

201023001B

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20年～22年度 総合研究報告書

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. 総合研究報告	
1. 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 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）.....	21
2. 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 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） .....	28
3. インフリキシマブによる関節リウマチ患者の関節破壊抑制効果に関する研究 竹内 勤（慶應義塾大学医学部 リウマチ内科） .....	34
4. 骨芽細胞をターゲットとする関節リウマチの治療に関する研究 三森 経世（京都大学大学院医学研究科 臨床免疫学） .....	42
5. [1]TNF 阻害療法施行時の有害事象に関する研究、及び [2]関節リウマチに対するサイクリン依存症キナーゼ阻害因子誘導療法に関する研究 宮坂 信之（東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 膠原病・リウマチ内科学） .....	47
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）.....	52
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） .....	56
IV. 研究成果の刊行に関する一覧表 .....	61
V. 研究成果の刊行物・別刷 .....	93

## 【 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

## 【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**

約 100 万人を数える関節リウマチ (RA) 患者に必発する進行性関節破壊は、日常生活機能障害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。日本人 RA は、難治性、関節破壊進行が急速・高度とされ、一旦、関節が破壊・変形すると不可逆的で、身体機能の低下は必至である。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 と増加したのに対して、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)、DKK-1 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、p16<sup>INK4a</sup> をアデノウイルスで動物モデル関節に遺伝子導入すると関節炎が改善する事を解明した。また、TTP-ZF (TTP の zing finger 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、IL-17 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 制御分子トリステラプロリン(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

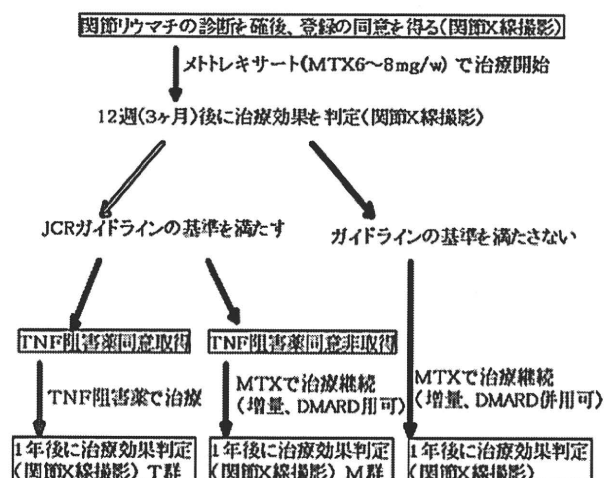
1. 目的: 関節破壊『ゼロ』を目標としたプライマリケア医から専門医まで保険診療内で実施できる治療ガイドライン

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い場合は、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 週間)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。



関節破壊ゼロを目指すRAの治療ガイドライン(ZERO-J)

5. 臨床的背景の確立: (1) RECONFIRM-2J 研究 産業医科大学、東京女子医科大学、埼玉医科大学総合医療センターでインフリキシマブが開始され、54 週までの経過観察が行われた 410 症例の中で、0 週と 54 週の手足 X-P が撮影された 67 例を対象にして行われた RECONFIRM-2J 研究登録症例のデータセットを用い、種々の臨床要因と関節破壊抑制効果の関連について単変量、多変量解析する。(2) RISING 試験: v 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プ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。(3) 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。(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: 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)。

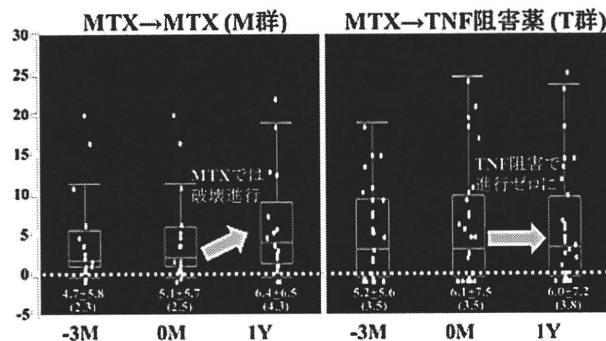
## C. 研究結果

### (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

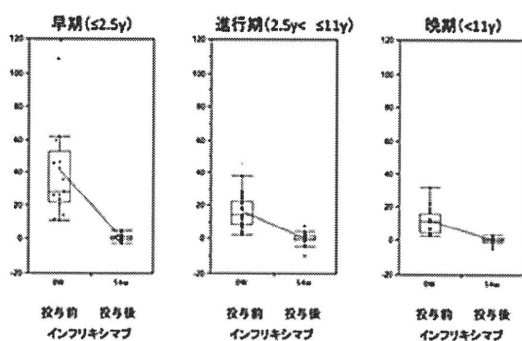


N = 81, \*\*p < 0.01, one-way ANOVA with Tukey's post-hoc, LOCF



2. RECONFIRM-2J 研究: 1)インフリキシマブ投与前の関節破壊進行度:インフリキシマブ投与前の関節破壊は、vdH-Sharp スコアが 104 で、vdH-Sharp スコアを罹病年数で除した vdH-Sharp スコア年間進行度は 21.3 と、ATTRACT の 7.9 に比して高かった。症例を 25%4分位点である 2.5 年以内の早期例(n=17)と、2.5 年を超え 75%4分位点の 11 年目までの進行例(n=34)、そして 11 年を超える晚期例(n=16)に分けて検討した。これまでに指摘されている通り、早期例では平均±標準偏差 41.1±31.1(中央値 28)と高く、進行期 16.2±9.8(中央値 14)、晚期 11.1±7.8(中央値 11)と低値であった。

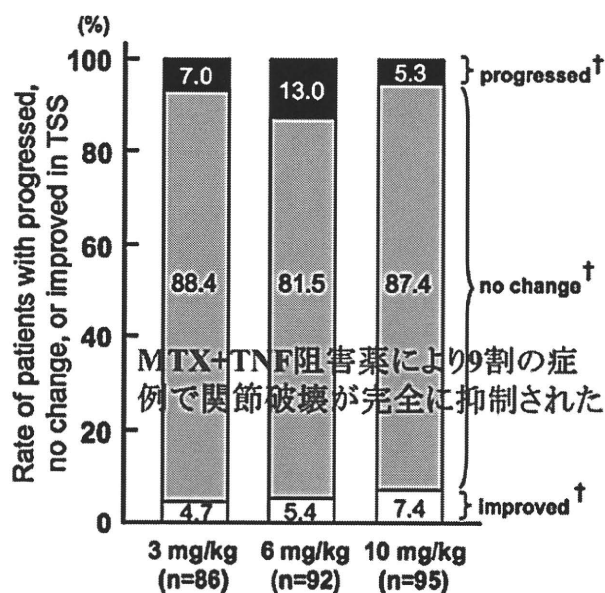
図3 インフリキシマブ投与による関節破壊の抑制効果



各罹病期別の vdH-Sharp スコア年間進行度と各種臨床パラメーターとの相関関係を検討したところ、インフリキシマブ投与直前の MTX 量、疾患活動性と関連するという興味深い結果を得た。早期例では、投与前 vdH-Sharp スコア(TSS)と MTX 用量は  $r=0.38$  と正の相関を示し、この間に MTX 用量を上げても結果として関節破壊が進行しインフリキシマブの投与になったと考えることが出来る。これに対し、進行期、晚期症例では、TSS と MTX 用量は負の相関を示した。MTX 増量によってスコア年間進行度は低下することを反映した成績と考えられた。同様の成績は、投与前 TSS と疾患活動性指標である DAS28CRP の間にも認められ、早期では投与前 TSS と DAS28 には負の相関があり、DAS が低値であっても、TSS が進行しているものと考えられた。進行期、晚期では、早期例とは逆に、TSS と

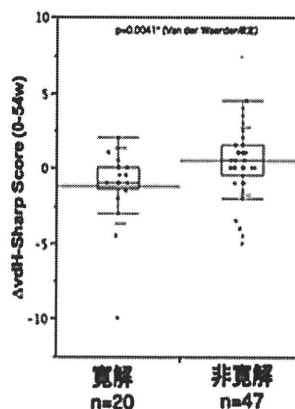
DAS28 には正の相関が認められた事から、MTX 増量による疾患活動性コントロールが重要であることが示された。

2. RISING 試験:インフリキシマブ各用量群の強力な関節破壊阻止効果が確認された。インフリキシマブ投与により、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。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。



インフリキシマブの関節破壊抑制効果: RISING試験

図4 臨床的寛解・非寛解例の関節破壊抑制効果



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( $P=0.023$ )。

発症 5 年時の関節破壊関連危険因子

		standardized regression coefficient	P
Age of onset		-0.17	$6.2 \times 10^{-5}$
Gender	(female)	0.17	$2.1 \times 10^{-5}$
Anti-CCP antibody	(positive)	0.08	0.053
HLA-DRB1	shared epitope	0.09	0.024
DVWA	rs7639618	0.09	0.022
ASPN	D-repeat	-0.07	0.09
GDF5	rs143383	-0.01	0.76
CALMI	rs12885713	0.04	0.35

Multiple regression analysis

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:関節異常血流を定量できる定量関節超音波法を確立した。手指関節において同法と関節 MRI を比較検討し、同等の関節炎検出率を確認し、手指単関節炎の異常血流値のカットオフを算出した。その結果、手指関節では、治療前、関節血流は高値であるほど、骨破壊が進行した。また、手指関節において、DMARDs 治療により、関節血流は変化し、その変化率は骨破壊進行度と有意に逆相関した。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、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

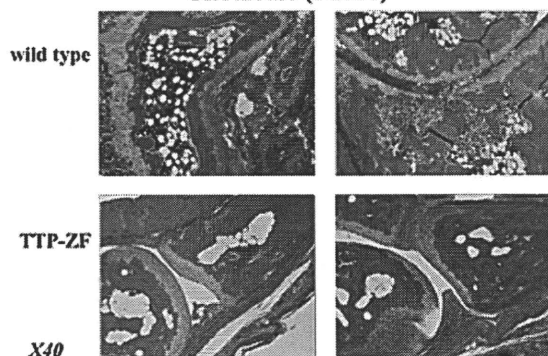
療法の開発: B6 バックグラウンドのマウスにコラーゲン誘導性関節炎を惹起させると、コントロールマウスに比較して、PADI4 ノックアウトマウスでは関節炎が軽減された。また、免疫した II 型コラーゲンに対する抗体値もノックアウトマウスでは低下していた。

2. 関節リウマチに対する CDK 阻害薬スクリーニング:化合物ライブラリーから Rb 依存性増殖抑制能を持つ候補化合物を絞り込んだ。さらに、RA の炎症相及び滑膜増殖相両者に作用するものを検出する。

3. TNF 制御分子 TTP を介した関節リウマチの治療戦略: TTP mRNA 発現は TNF- $\alpha$  mRNA 発現と極めて有意な相関を呈した。TTP のプロモーター領域の SNP 解析では、遺伝子型 GG が AG/AA に比べて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、IL-17 の発現抑制を介して関節炎の関節組織の炎症細胞浸潤、滑膜細胞増殖、関節破壊を制御した。

#### TTP-ZF-Tgにより関節破壊は完全に抑制

CIA mouse (DBA/1)



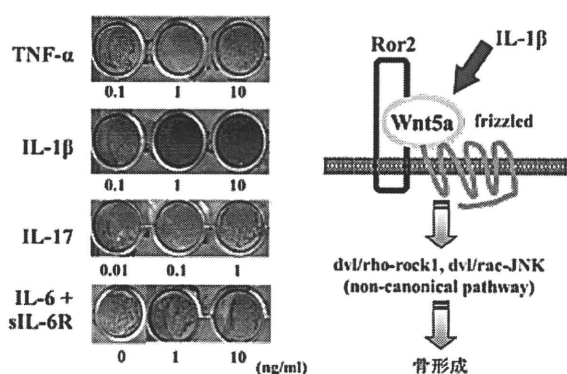
4. 間葉系幹細胞を用いた関節破壊の再生に関する研究

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

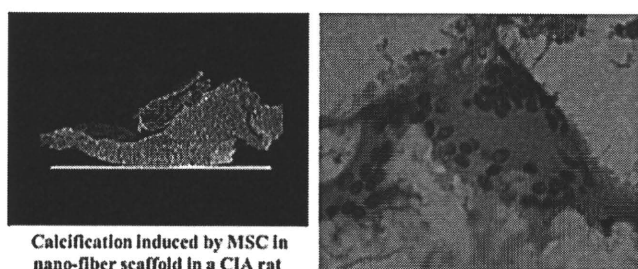
は阻害された。②MSCはosteoprotegerinの恒常的産生により非接触条件下で破骨細胞分化を顕著に抑制した。

5. 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。

### IL-1β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



### ヒト間葉系幹細胞とナノファイバーを用いた3次元骨形成系の確立



Calcification induced by MSC in nano-fiber scaffold in a CIA rat

#### 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なく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 患者でも、インフリキシマブ各用量群の強力な関節破壊阻止効果が確認された。ロジスティック回帰直線の傾きは、関節裂隙が骨びらんより急峻で、軟骨障害による関節裂隙狭小化は機能障害の指標である HAQ に及ぼす影響はより高いと考えられた。骨障害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た。

#### (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-6mRNA の安定性を低下させ関節局所での TNF- $\alpha$  と IL-6mRNA 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)、*DKK-1* 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 rtuximab. *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. Iwata S, Saito K, Yamaoka K, Tsujimura S, Nawata M, Suzuki K, Hanami K, Tanaka Y. Effects of anti-TNF- $\alpha$  antibody infliximab in refractory entero-Beh et's disease. *Rheumatology* (2009) 48, 1012–1013
  9. Nakayamada S, Fujimoto T, Nonomura A, Saito K, Nakamura S, Tanaka Y. Usefulness of initial histological features for stratifying Sjogren's syndrome responders to mizoribine therapy. *Rheumatology* (2009) 48: 1279–82
  10. OTakeuchi T, Tatsuki T, Nogami N, Ishiguro N, Tanaka Y, Yamanaka H, Harigai M, Ryu J, Inoue K, Kondo H, Inokuma S, Kamatani N, Ochi T, Koike T: Post-marketing surveillance of the safety profile of infliximab in 5,000 Japanese patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* (2008) 67, 189–195
  11. Tsujimura S, Saito K, Nawata M, Nakayamada S, Tanaka Y. Overcoming drug resistance induced by P-glycoprotein on lymphocytes in patients with refractory rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* (2008) 67, 380–388
  12. O Tanikawa R, Okada Y, Nakano K, Tnikawa t, Hirashima M, Yamauchi A, Hosokawa R, Tanaka Y. Interaction of galectin-9 with lipid rafts induces osteoblast proliferation through the c-Src/ERK signaling pathway. *J Bone Miner Res* (2008) 23, 278–286
  13. Mototani H, Iida A, Nakajima M, Furuichi T, Miyamoto Y, Tsunoda T, Sudo A, Kotani A, Uchida A, Ozaki K, Tanaka Y, Nakamura Y, Tanaka T, Notoya K, Ikegawa S. A functional SNP in EDG2 increases susceptibility to knee osteoarthritis in Japanese. *Hum Mol Genet* (2008) 17, 1790–1797
  14. Yoda A, Toyoshima K, Onishi N, Hazaka Y, Tsukuda Y, Tsukada J, Kondo T, Tanaka Y, Minami Y. Arsenic trioxide augments chk2 /p53-mediated apoptosis by inhibiting oncogene wip1 phosphatase. *J Biol Chem* (2008) 283, 18969–18979
- (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: 574–579, 2010
  3. 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
  4. Bohgaki M, Matsumoto M, Atsumi T, Kondo T, Yasuda S, Horita T, Nakayama KI, Okumura F, Hatakeyama S, Koike T. Plasma gelsolin facilitates interaction between beta(2) glycoprotein I and alpha5beta1 integrin. *J Cell Mol Med.* in press
  5. Oku K, Atsumi T, Bohgaki M, Amengual O, Kataoka

- H, Horita T, Yasuda S, Koike T. Complement activation in patients with primary antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis.* 68(6):1030–1035, 2009
6. Horita T, Atsumi T, Yoshida N, Nakagawa H, Kataoka H, Yasuda S, Koike T, STAT4 single nucleotide polymorphism, rs7574865 G/T, as a risk for antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis.* 68(8):1366–1367, 2009
  7. Nakagawa H, Yasuda S, Matsuura E, Kobayashi K, Ieko M, Kataoka H, Horita T, Atsumi T, Koike T. Nicked  $\beta$ 2-glycoprotein I binds angiostatin 4.5 (plasminogen kringle 1–5) and attenuates its antiangiogenic property. *Blood.* 114(12):2553–2559, 2009
  8. Sakai Y, Atsumi T, Ieko M, Amengual O, Furukawa S, Furusaki A, Bohgaki M, Kataoka H, Horita T, Yasuda S, Koike T. The effects of phosphatidylserine-dependent antiprothrombin antibody on thrombin generation. *Arthritis Rheum.* 60(8):2457–2467, 2009
  9. Bohgaki M, Tsukiyama T, Nakajima A, Maruyama S, Watanabe M, Koike T, Hatakeyama S. Involvement of Ymer in suppression of NF- $\kappa$ B activation by regulated interaction with lysine-63-linked polyubiquitin chain. *Biochim Biophys Acta.* 1783(5):826–837, 2008
  10. Atsumi T, Horita T, Minori T, Koike T. Exchange of information in Rheumatology between East and West : From Man'yo-shu to the Future. *Arthritis Rheum.* 58(2):140–142, 2008
- 住田孝之
1. 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)
  2. 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
  3. 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.
  4. 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 peptide-induced arthritis. *Arthritis Res. Ther.* 11:R167.
  5. Inoue, A., Matsumoto, I., Tanaka, Y., Iwanami, K., Goto, D., Ito, S., and Sumida, T. Role of tumor necrosis factor- $\alpha$ -induced adipose-related protein in autoimmune arthritis. *Arthritis Rheum. Ther.* 11:R118
  6. Ito, I., Kawasaki, A., Ito, S., Hayashi, T., Goto, D., Matsumoto, I., Tsutsumi, A., Hom, G., Graham, R.R., Takasaki, Y., Hashimoto, H., Ohashi, J., Behrens, T.W., Sumida, T., and Tsuchiya, N. Replication of the association between C8orf13-BLK region and systemic lupus erythematosus in a Japanese population. *Arthritis Rheum.* 60: 553–558, 2009
  7. Iwanami, K., Matsumoto, I., Tanaka, Y., Inoue, A.,

- Goto, D., Ito, S., Tsutsumi, A., and Sumida, T. Arthrogenic T cell epitope in glucose-6-phosphate isomerase (GPI)-induced arthritis. *Arthritis Res. Ther.*10:R130. *Epub 2008*
8. Kawasaki, A., Ito, I., Hikami, K., Ohashi, J., Hayashi, T., Goto, D., Matsumoto, I., Ito, S., Tsutsumi, A., Koga, M., Arinami, T., Graham, R. R., Hom, G., Takasaki, Y., Hashimoto, H., Behrens, T.W., Sumida, T., and Tsuchiya, N. Association of STAT4 polymorphisms with systemic lupus erythematosus in a Japanese population. *Arthritis Res. Ther.*10:R113, *Epub 2008*
9. Matsumoto, I., Zhang, H., Yasukochi, T., Iwanami, K., Tanaka, Y., Inoue, A., Goto, D., Ito, S., Tsutsumi, A., and Sumida, T. Therapeutic effects of antibodies to TNF $\alpha$  and IL-6 and CTLA-4 Ig in mice with glucose-6-phosphate isomerase-induced arthritis. *Arthritis Res. Ther.* 10: *Epub 2008*
10. Iwanami, K., Matsumoto, I., Watanabe, Y., Mihara, M., Ohsugi, Y., Mamura, M., Goto, D., Ito, S., Tsutsumi, A., Kishimoto, T., and Sumida, T. Crucial role of IL-6/IL-17 cytokine axis in the induction of arthritis by glucose-6-phosphate-isomerase. *Arthritis Rheum.* 58:754-763,2008
11. Matsui, H., Tsutsumi, A., Sugihara, M., Suzuki, T., Iwanami, K., Kohno, M., Goto, D., Matsumoto, I., Ito, S., and Sumida, T. Expression of Visfatin (pre-B cell colony-enhancing factor) gene in patients with rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 67:571-572, 2008
12. Matsui, H., Tsutsumi, A., Sugihara, M., Suzuki, T., Iwanami, K., Kohno, M., Goto, D., Matsumoto, I., Ito, S., and Sumida, T. Expression of Visfatin (pre-B cell colony-enhancing factor) gene in patients with rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 67:571-572, 2008.
- 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. 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.
4. Komano Y, Harigai M, Koike R, Sugiyama H, Ogawa J, Saito K, Sekiguchi N, Inoo M, Onishi I, Ohashi H, Amamoto F, Miyata M, Kageyama G, Imaizumi K, Tokuda H, Okochi Y, Tanaka Y, Takeuchi T, and Miyasaka N. Pneumocystis pneumonia in patients with rheumatoid arthritis treated with infliximab: a retrospective review and case-control study of 21 patients. *Arthritis & Rheum* 61:305-12, 2009.
5. Nishimoto N, Miyasaka N, Yamamoto K, Kawai S, Takeuchi T, and Azuma J. Long-term safety and efficacy of tocilizumab, an anti-interleukin(IL)-6 receptor monoclonal antibody, in monotherapy, in patients with rheumatoid arthritis (the STREAM study): evidence of safety and efficacy in a 5-year extension study. *Ann Rheum Dis* 68: 1580-84, 2009.
6. Takeuchi T, Miyasaka N, Inoue K, Abe T, and Koike T. Impact of through serum level on Radiographic and Clinical Response to Infliximab plus Methotrexate in

Patients with Rheumatoid Arthritis: results from the RISING Study. *Mod Rheumatology* 19:478-87, 2009.

7. Sawada T, Inokuma S, Sato T, Ohtsuka T, Saeki Y, Takeuchi T, Matsuda T, Takemura T, and Sagawa A. Leflunomide-induced interstitial lung disease: Prevalence and risk factors in Japanese patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 48:1069-72, 2009
8. Sato T, Inokuma S, Sagawa A, Matsuda T, Takemura T, Ohtsuka T, Saeki Y, Takeuchi T, and Sawada T. Factors associated with fatal outcome of leflunomide-induced lung injury in Japanese patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 48:1265-8, 2009
9. Takeuchi T, Tatsuki Y, Nogami Y, Ishiguro N, Tanaka Y, Yamanaka H, Harigai Y, Ryu J, Inoue K, Kondo H, Inokuma S, Kamatani N, Ochi T, and Koike T. Post-marketing Surveillance of the Safety Profile of Infliximab in 5,000 Japanese Patients with Rheumatoid Arthritis. *Ann Rheum Dis*, 67:189-94, 2008.
10. Sekiguchi N, Kawauchi S, Furuya T, Matsuda K, Ando S, Ogasawara M, Inaba N, Abe T, Ito S, and Takeuchi T. Monitoring of cDNA microarray profile in peripheral blood during infliximab treatment of Rheumatoid Arthritis patients. *Rheumatology* 47:780-88, 2008.

### 三森経世

1. Sato T, Fujii T, Yokoyama T, Fujita Y, Imura Y, Yukawa N, Kawabata D, Nojima N, Ohmura K, Usui T, Mimori T: Anti-U1RNP antibodies in cerebrospinal fluid are associated with central neuropsychiatric manifestations in systemic lupus erythematosus and mixed connective tissue disease. *Arthritis Rheum*. 2010 Aug 18. [Epub ahead of print].
2. 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.

3. 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.
4. Hashimoto M, Hirota K, Yoshitomi H, Maeda S, Teradaira S, Akizuki S, Prieto-Martin P, Nomura T, Sakaguchi N, Koh 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. 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.
6. 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.
7. 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.
8. Satoh T, Ishikawa O, Ihn H, Endo H, Kawaguchi Y, Sasaki T, Goto D, Takahashi K, Takahashi H, Misaki Y, Mimori T, Muro Y, Yazawa N, Sato S, Takehara K, Kuwana M: Clinical usefulness of anti-RNA polymerase III antibody measurement by enzyme-linked immunosorbent assay. *Rheumatology (Oxford)* 48(12):1570-4, 2009
  9. Ito Y, Usui T, Kobayashi S, Iguchi-Hashimoto M, Ito H, Yoshitomi H, Nakamura T, Shimizu M, Kawabata D, Yukawa N, Hashimoto M, Sakaguchi N, Sakaguchi S, Yoshifuji H, Nojima T, Ohmura K, Fujii T, Mimori T: Gamma/delta T cells are the predominant source of interleukin-17 in affected joints in collagen-induced arthritis, but not in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 60(8):2294-303, 2009
  10. Jin ZX, Mimori T, et al: Impaired TCR signaling through dysfunction of lipid rafts in sphingomyelin synthase 1 (SMS1)-knockdown T cells. *Int Immunol* 20(11): 1427-37, 2008.
- 宮坂信之
1. 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
  2. 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
  3. 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
  4. Miyasaka N. Adalimumab for the treatment of rheumatoid arthritis. *Expert Rev. Clin. Immunol.* 5(1):19-26, 2009
  5. Komano Y, Harigai M, Koike R, Sugiyama H, Ogawa J, Saito K, Sekiguchi N, Inoo M, Onishi I, Ohashi H, Amamoto F, Miyata M, Ohtsubo H, Hiramatsu K, Iwamoto M, Minota S, Matsuoka N, Kageyama G, Imaizumi K, Tokuda H, Okochi Y, Kudo K, Tanaka Y, Takeuchi T, Miyasaka N. *Pneumocystis jiroveci* pneumonia in patients with rheumatoid arthritis treated with infliximab : a retrospective review and case-control study of 21 patients. *Arthritis & Rheum.* 61(3):305-312, 2009
  6. Nonomura Y, Mizoguchi F, Suzuki A, Nanki T, Kato H, Miyasaka N, Kohsaka H. Hypoxia-induced abrogation of contact-dependent inhibition of rheumatoid arthritis synovial fibroblast proliferation. *J. Rheumatol.* 36(4):698-705, 2009
  7. Nishimoto N, Miyasaka N, Yamamoto K, Kawai S, Takeuchi T, Azuma J. Long-term safety and efficacy of tocilizumab, an anti-IL-6 receptor monoclonal antibody, in monotherapy, in patients with rheumatoid arthritis (the STREAM study) : evidence of safety and efficacy in a 5-year extension study. *Ann. Rheum. Dis.* 68:1580-1584, 2009
  8. Murakami Y, Akahoshi T, Aoki N, Toyomoto M, Miyasaka N, Kohsaka H. Intervention of an inflammation amplifier, triggering receptor expressed on myeloid cells 1, for treatment of autoimmune arthritis. *Arthritis Rheum.* 60(6):1615-1623, 2009
  9. Sekine C, Sugihara T, Miyake S, Hirai H, Yoshida M, Miyasaka N, Kohsaka H. Successful treatment of animal models of rheumatoid arthritis with small-molecule cyclin-dependent kinase inhibitors.

J. Immunol. 180:1954–1961, 2008

10. Mizoguchi F, Mizuno A, Hayata T, Nakashima K, Heller S, Ushida T, Sokabe M, Miyasaka N, Suzuki M, Ezura Y, Noda M. Transient receptor potential vanilloid 4 deficiency suppresses unloading-induced bone loss. *J. Cellular Phys.* 216:47–53, 2008

#### 山中寿

1. 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
2. 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.
3. 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.* 2010 Jun;42(6):515–9.
4. Jutabha P, Anzai N, Kitamura K, Taniguchi A, Kaneko S, Yan K, Yamada H, Shimada H, Kimura T, Katada T, Fukutomi T, Tomita K, Urano W, Yamanaka H, Seki G, Fujita T, Moriyama Y, Yamada A, Uchida S, Wempe MF, Endou H, Sakurai H. Human sodium phosphate transporter 4 (hNPT4/SLC17A3) as a common renal secretory pathway for drugs and urate. *J Biol Chem.* 2010 Nov 5;285(45):35123–32
5. Iwamoto T, Seto Y, Ikari K, Yamanaka H, Momohara S. Clinical images: Solitary extranodal malignant lymphoma of the forearm in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2010 Sep 8. [Epub ahead of print]
6. Urano W, Taniguchi A, Anzai N, Inoue E, Kanai Y, Yamanaka M, Endou H, Kamatani N, Yamanaka H. Sodium-dependent phosphate cotransporter type 1 sequence polymorphisms in male patients with gout. *Ann Rheum Dis.* 2010 Jun;69(6):1232–4.
7. Katsumata Y, Okamoto Y, Shinozaki M, Kawaguchi Y, Yamanaka H. Clinical images: Dramatic amelioration of pneumatosis cystoides intestinalis in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 2010 May;62(5):1468
8. Urano W, Taniguchi A, Anzai N, Inoue E, Sekita C, Endou H, Kamatani N, Yamanaka H. Association between GLUT9 and gout in Japanese men. *Ann Rheum Dis.* 2010 May;69(5):932–3
9. 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.* 2010 Feb;69(2):368–73
10. Kotake S, Nanke Y, Yago T, Kawamoto M, Yamanaka H. Human osteoclastogenic T cells and human osteoclastology. *Arthritis Rheum.* 2009 Nov;60(11):3158–63
11. Yamanaka H. A cohort study of clinical care in rheumatoid arthritis: the IORRA study. *JAMA* 52(1):54–56, 2009
12. Kobayashi S, Ikari K, Kaneko H, Kochi Y, Yamamoto

K, Shimane K, Nakamura Y, Toyama Y, Mochizuki T, Tsukahara S, Kawaguchi Y, Terai C, Hara M, Tomatsu T, Yamanaka H, Horiuchi T, Tao K, Yasutomo K, Hamada D, Yasui N, Inoue H, Itakura M, Okamoto H, Kamatani N, Momohara S. Association of STAT4 with susceptibility to rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus in the Japanese population. *Arthritis Rheum.* 2008 Jul;58(7):1940-6

#### 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. 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 USA.* 106:13974-79, 2009.
8. 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.* 60:3582-3590, 2009.
9. Shimane K, Kochi Y, Yamada R, Okada Y, Suzuki A, Miyatake A, Kubo M, Nakamura Y, Yamamoto K. A single nucleotide polymorphism in the IRF5 promoter region is associated with susceptibility to rheumatoid arthritis in the Japanese population. *Ann Rheum Dis.* 68:377-83, 2009.
10. Suzuki A, Yamada R, Kochi Y, Sawada T, Okada Y, Matsuda K, Kamatani Y, Mori M, Shimane K, Takahashi A, Tsunoda T, Miyatake A, Kubo M, Kamatani N, Nakamura Y, Yamamoto K. Functional SNPs in CD244 gene increase the risk of rheumatoid arthritis in a Japanese population. *Nat Genet.* 40:1224-9, 2008.

- Okamoto A, Fujio K, van Rooijen N, Tsuno NH, Takahashi K, Tsurui H, Hirose S, Elkon KB, Yamamoto K. Splenic phagocytes promote responses to nucleosomes in (NZB x NZW) F1 mice. *J Immunol.* 181:5264-71, 2008.

2. 学会発表  
(研究代表者)

田中良哉

- Tanaka Y. Clinical development and Phase III studies of tocilizumab. 7th International Congress on Autoimmunity, Ljubljana, Slovenia, 平成 22 年 5 月
- Tanaka Y, M Suzuki, H Nakamura, S Toyozumi, 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
- 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
- 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
- Tanaka Y. B cell depletion in systemic lupus erythematosus. The 14th International Congress of Immunology (ICI), Kyoto, 平成 22 年 8 月
- Y. Tanaka, T. Takeuchi, T. Mimori, N. Miyasaka, T. Koike. Discontinuation of infliximab therapy is possible

after acquiring remission in patients with rheumatoid arthritis (RA): first report on RRR (remission induction by remicade in RA) study. The Annual European Congress of Rheumatology 2009, Copenhagen 平成 21 年 6 月

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

(研究分担者)

小池隆夫

- T. Koike, M. Harigai, S. Inokuma, K. Inoue, N. Ishiguro, J. Ryu, T. Takeuchi, Y. Tanaka, H. Yamanaka, B. Freundlich, K. Fujii, M. Suzukawa. Safety and effectiveness of etanercept in patients with