

201126042A

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

末梢血単核球の網羅的遺伝子発現解析による関節リウマチに対する
トシリズマブの薬効予測と効果発現機序の解明に関する研究

平成 23 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 池田 啓

平成 24 (2012) 年 5 月

目 次

I.	総括研究報告	
	末梢血単核球の網羅的遺伝子発現解析による関節リウマチに対する トシリズマブの薬効予測と効果発現機序の解明に関する研究 -----	2
	池田 啓	
II.	分担研究報告	
1.	関節リウマチに対するトシリズマブの薬効予測のための症例蓄積と薬効判定 --	11
	高取宏昌	
2.	関節リウマチに対するトシリズマブの薬効予測と正確な薬効評価のための 関節エコーによる滑膜炎評価 -----	14
	池田 啓	
3.	関節リウマチに対するトシリズマブの薬効予測と効果発現機序の解明のための 末梢血単核球における網羅的遺伝子発現解析 -----	20
	須藤 明	
4.	関節リウマチに対するトシリズマブの薬効予測と効果発現機序の解明のための 末梢血 CD4 陽性 T 細胞における網羅的遺伝子発現解析 -----	23
	鈴木浩太郎	
5.	末梢血単核球の網羅的遺伝子発現解析による関節リウマチに対する トシリズマブの薬効予測 -----	26
	中島裕史	
6.	末梢血単核球における定量的 PCR による関節リウマチに対する トシリズマブの薬効予測モデルの構築 -----	31
	廣瀬晃一	
7.	末梢血 CD4 陽性 T 細胞における経時的な網羅的遺伝子発現解析による 関節リウマチに対するトシリズマブの新規薬効評価マーカーの同定と 効果発現機序の解明に関する研究 -----	34
	渡邊紀彦	
8.	ヒト末梢血 CD4 陽性 T 細胞においてトシリズマブ投与で発現低下する遺伝子 X の ヘルパー T 細胞分化および関節炎における役割の解明に関する研究 -----	37
	加々美新一郎	
III.	研究成果の刊行に関する一覧表 -----	40

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）

総括研究報告書

末梢血単核球の網羅的遺伝子発現解析による関節リウマチに対する
トシリズマブの薬効予測と効果発現機序の解明に関する研究

研究代表者 池田 啓

千葉大学医学部附属病院アレルギー・膠原病内科 助教

研究要旨

本研究では、末梢血単核球（PBMC）および CD4 陽性 T 細胞の網羅的遺伝子発現解析のデータをもとに、1) トシリズマブ（TCZ）の薬効予測モデルを構築し実用化すること、2) TCZ の新規薬効評価マーカーを同定すること、3) TCZ 効果発現の分子機構を解明することを目的とした。

TCZ を新規に投与した RA 患者を 6 ヶ月間経過観察し、治療効果判定を行った。TCZ 治療前後の PBMC および CD4 陽性 T 細胞における遺伝子発現の網羅的解析を DNA アレイを用いて行い、治療効果予測マーカーおよび治療効果判定マーカーの抽出を行った。候補マーカーについては半定量的 PCR による遺伝子発現の確認を行った。さらに TCZ 有効例特異的に治療前後で CD4 陽性 T 細胞において発現の変化する遺伝子を抽出し、その CD4 陽性 T 細胞分化における役割を解析した。

TCZ を新規に投与した RA 患者 37 症例において、CDAI 変化量および医師総合評価による無効群と有効群がそれぞれ同定された。それぞれの治療効果判定基準での無効群と有効群で、治療前の PBMC における標準化シグナル値の比が 1.5 倍より大きく、Welch の t 検定にて p 値が 0.05 を下回るプローブを抽出したところ、共通する 58 プローブ 58 遺伝子が同定された。58 遺伝子中上位 10 遺伝子につき、複数検体で real-time PCR と DNA アレイのシグナル値との相関を解析し、10 遺伝子中 5 遺伝子において両者の高い相関が認められた。

TCZ 有効例特異的に治療前後で CD4 陽性 T 細胞において発現の変化するプローブが 18 個抽出された。その中で従来ヘルパー T 細胞分化に関する知見のない遺伝子 X に注目した。ヒト末梢血およびマウス脾臓由来のナイーブ CD4 陽性 T 細胞から各種条件で分化誘導した細胞では、Th17 細胞において遺伝子 X の mRNA 発現が亢進していた。マウス脾臓由来の CD4 陽性 T 細胞に bicistronic retrovirus を用いて遺伝子 X を強制発現させると、Th17 細胞分化が低下したが、Treg 細胞分化に対する影響はなかった。T 細胞特異的 STAT3 欠損マウス由来の Th17 細胞では遺伝子 X の mRNA 発現が著明に低下していた。

TCZ 投与 RA 患者の PBMC の網羅的遺伝子発現解析により薬効予測遺伝子候補が抽出され、実用化にむけ検証を行っている。薬効反映遺伝子候補のうち、遺伝子 X に関しては Th17 細胞分化への関与が明らかとなり、TCZ の効果発現の新規メカニズムの可能性がある。

研究分担者氏名・所属研究機関名及び所属研究機関における職名

中島裕史・千葉大学大学院医学研究院遺伝子制御学教授

渡邊紀彦・千葉大学大学院医学研究院遺伝子制御学准教授

廣瀬晃一・千葉大学医学部附属病院アレルギー

一・膠原病内科講師

加々美新一郎・千葉大学医学部附属病院アレルギー・膠原病内科助教

鈴木浩太郎・千葉大学大学院医学研究院遺伝子制御学G-COE特任助教

須藤 明・千葉大学大学院医学研究院遺伝子制御学助教

高取宏昌・千葉大学医学部附属病院アレルギー・膠原病内科助教

A. 研究目的

本研究では、末梢血単核球 (PBMC) および CD4 陽性 T 細胞の網羅的遺伝子発現解析のデータをもとに、1) トシリズマブ (TCZ) の薬効予測モデルを構築し実用化すること、2) TCZ の新規薬効評価マーカーを同定すること、3) TCZ 効果発現の分子機構を解明することを目的とした。

B. 方法

1) 症例の組み入れ、評価項目、ならびに効果判定 (池田、高取)

TCZを新規に投与したRA患者77症例 (トレーニングコホート37症例、バリデーションコホート40症例)、またコントロールとしてメトトレキサート (MTX)、インフリキシマブ (IFX)、エタネルセプト (ETN)、アダリムマブ (ADA) ならびにアバタセプト (ABT) を新規に投与したRA患者それぞれ5症例ずつを6ヵ月間経過観察する。治療前、治療開始12週後、および治療開始24週後のDAS (Disease Activity Score) 28、SDAI (Simplified Disease Activity Index)、CDAI (Clinical Disease Activity Index)、さらに関節超音波による38関節 (DAS28関節+足関節+第2-5指MTP関節) の半定量スコア (OMERACTシステム) を記録する。治療6ヵ月での治療効果判定をCDAI変化量および医師総合評価により判定した。

2) 末梢血単核球 (PBMC) およびCD4陽性T細胞における遺伝子発現の網羅的解析 (須藤、

鈴木)

TCZ (n = 37)、抗 TNF α 製剤 (n = 15)、および MTX (n = 5) を投与する RA 患者の、治療前、治療開始 12 週後、および治療開始 24 週後に全血 20 mL をヘパリン採血する。速やかに PBMC を分離、さらにその 3/4 を CD4 陽性 T 細胞へ純化し、それぞれの細胞における遺伝子発現を DNA アレイを用いて包括的に解析する。DNA アレイはかずさ DNA 研究所において Agilent 社製遺伝子発現用マイクロアレイ Human Whole Genome を用いて行う。ラベル化方法は Agilent 社製 Quick Amp Labeling Kit (1color) を使用する。

3) TCZ の治療効果を予測する臨床情報ならびに予測候補遺伝子の抽出 (池田、中島)

トレーニングコホート (n = 20) の CDAI 変化量と医師総合評価による無効例と有効例において有意差のある患者背景、および TCZ 治療開始前の臨床所見、血液検査所見、ならびに関節超音波所見を、単変量解析を用いて抽出する。同様に TCZ 投与前の PBMC で発現に違いのある遺伝子を単変量解析で抽出する (t 検定 $p < 0.05$ かつ fold change > 1.5)。抽出されたプローブによりクラスター解析を行い、無効群と有効群を分離できるか否かを検討する。CDAI 変化量と医師総合評価の二種類の効果判定基準で抽出されたそれぞれ上位遺伝子 20 の中で共通するものを抽出する。

4) 定量的 PCR を用いた TCZ の薬効予測モデルの確立 (廣瀬)

3) により抽出された遺伝子の発現レベルを real-time PCR を用いて解析し、DNA アレイのシグナル値との相関を検証する。相関の高い遺伝子による薬効予測モデルを構築し、バリデーションコホート (n = 40) において薬効予測の精度を測定する。

5) 血清マーカーを用いた TCZ の薬効予測モデルの確立 (池田)

3) により抽出された遺伝子より分泌蛋白、ならびに膜蛋白を同定し、トレーニングコホートの有効群と無効群の血清における蛋

白発現の差をELISAを用いて確認する。発現の差を検出できる蛋白による予測モデルを構築し、バリデーショコホート (n = 40) において薬効予測の精度を測定する。

6) TCZの効果発現機序の解明 (加々美、渡邊)

トレーニングコホートのCD4陽性T細胞におけるTCZ-非TCZ間、有効群-無効群間での比較からTCZ有効群特異的に発現が変化する遺伝子を抽出する。バリデーショコホートにおいて、関連する表面抗原ならびにサイトカイン産生の解析を行い、IL-6シグナルの阻害とその治療効果発現との関連を解析する。さらにヒト及びマウスCD4陽性T細胞を用いたRNAiノックダウン実験、およびレトロウイルス発現法を用いた過剰発現実験にて同分子のT細胞分化における役割を検討する。さらにそれらの遺伝子欠損マウスに実験的関節炎を惹起し、その重症度およびCD4陽性T細胞分化を解析する。

7) 新規薬効評価マーカーの同定 (池田、加々美、渡邊)

全症例において、CDAI/超音波総ワードプラスコアと同時に採取したPBMC/CD4陽性T細胞での発現が関連する遺伝子を抽出する。また有効群と無効群の間で、投与12週での発現の変化の差が大きい遺伝子を抽出する。これらを発現量、あるいは分泌蛋白、膜蛋白で絞り込み、定量的PCRあるいはELISAで発現を確認する。治療12週でのSRM (standardized response mean)、あるいは52週での総シャープスコアとの相関を解析することにより、新規薬効評価マーカーとしての有用性を検討する。

C. 結果

TCZ治療開始6ヵ月後、CDAIカテゴリ変化による無効群 (n = 4) と有効群 (n = 29)、また医師総合評価による無効群 (n = 6) と有効群 (n = 30) がそれぞれ同定された。それぞれの治療効果判定基準での無効

群と有効群で t 検定にて p 値の低い遺伝子を抽出したところ、共通する 58 遺伝子が同定された。同定された 58 遺伝子を用いたクラスター解析では、いずれの効果判定方法でも無効群 3 症例が異なる発現パターンとして分離された。58 遺伝子中 10 遺伝子につき、複数検体で real-time PCR と DNA アレイのシグナル値との相関を解析し、10 遺伝子中 5 遺伝子において両者の高い相関が認められた。

TCZ 投与症例およびコントロール薬剤投与症例の有効例において、末梢血 CD4 陽性 T 細胞の DNA アレイ解析で治療後 12 週で有意にシグナル値の変動するプローブをそれぞれ上位 100 個ずつ抽出した。その中で TCZ 特異的に発現が変動している遺伝子が 18 個抽出され、17 遺伝子は TCZ により発現が低下する遺伝子であった。その中で従来ヘルパー T 細胞分化に関する知見のない遺伝子 X に注目した。

ヒト末梢血およびマウス脾臓由来のナイーブ CD4 陽性 T 細胞から各種条件で分化誘導した細胞では、Th17 細胞において遺伝子 X の mRNA 発現が亢進していた。マウス脾臓由来の CD4 陽性 T 細胞に bicistronic retrovirus を用いて遺伝子 X を強制発現させると、Th17 細胞分化が低下したが、Treg 細胞分化に対する影響はなかった。T 細胞特異的 STAT3 欠損マウス由来の Th17 細胞では遺伝子 X の mRNA 発現が著明に低下していた。

D. 考察

ヒト化抗 IL-6 受容体抗体である TCZ は RA に対して高い臨床効果が示されているが、その一方効果発現が比較的遅く、有効な薬効予測法の確立が期待されている。RA では単球/マクロファージの産生するサイトカインが病態に深く関わるということが知られているが、近年 RA の病態における Th17 細胞の重要性が示され、IL-6 は Th17 細胞分化に重要な役割をはたし、TCZ の効果には CD4 陽性 T 細胞の分化も深く関与していることが示唆される。これまでの RA における DNA

アレイ解析の多くは全血を用いたものであり、我々の用いた PBMC/CD4 陽性 T 細胞での網羅的遺伝子解析では、より RA の病態形成に関わる遺伝子が抽出されることが期待される。

TCZ 投与患者では治療効果の有無に関わらず殆どの症例で炎症反応の著明な低下を認めるため、治療効果判定方法は炎症反応を含む DAS28 や SDAI ではなく CDAI および医師総合評価を選択した。両者の評価は殆どの症例で共通しており、また関節超音波の結果ともほぼ一致していたため、信頼性の高い効果判定がなされたと考えられる。今回 PBMC により抽出された 17 遺伝子は実際に無効群を明瞭に分離できるものであり（特願 2011-156921）、バリデーションコホートによる確認ならびに実用化が強く期待される。

今回 CD4 陽性 T 細胞において TCZ 特異的に発現の変動する遺伝子として抽出された 18 遺伝子の中には IL-6 により発現が誘導され Th17 細胞分化に関わることが知られている Bcl-3 が含まれ、機能的な抽出がなされていることが示唆された。前述の通り TCZ では炎症反応蛋白による治療効果判定が困難であり、他の客観的血液マーカーに対する期待も大きい。上記抽出遺伝子の解析により新規薬効評価マーカーが同定されることが期待される。

また今回同定されたヘルパー T 細胞分化における役割が未知である遺伝子 X は Th17 分化に伴って STAT3 依存性に発現し、Th17 細胞分化を抑制する負のフィードバック機構として働いていることが示唆された。本遺伝子に関わる経路は、RA のより特異的な新規治療ターゲットの候補と考えられた。

E. 結論

TCZ 投与 RA 患者の末梢血単核球の網羅的遺伝子発現解析により薬効予測遺伝子候補ならびに薬効反映遺伝子候補が抽出された。薬効反映遺伝子候補のうち、遺伝

子 X に関しては既に Th17 細胞分化への関与を明らかにしている。次年度以降の追加の検証とより詳細な解析により、TCZ の薬効予測の実用化、新規薬効評価マーカーの同定、TCZ 効果発現の分子機構の解明が期待される。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

英文

1. Iwata A, Ikeda K, Hirose K, Takatori H, Takahashi T, Sanayama Y, Tanaka S, Suto A, Nakajima H. Pre-dinner administration increases the efficacy of proton pump inhibitors on refractory GERD symptoms in connective tissue disease patients. *Mod Rheumatol* 2012, in press
2. Nakagomi D, Suzuki K, Nakajima H. Critical roles of IKK subunits in mast cell degranulation. *Int Arch Allergy Immunol* 2012, in press
3. Saito Y, Kagami S-I, Kawashima S, Takahashi K, Ikeda K, Hirose K, Oshitari T, Yamamoto S, Okamoto Y, Nakajima H. Roles of CRTH2+ CD4+ T cells in IgG4-related lacrimal gland enlargement. *Int Arch Allergy Immunol* 2012, in press
4. Wakefield RJ, D'Agostino MA, Naredo E, Buch MH, Iagnocco A, Terslev L, Ostergaard M, Backhaus M, Grassi W, Dougados M, Burmester GR, Saleem B, de Miguel E, Estrach C, Ikeda K, Gutierrez M, Thompson R, Balint P, Emery P. After treat-to-target: can a targeted ultrasound initiative improve RA outcomes? *Ann Rheum Dis* 2012; 71: 799-803
5. Oki M, Watanabe N, Owada T, Oya Y, Ikeda K, Saito T, Matsumura R, Seto Y, Iwamoto I, Nakajima H. A functional polymorphism in B and T lymphocyte attenuator is associated with susceptibility

- to rheumatoid arthritis. *Clin Dev Immunol* 2011, in press
6. Nakagomi D, Ikeda K, Kawashima H, Kobayashi Y, Suto A, Nakajima H. Bucillamine-induced yellow nail in Japanese patients with rheumatoid arthritis: two case reports and a review of 36 reported cases. *Rheumatol Int* 2011, in press
 7. Hiwasa T, Utsumi T, Yasuraoka M, Hanamura N, Shimada H, Nakajima H, Kitagawa M, Iwadate Y, Goto K, Takeda A, Ohtsuka K, Ariga H, Takiguchi M. Functional similarity of anticancer drugs by MTT bioassay. *J Cancer Sci Ther* 2011, 3:250-5.
 8. Takahashi K, Hirose K, Kawashima S, Niwa Y, Wakashin H, Iwata A, Tokoyoda K, Renauld JC, Iwamoto I, Nakayama T, Nakajima H. IL-22 attenuates IL-25 production by lung epithelial cells and inhibits antigen-induced eosinophilic airway inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:1067-76.
 9. Suzuki K, Murphy SH, Xia Y, Yokota M, Nakagomi D, Liu F, Verma IM, Nakajima H. Tumor suppressor p53 functions as a negative regulator in IgE-mediated mast cell activation. *PLoS One* 2011;6:e25412.
 10. Iida K, Suzuki K, Yokota M, Nakagomi D, Wakashin H, Iwata A, Kawashima H, Takatori H, Nakajima H. STAT4 is required for IFN-beta-induced MCP-1 mRNA expression in murine mast cells. *Int. Arch. Allergy Immunol* 2011;155 Supple 1:71-6.
 11. Nakajima H, Kawashima S, Tamachi T, Takahashi K, Hirose K. Role of IL-25 in allergic airway inflammation. *Inflammation and Regeneration* 2011, 31, 420-4
 12. Oya Y, Watanabe N, Kobayashi Y, Owada T, Oki M, Ikeda K, Suto A, Kagami S, Hirose K, Kishimoto T, Nakajima H. Lack of B and T lymphocyte attenuator exacerbates autoimmune disorders and induces Fas-independent liver injury in MRL-lpr/lpr mice. *Int Immunol* 2011; 23; 335-44
 13. Koga S, Ikeda K, Nakagomi D, Mori M, Kuwabara S, Nakajima H. A patient with neuromyelitis optica with positive anti-Ro (SS-A) antibody presenting with intractable hiccup and nausea. *Mod Rheumatol* 2011; 21; 561-2
- 和文
1. 池田啓. 関節リウマチ診療において構造的寛解の達成に画像的寛解は必要か? *臨床リウマチ* 2012, 出版中.
 2. 池田啓, 中島裕史. サイトカインと病態: アレルギー. *臨床免疫・アレルギー科* 2012;57:S715-20
 3. 池田啓, 中込大樹, 中島裕史. 関節リウマチ診療における関節エコーの有用性. *治療* 2012; 94; 214-20
 4. 池田啓. 生物学的製剤使用下での画像診断の有用性. *最新医学* 2012; 67: 226-31.
 5. 池田啓. リウマチ診療における超音波検査の有用性. *新医療* 2012; 39: 6.
 6. 池田啓, 中島裕史. 関節エコー画像の特徴. *Mebio* 2011; 28; 70-9
 7. 須藤明, 柏熊大輔, 中島裕史. BTLA による濾胞ヘルパーT細胞の機能制御. *臨床免疫・アレルギー科* 2011;55:501-6.
 8. 中島裕史. アレルギー性炎症: 誘導機構の解明と臨床への展開. *生物と化学* 2011;49:620-4.
 9. 中島裕史. 気管支喘息に対する抗体治療. *医学のあゆみ 特集号* 2011;238:701-6.
 10. 中島裕史, 若新英史, 廣瀬晃一. アレルギーとTh17細胞. *鼻アレルギーフロンティア* 2011;11:34-40.
 11. 中島裕史, 廣瀬晃一. IL-25とTh2型免疫応答. *感染・炎症・免疫* 2011;41:42-5.
 12. 岩田有史, 中島裕史. 気管支喘息とサイトカイン *アレルギー・免疫* 2011;18:320-31.
 13. 池田啓. 関節リウマチ超音波検査の意

- 義と問題点. リウマチ科 2011; 45; 182-90
14. 池田啓. 関節リウマチ (RA) 診療における画像診断の進歩. *Rheumatoid Arthritis Trends* 2011; 2; 6-7
 15. 池田啓. リウマチ生物学的製剤の効果的な使い方 高感度画像的寛解の必要性. *Orthopaedics* 2011; 24: 35-9.
 16. 池田啓. リウマチ診療における画像革命 関節エコーの有用性と課題. *分子リウマチ治療* 2011; 4: 115-9.
 17. 池田啓. 超音波検査法の標準化に向けて. *炎症と免疫* 2011; 19: 236-41.
2. 学会発表
- 国際学会
1. Nakagomi D, Ikeda K, Okubo A, Iwamoto T, Sanayama Y, Takatori H, Suzuki K, Takabayashi K, Nakajima H. Ultrasonographic assessment of synovitis improves the accuracy of 2010 American College of Rheumatology/ European League Against Rheumatism classification criteria for rheumatoid arthritis to predict development of a methotrexate-requiring disease. *2012 European League Against Rheumatism Congress*. 2012.6.8, Berlin, Germany (abstract accepted)
 2. Takahashi K, Kawashima S, Niwa Y, Iwata A, Kobayashi Y, Kagami S, Suto A, Hirose K, Watanabe N, Nakayama T, Nakajima H. (2012) IL-22 attenuates IL-25 production by lung epithelial cells and inhibits antigen-induced eosinophilic airway inflammation. *99th Annual Meeting of The American Association of Immunologists*. 2012. Boston, USA
 3. Ikeda K, Makita S, Hosokawa J, Yamagata M, Nakagomi D, Nakajima H. Optic neuropathy associated with Churg-Strauss syndrome: a report of two cases. *The Asia Pacific Meeting of Vasculitis and ANCA Workshop 2012*. 2012.3.29. Tokyo, Japan
 4. Nakagomi D, Ikeda K, Okubo A, Iwamoto T, Suzuki Y, Takatori H, Suzuki K, Takabayashi K, Nakajima H. The impact of ultrasonography on the classification of rheumatoid arthritis with 2010 ACR/EULAR criteria: ultrasound-combined classification with two different definitions of gray-scale synovitis for joint involvement. *2011 American College of Rheumatology Annual Meeting*. 2011.11.6, Chicago, USA
 5. Ikeda K. New approach through a beneficial tool – The application of ultrasonographic evaluation of synovium in the management of rheumatoid arthritis. *The 5th Asian Congress on Autoimmunity, Satellite Symposium “The next stage of RA management: evidence evolved from Asia”* 2011.11.18, Singapore
 6. Nakagomi D, Ikeda K, Okubo A, Iwamoto T, Suzuki Y, Takatori H, Suzuki K, Takabayashi K, Nakajima H. The impact of ultrasonography on the classification of RA with 2010 ACR/EULAR criteria. *2011 European League Against Rheumatism Congress*. 2011.5.27, London, UK
- 国内学会
1. 牧田荘平, 鈴木快枝, 池田啓, 細川淳一, 山形美絵子, 岩本太郎, 大久保綾子, 小林芳久, 中込大樹, 渡邊紀彦, 中島裕史. 全身性エリテマトーデスを合併した関節リウマチ 3 症例に対するアバタセプトの有効性の検討. *第56回日本リウマチ学会総会・学術集会*. 2012年4月28日, 東京.
 2. 細川淳一, 鈴木浩太郎, 中込大樹, 岩本太郎, 池田啓, 中島裕史. 中枢神経ループス患者における脳脊髄液中 BAFF 値の検討. *第56回日本リウマチ学会総会・学術集会*. 2012年4月28日, 東京.
 3. 中込大樹, 池田啓, 細川淳一, 山形美絵子, 大久保綾子, 岩本太郎, 鈴木快枝, 川島広稔, 星野東明, 高橋健太郎, 若新英史, 高取宏昌, 鈴木浩太郎, 高林克日己, 中島裕史. 超音波滑膜評価による 2010 年 ACR/EULAR 関節リウマチ

- 分類基準の精度の向上. *第56回日本リウマチ学会総会・学術集会*. 2012年4月27日, 東京.
4. 松村竜太郎, 鈴木智, 杉山隆夫, 北靖彦, 海辺剛志, 中川典明, 李泰鉉, 池田啓, 平栗雅樹, 縄田泰史. 生物学的製剤使用中の関節リウマチ患者は経済面から生物学的製剤の費用、効果をどう評価しているか? *第56回日本リウマチ学会総会・学術集会*. 2012年4月27日, 東京.
 5. 池田啓. 関節エコーによる滑膜炎評価方法と関節リウマチ診療応用の国際的な流れ. *第56回日本リウマチ学会総会・学術集会, イブニングセミナー「日本における関節エコーの可能性 -RAの早期診断・治療に向けて-*」. 2012年4月27日, 東京.
 6. 池田啓. 関節エコーによる関節リウマチの滑膜炎評価 -日本リウマチ学会関節エコー撮像ガイドラインの活用-. *第56回日本リウマチ学会総会・学術集会, ハンズオンセミナー*. 2012年4月27日, 東京.
 7. 池田啓. リウマチ性疾患における関節エコーによる滑膜評価の実践. *第56回日本リウマチ学会総会・学術集会, Meet the Expert*. 2012年4月26日, 東京.
 8. 山形美絵子, 田中繁, 中込大樹, 岩田有史, 池田啓, 須藤明, 加々美新一郎, 廣瀬晃一, 中島裕史. 膠原病治療中に生じたノカルジア感染症の臨床的検討. *第56回日本リウマチ学会総会・学術集会*. 2012年4月26日, 東京.
 9. 池田啓. 構造的寛解の達成に画像的寛解は必要か? *第26回臨床リウマチ学会学術集会シンポジウム「生物学的製剤による寛解の現状」* 2011年12月4日, 横浜.
 10. 池田啓 (インストラクター). *第2回日本リウマチ学会関東支部関節エコー教育研修会*. 2011年12月4日, 東京.
 11. 池田啓. 外来での超音波検査の実際-リウマチ診療における超音波検査の活用. *第26回臨床リウマチ学会学術集会, 関節エコーセミナー*. 2011年12月3日, 横浜.
 12. 牧田荘平, 岩本太郎, 細川淳一, 山形美絵子, 中込大樹, 池田啓, 須藤明, 鈴木浩太郎, 渡邊紀彦, 中島裕史. Calcineurin 阻害剤により posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) を呈した膠原病の2例. *第61回日本アレルギー学会秋季学術大会*. 2011年11月11日, 東京.
 13. 加々美新一郎, 細川淳一, 山形美絵子, 池田啓, 廣瀬晃一, 中島裕史. IgG4 関連涙腺腫脹症例における PGD2-CRTH2 経路の役割の解析. *第61回日本アレルギー学会秋季学術大会*. 2011年11月10日, 東京.
 14. 中島裕史. アレルギー研究の最近の動向 *第40回日本免疫学会総会・学術集会* 2011年11月, 千葉
 15. 中島裕史. 胚中心反応と濾胞ヘルパーT細胞に関する最近の話題 *第61回日本アレルギー学会秋季学術大会* 2011年11月, 東京
 16. 池田啓 (講師・インストラクター). *第1回日本リウマチ学会近畿支部主催関節超音波講習会*. 2011年9月4日, 大阪.
 17. 池田啓. リウマチ診療における超音波検査を用いた滑膜評価の意義. *第21回日本リウマチ学会近畿支部学術集会, ランチョンセミナー「リウマチ性疾患の画像診断、MRI と関節エコー」*. 2011年9月3日, 大阪.
 18. 中島裕史. アレルギー性気道炎症:最近の話題 *第5回相模原臨床アレルギーセミナー* 2011年8月, 横浜
 19. 中島裕史. アレルギー性炎症:喘息モデルマウスからわかったこと *免疫サマースクール2011* 2011年8月, 蔵王
 20. 中島裕史. アレルギー研究の最前線と新しい治療 *免疫サマースクール2011* 2011年8月, 蔵王
 21. 大久保綾子, 岩本太郎, 鈴木快枝, 中込大樹, 川島広稔, 小林芳久, 平松有希子, 池田啓, 渡邊紀彦, 中島裕史.

- 全身性エリテマトーデスの治療中に腸管囊腫様気腫症および気腫性膀胱炎を合併した一例. *第55回日本リウマチ学会総会・学術集会*. 2011年7月19日, 神戸
22. 池田啓, 川島広稔, 高橋健太郎, 平松有希子, 横田雅也, 岩田有史, 柏熊大輔, 若新英史, 高取宏昌, 須藤明, 加々美新一郎, 鈴木浩太郎, 廣瀬晃一, 渡邊紀彦, 中島裕史. 膠原病ならびにリウマチ性疾患患者の Quality of Life 調査. *第55回日本リウマチ学会総会・学術集会*. 2011年7月19日, 神戸
23. 松浦功, 山形美絵子, 柏熊大輔, 古田俊介, 池田啓, 中島裕史, 岩本逸夫, 吉田象二. 関節リウマチ患者の骨代謝に対するトシリズマブの効果. *第55回日本リウマチ学会総会・学術集会*. 2011年7月19日, 神戸
24. 池田啓, 瀬戸洋平, 大野滋, 坂本文彦, 邊見美穂子, 深江淳, 成田明宏, 中込大樹, 谷村一秀, 小池隆夫. 滑膜ドプラ血流測定に対する PRF(Pulse Repetition Frequency)の与える影響の検討. *第55回日本リウマチ学会総会・学術集会*. 2011年7月20日, 神戸
25. 池田啓. 超音波で評価するもの. *第55回日本リウマチ学会総会・学術集会カレントシンポジウム「生物学的製剤の時代に求められる画像診断法」* 2011年7月20日, 神戸.
26. 池田啓 (デモンストレーター・インストラクター). *第55回日本リウマチ学会総会, 超音波ハンズオンワークショップ*. 2011年7月20日, 神戸.
27. 松村竜太郎, 池田啓, 海辺剛志, 杉山隆夫, 縄田泰史. 生物学的製剤増量、変更 関節リウマチ患者はどう評価しているか? *第55回日本リウマチ学会総会・学術集会*. 2011年7月19日, 神戸
28. 池田啓. 関節リウマチの滑膜病変評価のためのエコー撮像法. *第55回日本リウマチ学会総会・学術集会ランチョンセミナー「関節リウマチ超音波による早期診断・早期治療を目指して」*. 2011年7月19日, 神戸.
29. 池田啓, 瀬戸洋平, 大野滋, 坂本文彦, 邊見美穂子, 深江淳, 成田明宏, 中込大樹, 谷村一秀, 小池隆夫. 滑膜ドプラ血流測定に対する検者、機器、ならびにプローブの劣化の与える影響の検討. *第55回日本リウマチ学会総会・学術集会*. 2011年7月18日, 神戸
30. 池田啓. 関節エコーによる滑膜病変の描出 (ミニレクチャー+ライブデモンストラーション). *第55回日本リウマチ学会総会・学術集会ハンズオンセミナー*. 2011年7月18日, 神戸.
31. 中込大樹, 池田啓, 大久保綾子, 岩本太郎, 鈴木快枝, 川島広稔, 高橋健太郎, 田中繁, 若新英史, 高取宏昌, 鈴木浩太郎, 高林克日己, 中島裕史. ACR/EULAR 分類基準による関節リウマチ分類における関節超音波検査併用の影響. *第55回日本リウマチ学会総会・学術集会*. 2011年7月18日, 神戸
32. 柏熊大輔, 古田俊介, 松浦功, 池田啓, 中島裕史, 吉田象二, 岩本逸夫. 抗 ds-DNA 抗体価のキット間における測定結果の乖離と SLE 臨床指標の検討. *第55回日本リウマチ学会総会・学術集会*. 2011年7月18日, 神戸
33. 古田俊介, 山形美絵子, 松浦功, 柏熊大輔, 岩本逸夫, 吉田象二, 鈴木快枝, 池田啓, 加々美新一郎, 中島裕史. トシリズマブ DNA アレイ解析によるトシリズマブの関節リウマチに対する薬効予測. *第55回日本リウマチ学会総会・学術集会*. 2011年7月18日, 神戸
34. 中島裕史. アレルギー性気道炎症の制御機構 *第41回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会* 2011年7月, 甲府
35. 横田雅也, 須藤明, 池田啓, 鈴木浩太郎, 渡邊紀彦, 中島裕史. 気管支喘息患者の QOL 調査. *第23回日本アレルギー学会春季臨床大会*. 2011年5月15日, 千葉
36. 大久保綾子, 中込大樹, 池田啓, 岩本太郎, 廣瀬晃一, 中島裕史. Nutcracker esophagus (NE) を合併した

好酸球性食道炎の一例. 第23回日本アレルギー学会春季臨床大会. 2011年5月15日, 千葉

「関節リウマチに対する抗 IL-6 受容体抗体療法の有効性の予測方法」特願 2011-156921

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

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）

末梢血単核球の網羅的遺伝子発現解析による関節リウマチに対する
トシリズマブの薬効予測と効果発現機序の解明に関する研究

分担研究報告書 1

関節リウマチに対するトシリズマブの薬効予測のための症例蓄積と薬効判定

研究分担者 高取 宏昌

千葉大学医学部附属病院アレルギー・膠原病内科 助教

研究要旨

本研究では RA に対する TCZ の薬効予測方法を確立し、効果発現機序を解明するため、TCZ およびコントロール薬剤投与症例を集積し効果判定を行うことを目的とした。

千葉県内の 7 施設において TCZ を新規に投与した RA 患者 37 症例、またコントロールとしてメトトレキサート (MTX)、インフリキシマブ (IFX)、エタネルセプト (ETN)、アダリムマブ (ADA) ならびにアバタセプト (ABT) を新規に投与した RA 患者それぞれ 5 症例ずつが 6 ヶ月間経過観察され、CDAI (Clinical Disease Activity Index) および医師総合評価により、それぞれ無効、有効が判定された。その結果、TCZ 投与症例では、CDAI カテゴリ変化による無効群 (n = 4) と有効群 (n = 29)、また医師総合評価による無効群 (n = 6) と有効群 (n = 30) がそれぞれ同定された。

これらをトレーニングコホートとして用い、同時に収集する臨床情報、画像情報、遺伝子発現情報との関連を解析することにより TCZ 特異的な薬効予測モデルを構築し効果発現機序を解明することが可能と考えられる。

A. 研究目的

関節リウマチ (RA) は滑膜炎と関節破壊を特徴し、有効な治療介入なしでの身体機能予後は不良である。近年、生物学的製剤の臨床応用により治療の選択肢は増えたが、その有効性には著しい個人差があり、治療戦略の最適化が急務である。

トシリズマブ (TCZ) はヒト化抗 IL-6 受容体抗体であり、高い臨床効果が示されている。しかしながら TCZ の効果発現は比較的遅く、治療前の有効性予測が他の製剤と比して特に有用と考えられる。

また IL-6 は、近年 RA の病態における重要性が明らかとなった IL-17 を産生する Th17 細胞の分化において重要な役割

を果たしているが、TCZ の RA に対する効果発現の詳細な機序は未だ不明である。IL-6 は肝臓での急性炎症蛋白の誘導における主要なサイトカインでもあり、TCZ 投与患者では効果の有無に関わらず血中急性炎症蛋白はほぼ陰性となる。TCZ の詳細な効果発現機序を解明し、特異的な治療効果反映マーカーを同定することの臨床的意義は大きい。

本研究では RA に対する TCZ の薬効予測方法を確立し、効果発現機序を解明するため、TCZ およびコントロール薬剤投与症例を集積し効果判定を行うことを目的とした。

B. 方法

TCZ を新規に投与した RA 患者 37 症例、またコントロールとしてメトトレキサート (MTX)、インフリキシマブ (IFX)、エタネルセプト (ETN)、アダリムマブ (ADA) ならびにアバタセプト (ABT) を新規に投与した RA 患者それぞれ 5 症例ずつを 6 ヶ月間経過観察した。治療および経過観察は千葉県 の 7 箇所 の 関 節 リ ウ マ チ 専 門 施 設 (千 葉 大 学 医 学 部 附 属 病 院 ア レ ル ギ ー ・ 膠 原 病 内 科、国保旭中央病院、松戸市立病院、国立病院機構千葉東病院、済生会習志野病院、国立病院機構下志津病院、成田赤十字病院) で行われた。

治療 6 ヶ月での治療効果判定には、CDAI (Clinical Disease Activity Index) および医師総合評価 (無効、有効、著効) を使用した。CDAI はさらにカテゴリ (寛解、低疾患活動性、中等度疾患活動性、高疾患活動性) の変化により、無効 (カテゴリ変化なし)、有効 (1 カテゴリの変化)、著効 (2 カテゴリ以上の変化) と判定された。

C. 結果

TCZ 治療開始 6 ヶ月後、CDAI カテゴリ変化による無効群 (n = 4) と有効群 (n = 29)、また医師総合評価による無効群 (n = 6) と有効群 (n = 30) がそれぞれ同定された。同様に MTX では CDAI カテゴリ変化による無効群 (n = 2) と有効群 (n = 3)、また医師総合評価による無効群 (n = 2) と有効群 (n = 3)、IFX では CDAI カテゴリ変化による無効群 (n = 1) と有効群 (n = 3)、また医師総合評価による無効群 (n = 1) と有効群 (n = 4)、ETN では CDAI カテゴリ変化による無効群 (n = 1) と有効群 (n = 3)、また医師総合評価による無効群 (n = 1) と有効群 (n = 4)、ADA では CDAI カテゴリ変化による無効群 (n = 1) と有効群 (n = 4)、また医師総合評価による無効群 (n = 1) と有効群 (n = 4)、ABT では CDAI 変化量による無効群 (n = 0) と有効群 (n = 3)、また医師総合評価による無効群 (n = 0) と有効群 (n = 4)、がそれぞれ同定された。

D. 考察

TCZ 投与患者では治療効果の有無に関わらず殆どの症例で炎症反応の著明な低下を認めるため、治療効果判定方法は炎症反応を含む DAS (Disease Activity Score) や SDAI (Simplified Disease Activity Index) ではなく CDAI および医師総合評価が選択された。感染の合併等により 7 症例にて 6 ヶ月後の CDAI が評価困難であったが、残りの症例で抽出されたプローブの多くが医師総合評価を用いた場合と共通しており、信頼性の高い効果判定がなされたと考えられる。

これらをトレーニングコホートとして用い、同時に収集する臨床情報、画像情報、遺伝子発現情報との関連を解析することにより TCZ 特異的な薬効予測モデルを構築し効果発現機序を解明することが可能と考えられる。

E. 結論

TCZ およびコントロール薬剤を投与された RA 症例の無効例と有効例の臨床判断がされ、TCZ 特異的な薬効予測モデルの構築、効果発現機序解明のための基盤が確立された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

英文

1. Iwata A, Ikeda K, Hirose K, Takatori H, Takahashi T, Sanayama Y, Tanaka S, Suto S, Nakajima H. Pre-dinner administration increases the efficacy of proton pump inhibitors on refractory GERD symptoms in connective tissue disease patients. *Mod Rheumatol* 2012, in press
2. Iida K, Suzuki K, Yokota M, Nakagomi D, Wakashin H, Iwata A, Kawashima H, Takatori H, Nakajima H. STAT4 is required for IFN-beta-induced MCP-1

mRNA expression in murine mast cells. *Int Arch Allergy Immunol* 2011. 155 Suppl 1:71-6.

2. 学会発表

国際学会

1. Nakagomi D, Ikeda K, Okubo A, Iwamoto T, Sanayama Y, Takatori H, Suzuki K, Takabayashi K, Nakajima H. Ultrasonographic assessment of synovitis improves the accuracy of 2010 American College of Rheumatology/ European League Against Rheumatism classification criteria for rheumatoid arthritis to predict development of a methotrexate-requiring disease. *2012 European League Against Rheumatism Congress*. 2012.6.8, Berlin, Germany (abstract accepted)
2. Nakagomi D, Ikeda K, Okubo A, Iwamoto T, Suzuki Y, Takatori H, Suzuki K, Takabayashi K, Nakajima H. The impact of ultrasonography on the classification of rheumatoid arthritis with 2010 ACR/EULAR criteria: ultrasound-combined classification with two different definitions of gray-scale synovitis for joint involvement. *2011 American College of Rheumatology Annual Meeting*. 2011.11.6, Chicago, USA
3. Nakagomi D, Ikeda K, Okubo A, Iwamoto T, Suzuki Y, Takatori H, Suzuki K, Takabayashi K, Nakajima H. The impact of ultrasonography on the classification of RA with 2010 ACR/EULAR criteria. *2011 European League Against Rheumatism Congress*. 2011.5.27, London, UK

国内学会

1. 中込大樹, 池田啓, 細川淳一, 山形美絵子, 大久保綾子, 岩本太郎, 鈴木快枝, 川島広稔, 星野東明, 高橋健太郎,

若新英史, 高取宏昌, 鈴木浩太郎, 高林克日己, 中島裕史. 超音波滑膜評価による2010年ACR/EULAR関節リウマチ分類基準の精度の向上. *第56回日本リウマチ学会総会・学術集会*. 2012年4月27日, 東京.

2. 池田啓, 川島広稔, 高橋健太郎, 平松有希子, 横田雅也, 岩田有史, 柏熊大輔, 若新英史, 高取宏昌, 須藤明, 加々美新一郎, 鈴木浩太郎, 廣瀬晃一, 渡邊紀彦, 中島裕史. 膠原病ならびにリウマチ性疾患患者のQuality of Life調査. *第55回日本リウマチ学会総会・学術集会*. 2011年7月19日, 神戸
3. 中込大樹, 池田啓, 大久保綾子, 岩本太郎, 鈴木快枝, 川島広稔, 高橋健太郎, 田中繁, 若新英史, 高取宏昌, 鈴木浩太郎, 高林克日己, 中島裕史. ACR/EULAR 分類基準による関節リウマチ分類における関節超音波検査併用の影響. *第55回日本リウマチ学会総会・学術集会*. 2011年7月18日, 神戸
4. 加々美 新一郎, 細川淳一, 山形美絵子, 高取宏昌, 廣瀬晃一, 中島裕史. IgG4関連涙腺腫脹症例におけるPGD2-CRTH2経路の役割の解析. *第61回日本アレルギー学会秋季学術大会*. 2011年11月11日, 東京.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

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）

末梢血単核球の網羅的遺伝子発現解析による関節リウマチに対する
トシリズマブの薬効予測と効果発現機序の解明に関する研究

分担研究報告書 2

関節リウマチに対するトシリズマブの薬効予測と正確な薬効評価のための
関節エコーによる滑膜炎評価

研究分担者 池田 啓

千葉大学医学部附属病院アレルギー・膠原病内科 助教

研究要旨

トシリズマブ（TCZ）投与関節リウマチ（RA）患者では効果の有無に関わらず血中急性炎症蛋白はほぼ陰性となり、正確な新規薬効評価方法が必要である。本研究では TCZ 投与前後の RA 患者の滑膜炎を筋骨格超音波（関節エコー）で評価し、それ自体の TCZ 薬効評価における有用性を検証し、他のバイオマーカー抽出のための指標とすることを目的とした。

TCZ を新規に投与した RA 患者 37 症例、またコントロールとしてメトトレキサート（MTX）、インフリキシマブ（IFX）、エタネルセプト（ETN）、アダリムマブ（ADA）ならびにアバタセプト（ABT）を新規に投与した RA 患者それぞれ 5 症例ずつを 6 ヶ月間経過観察し、網羅的な超音波検査を施行、各関節毎にグレースケール（GS）およびパワードプラ（PD）につき 0-3 の半定量スコアを記録した。

全 62 症例において、治療開始 0 週では総 GS スコアおよび総 PD スコアの平均（標準偏差）はそれぞれ 24.2 (9.4) および 9.8(4.1)であった。TCZ 治療開始 6 週では総 GS スコアおよび総 PD スコアの平均（標準偏差）はそれぞれ 15.0(5.4)および 4.7(1.9)であった。

TCZ およびコントロール薬剤を投与された RA 症例の網羅的な超音波画像所見が記録された。これにより TCZ の薬効予測の画像評価基盤が確立され、またおよび薬効反映遺伝子同定のための正確な滑膜炎情報が収集された。

A. 研究目的

IL-6 は肝臓での急性炎症蛋白の誘導における主要なサイトカインであり、トシリズマブ（TCZ）投与関節リウマチ（RA）患者では効果の有無に関わらず血中急性炎症蛋白はほぼ陰性となり、正確な新規薬効評価方法が必要である。本研究では TCZ 投与前後の RA 患者の滑膜炎を筋骨格超音波（関節エコー）で評価し、それ自体の TCZ 薬効評価における有用性を検証し、他のバイオマーカー抽出のための指標とすることを目的とした。

B. 方法

TCZ を新規に投与した RA 患者 37 症例、またコントロールとしてメトトレキサート（MTX）、インフリキシマブ（IFX）、エタネルセプト（ETN）、アダリムマブ（ADA）ならびにアバタセプト（ABT）を新規に投与した RA 患者それぞれ 5 症例ずつを 6 ヶ月間経過観察し、0 週、12 週、24 週の時点で 38 関節（DAS28 関節+足関節+第 2-5 指 MTP 関節）に超音波検査を施行した。評価は OMERACT によるスコアリングシステムを用い、各関節毎にグレース

ケール (GS) およびパワードプラ (PD) につき 0-3 の半定量スコアが記録した。また各関節の代表的画像が全て保存した。

上記結果を用いて TCZ 有効群と無効群において有意に差のある超音波所見を抽出した。また DNA アレイ解析により同定された新規薬効反映マーカーと総 PD スコアの相関を検証した。

C. 結果

全 62 症例において、治療開始 0 週では総 GS スコアおよび総 PD スコアの平均(標準偏差) はそれぞれ 24.2 (9.4) および 9.8(4.1)であった。TCZ 治療開始 6 週では総 GS スコアおよび総 PD スコアの平均(標準偏差) はそれぞれ 15.0 (5.4) および 4.7(1.9)であった。

D. 考察

超音波画像による滑膜炎の分布と性状の情報は診察所見よりも遥かに正確であり、薬効予測因子ならびに薬効反映マーカーの両者になり得る可能性がある。同時に収集された薬効情報との関連を解析することにより超音波検査による TCZ 薬効予測所見が同定され、また網羅的遺伝子発現情報との関連を解析することにより、TCZ 投与下での滑膜炎の活動性関連遺伝子が同定されることが期待される。

E. 結論

TCZ およびコントロール薬剤を投与された RA 症例の網羅的な超音波画像所見が記録された。これにより TCZ の薬効予測の画像評価基盤が確立され、またおよび薬効反映遺伝子同定のための正確な滑膜炎情報が収集された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表
英文

1. Iwata A, Ikeda K, Hirose K, Takatori H, Takahashi T, Sanayama Y, Tanaka S, Suto A, Nakajima H. Pre-dinner administration increases the efficacy of proton pump inhibitors on refractory GERD symptoms in connective tissue disease patients. *Mod Rheumatol* 2012, in press
2. Saito Y, Kagami S-I, Kawashima S, Takahashi K, Ikeda K, Hirose K, Oshitari T, Yamamoto S, Okamoto Y, Nakajima H. Roles of CRTH2+ CD4+ T cells in IgG4-related lacrimal gland enlargement. *Int Arch Allergy Immunol* 2012, in press
3. Wakefield RJ, D'Agostino MA, Naredo E, Buch MH, Iagnocco A, Terslev L, Ostergaard M, Backhaus M, Grassi W, Dougados M, Burmester GR, Saleem B, de Miguel E, Estrach C, Ikeda K, Gutierrez M, Thompson R, Balint P, Emery P. After treat-to-target: can a targeted ultrasound initiative improve RA outcomes? *Ann Rheum Dis* 2012; 71: 799-803
4. Oki M, Watanabe N, Owada T, Oya Y, Ikeda K, Saito T, Matsumura R, Seto Y, Iwamoto I, Nakajima H. A functional polymorphism in B and T lymphocyte attenuator is associated with susceptibility to rheumatoid arthritis. *Clin Dev Immunol* 2011, in press
5. Nakagomi D, Ikeda K, Kawashima H, Kobayashi Y, Suto A, Nakajima H. Bucillamine-induced yellow nail in Japanese patients with rheumatoid arthritis: two case reports and a review of 36 reported cases. *Rheumatol Int* 2011, in press
6. Oya Y, Watanabe N, Kobayashi Y, Owada T, Oki M, Ikeda K, Suto A, Kagami S, Hirose K, Kishimoto T, Nakajima H. Lack of B and T lymphocyte attenuator exacerbates autoimmune disorders and induces Fas-independent liver injury in

MRL-lpr/lpr mice. *Int Immunol* 2011; 23: 335-44

7. Koga S, Ikeda K, Nakagomi D, Mori M, Kuwabara S, Nakajima H. A patient with neuromyelitis optica with positive anti-Ro (SS-A) antibody presenting with intractable hiccup and nausea. *Mod Rheumatol* 2011; 21; 561-2

和文

1. 池田啓. 関節リウマチ診療において構造的寛解の達成に画像的寛解は必要か? *臨床リウマチ* 2012, 出版中.
2. 池田啓, 中島裕史. サイトカインと病態: アレルギー. *臨床免疫・アレルギー科* 2012; 57: S715-20
3. 池田啓, 中込大樹, 中島裕史. 関節リウマチ診療における関節エコーの有用性. *治療* 2012; 94; 214-20
4. 池田啓. 生物学的製剤使用下での画像診断の有用性. *最新医学* 2012; 67: 226-31.
5. 池田啓. リウマチ診療における超音波検査の有用性. *新医療* 2012; 39: 6.
6. 池田啓. 関節リウマチ超音波検査の意義と問題点. *リウマチ科* 2011; 45; 182-90
7. 池田啓, 中島裕史. 関節エコー画像の特徴. *Mebio* 2011; 28; 70-9
8. 池田啓. 関節リウマチ (RA) 診療における画像診断の進歩. *Rheumatoid Arthritis Trends* 2011; 2; 6-7
9. 池田啓. リウマチ生物学的製剤の効果的な使い方 高感度画像的寛解の必要性. *Orthopaedics* 2011; 24: 35-9.
10. 池田啓. リウマチ診療における画像革命 関節エコーの有用性と課題. *分子リウマチ治療* 2011; 4: 115-9.
11. 池田啓. 超音波検査法の標準化に向けて. *炎症と免疫* 2011; 19: 236-41.

2. 学会発表 国際学会

1. Ikeda K, Makita S, Hosokawa J, Yamagata M, Nakagomi D, Nakajima H. Optic neuropathy associated with

Churg-Strauss syndrome: a report of two cases. *The Asia Pacific Meeting of Vasculitis and ANCA Workshop 2012*. 2012.3.29. Tokyo, Japan

2. Nakagomi D, Ikeda K, Okubo A, Iwamoto T, Sanayama Y, Takatori H, Suzuki K, Takabayashi K, Nakajima H. Ultrasonographic assessment of synovitis improves the accuracy of 2010 American College of Rheumatology/ European League Against Rheumatism classification criteria for rheumatoid arthritis to predict development of a methotrexate-requiring disease. *2012 European League Against Rheumatism Congress*. 2012.6.8, Berlin, Germany (abstract accepted)
3. Ikeda K. New approach through a beneficial tool – The application of ultrasonographic evaluation of synovium in the management of rheumatoid arthritis. *The 5th Asian Congress on Autoimmunity, Satellite Symposium “The next stage of RA management: evidence evolved from Asia”* 2011.11.18, Singapore
4. Nakagomi D, Ikeda K, Okubo A, Iwamoto T, Suzuki Y, Takatori H, Suzuki K, Takabayashi K, Nakajima H. The impact of ultrasonography on the classification of rheumatoid arthritis with 2010 ACR/EULAR criteria: ultrasound-combined classification with two different definitions of gray-scale synovitis for joint involvement. *2011 American College of Rheumatology Annual Meeting*. 2011.11.6, Chicago, USA
5. Nakagomi D, Ikeda K, Okubo A, Iwamoto T, Suzuki Y, Takatori H, Suzuki K, Takabayashi K, Nakajima H. The impact of ultrasonography on the classification of RA with 2010 ACR/EULAR criteria. *2011 European League Against Rheumatism Congress*. 2011.5.27, London, UK

国内学会

1. 牧田荘平, 鈴木快枝, 池田啓, 細川淳

- 一, 山形美絵子, 岩本太郎, 大久保綾子, 小林芳久, 中込大樹, 渡邊紀彦, 中島裕史. 全身性エリテマトーデスを合併した関節リウマチ 3 症例に対するアバタセプトの有効性の検討. **第 56 回日本リウマチ学会総会・学術集会**. 2012 年 4 月 28 日, 東京.
2. 細川淳一, 鈴木浩太郎, 中込大樹, 岩本太郎, 池田啓, 中島裕史. 中枢神経ループス患者における脳脊髄液中 BAFF 値の検討. **第 56 回日本リウマチ学会総会・学術集会**. 2012 年 4 月 28 日, 東京.
 3. 松村竜太郎, 鈴木智, 杉山隆夫, 北靖彦, 海辺剛志, 中川典明, 李泰鉉, 池田啓, 平栗雅樹, 縄田泰史. 生物学的製剤使用中の関節リウマチ患者は経済面から生物学的製剤の費用、効果をどう評価しているか? **第 56 回日本リウマチ学会総会・学術集会**. 2012 年 4 月 27 日, 東京.
 4. 中込大樹, 池田啓, 細川淳一, 山形美絵子, 大久保綾子, 岩本太郎, 鈴木快枝, 川島広稔, 星野東明, 高橋健太郎, 若新英史, 高取宏昌, 鈴木浩太郎, 高林克日己, 中島裕史. 超音波滑膜評価による 2010 年 ACR/EULAR 関節リウマチ分類基準の精度の向上. **第 56 回日本リウマチ学会総会・学術集会**. 2012 年 4 月 27 日, 東京.
 5. 池田啓. 関節エコーによる滑膜炎評価方法と関節リウマチ診療応用の国際的な流れ. **第 56 回日本リウマチ学会総会・学術集会, イブニングセミナー「日本における関節エコーの可能性 -RA の早期診断・治療に向けて-**. 2012 年 4 月 27 日, 東京.
 6. 池田啓. 関節エコーによる関節リウマチの滑膜炎評価 -日本リウマチ学会関節エコー撮像ガイドラインの活用-. **第 56 回日本リウマチ学会総会・学術集会, ハンズオンセミナー**. 2012 年 4 月 27 日, 東京.
 7. 山形美絵子, 田中繁, 中込大樹, 岩田有史, 池田啓, 須藤明, 加々美新一郎, 廣瀬晃一, 中島裕史. 膠原病治療中に生じたノカルジア感染症の臨床的検討. **第 56 回日本リウマチ学会総会・学術集会**. 2012 年 4 月 26 日, 東京.
 8. 池田啓. リウマチ性疾患における関節エコーによる滑膜評価の実践. **第 56 回日本リウマチ学会総会・学術集会, Meet the Expert**. 2012 年 4 月 26 日, 東京.
 9. 池田啓. 構造的寛解の達成に画像的寛解は必要か? **第 26 回臨床リウマチ学会学術集会シンポジウム「生物学的製剤による寛解の現状」** 2011 年 12 月 4 日, 横浜.
 10. 池田啓 (インストラクター). **第 2 回日本リウマチ学会関東支部関節エコー教育研修会**. 2011 年 12 月 4 日, 東京.
 11. 池田啓. 外来での超音波検査の実際-リウマチ診療における超音波検査の活用. **第 26 回臨床リウマチ学会学術集会, 関節エコーセミナー**. 2011 年 12 月 3 日, 横浜.
 12. 牧田荘平, 岩本太郎, 細川淳一, 山形美絵子, 中込大樹, 池田啓, 須藤明, 鈴木浩太郎, 渡邊紀彦, 中島裕史. Calcineurin 阻害剤により posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) を呈した膠原病の 2 例. **第 61 回日本アレルギー学会秋季学術大会**. 2011 年 11 月 11 日, 東京.
 13. 加々美新一郎, 細川淳一, 山形美絵子, 池田啓, 廣瀬晃一, 中島裕史. IgG4 関連涙腺腫脹症例における PGD2-CRTH2 経路の役割の解析. **第 61 回日本アレルギー学会秋季学術大会**. 2011 年 11 月 10 日, 東京.
 14. 池田啓 (講師・インストラクター). **第 1 回日本リウマチ学会近畿支部主催関節超音波講習会**. 2011 年 9 月 4 日, 大阪.
 15. 池田啓. リウマチ診療における超音波検査を用いた滑膜評価の意義. **第 21 回日本リウマチ学会近畿支部学術集会, ランチョンセミナー「リウマチ性疾患の画像診断, MRI と関節エコー」**. 2011 年 9 月 3 日, 大阪.

16. 池田啓, 瀬戸洋平, 大野滋, 坂本文彦, 邊見美穂子, 深江淳, 成田明宏, 中込大樹, 谷村一秀, 小池隆夫. 滑膜ドプラ血流測定に対する PRF(Pulse Repetition Frequency)の与える影響の検討. 第 55 回日本リウマチ学会総会・学術集会. 2011 年 7 月 20 日, 神戸
17. 池田啓. 超音波で評価するもの. 第 55 回日本リウマチ学会総会・学術集会カレントシンポジウム「生物学的製剤の時代に求められる画像診断法」2011 年 7 月 20 日, 神戸.
18. 池田啓 (デモンストレーター・インストラクター). 第 55 回日本リウマチ学会総会, 超音波ハンズオンワークショップ. 2011 年 7 月 20 日, 神戸.
19. 松村竜太郎, 池田啓, 海辺剛志, 杉山隆夫, 縄田泰史. 生物学的製剤増量、変更 関節リウマチ患者はどう評価しているか? 第 55 回日本リウマチ学会総会・学術集会. 2011 年 7 月 19 日, 神戸
20. 大久保綾子, 岩本太郎, 鈴木快枝, 中込大樹, 川島広稔, 小林芳久, 平松有希子, 池田啓, 渡邊紀彦, 中島裕史. 全身性エリテマトーデスの治療中に腸管囊腫様気腫症および気腫性膀胱炎を合併した一例. 第 55 回日本リウマチ学会総会・学術集会. 2011 年 7 月 19 日, 神戸
21. 池田啓, 川島広稔, 高橋健太郎, 平松有希子, 横田雅也, 岩田有史, 柏熊大輔, 若新英史, 高取宏昌, 須藤明, 加々美新一郎, 鈴木浩太郎, 廣瀬晃一, 渡邊紀彦, 中島裕史. 膠原病ならびにリウマチ性疾患患者の Quality of Life 調査. 第 55 回日本リウマチ学会総会・学術集会. 2011 年 7 月 19 日, 神戸
22. 松浦功, 山形美絵子, 柏熊大輔, 古田俊介, 池田啓, 中島裕史, 岩本逸夫, 吉田象二. 関節リウマチ患者の骨代謝に対するトシリズマブの効果. 第 55 回日本リウマチ学会総会・学術集会. 2011 年 7 月 19 日, 神戸
23. 池田啓. 関節リウマチの滑膜病変評価のためのエコー撮像法. 第 55 回日本リウマチ学会総会・学術集会ランチョンセミナー「関節リウマチ超音波による早期診断・早期治療を目指して」. 2011 年 7 月 19 日, 神戸.
24. 中込大樹, 池田啓, 大久保綾子, 岩本太郎, 鈴木快枝, 川島広稔, 高橋健太郎, 田中繁, 若新英史, 高取宏昌, 鈴木浩太郎, 高林克日己, 中島裕史. ACR/EULAR 分類基準による関節リウマチ分類における関節超音波検査併用の影響. 第 55 回日本リウマチ学会総会・学術集会. 2011 年 7 月 18 日, 神戸
25. 柏熊大輔, 古田俊介, 松浦功, 池田啓, 中島裕史, 吉田象二, 岩本逸夫. 抗 ds-DNA 抗体価のキット間における測定結果の乖離と SLE 臨床指標の検討. 第 55 回日本リウマチ学会総会・学術集会. 2011 年 7 月 18 日, 神戸
26. 古田俊介, 山形美絵子, 松浦功, 柏熊大輔, 岩本逸夫, 吉田象二, 鈴木快枝, 池田啓, 加々美新一郎, 中島裕史. トシリズマブ DNA アレイ解析によるトシリズマブの関節リウマチに対する薬効予測. 第 55 回日本リウマチ学会総会・学術集会. 2011 年 7 月 18 日, 神戸
27. 池田啓, 瀬戸洋平, 大野滋, 坂本文彦, 邊見美穂子, 深江淳, 成田明宏, 中込大樹, 谷村一秀, 小池隆夫. 滑膜ドプラ血流測定に対する検者、機器、ならびにプローブの劣化の与える影響の検討. 第 55 回日本リウマチ学会総会・学術集会. 2011 年 7 月 18 日, 神戸
28. 池田啓. 関節エコーによる滑膜病変の描出(ミニレクチャー+ライブデモンストレーション). 第 55 回日本リウマチ学会総会・学術集会ハンズオンセミナー. 2011 年 7 月 18 日, 神戸.
29. 横田雅也, 須藤明, 池田啓, 鈴木浩太郎, 渡邊紀彦, 中島裕史. 気管支喘息患者の QOL 調査. 第 23 回日本アレルギー

- 一学会春季臨床大会. 2011年5月15日, 千葉
30. 大久保綾子, 中込大樹, 池田啓, 岩本太郎, 廣瀬晃一, 中島裕史. Nutcracker esophagus (NE)を合併した好酸球性食道炎の一例. 第23回日本アレルギー学会春季臨床大会. 2011年5月15日, 千葉
1. 特許取得
「関節リウマチに対する抗IL-6受容体抗体療法の有効性の予測方法」特願2011-156921
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

H. 知的財産権の出願・登録状況