

- Tanaka Y, Ito K, and Yamanaka H. Concise report: Postmarketing surveillance of tocilizumab for rheumatoid arthritis in Japan: interim analysis of 3881 patients. *Ann Rheum Dis*, 70: 2148-2151, 2011.
3. Koike T, Harigai M, Inokuma S, Ishiguro N, Ryu J, Takeuchi T, Tanaka Y, Yamanaka H, Fujii K, Fruendlich B, and Suzukawa M. Postmarketing surveillance of safety and effectiveness of etanercept in Japanese patients with Rheumatoid Arthritis. *Mod Rheum*. 21:343-351, 2011
  4. Takeuchi T, Tanaka Y, Kaneko Y, Tanaka E, Hirata S, Kurasawa T, Kubo S, Shidara K, Kimura N, Nagasawa H, Kameda H, Amano K, and Yamanaka H. Effectiveness and safety of adalimumab in Japanese patients with rheumatoid arthritis: Retrospective analyses of data collected during the first year of adalimumab treatment in routine clinical practice (HARMONY study). *Mod Rheumatology*, Online 6, Sep. 2011
  5. Kameda H, Kanbe K, Sato E, Ueki Y, Saito K, Nagaoka S, Hidaka T, Atsumi T, Tsukano M, Kasama T, Shiozawa S, Tanaka Y, Yamanaka H, and Takeuchi T. Continuation of Methotrexate resulted in better clinical and radiographic outcomes than discontinuation upon starting etanercept in patients with Rheumatoid Arthritis: 52-Week results from the JESMR Study. *J Rheum*, 38:1585-1592, 2011.
  6. Kaneko Y, Kuwana M, Kameda H, and Takeuchi T. Sensitivity and Specificity of 2010 Rheumatoid Arthritis Classification Criteria. *Rheumatology*, 50:1268-74, 2011.
  7. Komano Y, Tanaka M, Nanki T, Koike R, Sakai R, Kameda H, Nakajima A, Saito K, Takeno M, Atsumi T, Tohma S, Ito S, Tamura N, Fujii T, Sawada T, Ida H, Hashiramoto A, Koike T, Ishigatsubo Y, Eguchi K, Tanaka Y, Takeuchi T, Miyasana N, and , Harigai M. Incidence and risk factors for serious infection in rheumatoid arthritis patients treated with tumor necrosis factor (TNF) inhibitors: a report from the registry of Japanese Rheumatoid Arthritis Patients for Long-Term Safety. *J Rheum*, 38:1258-64, 2011.
  8. Suzuki K, Setoyama Y, Yoshimoto K, Tsuzaka K, Abe T, and Takeuchi T. Decreased mRNA expression of two Foxp3 isoforms in peripheral blood mononuclear cells from patients with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Int J Immunopathol and Pharmacology*, 24:7-14, 2011.
  9. Hashimoto J, Garnero P, van der Heijde, Miyasaka N, Yamamoto K, Kawai S, Takeuchi T, and Yoshikawa H, and Nishimoto N. Humanized anti-interleukin 6 receptor antibody (tocilizumab) monotherapy is more effective in slowing radiographic progression in patients with rheumatoid arthritis at high baseline risk for structural damage evaluated with levels of biomarkers, radiography, and BMI: data from the SAMURAI study. *Modern Rheum* 21:10-15, 2011.
  10. Takeuchi T, Tanaka Y, Amano K, Hoshi D, Nawata M, Nagasawa H, Satoh E, Saitao K, Kaneko Y, Fukuyo S, Kurasawa T, Hanami K, Kameda H,

- and Yamanaka H. Clinical, radiographic, and functional effectiveness of tocilizumab for rheumatoid arthritis patients - REACTION-52 weeks study. *Rheumatology*, on line July 13, 2011.
11. Haraoui B, Smolen JS, Aletaha D, Breedveld FC, Burmester G, Codreanu C, Da Silva JP, de Wit M, Dougados M, Durez P, Emery P, Fonseca JE, Gibfsky A, Gomez-Reino J, Graninger W, Hamuryudan V, Jannaut Peya MJ, Kalden J, Kvien TK, Laurindo I, Martin-Mola E, Montecucco C, Moreno PS, Pavelka K, Poor G, Cardiel MH, Stanislawska-Biernat E, Takeuchi T, van der Heijde D, and the Treat to Target Taskforce. Treating Rheumatoid Arthritis to Target: multinational recommendatios assessment questionnaire. *Ann Rheum Dis*, on line July 29, 2011.
  12. Yamanaka H, Tanaka Y, Inoue E, Hoshi D, Momohara S, Hanami K, Yunoue N, 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. *Modern Rheum*, 21: 122-33, 2011.
  13. 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.
  14. Takeuchi T, Miyasaka N, Tatsuki Y, Yano T, Yoshinari T, Abe T, and Koike T. Baseline tumor necrosis factor alpha levels predict the necessity for dose escalation of infliximab therapy in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*, 70: 1208-15, 2011.
2. 学会発表
    1. 竹内 勤. RA の治療:新しい生物学的製剤治療抵抗性関節リウマチに対するゴリムマブ (GLM:ヒト抗 TNF $\alpha$ モノクローナル抗体)単剤療法:52 週までの有効性/安全性の解析結果 ワークショップ 11 第 55 回日本リウマチ学会 2011.7.神戸
    2. 竹内 勤. RA 患者における日常診療下での Tocilizumab の有効性と安全性 - the REACTION study 52 週と全例調査報告から - イブニングセミナー 第 55 回日本リウマチ学会 2011.7.神戸
    3. 竹内 勤. 生物学的製剤スイッチングの意義 イブニングセミナー 第 55 回日本リウマチ学会 2011.7.神戸
    4. 竹内 勤. アバタセプトの最新知見 - 国内外の臨床試験成績から - スポンサーシンポジウム 第 55 回日本リウマチ学会 2011.7.神戸
    5. Takeuchi T. Targeting interferon-alpha and IL-17 in systemic autoimmune diseases. Main Symposium 1. [Novel targets for the treatment of inflammatory diseases] 第 32 回日本炎症・再生医学会 2012.6.2.京都
    6. Tanaka Y, Harigai M, Takeuchi T, Yamanaka H, Ishiguro N, Yamamoto K, et al: Golimumab, a human anti-TNF- $\alpha$  monoclonal antibody administered subcutaneously every four weeks as monotherapy in patients with active rheumatoid arthritis despitemethotrexate therapy: 4 week results of clinical and radiographic assessments. The annual European congress of rheumatology 2011, May, 2011, London, England

G. 知的財産権の出願・登録

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

## 超音波による関節炎評価検査法の確立（第2報）

研究分担者 小池隆夫 北海道大学 名誉教授  
研究協力者 谷村一秀 北海道内科リウマチ科病院 院長

### 研究要旨

関節リウマチ（RA）の診断の精度と治療効果は、2010年に提唱されたACR/EULAR新RA分類基準や生物学的製剤の使用などにより飛躍的に進歩した。しかし関節腫脹の定義や滑膜炎の存在の実証などの問題も浮き彫りとなっている。治療評価にDisease Activity Score with 28 joints（DAS28）等の複合指標が使用されてきたが、高度の寛解を目指すには、鋭敏、かつ直接的な関節炎評価の指標も加える必要がある。関節超音波検査は、滑膜肥厚、骨びらん、滑液貯留などの構造異常を鋭敏に捉えることができ、活動性関節炎の異常滑膜血流を確認することも可能な検査である。またこの血流シグナルを経時的に評価することで、炎症像の消褪を評価し、DAS28などの臨床的評価とともにRA治療の総合的な評価することが可能である。RAの関節破壊進展を抑制するには、関節炎の直接の指標である関節超音波検査を併用しながら、治療方針を決定していくことが有用であると考えられた。

### A. 研究目的

関節リウマチ（RA）は発症早期に診断し、また早期から疾患活動性を強力にコントロールする事が長期予後を改善させる。RAの診断精度を向上させるために提唱された2010年ACR/EULAR新RA分類基準の有用性が確認されつつある。この基準は、関節症状とともに臨床的に滑膜炎を疑うことから分類アルゴリズムに入る。しかし臨床現場では滑膜炎の証明がもっとも重要であっても、その診断の方法論が確立されていない。関節超音波検査法は、滑膜炎の存在とその持続や変化を客観的に確認することが出来るので、RAの診断における関節超音波検査の役割について検討した。また生物学的製剤治療開始後の関節破壊抑制などの治療評価への役割も検討した。

### B. 研究方法

関節超音波検査法：関節超音波検査は同法に熟練した3名の検査技師が施行した。使用機器は13MHzリニア型探触子（HITACHI

EUP-L34P, HITACHI）、超音波断層装置（HITACHI AVIUS, HITACHI）を使用した。被検者は仰臥位とし、観察部位は中腋窩線の高さに調節した。室内温度は24度前後に保ち、一定とした。Bモード法を用いて、関節腔内の骨びらんや関節液貯留、滑膜の肥厚等の構造を観察後、パワードプラ法を用い、関節滑膜の異常炎症血管の血流シグナルを描出した。両手指MCP関節、PIP関節の合計20関節を観察対象とした。血流シグナルは半定量スコアリングにより点数評価を行ない、個々の合算点数をT-P（Total Pint）と表記した。また本体に装備するVascularity modeを用い、寸法を固定した方形ROI内の血流ピクセルを算定し、個々の合算血流を関節血流値T-Vs（Total Vascularity）とした。

### 検討事項

生物学的製剤（TCZ）を長期投与されている39例のRA患者に対し、DAS28による臨床的活動性の推移を基に、関節超音波検査で

の血流シグナルの推移、及び Genant-modified Sharp score を用いた骨破壊の評価の検討を行った。

(倫理面への配慮)

本研究は病院倫理委員会で承認され、全症例に同意を取得している。

患者には、検査、治療内容、研究成果の学会発表についてインフォームドコンセントを得ている。また本邦における保険診療に従った検査、治療を行っている。

### C. 結果

TCZ の長期投与症例 39 例において、投与 20 週後の DAS28 の EULAR 基準では、good-response が 28 例 (72%)、moderate- が 6 例 (15%)、no- が 5 例 (13%) であった。good-response 28 例中、20 週での関節エコーを用いた異常血流シグナルの推移が 70% 以上の改善を認めた症例は 21 例、70% の改善を認めなかった症例は 7 例であった。これらの症例で 1-2 年後における Genant-modified Sharp score による評価では、血流改善群の 82% に関節破壊の進行も認めず、中足趾節間関節びらの改善例も存在した。また非改善群の 71% には手指関節を主とした関節破壊進行を認めた。

### D. 考察

関節超音波検査を行うことで滑膜炎の存在が明確になり、新分類基準にて関節リウマチと診断され、早期治療を行うことで改善をもたらす症例が存在し、関節超音波検査を滑膜炎の診断に用いる事の有用性が示唆された。また TCZ 投与症例の解析では、関節破壊進行と血流シグナルの持続との間には強い関連を認めた。DAS28 反応良好群においても血流シグナルが持続する症例は“治療抵抗群”であることが示唆された。すなわち DAS28 の改善とともに関節超音波検査で関節腔内の血流シグナルが改善または消失した症例では骨破壊の進行も認めていない。一方、DAS28 の改

善は認めても、関節超音波検査で血流シグナルが残存した場合は、骨破壊が進行する症例が存在した。以上の結果より、DAS28 よりも関節血流シグナルの有無が関節破壊の予測に有用であることが示唆された。

### E. 結論

RA の診断、とくに病変の主座である滑膜炎の状態を客観的に把握し、さらに RA 治療効果を正確に評価するためには、DAS28 を始めとした臨床的な複合指標のみならず、関節超音波検査画像による画像的評価を加えた総合的な判断が重要である。

### F. 健康危険情報

なし

### G. 研究発表

#### 1. 論文発表

1. Koike T. The new era of autoimmune disease research. Arthritis Research&Therapy. 13: 113, 2011
2. Kato M, Atsumi T, Kurita T, Odani T, Fujieda Y, Otomo K, Horita T, Yasuda S, Koike T. Hepatitis B virus reactivation by immunosuppressive therapy in patients with autoimmune diseases: Risk analysis in hepatitis B surface antigen-negative cases. J Rheumatol. 38: 10, 2209-14, 2011
3. Koike T. IFN $\gamma$  independent suppression of Th-17 differentiation by T-bet expression in autoimmune arthritis mice. Arthritis Rheum. 2012 Jan 64(1): 40-41
4. Fukae J, Isobe M, Kitano A, Henmi M, Sakamoto F, Narita A, Ito T, Mitsuzaki A, Shimizu M, Tanimura K, Matsubashi M, Kamishima T, Atsumi T, Koike T. Radiographic prognosis of finger joint damage predicted by early alteration in synovial vascularity

predicts radiographic prognosis of finger joint damage in patients with rheumatoid arthritis: Potential utility of power doppler sonography in clinical practice . Arthritis Care Res. 63(9): 1247-1253, 2011

H. 知的財産権の出願・登録  
なし

## NF- $\kappa$ B の関連遺伝子多型と関節リウマチ

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 高地 雄太、明前 敬子  
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) の寛解導入を目指す上で、疾患感受性遺伝子の違いによるテーラーメイド医療は重要である。これらの情報を得るため、我々は、日本人の RA についてゲノムワイド関連解析 (GWAS) で疾患感受性遺伝子を検討した。今回はまず、RA 患者サンプル 2,303 サンプル と健常人 3,380 サンプルで GWAS を行い、さらに 2 セットの追認解析を行い、*NFKB1E* と *RTKN2* の 2 つの遺伝子の多型が RA の疾患感受性があることを見出した。この 2 つの遺伝子は、NF- $\kappa$ B のシグナル経路に強く関係しており NF- $\kappa$ B が RA の病態形成に重要な働きを担っていることが判明した。さらにこれらの分子が治療の標的になること、またこの遺伝子多型がテーラーメイド医療の重要な情報となりうることも示唆された。

### A. 研究目的

関節リウマチ (RA) の寛解導入を目指す上で、疾患感受性遺伝子の違いによる病型や治療法に対する反応性、副作用などの違いをあらかじめ知って治療法を選択するという、いわゆるテーラーメイド医療は重要である。また、遺伝子解析で明らかにされた遺伝子は、疾患の成立、増悪に一義的に関与していると考えられる。この点で、炎症に関わるシグナル伝達分子がどの程度 RA の病因・病態・治療標的において重要な役割を果たしているか明確ではない。我々は、日本人の RA についてゲノムワイド関連解析 (GWAS) で疾患感受性遺伝子を検討し、これらに関する情報を得ることを目的とした。

### B. 研究方法

ヒトゲノムには 1,000 万個以上の遺伝子多型が存在するが、近接する多型同士の間による連鎖不平衡を利用することによって、約 50 万個の一塩基多型 (SNP) の遺伝子型ジェ

ノタイプを調べることで、ゲノム全体の多様性をほぼ網羅できる。そこで、これらの遺伝子マーカーとなる SNP について、その対立遺伝子の頻度を患者群・対照群で比較し、統計学的有意差を示す SNP およびその周辺領域を疾患感受性候補領域として同定した。今回はまず、RA 患者サンプル 2,303 サンプルと健常人 3,380 サンプルで GWAS を行い、昨年報告した *HLA-DRB1* と *CCR6* 以外で  $5 \times 10^{-5}$  以下の P 値を示した 31 の SNP について、RA 2,187 サンプルとコントロール 28,219 サンプルについて追認解析を行った。ここで 2 つの関連解析を統合してゲノムワイド水準に達した SNP については、さらに次の RA 3417 サンプルとコントロール 3,763 サンプルでの追認解析を行った。責任多型の同定には、データベースを用いた *in silico* の解析と試験管内の機能解析により、それぞれの機能的な多型を同定した。機能解析には、アレル特異的発現解析、核タンパク結合解析、NF- $\kappa$ B 結合配列や最小限プロモーターにルシフェラ

一ゼを結合させたコンストラクトによるレポーターアッセイなどを行った。

### C. 結果

RA感受性と強い関連を示した2つの領域、(*NFKB1E* at 6p21.1, rs2233434, odds ratio (OR) =1.20,  $P = 1.3 \times 10^{-15}$ ; *RTKN2* at 10q21.2, rs3125734, OR=1.20,  $P = 4.6 \times 10^{-9}$ )を同定した。このSNPもしくは連鎖不平衡にある遺伝子多型が周辺領域の遺伝子機能に影響を与え、疾患発症に関与しているものと考えられた。それぞれのランドマークSNPと連鎖不平衡にあるSNPには、アミノ酸置換を伴う非同義SNPがあるが、*NFKB1E*の2SNP (rs2233433, rs2233434) がリスクアレルで遺伝子の機能を軽度抑制する、すなわち結果としてNF- $\kappa$ Bシグナルを増強することが明らかになった。一方で、*RTKN2*の非同義SNPの遺伝子機能への影響は明らかでなかった。次にアレル特異的発現解析を、*NFKB1E*はヒトB細胞株、*RTKN2*は末梢単核球を用いて行った。*NFKB1E*はリスクアレルでの発現低下が、*RTKN2*では、リスクアレルでの発現上昇が認められ、両遺伝子座ともeQTL(発現量的形質遺伝子座)であることが示された。さらに両遺伝子の機能を考えると、これらの発現変異は、両遺伝子ともリスクアレルでNF- $\kappa$ Bの活性を上げていることが推測された。

さらに責任SNPを追求するため、in silicoで機能が予想されるSNPを選別し、そのSNP周辺配列を用いた核蛋白結合解析を行った。この結果、両遺伝子合わせて9個の核蛋白結合配列を同定した。次にこれらの配列を用いて、最小プロモータに対する発現亢進または抑制活性を検討した。このような解析で、アレル特異的発現解析と同じ遺伝子発現に影響するSNPを同定した。*NFKB1E*はrs2233424であり、*RTKN2*では、rs1432411が遺伝子発現を制御する機能的責任SNPと考えられた。*NFKB1E*では、この発現制御性SNPと上述の非同義SNPが同じハプロタイ

プ上に存在することから、相加的に遺伝子機能を低下させていることが考えられた。これらの2つの遺伝子は、NF- $\kappa$ Bのシグナル経路に強く関係していることから、NF- $\kappa$ BがRAの病態形成に重要な働きを担っており、さらに治療の標的になることを強く示唆していると考えられる。

### D. 考察

今回同定した2つの遺伝子における機能的多型以外に、この2つの遺伝子に病態に関与する別の遺伝子多型がある可能性は否定できない。一方、今回の研究以外にもNF- $\kappa$ Bシグナルに関係する*TNFAIP3*、*REL*、*TRAF1*、*CD40*などの遺伝子多型もRAと関連することが報告されており、NF- $\kappa$ BがRAの病態に重要な役割を果たすことは確実と考えられる。

### E. 健康危険情報

RAの病態においてNF- $\kappa$ Bシグナルは重要であり、それぞれの個人にはNF- $\kappa$ Bに関係した遺伝子多型が複数存在していることから、これらの遺伝子多型情報を用いて、病態の相異や治療反応性の予測が可能となることが期待される。

### F. 健康危険情報

なし

### G. 研究発表

#### 1. 論文発表

1. Okada Y, Shimane K, Kochi Y, Tahira T, Suzuki A, Higasa K, Takahashi A, Horita T, Atsumi T, Ishii T, Okamoto A, Fujio K, Hirakata M, Amano H, Kondo Y, Ito S, Takada K, Mimori A, Saito K, Kamachi M, Kawaguchi Y, Ikari K, Mohammed O W, Matsuda K, Terao C, Ohmura K, Myouzen K, Hosono N, Tsunoda T, Nishimoto N, Mimori T, Matsuda F, Tanaka Y, Sumida T,



- Yamanaka H, Takasaki Y, Koike T, Horiuchi T, Hayashi K, Kubo M, Kamatani N, Yamada R, Nakamura Y, Yamamoto K. A genome-wide association study identified AFF1 as a susceptibility locus for systemic lupuseyrthematosus in Japanese PLoS Genet. in press
2. 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, 70:512-5, 2011.
- H. 知的財産権の出願・登録状況  
(予定を含む)
1. 特許取得  
特になし
  2. 実用新案登録  
特になし
  3. その他  
特になし

生物学的製剤による寛解率とステロイド、メトトレキサートの服用率、服用量  
—IORRAの解析より

研究分担者 山中 寿 東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センター 教授

研究要旨

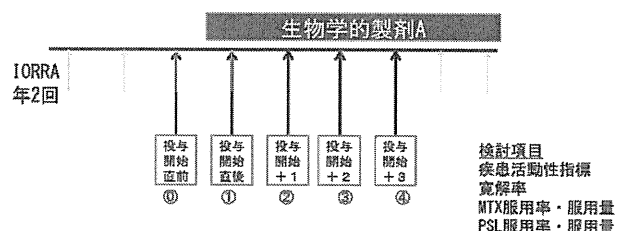
関節リウマチ（RA）の日常診療に生物学的製剤が用いられる頻度も増えたが、日常診療はランダム化比較試験とは異なり、有効性が得られたらステロイドや場合によっては MTX なども減量される可能性があり、これが薬剤の有効性や寛解率に影響を及ぼしている可能性がある。IORRA を用いてこのことを検証したところ、日常診療においては生物学的製剤投与中の MTX やステロイド投与量が調節されており、これが薬剤による寛解率に影響していると考えられた。

A. 研究目的

関節リウマチ（RA）の日常診療に生物学的製剤が用いられる頻度も増えた。多くのランダム化比較試験（RCT）の報告をみる限り薬剤間の有効率には大きな差がないが、日常診療では有効性を見ながら医師の判断で併用するメトトレキサート（MTX）やステロイドの量を調整しているのが現実であり、寛解率も RCT とは異なる可能性が高い。RCT と日常診療の違いを認識することは極めて重要であり、今回、IORRA を用いて生物学的製剤投与開始前後の疾患活動性、寛解率、MTX やステロイドの服用率、服用量を検討した。

における DAS28 は各々 4.78, 4.58, 4.63, 3.84 であった。

IORRAを用いた生物学的製剤の有効性と  
MTX・ステロイド服用量の関連



IORRA#21（2011年10月）までに生物学的製剤を投与され、1.5年までのデータがそろっている患者を選択し、その生物学的製剤投与開始前後約2年間のデータを抽出した。

B. 研究方法

東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センターで実施中の IORRA 調査のデータを解析した。IORRA # 21（2011年10月）までに生物学的製剤を投与され、1.5年までのデータがそろっている患者を選択投与開始前後約2年間のデータを抽出した。

C. 研究結果

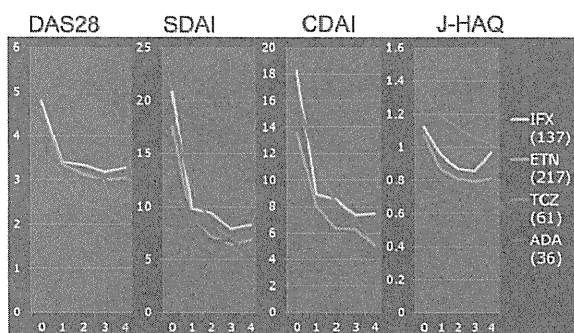
Infliximab（INF）137例、Etanercept（ETA）217例、Tocilizumab（TOC）61例、Adalimumab（ADA）36例の投与前 IORRA

Baseline data

	Infliximab	Etanercept	Tocilizumab	Adalimumab
number	137	217	61	36
Variable	mean	mean	mean	mean
%female	0.87	0.90	0.87	0.86
age	52.60	51.38	55.46	52.50
duration	9.68	10.43	11.47	10.43
das28	4.78	4.58	4.63	3.84
das28crp	4.12	3.87	3.84	3.23
sdai	18.22	16.48	16.44	13.55
sdai	20.84	17.57	18.68	14.64
eg5d	0.64	0.67	0.65	0.68
lhac	1.12	1.07	1.35	0.82
pvas	49.33	47.84	47.44	39.21
rvas	49.33	47.81	49.37	34.25
dvas	40.17	32.14	32.59	31.25
crp	2.62	2.14	1.99	1.09
esr	49.04	48.25	47.91	29.92
rf	161.02	122.75	163.41	89.29
nsaid	0.76	0.83	0.80	0.82
steroid	0.70	0.71	0.76	0.64
mtx	0.94	0.75	0.72	0.89
mtxdose	9.12	9.68	8.76	9.02
psldose	4.76	4.81	5.21	5.49

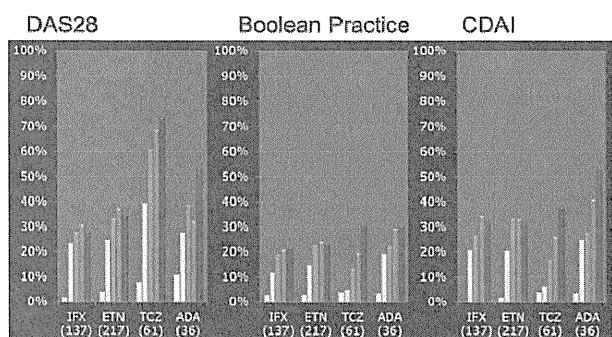
これらの症例において、DAS28, SDAI, CDAI, J-HAQ などの各臨床指標はどの薬剤でも明らかに低下した。

### Biologics投与前後の疾患活動性



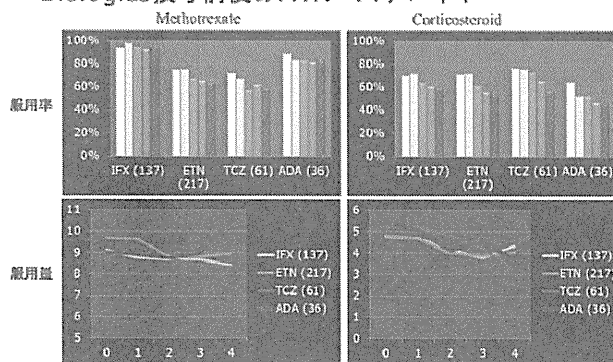
一方、開始後2年におけるDAS28寛解率は28.4, 34.6, 73.8, 53.8%、Boolean寛解率は22.0, 23.1, 41.0, 30.8%であった。

### Biologics投与前後の寛解率



ステロイド服用率、服用量ともに各薬剤で低下していたが、開始後2年におけるステロイド服用率は各々59.8, 53.8, 57.1, 46.2%であった。一方、MTX服用率はETA, TOCでは低下したがADAでは増加しており、MTX服用量はIFX, ETA, TOCでは減少したが、ADAでは増加傾向であった。

### Biologics投与前後のMTX・ステロイド



### D. 考察

生物学的製剤の有効性は RCT の結果が広く認識されているが、日常診療においては必ずしもその通りではない。RCTは選択基準や除外基準があって一部の症例のみを対象にした試験であるが、日常診療ではさまざまな症例が投与対象になっており、この意味で日常診療の成績は RCT の成績とは異なる。さらに日常診療では生物学的製剤の投与により有効性が得られた場合、ステロイド薬や場合によっては MTX 投与量も減量されている可能性があり、これらの減量が寛解率をはじめとする有効性に影響を与えている可能性がある。今回の検討の結果、生物学的製剤の有効性が確認されるとステロイドは減量→中止することが勧められているが、現実的に中止に至る例は多くなく、開始後2年でも約半数の患者はステロイドを服用していることがわかった。MTX 服用量も減少する傾向があったが中止に至る例は少なく、ADA では逆に増加する傾向が認められた。各薬剤により併用する MTX やステロイドの量は微妙に調節されており、寛解率にも影響している可能性が考えられた。

### E. 結論

日常診療においては生物学的製剤投与中の MTX やステロイド投与量の調節が薬剤による寛解率に影響していると考えられた。

## F. 健康危険情報

特になし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Yamanaka H, 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*. 2011 Apr; 21(2): 122-33.
2. Tanaka Y, Suzuki M, Nakamura H, Toyozumi S, Zwillich SH; Tofacitinib Study Investigators. Phase II study of tofacitinib (CP-690,550) combined with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011 Aug; 63(8): 1150-8.
3. Koike T, Harigai M, Inokuma S, Ishiguro N, Ryu J, Takeuchi T, Tanaka Y, Yamanaka H, Fujii K, Yoshinaga T, Freundlich B, Suzukawa M. Safety and effectiveness of switching from infliximab to etanercept in patients with rheumatoid arthritis: results from a large Japanese postmarketing surveillance study. *Rheumatol Int*. [in press]
4. Koike T, Harigai M, Inokuma S, Ishiguro N, Ryu J, Takeuchi T, Tanaka Y, Yamanaka H, Fujii K, Yoshinaga T, Freundlich B, Suzukawa M. Safety and effectiveness responses to etanercept for rheumatoid arthritis in Japan: a sub-analysis of a post-marketing surveillance study focusing on the duration of rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. [in press]
5. Koike T, Harigai M, Inokuma S, Ishiguro N, Ryu J, Takeuchi T, Tanaka Y, Yamanaka H, Fujii K, Yoshinaga T, Freundlich B, Suzukawa M. Postmarketing surveillance of safety and effectiveness of etanercept in Japanese patients with rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol*. 2011 Aug; 21(4): 343-51.
6. Takeuchi T, Tanaka Y, Amano K, Hoshi D, Nawata M, Nagasawa H, Sato E, Saito K, Kaneko Y, Fukuyo S, Kurasawa T, Hanami K, Kameda H, Yamanaka H. Clinical, radiographic and functional effectiveness of tocilizumab for rheumatoid arthritis patients--REACTION 52-week study. *Rheumatology (Oxford)*. 2011 Oct; 50(10): 1908-15.
7. Koike T, Harigai M, Ishiguro N, Inokuma S, Takei S, Takeuchi T, Yamanaka H, Tanaka Y. Safety and effectiveness of adalimumab in Japanese rheumatoid arthritis patients: postmarketing surveillance report of the first 3,000 patients. *Mod Rheumatol*. [in press]
8. Tanaka Y, Yamanaka H, Saito K, Iwata S, Miyagawa I, Seto Y, Momohara S, Nagasawa H, Kameda H, Kaneko Y, Izumi K, Amano K, Takeuchi T. Structural damages disturb functional improvement in patients with rheumatoid arthritis treated with etanercept. *Mod Rheumatol*. [in press]
9. Tanaka Y, Harigai M, Takeuchi T, Yamanaka H, Ishiguro N, Yamamoto K, Miyasaka N, Koike T, Kanazawa M, Oba T, Yoshinari T, Baker D; the GO-FORTH Study Group. Golimumab in combination with methotrexate in

- Japanese patients with active rheumatoid arthritis: results of the GO-FORTH study. Ann Rheum Dis. [in press]
10. Koike T, Harigai M, Inokuma S, Ishiguro N, Ryu J, Takeuchi T, Takei S, Tanaka Y, Ito K, Yamanaka H. Postmarketing surveillance of tocilizumab for rheumatoid arthritis in Japan: interim analysis of 3881 patients. Ann Rheum Dis. 2011 Dec; 70(12): 2148-51.
2. 学会発表
1. 山中 寿: 日本の関節リウマチコホート研究 IORRA 第 108 回日本内科学会年次講演会 招請講演 2011 年 11 月横浜
- H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)
1. 特許取得  
特になし
2. 実用新案登録  
特になし
3. その他  
特になし

## 関節リウマチにおけるバイオフィリー寛解導入療法体系化に関する研究

研究分担者 田中良哉 産業医科大学医学部第一内科学講座 教授  
研究協力者 齋藤和義 産業医科大学医学部第一内科学講座 准教授  
平田信太郎 産業医科大学医学部第一内科学講座 講師

### 研究要旨

関節リウマチ（RA）の治療では、MTX と TNF を標的とした生物学的製剤の併用により、治療目標は、臨床的寛解、構造的寛解、機能的寛解へとパラダイムシフトした。本研究では、RA に於ける TNF 阻害薬により寛解導入後の、バイオフィリー寛解導入療法の体系化を目的とする。昨年度は、多施設臨床研究（RRR 研究）により、TNF 抗体インフリキシマブを用いて低疾患活動性を維持した症例で、インフリキシマブを休薬しても低疾患活動性を維持することを検証した。本年度は、TNF 抗体アダリムマブを用いて、同様に寛解導入後にバイオフィリー寛解可能か否かを目的として、観察研究（HONOR スタディとして umin 登録）とした。MTX に治療抵抗性の RA 症例に対してアダリムマブ導入後 1 年以上経過した 190 例のうち、臨床的寛解（DAS28<2.6）を 24 週以上維持した RA 患者 46 例に対して、アダリムマブを休薬した。休薬 24 週後に、23 例(59%)が DAS28 寛解、28 例（72%）が SDAI 寛解（ $\leq 3.3$ ）を満たした。また、構造的、機能的障害の進行なくアダリムマブ休薬が可能であることが示された。インフリキシマブと同様、アダリムマブでも寛解導入後のバイオフィリー寛解の可能性が示唆され、抗 TNF 抗体製剤による新たな治療体系の構築に関する有用性が示された。

### A. 研究目的

関節リウマチ（RA）の治療では、MTX と TNF を標的とした生物学的製剤の併用により、治療目標は、臨床的寛解、構造的寛解、機能的寛解へとパラダイムシフトした。次の目標として、生物学的製剤（バイオ）フリー寛解、薬剤フリー寛解を目指す試みが国内外でなされている。本研究では、RA に於ける TNF 阻害薬により寛解導入後の、バイオフィリー寛解導入療法の体系化を目的とする。昨年度は、多施設臨床研究（RRR 研究）により、TNF 抗体インフリキシマブを用いて低疾患活動性を維持した症例では、インフリキシマブを休薬しても低疾患活動性を維持することを検証した。本年度は、TNF 抗体アダリムマブを用いて、同様に寛解導入後にバイオフィリー寛解可能か否かを目的として、観察研究（HONOR スタディとして umin 登録）とした。

### B. 研究方法

RA と診断され、MTX に治療抵抗性の RA 症例に対して、アダリムマブ 40mg を 2 週間隔で皮下注射して導入後 1 年以上経過した 190 例のうち、NSAID とステロイド薬なしで臨床的寛解（DAS28<2.6）を 24 週以上維持し、インフォームドコンセントを得た RA 患者 46 例に対して、アダリムマブを休薬した。主要評価項目はアダリムマブ休薬開始後 24 週の寛解（DAS28<2.6）維持の割合、副次評価項目はアダリムマブ休薬開始後 24/52 週の寛解（DAS28 <2.6）・低疾患活動性（DAS28<3.2）維持、正常身体機能（HAQ<0.5）、X 線画像的関節破壊進行（ $\Delta$ mTSS $\leq 0.5$ ）とした。本研究は臨床試験登録（UMIN-CTR; R000007876）を行い、本学倫理委員会で承認の上、実施された。

(倫理面への配慮)

臨床検体を使用する場合には、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所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、人権擁護に努めると共に、患者は、経済的負担を始め如何なる不利益や危険性も被らない事を明確にする。

### C. 研究結果

アダリムマブを休薬し得た46例の全例が、MTXまたはタクロリムスとの併用療法中で、休薬後もこれらを継続した。今回、アダリムマブ休薬後24週経過した39例を検討した。休薬24週後に、23例(59%)がDAS2寛解、28例(72%)がSDAI寛解( $\leq 3.3$ )を満たした。また、休薬後52週経過した24例では、13例(54%)がDAS28寛解、16例(67%)がSDAI寛解を維持した。一方、再燃症例のうち24週以内に2例(5%)、52週以内に8例(33%)がアダリムマブ再投与を要した。再投与後の追跡9例中5例(55%)、が再開後24週以内に再寛解に到達した。休薬後の寛解維持に関与する因子として、ロジスティック解析により休薬時DAS28低値が抽出され、cut-off値2.16で群分けすると寛解維持率は77%対17%と深い寛解群で有意に高かった。また臨床的寛解を維持した全例が機能的寛解HAQ $<0.5$ および構造的寛解 $\Delta$ mTSS $\leq 0.5$ を維持した。

### D. 考察と結論

海外におけるインフリキシマブの寛解中止の可能性を検討したBeSt試験、アダリムマブの寛解中止を検討したOPTION試験ともに、平均罹病期間は0.5年以下であり、本試験では同期間は6年と長く、通常の実臨床で経験するようなRA患者に於けるバイオフリー寛解の可能性が示された。また、ロジステ

ック解析によりアダリムマブの休薬後の寛解維持に関与する因子として、休薬時DAS28低値が抽出され、cut-off値2.16で群分けすると寛解維持率は77%対17%と深い寛解群で有意に高く、バイオフリー寛解を得るためにはタイトコントロールの必要性が示された。一方、バイオフリー寛解に入れば、構造的寛解、機能的寛解も維持できる可能性が示され、長期安全性や医療経済的な側面からも有意義な結果であると考えられた。

### E. 結論

RA患者においてMTXとアダリムマブにより寛解を維持すれば、構造的、機能的障害の進行なくアダリムマブ休薬が可能であることが示された。インフリキシマブと同様、アダリムマブでも寛解導入後のバイオフリー寛解の可能性が示唆され、抗TNF抗体製剤による新たな治療体系の構築に関する有用性が示された。

### F. 健康危険情報

なし

### G. 研究発表

#### 1. 論文発表

1. [Tanaka Y](#), Maeshima Y, Yamaoaka K. In vitro and in vivo analysis of a Jak inhibitor in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* (in press)
2. Takeuchi T, [Tanaka Y](#), Amano K, Hoshi D, Nawata M, Nagasawa H, et al. Clinical, radiographic, and functional effectiveness of tocilizumab for rheumatoid arthritis patients - REACTION 52-week study -. *Rheumatology* (in press)
3. Koike T, Harigai M, Inokuma S, Ishiguro N, Ryu J, [Tanaka Y](#), Ito K, et al. Postmarketing Surveillance of Tocilizumab for Rheumatoid Arthritis in Japan — Interim Analysis of 3,881

- Patients. *Ann Rheum Dis* (in press)
4. Tanaka Y, Harigai M, Takeuchi T, Yamanaka H, Ishiguro N, Yamamoto K, et al. Golimumab, a human anti-TNF- $\alpha$  monoclonal antibody, injected subcutaneously every 4 weeks in Japanese patients with active rheumatoid arthritis in combination with methotrexate: results of the Phase 2/3, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled GO-FORTH study through 24 weeks. *Ann Rheum Dis* (in press)
  5. Tak PP, Mease PJ, Genovese MC, Kremer J, Haraoui B, Tanaka Y, Bingham III CO, et al. Efficacy and safety of ocrelizumab in patients with active rheumatoid arthritis with an inadequate response to at least one TNF inhibitor: results from the phase III SCRIPT trial. *Arthritis Rheum* (in press)
  6. Harigai M, Tanaka Y, Maisawa S; on behalf of the JA21963 study group. Safety and efficacy of various dosages of ocrelizumab in Japanese rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to methotrexate therapy: a placebo-controlled, double-blind, parallel-group study. *J Rheumatol* (in press)
  7. Maeshima K, Yamaoaka K, Kubo S, Nakano K, Iwata S, Tanaka Y, et al. A JAK inhibitor tofacitinib regulates synovitis through inhibition of IFN- $\gamma$  and IL-17 production by human CD4+ T cells. *Arthritis Rheum* (in press)
  8. Oshita K, Yamaoka K, Udagawa N, Fukuyo S, Sonomoto K, Tanaka Y. Human mesenchymal stem cells inhibit osteoclastogenesis through osteoprotegerin production. *Arthritis Rheum* (2011) 63, 1658-1667
  9. Nakano K, Yamaoka K, Hanami K, Saito K, Sasaguri Y, Tanaka Y. Dopamine induces IL-6-dependent IL-17 production via D1-like receptor on CD4 naïve T-cells and a D1-like receptor antagonist SCH-23390 inhibits cartilage destruction in a human rheumatoid arthritis/SCID mouse chimera model. *J Immunol* (2011) 186, 3745-3752
  10. Kameda H, Kanbe K, Sato E, Ueki Y, Saito K, Tanaka Y, et al. Continuation of Methotrexate (MTX) Resulted in Better Clinical and Radiographic Outcomes than Its Discontinuation upon Commencing Etanercept in Patients with Rheumatoid Arthritis: 52-Week Results from the JESMR Study. *J Rheumatol* (2011) 38, 1585-1592
  11. Iwata S, Saito K, Tokunaga M, Yamaoka K, Nawata M, 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* (2011) 38, 633-641
  12. Komano Y, Tanaka M, Nanki T, Tanaka Y, Miyasaka N, Harigai M, et al. Incidence and risk factors for serious infection in rheumatoid arthritis patients treated with tumor necrosis factor (TNF) inhibitors; a report from the registry of Japanese Rheumatoid Arthritis Patients for Long-Term Safety (REAL). *J Rheumatol* (2011) 38, 1258-1264
  13. Tanaka Y, Suzuki M, Nakamura H, Toyozumi S, Twillich S. Phase 2 study of tofacitinib (CP-690,550) combined with methotrexate in patients with



rheumatoid arthritis and inadequate response to methotrexate. *Arthritis Care Res* (2011) 63, 1150-1158

2. 学会発表

1. Tanaka Y. In vivo and in vitro analysis of a Jak inhibitor in RA. Advances in Targeted Therapies 2011, Dubrovnik
2. Tanaka Y. Is biologic-free remission possible in patients with RA? Advances in Targeted Therapies 2011, Dubrovnik
3. Y. Tanaka, S. Hirata, M. Nawata, S. Kubo, K. Saito. Discontinuation of adalimumab after attaining remisison in patients with rheumatoid arthritis. The Annual European Congress of Rheumatology 2011, London, England
4. Y. Tanaka, M. Harigai, T. Takeuchi, H. Yamanaka, N. Ishiguro, K. Yamamoto,

et al. Golimumab, a human anti-TNF- $\alpha$  monoclonal antibody administered subcutaneously every four weeks as monotherapy in patients with active rheumatoid arthritis despite-methotrexate therapy: 4-week results of clinical and radiographic assessments. The Annual European Congress of Rheumatology 2010, London, England

H. 知的財産権の出願・登録状況  
(予定を含む)

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし

## トシリズマブ投与前の末梢血遺伝子発現プロフィールに基づいた治療効果予測法の確立 ー治療判別手法の違いによる予測精度の上昇の可能性ー

研究分担者 西本憲弘 和歌山県立医科大学免疫制御学講座 教授  
共同研究者 中村誠二、谷野元彦、的場 亮 DNA チップ研究所  
青木千恵子、村上美帆、松谷隆治 和歌山県立医科大学免疫制御学講座

### 研究要旨

トシリズマブによるテーラーメイド医療を目指し、治療開始前に臨床効果を予測する方法を確立することを目的とした。治療開始前の関節リウマチ（RA）患者末梢血中の遺伝子発現を、DNA マイクロアレイを用いて網羅的に解析し、24 週後の治療効果と、寛解達成後のトシリズマブ休薬の指標となる IL-6 正常化の予測に有用な分子を選別した。特に判別手法を変えることにより、さらなる正確度の改善が可能であるかを検討した。また、新たに治療を開始した症例（主に今までに生物学的製剤を使用したことのない症例、いわゆるバイオナীব症例）で、24 週後の TCZ の効果予測を試みた。weighted voting algorithm 法、Support Vector Machine、Decision Tree、Naïve Bayes、Logistic regression の判別手法により、効果予測精度は大きく変わった。今後効果予測精度を上げるためには、DNA チップの種類と判別遺伝子の選別方法、判別方法において、至適条件の評価が必要である。治療効果基準間重複有意差遺伝子として Family with sequence similarity member B (FAM20B) が選択された。その機能は未だ不明だが、軟骨の骨化に関わるとの報告がある。

### A. 研究目的

生物学的製剤は従来の抗リウマチ薬に比べ優れた治療効果を示すが、すべての患者に有効であるわけではない。治療効果を事前に予測することができれば、テーラーメイドの治療が可能となり、患者の QOL をより確実に改善できるとともに、医療経済的にも大きなメリットがある。これまでに、DNA チップを用いて治療前の関節リウマチ（RA）患者末梢血の遺伝子発現を網羅的に解析し、ヒト化抗 IL-6 受容体抗体（トシリズマブ、TCZ）の 24 週後の治療効果と臨床的寛解達成後の TCZ 休薬の指標となる IL-6 正常化を予測することが可能であることを示した。特に、血中 IL-6 の正常化は体内での IL-6 産生そのものの低下、すなわち真の疾患活動性の消失を意味し、トシリズマブを少なくとも急激な再燃なく休薬できる可能性、いわゆるドラッグ

フリー寛解の可能性を示唆する。

しかし、従来の weighted voting algorithm では、正確度は 60%前後にとどまったため、判別手法を変えることにより、さらなる正確度の改善が可能であるかを検討した。また、新たに治療を開始した症例（主に今までに生物学的製剤を使用したことのない症例、いわゆるバイオナীব症例）で、24 週後の TCZ の効果予測を試みた。

### B. 研究方法

Agilent Whole Human Genome4x44K®を用いて RA 患者 85 名（TCZ 43 名、MTX から TCZ へのスイッチ 42 例）の TCZ 開始前における末梢血全血の網羅的な遺伝子発現解析を行った。75 percentile shift normalization で正規化の後、TCZ 治療群 43 名を学習セットとして、ACR70、EULAR good response な

らびに IL-6 正常化 ( $\leq 35$  pg/mL) の「達成」、  
「未達成」の 2 群比較で、

- ① Mann-Whitney U Test ( $p \leq 0.01$ ) にて有意差のある遺伝子を判別遺伝子群とする
- ② 治療効果基準間重複有意差遺伝子を判別遺伝子とする

の 2 つの方法で判別遺伝子を決めた。

次に

- (1) Support Vector Machine (SVM)、
- (2) Decision Tree (DT)、
- (3) Naïve Bayes (NB)、
- (4) Logistic regression (LR)

の 4 種の判別手法で、MTX 治療から TCZ にスイッチした 43 例で判別能力を前向き試験でテストし効果予測率を比較した。また、従来の、2 群間で signal to noise ratio (SNR) にて比較し、上位プローブの中から weighted voting algorithm 法にて決定した遺伝子セットによる従来の判別法 (WVA) と比較した。

さらに新たに TCZ 治療を開始した 41 例(殆どがバイオナীব症例)で 24 週後の効果予測をテストした。

(倫理面への配慮)

臨床試験は GCP に準拠して行った。患者のインフォームドコンセントを得た上で検査を行った。患者情報に関しては、治療施設・氏名・生年月日・住所などの情報を一切削除し、匿名化の下に行った。

### C. 研究結果

ACR70、EULAR good response、IL-6 正常化 ( $\leq 35$  pg/mL) の達成 v.s. 非達成の比較で、Mann-Whitney U Test ( $p \leq 0.01$ ) にて有意差のある遺伝子がそれぞれ、83、74、67 遺伝子が抽出された。これらを用いて判別を行ったところ、ACR70 達成予測の正確度は、SVM、DT、NB、LR で、それぞれ 71.4%、64.3%、73.8%、73.8%であった。EULAR good response は、それぞれ 66.7%、61.9%、50.08%、45.2%であった。IL-6 正常化の予測の正確度は、それぞれ 47.6%、50.0%、52.4%、42.9%

であった。従来の WVA 法では、IL-6 正常化予測の正確度は 60.0%であり、今回予測率が低下したが、逆に ACR70 達成予測は 31.0%から大幅に改善した。これらの予測率(正確度)は、新たにリクルートした 41 例でもほぼ同等であった。一方、②治療効果基準間重複有意差遺伝子として、Family with sequence similarity, member B(FAM20B)が選ばれた。この分子を用いた ACR70、EULAR good response、IL-6 正常化の予測の正確度は、それぞれ 73.8%、50.0%、64.3%であった。しかし、新たにリクルートした患者でのテストでは 41.5-48.8%と精度は低かった。

### D. 考察

従来の weighted voting algorithm(WVA)法では、IL-6 正常化予測の正確度は 60.0%であり、SVM、DT、NB、LR のいずれの判別手法を用いても今回予測率がさらに低下したが、逆に ACR70 達成予測は SVM、DT、NB、LR のいずれの判別手法を用いても 31.0%から大幅に改善した。

一方、同じ対象群を別の DNA チップ (Acegene human 30K<sup>®</sup>) で解析して得られた分子を用いて、Support Vector Machine (SVM) で解析したところ、いずれの評価も 80%前後の正確度が得られており、チップの種類により適切な判別手法を選ぶ必要がある。治療効果基準間重複有意差遺伝子として選択された Family with sequence similarity, member B (FAM20B) の機能は未だ不明だが、軟骨の骨化に関わるとの報告がある。

### E. 結論

TCZ 投与前の遺伝子発現プロファイルによる治療効果予測の精度は、DNA チップの種類と判別遺伝子の選別方法、判別方法によって異なる。さらに精度を上げるためには至適条件の評価が必要である。

### F. 健康危険情報

特記すべきことなし。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Hashimoto J, Garnero P, van der Heijde D, Miyasaka N, Yamamoto K, Kawai S, Takeuchi T, Yoshikawa H, Nishimoto N. Humanized anti-interleukin-6-receptor antibody (tocilizumab) monotherapy is more effective in slowing radiographic progression in patients with rheumatoid arthritis at high baseline risk for structural damage evaluated with levels of biomarkers, radiography, and BMI: data from the SAMURAI study. *Mod Rheumatol* 21:10-15, 2011.
2. Lee HM, Sugino H, Aoki C, Nishimoto N. Underexpression of mitochondrial-DNA encoded ATP synthesis-related genes and DNA repair genes in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther* 15; 13(2): R63, 2011. [Epub ahead of print]
3. Hirao M, Nampei A, Shi K, Yoshikawa H, Nishimoto N, Hashimoto J. Diagnostic features of mild cellulitis phlegmon in patients with rheumatoid arthritis treated with tocilizumab: a report of two cases. *Mod Rheumatol* 2011 May 1. [Epub ahead of print]
4. Murakami M, Nishimoto N. The value of blocking IL-6 outside of rheumatoid arthritis: current perspective. *Curr Opin Rheumatol*. 2011 May; 23(3): 273-7.
5. Imagawa T, Yokota S, Mori M, Miyamae T, Takei S, Imanaka H, Nerome Y, Iwata N, Murata T, Miyoshi M, Nishimoto N, Kishimoto T. Safety and efficacy of tocilizumab, an anti-IL-6-receptor monoclonal antibody, in patients with polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis. *Mod Rheumatol* 2011 Jun 12. [Epub ahead of print]
6. Lee HM, Sugino H, Aoki C, Shimaoka Y, Suzuki R, Ochi K, Ochi T, Nishimoto N. Abnormal networks of immune response-related molecules in bone marrow cells from patients with rheumatoid arthritis as revealed by DNA microarray analysis. *Arthritis Res Ther*. 2011 Jun 16; 13(3): R89.
7. Hoshi D, Nakajima A, Inoue E, Shidara K, Sato E, Kitahama M, Seto Y, Tanaka E, Urano W, Ichikawa N, Koseki Y, Momohara S, Taniguchi A, Nishimoto N, Yamanaka H. Incidence of serious respiratory infections in patients with rheumatoid arthritis treated with tocilizumab. *Mod Rheumatol* 2011 Jul 8. [Epub ahead of print]
8. Hirao M, Yamasaki N, Oze H, Ebina K, Nampei A, Kawato Y, Shi K, Yoshikawa H, Nishimoto N, Hashimoto J. Serum level of oxidative stress marker is dramatically low in patients with rheumatoid arthritis treated with tocilizumab. *Rheumatol Int* 2011 Sep 11. [Epub ahead of print]
9. Mori S, Tokuda H, Sakai F, Johkoh T, Mimori A, Nishimoto N, Tasaka S, Hatta K, Matsushima H, Kaise S, Kaneko A, Makino S, Minota S, Yamada T, Akagawa S, Kurashima A; and the NTM-BIORA (NTM infection in Biologic-treated RA patients) Study Investigators. Radiological features and therapeutic responses of pulmonary nontuberculous mycobacterial disease in rheumatoid arthritis patients receiving biological agents: a retrospective multicenter study in Japan. *Mod Rheumatol* 2011 Dec 30. [Epub ahead of print]