

せた可能性が考えられた。

E. 結論

経年的に REAL コホート登録 RA 患者における TNFI 治療のベネフィット・リスクバランスが改善した。TNFI の安全性・有効性の経年的変化はこれまでに報告がなく、今回のデータは、我が国における TNFI のファーマコビジランス活動の有効性を示唆していると考えられる。

本研究は、以下の REAL 研究参加医療機関との共同研究である。埼玉医科大学総合医療センターリウマチ・膠原病内科、産業医科大学第一内科、筑波大学膠原病リウマチアレルギー内科、横浜市立大学病態免疫制御内科、北海道大学第 2 内科、東京警察病院、順天堂大学膠原病内科、京都大学免疫・膠原病内科、香川大学第一内科、国立病院機構相模原病院、東京都立健康長寿医療センター、佐世保中央病院、長崎大学第一内科、神戸大学リウマチセンター、東京大学アレルギー・リウマチ内科、青梅市立総合病院、東京医科大学リウマチ・膠原病内科、神戸大学整形外科、国立病院機構長崎医療センター、東京女子医科大学膠原病リウマチ痛風センター、慶應義塾大学リウマチ内科、倉敷広済病院、横浜市立みなと赤十字病院、東京医科大学リウマチ膠原病内科、東京共済病院、帝京大学ちば総合医療センター血液・リウマチ内科

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- (1) Watanabe K, Sakai R, Koike R, Sakai F, Sugiyama H, Tanaka M, Komano Y, Akiyama Y, Mimura T, Kaneko M, Tokuda H, Iso T, Motegi M, Ikeda K, Nakajima H, Taki H, Kubota T, Kodama H, Sugii S, Kuroiwa T, Nawata

Y, Shiozawa K, Ogata A, Sawada S, Matsukawa Y, Okazaki T, Mukai M, Iwahashi M, Saito K, Tanaka Y, Nanki T, Miyasaka N, Harigai M. Clinical characteristics and risk factors for *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients with rheumatoid arthritis receiving adalimumab: a retrospective review and case – control study of 17 patients. *Mod Rheumatol*.2012, in press.

- (2) Harigai M, Takamura A, Atsumi T, Dohi M, Hirata S, Kameda H, Nagasawa H, Seto Y, Koike T, Miyasaka N. Elevation of KL-6 serum levels in clinical trials of tumor necrosis factor inhibitors in patients with rheumatoid arthritis: a report from the Japan College of Rheumatology Ad Hoc Committee for Safety of Biological DMARDs. *Mod Rheumatol*. 2012 [Epub ahead of print]
- (3) Sakai R, Tanaka M, Nanki T, Watanabe K, Yamazaki H, Koike R, Nagasawa H, Amano K, Saito K, Tanaka Y, Ito S, Sumida T, Ihata A, Ishigatsubo Y, Atsumi T, Koike T, Nakajima A, Tamura N, Fujii T, Dobashi H, Tohma S, Sugihara T, Ueki Y, Hashiramoto A, Kawakami A, Hagino N, Miyasaka N, Harigai M; for the REAL Study Group. Drug retention rates and relevant risk factors for drug discontinuation due to adverse events in rheumatoid arthritis patients receiving anticytokine therapy with different target molecules. *Ann Rheum Dis*. 71:1820-1826. 2012
- (4) Sakai R, Komano Y, Tanaka M, Nanki T, Koike R, Nagasawa H, Amano K, Nakajima A, Atsumi T, Koike T, Ihata A, Ishigatubo Y, Saito K, Tanaka Y, Ito S, Sumida T, Tohma S, Tamura N, Fujii

T, Sugihara T, Kawakami A, Hagino N, Ueki Y, Hashiramoto A, Nagasaka K, Miyasaka N, Harigai M; for the REAL Study Group. Time-dependent increased risk for serious infection from continuous use of tumor necrosis factor antagonists over three years in patients with rheumatoid arthritis. Arthritis Care Res (Hoboken). Arthritis Care Res (Hoboken). 64:1125-34. 2012

2. 学会発表

- (1) Yamazaki H, Harigai M, et al. How to Assess Risks for Pulmonary Infection in Patients Receiving Immunosuppressive Treatment for Rheumatic Diseases? A Report from a Large-Scale Prospective Cohort Study.

American College of Rheumatology (ACR) 2012. Washington DC, USA.

- (2) Sakai R, Cho SK, Harigai M, et al. Drug retention rates and risk factors for discontinuation due to adverse events in patients with rheumatoid arthritis receiving tumor necrosis factor inhibitors: comparison between biologics registries of Japan and Korea. Congress of Asia Pacific League of Associations for Rheumatology Advancing Rheumatology in the Asian Pacific Region (APLAR). 2012, Dead Sea, Jordan.

H. 知的財産権の出願・登録

なし

表 1 各治療群の観察開始時における臨床的特徴

	2005年群	2008年群	p値
平均年齢(歳)	56.1	57.3	0.019
罹病期間(年)	9.5	8.0	0.001
女性(%)	81.8	82.8	0.830
Class (3 or 4) (%)	29.5	21.0	0.003
Stage (III or IV) (%)	53.6	37.4	<0.001
過去に使用したDMARDs \geq 3(%)	51.0	38.5	0.001
生物学的製剤の暴露率(%)	11.2	17.6	0.004
DAS28(3/CRP)	4.6	4.3	0.001
MTX 投与(%)	68.6	80.5	<0.001
MTX 平均投与量 (mg/週)	7.5	8.0	0.010
PSL 投与(%)	71.2	53.8	<0.001
PSL 平均投与量 (mg/日)	5.8	5.1	<0.001
合併症*	32.1	32.9	0.808

Class=Steinbrocker's Class、Stage=Steinbrocker's Stage、DAS=disease activity score、CRP=C-reactive protein、MTX=メトトレキサート、PSL=プレドニゾン
*合併症=肺合併症または糖尿病または肝疾患または腎疾患

表 2 重篤な感染症の発現リスク

患者背景因子	ハザード比 (95%CI)	p値
2008年群 (v.s.2005年群)	0.43 (0.20-0.93)	0.031
年齢 (10歳増加当たり)	1.76 (1.31-2.39)	<0.001
男性 (v.s.女性)	0.45 (0.18-1.16)	0.099
Class (3 or 4) (v.s.1 or 2)	1.26 (0.69-2.32)	0.458
合併症あり (v.s.合併症なし)	2.23 (1.18-4.23)	0.014
PSL 使用 (v.s. PSL 非使用)	1.78 (0.85-3.75)	0.127
IFX or ADA (v.s. ETN)	1.63 (0.88-3.03)	0.124

95%CI=95%信頼区間、Class=Steinbrocker's Class、PSL=プレドニゾン、IFX=インフリキシマブ、ADA=アダリムマブ、ETN=エタネルセプト

図 1 DAS28(3/CRP)平均値の推移

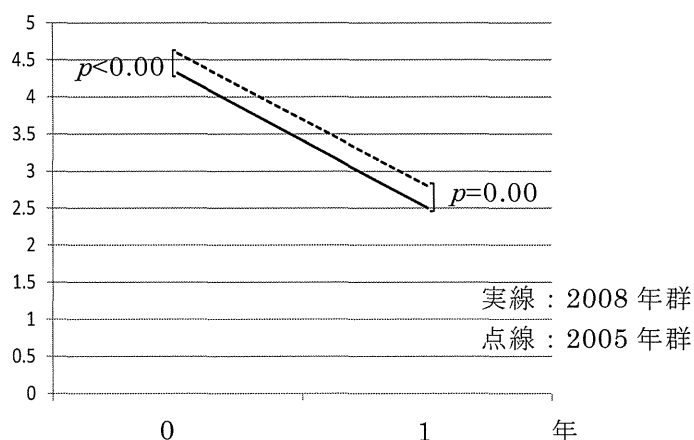
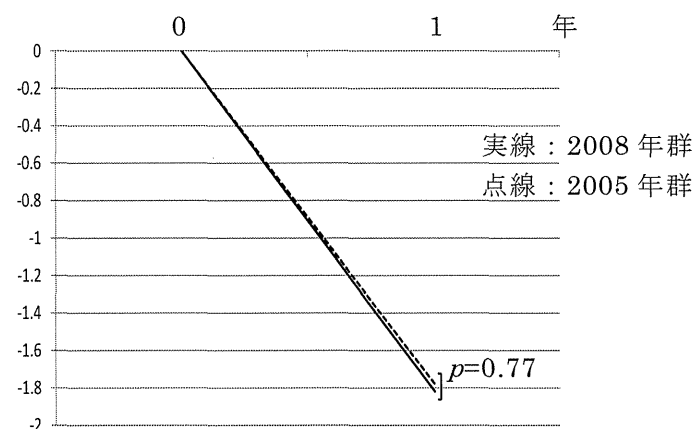


図 2 DAS28(3/CRP)の観察開始時からの変化量



関節リウマチ生物学的製剤の国内臨床研究のエビデンス整理に関する研究

研究分担者 津谷喜一郎 東京大学薬学系研究科・医薬政策学 特任教授
研究協力者 柳澤 真央 東京大学薬学部薬学科 学生
五十嵐 中 東京大学大学院薬学系研究科 特任助教
長澤 道行 東京大学大学院薬学系研究科 特任研究員

研究要旨

日本で関節リウマチ(RA)への適応がある生物学的製剤は2012年11月時点で6剤あり、臨床研究の数は増加している。これらの臨床研究を時系列的に整理し、医療経済評価に役立つエビデンスが「いつ」、「なにが」「どのくらい」得られるか把握できるよう「見える化」を行った。WHO や日本の臨床試験登録システムを用いて検索を行った結果、6剤合わせて64件が見つかり、うち17件が終了済みだった。なかでも経済評価に重要な休薬試験は5剤について実施されており、今後、日本でもオリジナルな経済評価が可能となるエビデンスがさらに整備されていくと考えられる。

A. 研究目的

関節リウマチ(RA)に対する生物学的製剤の日本における臨床研究はその数が多くなり、全体を把握するのが困難な状況になってきている。全体像の把握は今後、この領域においてどのような臨床研究を計画・実施すべきか、また医療経済評価を計画・実施する際にも必要な情報である。

そこで、2012年11月時点で日本でRAの適応が認められている生物学的製剤6剤（インフリキシマブ、エタネルセプト、トシリズマブ、アダリムマブ、アバタセプト、ゴリムマブ）を対象に、を臨床研究の現状を時系列的にわかりやすい形で「見える」ように分析・整理する。

これにより、RAに対する生物学的製剤のclinical evidence と economic evidence に関して「いつ」「なにが」「どのくらい」得られるのかを明らかにし、今後の臨床研究や経済評価研究の課題設定や研究の方法論決定などの計画に寄与する。

B. 研究方法

(1) データベースの選定

当初、日本を含め世界中の臨床試験登録システムを統合したWHOのICTRP(International Clinical Trials Registry Platform)を主な検索対象とした。本来、ICTRPは”one click”で世界中の臨床試験にアクセス可能とするために開発されたものである。だが、予備検索で、日本の臨床試験登録システムに登録されているもののうち、一部がICTRPからはアクセス不可能となっていることが分かった。そこでICTRPのみならず、UMIN-CTR、JapicCTI、JMACCT CTR、さらに米国のFDAの方針で米国

Table 1 RA に対する臨床研究の検索項目

Database と項目	入力内容
ICTRP	Title: 一般名 Condition: rheumatoid arthritis Recruitment status: ALL Countries of recruitment: Japan
UMIN-CTR	対象疾患名: 関節リウマチ 試験実施地域: 日本 自由記載語: 一般名
JapicCTI	疾患名: 関節リウマチ 試験薬剤名: 一般名
JMACCT-CTR	疾患名: 関節リウマチ 試験薬剤名: 一般名
ClinicalTrials.gov	Search Terms: 一般名 Condition: rheumatoid arthritis Country: Japan Phase: Phase 3, Phase 4

国立医学図書館(NLM)で作成・運営されているClinicalTrials.govを検索対象に加えた。

(2) 臨床試験と観察研究

予備検索において、臨床試験のみならず観察研究も多く見られた。そこで観察研究も含め、広く「臨床研究」を対象とした。各データベースごとの検索項目と入力内容をTable 1に示す。検索日は2012.11.5である。

(3) スクリーニング

各製剤ごとに行った検索結果からスクリーニン

グを行った。

Phase を複数選択して一度に検索できるのは ClinicalTrials.gov のみであるため、他の検索サイトでは検索後に Phase I と Phase II を除外した。

目的が関節リウマチの治療でないもの、検索対象の薬剤が評価対象ではないものを除外した。

(4) 「見える化」

各臨床研究について、「研究デザイン」「プライマリ・セカンダリアウトカム」「開始時期・終了時期」を整理し、分かりやすい図にまとめた。

C. 研究結果

まず ICTRP で 63 件を検索し、そのうち 52 件がスクリーニングで抽出された。Table 2 左列に示す。

ついで UMIN-CTR、JapicCTI、JMACCT-CTR、ClinicalTrials.gov それぞれを検索した。Table 2 に示す。

ICTRP で検索した結果と、UMIN-CTR、JapicCTI、JMACCT-CTR、ClinicalTrials.gov それぞれを検索した結果から、重複するものを除外した。6 剤で合計 64 件の臨床研究が得られた。Table 3 に、検索結果を ICTRP から検索して見つかったか否かについてまとめた表を示す。このうち ICTRP から検索可能だが UMIN から検索不可能なものは 5 件、Japic から検索不可能なのは 1 件、ClinicalTrials.gov から検索不可能なのは 5 件あった。

Table 4 に検索結果を製剤別にまとめた表を示す。早期に承認されたインフリキシマブ、エタネルセプト、トシリズマブ、アダリムマブで比較的多く臨床研究が行われている。

Table 5 に進行状況別にまとめた表を示す。終了済みのものは 17 件あった。

Table 6 に研究デザイン別にまとめた表を示す。観察研究が 22 件あり、全体の 1/3 を占めている。生物学的製剤どうしの RCT は見つからなかった。各表の()は、企業スポンサーの study 数を示す。

さらに、リサーチクエスチョンによって臨床研究を以下の 6 つに分類した。

- 1) 休薬（寛解状態からの休薬）
- 2) スイッチ（他の生物学的製剤から変更）
- 3) レスキュー（効果不十分患者対象）
- 4) 実臨床（日常診療下での観察）
- 5) 増量（効果不十分の場合）
- 6) その他

まず、製剤ごとに臨床研究を時系列的に並べた図を次頁の Fig. 1-1～Fig. 1-6 に示す。

つぎに、リサーチクエスチョンごとにまとめた図を次々頁の Fig. 2-1～Fig. 2-6 に示す。

Table 2 検索結果（臨床試験登録システム別）

登録サイト	ICTRP	UMIN	Japic	JMA	Clinical Trials.gov
ヒット数	63	60	16	0	22
抽出数	52	32 (0)	8 (6)	0 (0)	12(10)*

*Japic にも登録されている 4 (4)件は除く

Table 3 検索結果（登録状況）

登録サイト	UMIN	Japic	JMA	Clinical Trials.gov	total
ICTRP より検索可能	34 (1)	4 (4)	0 (0)	14 (12)*	52 (17)
ICTRP より検索不可能	4 (1)	5 (3)	0 (0)	3 (3)**	12 (7)
合計	38 (2)	9 (7)	0 (0)	17 (15)	64 (24)

*Japic にも登録されている 3(3)件は除く

**Japic にも登録されている 2(2)件は除く

Table 4 検索結果（製剤別）

製剤	RA 承認	臨床研究件数	うち終了済み
インフリキシマブ	2003.7	13 (1)	3 (1)
エタネルセプト	2005.3	12 (6)	4 (3)
トシリズマブ	2008.4	16 (4)	2 (2)
アダリムマブ	2008.6	12 (9)	5 (5)
アバタセプト	2010.9	9 (2)	1 (1)
ゴリムマブ	2011.9	2 (2)	2 (2)
合計		64 (24)	17 (14)

Table 5 検索結果（進行状況）

状況	臨床研究件数
終了済み	17 (14)
進行中	14 (7)
参加者募集中	26 (3)
参加者募集前	6 (0)
不明	1 (0)
合計	64 (24)

Table 6 検索結果（研究デザイン）

製剤	介入		観察	合計
	RCT	nRCT		
インフリキシマブ	4 (1)	1 (0)	4 (0)	13 (1)
エタネルセプト	6 (3)	2 (0)	2 (2)	12 (6)
トシリズマブ	3 (1)	1 (0)	6 (1)	16 (4)
アダリムマブ	3 (2)	0 (0)	5 (4)	12 (9)
アバタセプト	2 (1)	0 (0)	1 (1)	9 (2)
ゴリムマブ	2 (2)	0 (0)	0 (0)	2 (2)
合計	20 (10)	4 (0)	18 (7)	64 (24)

Fig. 1-1

インフリキシマブ(レミケード®)
検索日:2012.11.5

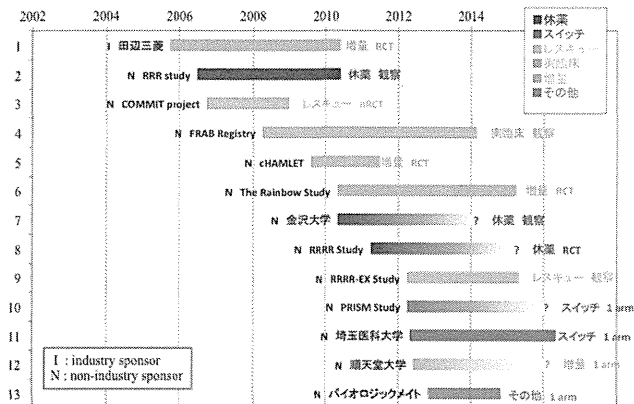


Fig. 1-2

エタネルセプト (エンブレル®)
承認:2005.3 検索日:2012.11.5

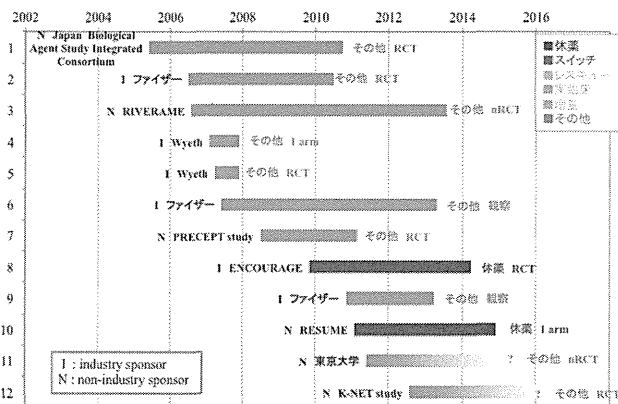


Fig. 1-3

トシリズマブ(アクテムラ®)
検索日:2012.11.5

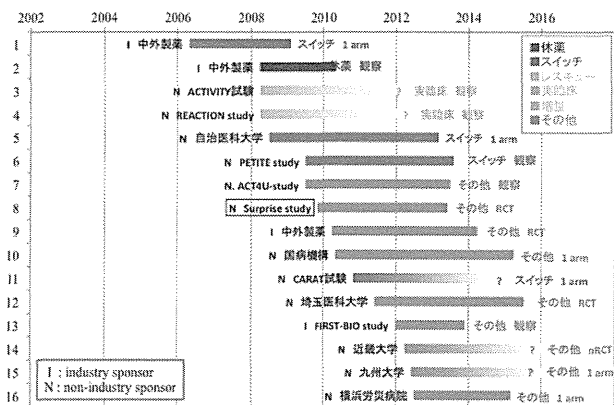


Fig. 1-4

アダリムマブ (ヒュミラ®)
承認:2008.6 検索日:2012.11.5

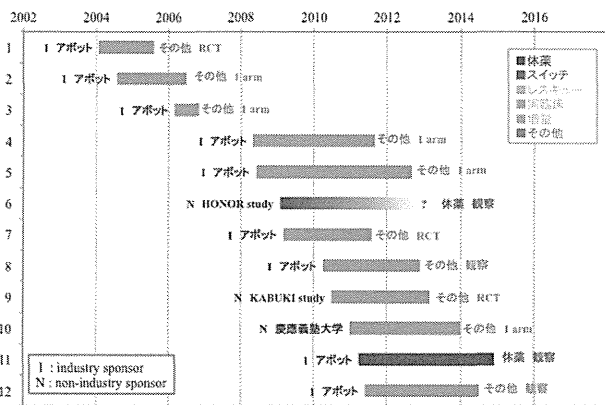


Fig. 1-5

アバタセプト (オレンシア®)
承認:2010.9 検索日:2012.11.5

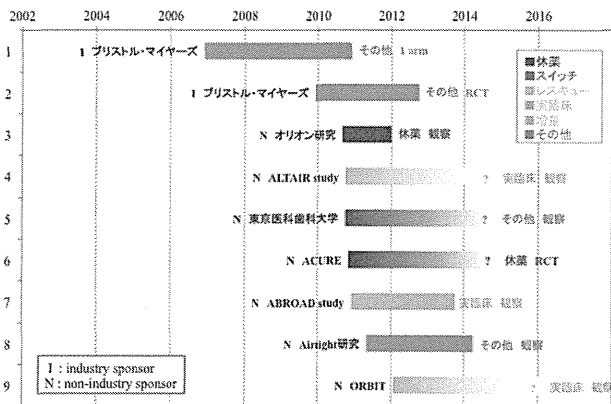


Fig. 1-6

ゴリムマブ (シンポニー®)
承認:2011.9 検索日:2012.11.5

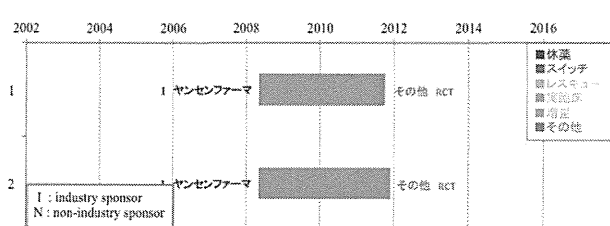


Fig. 2-1

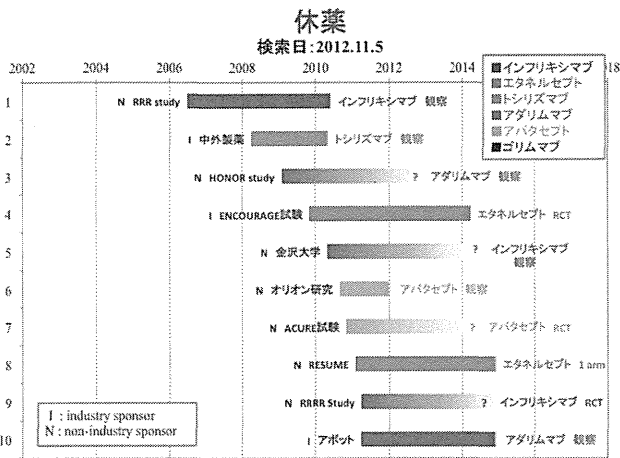


Fig. 2-2

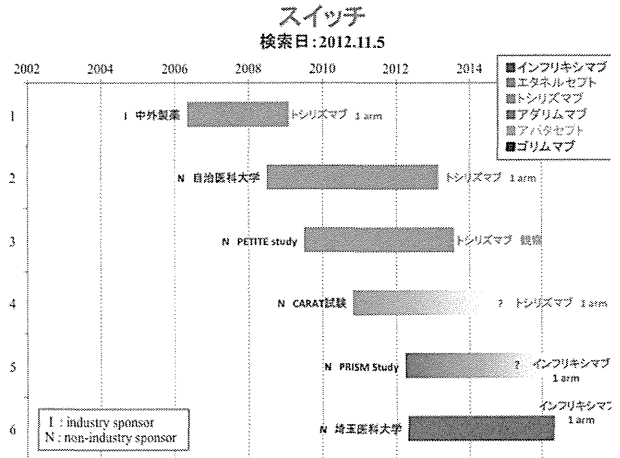


Fig. 2-3

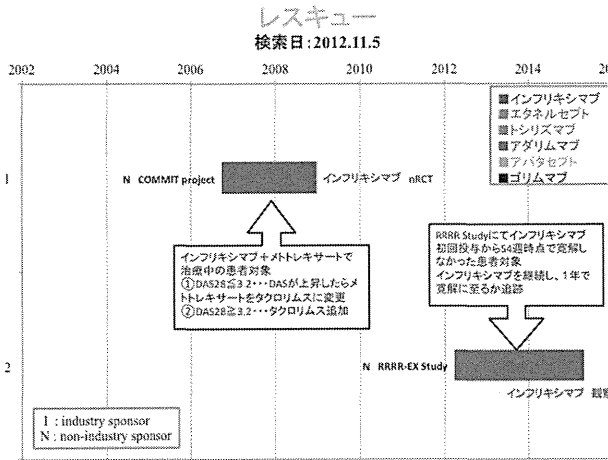


Fig. 2-4

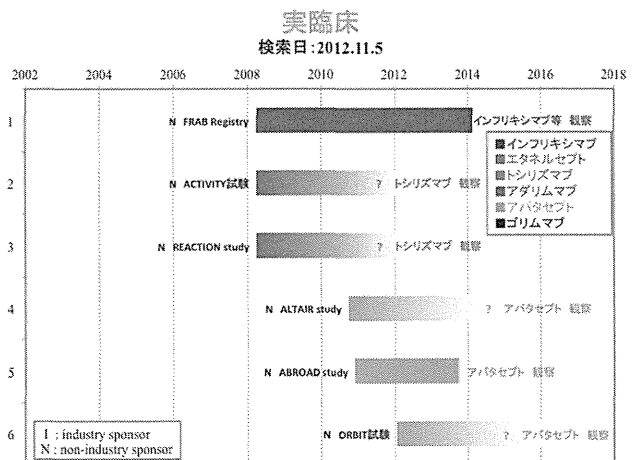


Fig. 2-5

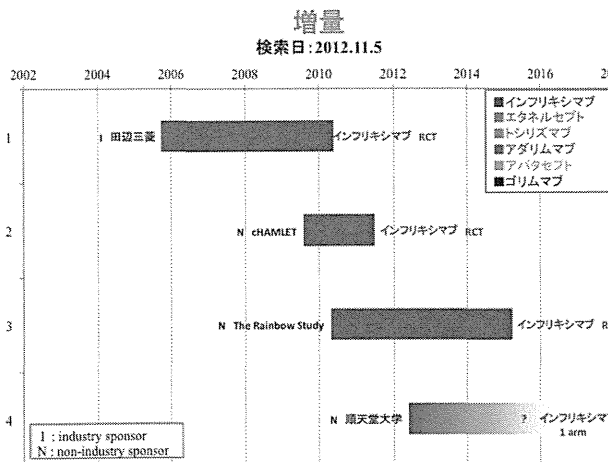
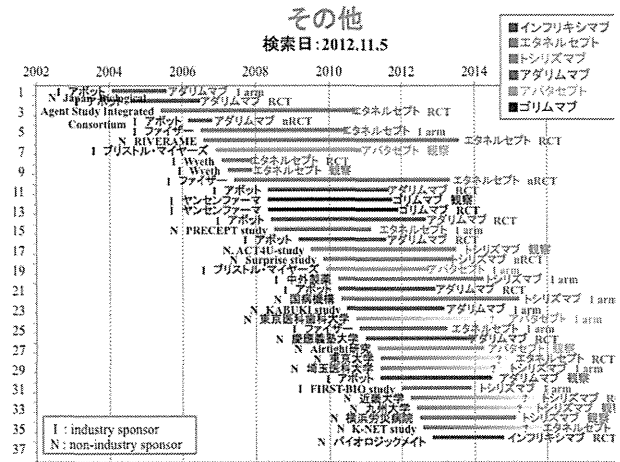


Fig. 2-6



得られた薬効がそのまま持続することを期待する1)の「休薬」は高価な生物製剤使用のコストが低下し、経済評価を行うにあたり、最も重要な研究テーマである。この休薬試験は、ゴリムマブを除く5剤で実施されている。

2)の「スイッチ」に関しては、他のTNF製剤と作用機序の異なるトシリズマブで多く実施されている。

6つのリサーチクエスションのうち、3)のレスキューと4)の増量はインフリキシマブのみだった。増量については、2009年に6週間のインフリキシマブの通常用量投与後に効果不十分または効果減弱の認められる場合に増量が承認されたため、そのバックグラウンドや有効性を評価するための研究が行われていると考えられる。

D. 考察

(1) 検索対象データベース

ICTRPを検索するだけでは見つからなかった臨床研究が64件中12件あったため、UMIN-CTR, JapicCTI, JMACCT-CTR, ClinicalTrials. Govなどの元の登録システムまで検索することは妥当であると考えられる。

JPRNについても検索を行ったが、抽出した結果はUMIN-CTR, JapicCTI, JMACCT-CTRを別々に検索したものと変わらなかった。JPRNについては対象疾患名を「関節リウマチ」で絞ることができなかったため、関節リウマチと無関係な臨床研究が多く検索された。

(2) 臨床試験登録制度データベースの意義

現在の臨床試験登録制度は1)パブリケーション・バイアスを防止する、2)被験者や将来の患者をリスクや人権侵害から守る、3)患者・国民にとっての臨床試験へのアクセスを確保する、の3つの目的を持つ。

歴史的に見ると、エビデンスをまとめて「つたえる」メタアナリシスの方法は、1976年の米国の教育心理学者のGene V. Glassの講演で初めて述べられたものである。当時の学級規模を比較するRCTから異なる結論が得られたことに対応するものであった。医学ではなく教育の分野から始まったものであり、当時からパブリケーション・バイアスの可能性は指摘されていた。

2005年のGSKによる小児に対するparoxetineの臨床試験での自殺企図が報告されなかったスキャンダルを契機として、2000年代中ごろより臨床試験登録制度は世界的に整備された。

一方、従来より、臨床試験の現状をカバーする商業ベースのデータベースは存在する。それらには、新規医薬品の初期の薬理研究から主要市場への上市、毒性や商業的理由による開発中止までが含まれる。Thomson社の“Pharmaprojects”が代表的で、公開情報のみならず企業独自で入手した情報も利用している。製薬企業や投資家・証券会社などが主なユーザーであり、一部アカデミアでも使われる。だが高価である。

今回の研究で、臨床試験登録制度に基づく公開されたデータベースを用い、それを整理し視覚的に提示し「見える化」することにより、臨床研究の現状が容易に把握できることが明らかとなった。本システムは、臨床家・臨床研究者・経済評価研究者、さらには患者にとっても有用なものであり、継続的な運営が望ましい。

E. 結論

日本におけるRAに対する臨床研究が増加し、全体的な把握が困難となった現状のなかで、それらの「見える化」が可能となった。

これにより、RAに対する生物学的製剤の臨床研究の現状が分からかになった。今後、経済評価研究を実施しeconomic evidenceを「つくる」観点から最も重要な「休薬」はゴリムマブを除く5剤で実施され、増量とレスキューはインフリキシマブで、スイッチはトシリズマブで主に実施されていた。

これら進行中の臨床研究と、コホートデータなど既存の他のデータを組み合わせ、日本オリジナルのeconomic evidenceを「つくる」ことは実施可能であると考えられる。

本システムは、臨床家、臨床研究者、経済評価研究者、さらには患者にとっても有用なものであり、継続的な運営が望ましい。

F. 健康危険情報

特記すべき事項はない。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 津谷喜一郎. よい雑誌とよい論文: 臨床試験登録とCONSORT声明. *臨床評価* 2012; 39(3): 475-84.
- 2) 津谷喜一郎. ヘルシンキ宣言と臨床試験登録. *臨床薬理* 2012; 43(4): 249-50.
- 3) 古閑晃, 甲斐靖彦, 津谷喜一郎, 他. 米国におけるPostmarketing Requirementsと日本における

る市販後の研究に関する比較と提言—米国と日本の市販後研究の比較と日本の安全性監視計画への提言に関するタスクフォースからの最終報告—。 *薬剤疫学* 2012; 17(1): 55-66.

- 4) 稲垣英仁, 津谷喜一郎. バイオマーカーを用いた薬物療法の経済評価と保険収載. *がん分子標的治療* 2012;10(4): 46-50.

2. 学会発表

- 1) Tsutani K.. Overview of clinical practice guidelines in Japan. Symposium 1: Development of Clinical Epidemiology Network in East Asia. 第 22 回日本疫学会学術総会. 東京, 2012.1.28. *Journal of Epidemiology* 2012; 22(Suppl 1): 58-9.
- 2) Tsutani K. Japanese translation of the Cochrane review abstracts, and others. 10th Minds Seminar “Development, Distribution and Utilization of the Cochrane Reviews : Role of EACA”. Tokyo, 28 January 2012.

- 3) 福澤学, 稲垣英仁, 長澤道行, 津谷喜一郎. 添付文書に記載される診療ガイドラインの現状. 第 33 回日本臨床薬理学会学術総会. 沖縄, 2012. 11.29. *臨床薬理* 2012; 43 Suppl: S257.

- 4) 津谷喜一郎. 学術委員会研究倫理小委員会設立の背景と活動. 第 33 回日本臨床薬理学会学術総会・シンポジウム「臨床試験の倫理: ダブルスタンダードの解消はなるか」. 沖縄, 2012. 12.1. *臨床薬理* 2012; 43 Suppl: S191.

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定も含む)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等克服研究事業（免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業）
分担研究報告書

遺伝性自己炎症症候群解析結果を利用した関節リウマチの病態に関する基礎研究

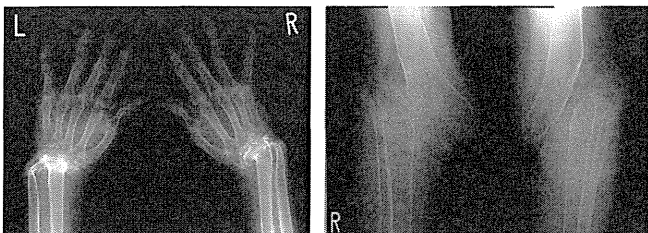
研究分担者 井田 弘明 久留米大学医学部 呼吸器・神経・膠原病内科 准教授
研究協力者 海江田信二郎 同上 助教
三嶋 博之 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 助教
吉浦孝一郎 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 教授
福田 孝昭 久留米大学医療センター 教授

研究要旨

常染色体劣性遺伝形式をとる関節破壊が進行する疾患を選定し、病態解析、遺伝子解析を行ってきた。関節破壊が進行する疾患の homozygosity mapping では、1 家系の姉弟において 2049 遺伝子が候補遺伝子として残ったため、今年度は次世代シーケンサーでの解析を行った。次世代シーケンサー（5500 SOLiD シーケンサー；Life Technologies 社）でデータ取得後、遺伝子を抽出したところ、10 遺伝子 11 か所のみ抽出された。さらに変異の有無をシーケンスで確認したところ、患者で変異のあるホモ、健常兄弟でホモあるいはヘテロである 5 か所のミスセンス変異を確認した。変異による蛋白構造変化を予測したところ、probably damaging を示すものが存在した。

A. 研究目的

関節リウマチ (RA) における予後不良因子の同定、生物学的製剤の選択、臨床的・画像的・機能的寛解を目指すにあたり、慢性炎症、骨破壊の機序を解明する基礎研究は重要である。私たちはこれまで、両親が血族結婚で関節破壊が進行する疾患（下図）を選定し、臨床症状の解析、遺伝子解析を行ってきた。昨年度の本研究では、1 家系の遺伝子解析を GeneChip アレイを用いた SNPs による homozygosity mapping で行ったが、候補遺伝子が 2049 遺伝子残った。本年度は、次世代シーケンサーで遺伝子解析を行った。



B. 研究方法

1 家系の患者と健常者の遺伝子を次世代シーケンサー（500 SOLiD シーケンサー；Life Technologies 社）でデータ取得後、以下の条件を満たす遺伝子を抽出した。

- 1) 非患者は正常ホモかヘテロをもつ、2) 患者は変異ホモをもつ、3) malignant な変異（nonsynonymous SNV, stop gain/loss, frameshift, nonframeshift, スプライシング異常）である、4) 1,000 人ゲノムプロジェクト（1,000g project）およびエキソームシーケンシングプロジェクト 6,500（ESP6,500 project）から多型ではない、5) segmental duplication 領域ではない。

C. 研究結果

研究方法に示した条件を満たす遺伝子は、10 遺伝子 11 か所のみ抽出された。さらに変異の有無を確かめるため、シーケンスを行い確認したところ、患者で変異のあるホモ、

健常兄弟でホモあるいはヘテロである5カ所のミスセンス変異を確認した。変異による蛋白構造変化を PolyPhen2 プログラムで予測したところ、probably damaging を示すものが存在した。

GeneD	uniqJsci	recessive	dominant	#F1_HOM	#F1_HET	
SMPDL3B		1	1	1	1	0
HSP L2		1	1	1	1	0
GPRN1		1	1	1	1	0
H1A-DOB1		2	1	1	2	0
ANKS1A		1	1	1	1	0
CPNE5		1	1	1	1	0
KIAA1867		1	1	1	1	0
HPS6		1	1	1	1	0
SBF2		1	1	1	1	0
MICAL2		1	1	1	1	0

D. 考察

次世代シーケンサーによって、疾患遺伝子が5遺伝子まで絞ることができた。現在、疾患遺伝子の可能性のある5遺伝子について siRNA を作成、ヒト由来の骨芽細胞、前破骨細胞、軟骨細胞へ導入して、細胞が変化するかスクリーニングを行っている。1家系では疾患遺伝子と確定できないため、同様の家系を全国的に調査したい。疾患遺伝子が絞られた後、骨融解の激しいムチランス型 RA 患者の遺伝子変異を解析する予定である。

E. 結論

関節破壊が進行する1家系の遺伝子解析を次世代シーケンサーで行い、5カ所のミスセンス変異を確認した。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Migita K, Uehara R, Nakamura Y, Yasunami M, Tsuchiya-Suzuki A, Yazaki M, Nakamura A, Masumoto J, Yachie A, Furukawa H, Ishibashi H, Ida H, Yamazaki K, Kawakami A, Agematsu K. Familial

Mediterranean Fever in Japan. *Medicine (Baltimore)* 91:337-343, 2012

Migita K, Ida H, Moriuchi H, Agematsu K. Clinical relevance of MEFV gene mutations in Japanese patients with unexplained fever. *J Rheumatol.* 39:875-877, 2012

井田弘明、有馬和彦、金澤伸雄、吉浦孝一郎 中條-西村症候群の原因遺伝子とプロテアソーム機能異常 リウマチ科 47(6):654-660, 2012

井田弘明、福田孝昭 自己炎症症候群の定義と分類 九州リウマチ 32(2):75-78, 2012

井田弘明、福田孝昭 自己炎症症候群 日本臨床 70(suppl 8):561-568, 2012

井田弘明 自己炎症症候群 日本医事新報 4615:78-83, 2012

井田弘明、有馬和彦、金澤伸雄、吉浦孝一郎 プロテアソーム病 炎症と免疫 20(6):609-614, 2012

2. 学会発表

国内学会

第56回日本リウマチ学会学術集会 H24年4月26日~28日 東京都

井田弘明、海江田信二郎、本多靖洋、有馬和彦、金崎克也、福田孝昭

自己炎症症候群であるプロテアソーム機能不全症の解析結果を利用した関節リウマチの病態解明の試み

第33回日本炎症再生医学会 H24年7月5日~6日 福岡

井田弘明、有馬和彦、金澤伸雄、吉浦孝一郎 プロテアソーム機能不全症（中條-西村症候群）の炎症病態

国際学会

IEIIS 2012 Homeostatic Inflammation
Symposium 2012.10.23-26 Tokyo

Ida H, Kaieda S, Honda S, Arima K,
Yoshiura K, Kanazawa N, Fukuda T.
Proteasome disability syndrome: a novel
autoinflammatory syndrome

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

IV. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

(竹内 勤)

[雑 誌]

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Tanaka Y, Yamanaka H, Saito K, Iwata S, Miyagawa I, Seto Y, Momohara S, Nagasawa H, Kameda H, Kaneko Y, Izumi K, Amano K, <u>Takeuchi T</u>	Structural damages disturb functional improvement in patients with rheumatoid arthritis treated with etanercept.	Mod Rheum	22	186-94	2012
<u>Takeuchi T</u> , Tanaka Y, Kaneko Y, Tanaka E, Hirata S, Kurasawa T, Kubo S, Shidara K, Kimura N, Nagasawa H, Kameda H, Amano K, 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 Rheum	22	327-338	2012
Tanaka Y, Harigaya M, <u>Takeuchi T</u> , Yamanaka H, Ishiguro N, Yamamoto K, Miyasaka N, Koike T, Kanazawa M, Ohba T, Yoshinari T, Baker D, the GO-FORTH study group	Golimumab, a human anti-TNF- α monoclonal antibody, injected subcutaneously every 4 weeks in Japanese patients with active rheumatoid arthritis in combination methotrexate: results of the Phase 2/3, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled GO-FORTH study through 24 weeks.	Ann Rheum Dis	71	817-24	2012
Koike T, Harigaya M, Ishiguro N, Inokuma S, Takei S, <u>Takeuchi T</u> , Yamanaka H, Tanaka Y	Safety and effectiveness of adalimumab in Japanese rheumatoid arthritis patients: post marketing surveillance report of the first 3,000 patients.	Mod Rheum	22	498-508	2012
<u>Takeuchi T</u> , Miyasaka N, Tatsuki Y, Yano T, Yoshinari T, Abe T, Koike T	Inhibition of plasma IL-6 in addition to maintain efficacious trough level of infliximab was associated with clinical remission in patients with rheumatoid arthritis: analysis of the RISING Study.	Ann Rheum Dis	71	1583-85	2012
<u>Takeuchi T</u> , Kameda H	What is the future of CCR5 antagonists?	Arthritis Research and Therapy	14	R11	2012

Harigai M, <u>Takeuchi T</u> , Tanaka Y, Matsubara T, Yamanaka H, Miyasaka N	Discontinuation of adalimumab treatment in rheumatoid arthritis patients after achieving low disease activity.	Mod Rheum	22	814-22	2012
Niki Y, <u>Takeuchi T</u> , Nakayama M, Nagasawa H, Kurasawa T, Yamada H, Toyama Y, Miyamoto T	Clinical Significance of Cartilage Biomarkers for Monitoring Structural Joint Damage in Rheumatoid Arthritis Patients Treated with Anti-TNF Therapy.	PLoS ONE	7	e37447	2012
<u>Takeuchi T</u> , Matsubara T, Nitobe T, Suematsu E, Ohta S, Honjyo S, Abe T, Yamamoto A, Miyasaka N, The Japan Abatacept Study Group	Phase II dose-response study of abatacept in Japanese patients with active rheumatoid arthritis with inadequate response to methotrexate.	Mod Rheum	on line	June 12	2012
Sakai R, Nagasawa H, Nishi E, Okuyama A, Takei H, Kurasawa T, Kondo T, Nishimura K, Shirai Y, Ito T, Kameda H, <u>Takeuchi T</u> , Amano K	Successful treatment of adult-onset Still's disease with tocilizumab monotherapy: two case reports with literature review.	Clin Rheum	31	569-74	2012
<u>Takeuchi T</u> , Harigaya M, Tanaka Y, Yamanaka H, Ishiguro N, Yamamoto K, Miyasaka N, Koike T, Kanazawa M, Ohba T, Yoshinari T, Baker D, the GO-MONO study group	Golimumab monotherapy in Japanese patients with active rheumatoid arthritis despite prior treatment with disease-modifying anti-rheumatic drugs: results of the Phase 2/3, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled GO-MONO study through 24 weeks.	Ann Rheum Dis	online	September 14	2012
<u>Takeuchi T</u> , Miyasaka N, Zang C, Alvarez D, Fletcher T, Wajdula J, Yuasa H, Vlahos B	A phase 3 randomized, double-blind, multicenter comparative study evaluating the effect of etanercept versus methotrexate on radiographic outcomes, disease activity and safety in Japanese subjects with rheumatoid arthritis.	Mod Rheum		in press	
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, <u>Takeuchi T</u> and JBASIC	A merged presentation of clinical and radiographic data using probability plots in a clinical trial, the JESMR study.	Ann Rheum Dis		in press	

Takeuchi T, Yamanaka H, Ishiguro N, Miyasaka N, Mukai M, Matsubara T, Uchida S, Akama H, Hartmut K, Vipin A, Tanaka Y	Adalimumab, a Human anti-TNF monoclonal antibody, outcome study for the prevention of joint damage in Japanese patients with early RA; the HOPEFUL 1 study.	Ann Rheum Dis	in press
Nakajima A, Saitoh K, Kojima T, Amano K, Yoshio T, Fukuda W, Inoue E, Taniguchi A, Momohara S, Minota S, Takeuchi T, Ishiguro N, Tanaka Y, Yamanaka H	No increased mortality in patients with rheumatoid arthritis treated with biologics: results from the biologics register of six rheumatology institutes in Japan.	Mod Rheum	in press

(小池 隆夫)

[雑 誌]

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Koike T	IFN γ independent suppression of Th-17 differentiation by T-bet expression in autoimmune arthritis mice.	Arthritis Rheum.	64(1)	40-41	2012
Takeuchi T, Miyasaka N, Tatsuki Y, Yano T, Yoshinari T, Abe T, Koike T.	Inhibition of plasma IL-6 in addition to maintenance of an efficacious trough level of infliximab associated with clinical remission in patients with rheumatoid arthritis: analysis of the RISING Study.	Ann Rheum Dis	71(9)	1583-5	2012
Sakai R, Tanaka M, Nanki T, Watanabe K, Yamazaki H, Koike R, Nagasawa H, Amano K, Saito K, Tanaka Y, Ito S, Sumida T, Ihata A, Ishigatsubo Y, Atsumi T, Koike T, Nakajima A, Tamura N, Fujii T, Dobashi H, Tohma S, Sugihara T, Ueki Y, Hashiramoto A, Kawakami A, Hagino N, Miyasaka N, Harigai M; REAL Study Group	Drug retention rates and relevant risk factors for drug discontinuation due to adverse events in rheumatoid arthritis patients receiving anticytokine therapy with different target molecules.	Ann Rheum Dis	71(11)	1820-6	2012

<p>Sakai R, Komano Y, Tanaka M, Nanki T, Koike R, Nagasawa H, Amano K, Nakajima A, Atsumi T, <u>Koike T</u>, Ihata A, Ishigatsubo Y, Saito K, Tanaka Y, Ito S, Sumida T, Tohma S, Tamura N, Fujii T, Sugihara T, Kawakami A, Hagino N, Ueki Y, Hashiramoto A, Nagasawa K, Miyasaka N, Harigai M; REAL Study Group</p>	<p>Time-dependent increased risk for serious infection from continuous use of tumor necrosis factor antagonists over three years in patients with rheumatoid arthritis.</p>	<p>Arthritis Care Res</p>	<p>64(8)</p>	<p>1125-34</p>	<p>2012</p>
<p><u>Koike T</u>, Harigai M, Inokuma S, Ishiguro N, Ryu J, Takeuchi T, Tanaka Y, Yamanaka H, Fujii K, Yoshinaga T, Freundlich B, Suzukawa M</p>	<p>Safety and effectiveness of switching from infliximab to etanercept in patients with rheumatoid arthritis: results from a large Japanese postmarketing surveillance study.</p>	<p>Rheumatol Int.</p>	<p>32(6)</p>	<p>1617-24</p>	<p>2012</p>
<p><u>Koike T</u>, Harigai M, Inokuma S, Ishiguro N, Ryu J, Takeuchi T, Tanaka Y, Yamanaka H, Fujii K, Yoshinaga T, Freundlich B, Suzukawa M</p>	<p>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.</p>	<p>Rheumatol Int.</p>	<p>32(6)</p>	<p>1511-9</p>	<p>2012</p>
<p>Tanaka Y, Harigai M, Takeuchi T, Yamanaka H, Ishiguro N, Yamamoto K, Miyasaka N, <u>Koike T</u>, Kanazawa M, Oba T, Yoshinari T, Baker D; the GO-FORTH Study Group.</p>	<p>Golimumab in combination with methotrexate in Japanese patients with active rheumatoid arthritis: results of the GO-FORTH study.</p>	<p>Ann Rheum Dis.</p>	<p>71(6)</p>	<p>817-24</p>	<p>2012</p>
<p><u>Koike T</u>, Harigai M, Ishiguro N, Inokuma S, Takei S, Takeuchi T, Yamanaka H, Tanaka Y</p>	<p>Safety and effectiveness of adalimumab in Japanese rheumatoid arthritis patients: postmarketing surveillance report of the first 3,000 patients.</p>	<p>Mod Rheumatol.</p>	<p>22(4)</p>	<p>498-508</p>	<p>2012</p>

<p>Kamishima T, Kato M, Atsumi T, <u>Koike T</u>, Onodera Y, Terae S</p>	<p>Contrast-enhanced whole body joint MR Imaging in rheumatoid patients on tumour necrosis factor-alpha agents: a pilot study to evaluate novel scoring system for MR synovitis.</p>	<p>Clin Exp Rheumatol</p>	<p>31(1)</p>	<p>154</p>	<p>2013</p>
<p>Fukae J, Isobe M, Kitano A, Henmi M, Sakamoto F, Narita A, Ito T, Mitsuzaki A, Shimizu M, Tanimura K, Matsushashi M, Kamishima T, Atsumi T, <u>Koike T</u>.</p>	<p>Positive synovial vascularity in patients with low disease activity indicates smouldering inflammation leading to joint damage in rheumatoid arthritis: time-integrated joint inflammation estimated by synovial vascularity in each finger joint.</p>	<p>Rheumatology(Oxford)</p>	<p>in press</p>		
<p>Takamura A, Hirata S, Nagasawa H, Kameda H, Seto Y, Atsumi T, Dohi M, <u>Koike T</u>, Miyasaka N, Harugau M</p>	<p>A retrospective study of serum KL-6 levels during treatment with biological disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis patients: a report from the Ad Hoc Committee for Safety of Biological DMARDs of the Japan College of Rheumatology.</p>	<p>Mod Rheumatol</p>	<p>in press</p>		
<p>Harigai M, Takamura A, Atsumi T, Dohi M, Hirata S, Kameda H, Nagasawa H, Seto Y, <u>Koike T</u>, Miyasaka N.</p>	<p>Elevation of KL-6 serum levels in clinical trials of tumor necrosis factor inhibitors in patients with rheumatoid arthritis: a report from the Japan College of Rheumatology Ad Hoc Committee for Safety of Biological DMARDs.</p>	<p>Mod Rheumatol</p>	<p>in press</p>		

(山本 一彦)

[雑誌]

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Myouzen K, Kochi Y, Okada Y, Terao C, Suzuki A, Ikari K, Tsunoda T, Takahashi A, Kubo M, Taniguchi A, Matsuda F, Ohmura K, Momohara S, Mimori T, Yamanaka H, Kamatani N, Yamada R, Nakamura Y, <u>Yamamoto K</u>	Functional variants in NFKBIE and RTKN2 involved in activation of the NF- κ B pathway are associated with rheumatoid arthritis in Japanese.	PLoS Genet	8	e1002949	2012
Okada Y, Terao C, Ikari K, Kochi Y, Ohmura K, Suzuki A, Kawaguchi T, Stahl EA, Kurreeman FA, Nishida N, Ohmiya H, Myouzen K, Takahashi M, Sawada T, Nishioka Y, Yukioka M, Matsubara T, Wakitani S, Teshima R, Tohma S, Takasugi K, Shimada K, Murasawa A, Honjo S, Matsuo K, Tanaka H, Tajima K, Suzuki T, Iwamoto T, Kawamura Y, Tanii H, Okazaki Y, Sasaki T, Gregersen PK, Padyukov L, Worthington J, Siminovitch KA, Lathrop M, Taniguchi A, Takahashi A, Tokunaga K, Kubo M, Nakamura Y, Kamatani N, Mimori T, Plenge RM, Yamanaka H, Momohara S, Yamada R, Matsuda F, <u>Yamamoto K.</u>	Meta-analysis identifies nine new loci associated with rheumatoid arthritis in the Japanese population.	Nat Genet	44	511-6	2012

<p>Kurreeman FA, Stahl EA, Okada Y, Liao K, Diogo D, Raychaudhuri S, Freudenberg J, Kochi Y, Patsopoulos NA, Gupta N; CLEAR investigators, Sandor C, Bang SY, Lee HS, Padyukov L, Suzuki A, Siminovitch K, Worthington J, Gregersen PK, Hughes LB, Reynolds RJ, Bridges SL Jr, Bae SC, <u>Yamamoto K</u>, Plenge RM</p>	<p>Use of a multiethnic approach to identify rheumatoid- arthritis-susceptibility loci, 1p36 and 17q12.</p>	<p>Am J Hum Genet</p>	<p>90</p>	<p>524-32</p>	<p>2012</p>
<p>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, <u>Yamamoto K</u></p>	<p>A genome-wide association study identified AFF1 as a susceptibility locus for systemic lupuseyrthematosus in Japanese.</p>	<p>PLoS Genet</p>	<p>8</p>	<p>e1002455</p>	<p>2012</p>