infliximab treatment, and whose Disease Activity Score, including a 28-joint count (DAS28) was <3.2 (LDA) for 24 weeks, were studied.

Results The mean disease duration of the 114 patients was 5.9 years, mean DAS28 5.5 and mean modified total Sharp score (mTSS) 63.3. After maintaining LDA for >24 weeks by infliximab treatment, the drug was discontinued and DAS28 in 102 patients was evaluated at year 1. Fifty-six patients (55%) continued to have DAS28 <3.2 and 43% reached DAS <2.6 at 1 year after discontinuing infliximab. For 46 patients remission induction by Remicade in RA (RRR) failed: disease in 29 patients flared within 1 year and DAS28 was >3.2 at year 1 in 17 patients. Yearly progression of mTSS (Δ TSS) remained <0.5 in 67% and 44% of the RRR-achieved and RRR-failed groups, respectively. The estimated Δ mTSS was 0.3 and 1.6 and Health Assessment Questionnaire-Disability Index was 0.174 and 0.614 in the RRR-achieved and RRR-failed groups, respectively, 1 year after the discontinuation.

Conclusion After attaining LDA by infliximab, 56 (55%) of the 102 patients with RA were able to discontinue infliximab for >1 year without progression of radiological articular destruction.

INTRODUCTION

Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic, systemic inflammatory disease that causes significant morbidity and mortality. The combined use of biological agents targeting tumour necrosis factor (TNF) and methotrexate (MTX) has produced significant improvements in clinical, radiographic and functional outcomes that were not previously seen and has revolutionised the treatment goal of RA to clinical remission, structural remission and functional remission.¹⁻⁵ The next goal should be remission without the use of biological agents and subsequent drug-free remission. Although global evidence of the efficacy and safety of TNF inhibitors such as infliximab has accumulated, including the ATTRACT study, ASPIRE study, our RECONFIRM

studies and many others,⁵⁻¹⁰ there is no well-established firm evidence for remission free from the use of biological agents.

The initial report of the potential for remission without the use of biological agents in patients with RA was reported by a British group (TNE20 study).¹¹ The combination of infliximab and MTX in patients with early RA who had fewer than 12 months of symptoms provided tight control of the disease activity and a significant reduction in MRI evidence of synovitis and erosions at 1 year. At 2 years, functional and quality of life benefits were sustained, despite withdrawal of infliximab treatment. On the other hand, the Behandelstrategieën (BeSt) study was conducted to observe clinical and radiological outcomes of patients with early RA treated with initial infliximab and MTX who discontinued infliximab after achieving a sustained Disease Activity Score (DAS) \leq 2.4. Five years after receiving infliximab and MTX as initial treatment for RA, 58% of 120 patients discontinued infliximab because of a continuous DAS \leq 2.4 and 19% of patients have stopped all antirheumatic drugs and remain in clinical remission, with minimal joint damage progression. These findings indicate that treatment using infliximab and MTX, guided by DAS, is an effective and tight control to maintain low disease activity (LDA) and may alter the course of early RA.¹²⁻¹⁶

Discontinuation of TNF inhibitors after acquisition of LDA is important for reasons of safety and economy. For instance, the problem of the incidence of haematological malignancy owing to the long-term use of TNF inhibitors remains unresolved. In Japan a large majority of patients have to pay 30% of their medical costs and all wish to know for how long biological agents must be continued, but we have no answer. We successfully discontinued infliximab after attaining DAS-guided remission for >24 weeks,¹⁰ but evidence based on multicentre studies is needed. Reports published to date on this topic are confined to those from the BeSt study and TNE20 study involving only patients at an early stage of RA.¹¹⁻¹⁶

Thus, this multicentre study was undertaken to seek the possibility of discontinuing infliximab after attaining DAS-guided remission and maintaining LDA without infliximab, in patients with RA, including patients with long-established disease, and to evaluate progression of articular destruction and functional disabilities during the discontinuation.



This paper is freely available online under the BMJ Journals unlocked scheme, see <http://ard.bmj.com/info/unlocked.dtl>