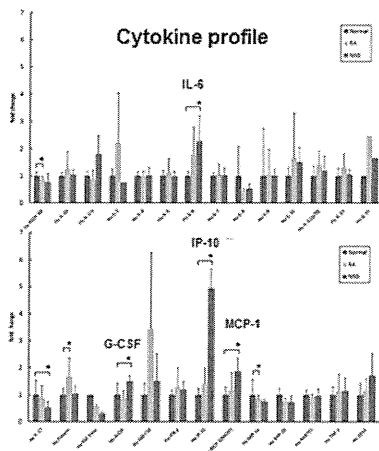
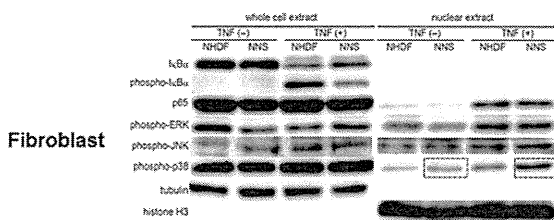


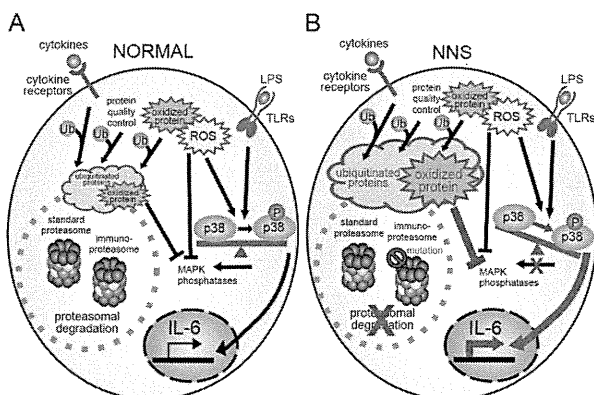
由来の細胞株において低下していた。つまり、変異タンパクはプロテアソーム複合体のタンパク分解活性を著しく低下させていた。患者病変組織を解析したところ、プロテアソーム機能不全の結果を反映して、病変組織にユビキチン化タンパク質の蓄積がみられた。

2) NNS の病態解析

NNS 患者由来線維芽細胞・末梢血の検討では、NF- κ B 非依存性であり、リン酸化 p38 の核内移行と IL-6 産生がみられた。



これらの病態をシェーマにすると以下のようになる。(A:健常者 B:患者)



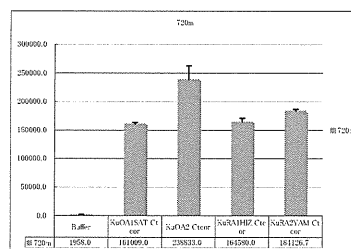
3) RA 患者の SNP 解析

RA 患者では、*PSMB8* の Exon 1b に 2 例で変異があり、健常者では Exon 1b に 3 例で変異があったが、ともにアミノ酸置換を伴わない変異であった。5' -UTR と 3' -UTR 領域の多型は、RA 患者、健常者ともにみられなかった。

4) RA 滑膜細胞におけるプロテアソームペプチダーゼ活性

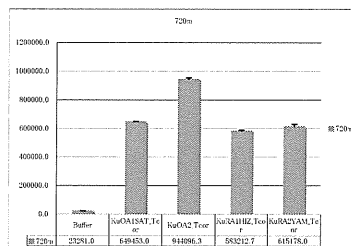
RA 患者由来培養滑膜細胞では、OA 患者由来培養滑膜細胞と比較してキモトリプシン活性、トリプシン活性、カスパーゼ活性の低下がみられた。

キモトリプシン活性 (Suc-LLVY-MCA)



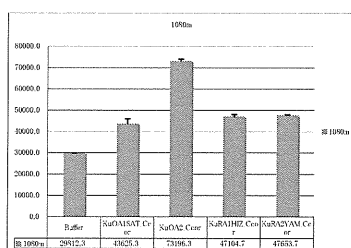
C RA1 OA1 RA2RA3

トリプシン活性 (Boc-LRR-MCA)



C RA1 OA1 RA2RA3

カスパーゼ活性 (Z-LLE-MCA)



C RA1 OA1 RA2RA3

② イルミナ社の HumanOmni1-Quad を使用して homozygosity mapping を行った。1 家系の姉弟における subtraction では、2049 遺伝子が候補遺伝子として残った。そのうち、Ossification に関係する遺伝子が 23、Inflammatory response に関係する遺伝子が 35 あったが、検索する遺伝子が多いため、次世代シーケンサーを利用して解析した。

研究方法に示した 5 つの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 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 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。

GeneID	unigloc1	recessive	dominant	#ff_HOM	#ff_HET	
SMPDL3B		1	1	1	1	0
HIF1L2		1	1	1	1	0
QIPPN1		1	1	1	1	0
HLA-DQB1		2	1	1	2	0
ANKK1A		1	1	1	1	0
CPNE5		1	1	1	1	0
KIAA1967		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

① 中條-西村症候群は、プロテアソームの一つのコンポーネントの変異(*PSMB8*)によるプロテアソーム機能不全症であった。炎症を示す発熱などの臨床症状に加え、CRP 上昇などの検査値異常もみられた。詳細なサイトカインプロファイルの検討では、IL-6 が上昇しており、臨床的にははっきりした関節炎はないものの、慢性炎症の代表である RA に類似した病態が考えられた。NNS における炎症持続のメカニズムはまだ解明できていない。今後、MAPK 脱リン酸化酵素の検討、IL-6 のプロモーター領域の解析など必要である。RA におけるプロテアソームの役割を検討す

るにあたり、1) 遺伝学的な側面と 2) 細胞機能の側面から検討を加えた。

- 1) RA 患者における *PSMB8* の遺伝子多型では、健常者との間に差異はなかったが、50 例ずつの少数の検討であり、理研などのデータベースを利用した大規模な検索が必要と思われた。
- 2) RA 患者由来培養滑膜細胞のプロテアソームペプチダーゼ活性は、OA 患者由来培養滑膜細胞と比較して、キモトリプシン活性、トリプシン活性、カスパーゼ活性すべて低下していた。これは、中條-西村症候群患者由来線維芽細胞と似た結果であった。現在、中條-西村症候群患者由来線維芽細胞を使用して、プロテアソーム機能低下が慢性炎症とどのように結びつくのか、p38 MAPK の上流、下流を重点的に検討する必要がある。その結果が、RA における慢性炎症病態の解明に役立つと思われる。

② 1 家系での homozygosity mapping では十分に絞り込めないため、次世代シーケンサーで解析した。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

- ① 1) NNS は、*PSMB8* 変異に起因するプロテアソーム機能不全症であった。
- 2) NNS 患者由来線維芽細胞の検討では、NF- κ B 非依存性であり、リン酸化 p38 の核内移行と IL-6 産生がみられた。
- 3) *PSMB8* の SNP 解析では、5'-UTR, Exon, 3'-UTR 各領域において、RA 患者と健常者

で差はなかった。

4) RA 患者由来培養滑膜細胞では、OA 患者由来培養滑膜細胞と比較してキモトリプシン活性、トリプシン活性、カスパーゼ活性の低下がみられた。

② 1 家系の姉弟における homozygosity mapping では、2049 遺伝子が候補遺伝子として残ったが、次世代シーケンサーでの解析では、5 カ所のミスセンス変異が確認できた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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
- 2) 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
- 3) Arima K, Kinoshita A, Mishima H, Kanazawa N, Kaneko T, Mizushima T, Ichinose K, Nakamura H, Tsujino A, Kawakami A, Matsunaka M, Kasagi S, Kawano S, Kumagai S, Ohmura K, Mimori T, Hirano M, Ueno S, Tanaka K, Tanaka M, Toyoshima I, Sugino H, Yamakawa A, Tanaka K, Niikawa N, Furukawa F, Murata S, Eguchi K, Ida H, Yoshiura K. Proteasome assembly defect due to a proteasome subunit beta type 8 (*PSMB8*) mutation causes

the autoinflammatory disorder, Nakajo-Nishimura syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA.* 108:14914-14919, 2011

- 4) Takei S, Hoshino T, Matsunaga K, Sakazaki Y, Sawada M, Oda H, Takenaka SI, Imaoka H, Kinoshita T, Honda S, Ida H, Fukuda TA, Aizawa H. Soluble interleukin-18 receptor complex is a novel biomarker in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 13:R52, 2011
- 5) 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
- 6) 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
- 7) 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
- 8) 井田弘明 自己炎症症候群 日本医事新報 4615:78-83, 2012
- 9) 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
- 10) 井田弘明、吉浦孝一郎、金澤伸雄 特集 II 自己炎症症候群 中條-西村症候群の臨床と病態 炎症と免疫 19:153-157, 2011
- 11) 井田弘明 自己炎症症候群の遺伝子異常 内科 107:645-652, 2011
- 12) 井田弘明 医学用語解説 プロテアソーム 炎症と免疫 19:297-299, 2011
- 13) 井田弘明 自己炎症症候群と自然免疫 リウマチ科 46:149-154, 2011
- 14) 金澤伸雄、有馬和彦、井田弘明、吉浦孝一郎、古川福実：中條-西村症候群 日本臨床免疫学会誌 34:388-400, 2011
- 15) 井田弘明 自己炎症症候群 久留米医学会雑誌 73(11-12):312-318, 2010

16) 井田弘明、金澤伸雄 中條一西村症候群
医学のあゆみ 235(12-13):1191-1195,
2010

17) 井田弘明 自己炎症症候群 カレントテ
ラピー 28(10):970-971, 2010

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

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(中條一西村症候群)の炎症病態

第 55 回日本リウマチ学会総会・学術集会 H24
年 7 月 17 日～20 日 神戸

シンポジウム 井田弘明 成人の自己炎症性疾患の炎症病態

上田尚靖、塚本浩、石ヶ坪良明、楠原浩一、
武井修治、蓑田清次、鷺尾昌一、井田弘明、
高橋裕樹、藤井隆夫、田平知子、大田俊一郎、
田中淳、藤健太郎、古川牧緒、井上靖、有信
洋二郎、新納宏昭、赤司浩一、堀内孝彦 TNF
受容体関連周期性症候群 (TRAPS) の全国実
態調査

金澤伸雄、古川福実、井田弘明 中條一西村
症候群：新規幼児例の報告と類似疾患の外国
報告例との比較

有馬和彦、井田弘明、折口智樹、金澤伸雄、
江口勝美 全身性炎症を呈する遺伝性プロテ
アソーム機能不全症の発見

第 32 回日本炎症・再生医学会

H23 年 6 月 2 日～3 日 京都

井田弘明、有馬和彦、金澤伸雄、江口勝美 プ
ロテアソーム機能不全症(中條一西村症候群)
の病態解析

金澤伸雄、井田弘明 中條一西村症候群(家族
性日本熱)と脂肪萎縮を伴う自己炎症疾患

第 57 回日本臨床検査医学会学術集会

H22 年 9 月 9 日～12 日 東京

井田弘明 自己炎症疾患の診断と病態解析

第 54 回日本リウマチ学会総会・学術集会 H22
年 4 月 22 日～25 日 神戸

井田弘明、有馬和彦、金澤伸雄、江口勝美 自
己炎症症候群から学ぶポストゲノム時代の蛋
白機能解析

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

10th World Congress on Inflammation
2011.06.25-29 Paris

Ida H, Arima K, Kinoshita A, Mishima H,
Kanazawa N, Furukawa F, Murata S,
Yoshiura K-I, Eguchi K A A novel mutation of
proteasome subunit causes decrease of
proteasome activity in Nakajo-Nishimura
syndrome (familial Japanese fever)

Kanazawa N, Kunimoto K, Mikita N,
Furukawa F, Yoshiura K-I, Ida H
Nakajo-Nishimura syndrome (familial
Japanese fever) and related
autoinflammatory disorders accompanied

with lipodystrophy

Annual European Congress of Rheumatology (EULAR 2011) 2011.5.25-28 London

Arima K, Kanazawa N, Mishima H, Kinoshita A, Ida H, Yoshiura K, Eguchi K
Decrease of proteasome activity is associated with a novel mutation of the proteasome catalytic subunit in an autoinflammatory disorder, Nakajo-Nishimura syndrome.

75th annual meeting of the American College of Rheumatology(ACR 2011) 2011.11.5-9 Chicago

Ida H, Arima K, Kanazawa N, Yoshiura KI
Proteasome disability syndrome: an analysis of the pathogenesis of a new autoinflammatory syndrome, Nakajo-Nishimura syndrome

6th International Congress on FMF and SAID (Autoinflammation 2010) 2010.9.2-9.6 Amsterdam

Ida H, Arima K, Kinoshita A, Nishima H, Kanazawa N, Furukawa F, Yoshiura K, Eguchi K
Functional human protein analysis in the post-genome era learning to new autoinflammatory syndrome (Nakajo-Nishimura syndrome)

Kanazawa N, Nakatani Y, Ida H, Yoshiura K, Furukawa F
National surveillance of Nakajo-Nishimura syndrome (familial Japanese fever) in Japan

**H. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む。)**

1. 特許得取得

「自己炎症疾患又は自己免疫疾患関連遺伝子及びその利用」発明者(長崎大学:吉浦孝一郎、久留米大学:井田弘明、和歌山県立医科大学:金澤伸雄) 出願番号:特願 2011-177269

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, Takeuchi T	Structural damages disturb functional improvement in patients with rheumatoid arthritis treated with etanercept.	Mod Rheum	22	186-94	2012
Takeuchi T, 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, Takeuchi T, 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, Takeuchi T, 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
Takeuchi T, 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
Takeuchi T, Kameda H	What is the future of CCR5 antagonists?	Arthritis Research and Therapy	14	R11	2012

Harigai M, Takeuchi T, 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, Takeuchi T, 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
Takeuchi T, 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, Takeuchi T, 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
Takeuchi T, 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
Takeuchi T, 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, Takeuchi T 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		
Suzuki K, Kameda H, Amano K, Nagasawa H, Takeii H, Nishi E, Okuyama A, Tsuzaka K, <u>Takeuchi T</u>	Single center prospective study of tacrolimus efficacy and safety in the treatment of various manifestations in systemic lupus erythematosus.	Rheumatology Int	31	757-63	2011
Yamanaka H, Tanaka Y, Inoue E, Hoshi D, Momohara S, Hanami K, Yunoue N, Saito K, Amano K, Kameda H, <u>Takeuchi T</u>	Efficacy of tocilizumab for rheumatoid arthritis patients in daily practice in Japan –message from REACTION study.	Modern Rheum	21	122-33	2011
Okuyama A, Nagasawa H, Suzuki K, Kameda H, Kondo H, Amano K, <u>Takeuchi T</u>	Fc gamma receptor IIIb polymorphism and usage of glucocorticoids at baseline are associated with infusion reactions to infliximab in patients with rheumatoid arthritis.	Ann Rheum Dis	70	299-304	2011
<u>Takeuchi T</u> , Miyasaka N, Tatsuki Y, Yano T, Yoshinari T, Abe T, 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
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>	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	1581-92	2011.
Kaneko Y, Kuwana M, Kameda H, <u>Takeuchi T</u>	Sensitivity and Specificity of 2010 Rheumatoid Arthritis Classification Criteria.	Rheumatology	50	1268-74	2011

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, <u>Takeuchi T</u> , Miyasana N, 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
Hashimoto J, Garner P, van der Heijde, Miyasaka N, Yamamoto K, Kawai S, <u>Takeuchi T</u> , 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.	Modern Rheum	21	10-15	2011
<u>Takeuchi T</u> , Tanaka Y, Amano K, Hoshi D, Nawata M, Nagasawa H, Satoh E, Saitao 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 weeks study.	Rheumatology	50	1908-15	2011
<u>Takeuchi T</u>	Revolutionary change in rheumatoid arthritis management with biological therapy.	Keio J Med	60	75-81	2011
Koike T, Harigai M, Inokuma S, Ishiguro N, Ryu J, <u>Takeuchi T</u> , Tanaka Y, Yamanaka H, Fujii K, Freundlich B, Suzukawa M	Postmarketing surveillance of safety and effectiveness of etanercept in Japanese patients with Rheumatoid Arthritis.	Mod Rheum	21	343-351	2011
Koike T, Harigai M, Inokuma S, Ishiguro N, Ryu J, <u>Takeuchi T</u> , 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	70	2148-51	2011

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, <u>Takeuchi T</u> , van der Heijde D, the Treat to Target Taskforce	Treating Rheumatoid Arthritis to Target: multinational recommendatios assessment questionnaire.	Ann Rheum Dis	70	1999-2002	2011
Kawai S, Takeuchi T, Yamamoto K, Tanaka Y, Miyasaka N	Efficacy and safety of additional use of tacrolimus in patients with early rheumatoid arthritis patients with inadequate response to DMARDs – a multi-center, double blind, parallel-group trial.	Mod Rheum	21	458-468	2011
Kameda H, Tokuda H, Sakai F, Johkoh T, Mori S, Yoshida Y, Takayanagi N, Takai H, Hasegawa Y, Hatta K, Yamanaka H, Dohi M, Hashimoto S, Yamada H, Kawai S, Takeuchi T, Tateda K, Goto H	Clinical and radiological features of acute-onset diffuse interstitial lung diseases in patients with rheumatoid arthritis receiving treatment with biological agents: Importance of pneumocystis pneumonia in Japan revealed by a multicenter study.	Intern Med	50	305-313	2011
Nagasawa H, Kameda H, Sekiguchi N, Amano K, Takeuchi T	Normalization of physical function by infliximab in RA patients: Factors associated with normal physical function	Clin Exp Rheum	28	365-72	2010
Tanaka Y, Takeuchi T, Mimori T, Saito K, Nawata M, Kameda H, Nojima T, Miyasaka N, Koike T	Discontinuation of infliximab after attaining low disease activity in patients with rheumatoid arthritis, RRR (remission induction by Remicade in RA) study.	Ann Rheum Dis	69	1286-91	2010

Nagasawa H, Kameda H, Sekiguchi N, Amano K, Takeuchi T	Differences between the Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI) and the modified HAQ (mHAQ) score before and after infliximab treatment in patients with rheumatoid arthritis.	Modern Rheum	20	337-42	2010
Kameda H, Ueki Y, Saito K, Nagaoka S, Hidaka T, Atsumi T, Tsukano M, Kasama T, Shiozawa S, Tanaka Y, Takeuchi T, Japan Biological Agent Integrated Consortium (J-BASIC)	The comparison of efficacy and safety between continuation and discontinuation of methotrexate (MTX) at the commencement of etanercept in patients with active rheumatoid arthritis despite MTX therapy: 24-week results from the JESMR study.	Modern Rheum	20	531-8	2010
Tsuzaka K, Itami Y, Takeuchi T, Shinozaki N, Morishita T	ADAMTS5 is a biomarker for prediction of the response to Infliximab in patients with rheumatoid arthritis.	J Rheum	37	1454-60	2010
Takeuchi T, Kameda H	The Japanese experiences with biologic therapies for Rheumatoid Arthritis.	Nature Rev Rheum	6	644-652	2010

(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
<u>Koike T</u>	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, <u>Koike T</u>	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, <u>Koike T</u> , 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
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	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	64(8)	1125-34	2012

<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	Safety and effectiveness of switching from infliximab to etanercept in patients with rheumatoid arthritis: results from a large Japanese postmarketing surveillance study.	Rheumatol Int.	32(6)	1617-24	2012
<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	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.	32(6)	1511-9	2012
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	Golimumab in combination with methotrexate in Japanese patients with active rheumatoid arthritis: results of the GO-FORTH study.	Ann Rheum Dis.	71(6)	817-24	2012
<u>Koike T</u> , 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.	22(4)	498-508	2012
Kamishima T, Kato M, Atsumi T, <u>Koike T</u> , Onodera Y, Terae S	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.	Clin Exp Rheumatol	31(1)	154	2013
Fukae J, Isobe M, Kitano A, Henmi M, Sakamoto F, Narita A, Ito T, Mitsuzaki A, Shimizu M, Tanimura K, Matsuhashi M, Kamishima T, Atsumi T, <u>Koike T</u>	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.	Rheumatology(Oxford)		in press	

Takamura A, Hirata S, Nagasawa H, Kameda H, Seto Y, Atsumi T, Dohi M, <u>Koike T</u> , Miyasaka N, Harugau M	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.	Mod Rheumatol	in press		
Harigai M, Takamura A, Atsumi T, Dohi M, Hirata S, Kameda H, Nagasawa H, Seto Y, <u>Koike T</u> , 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	in press		
<u>Koike T</u>	The new era of autoimmune disease research	Arthritis Res Ther.	13(3)	113	2011
Kato M, Atsumi T, Kurita T, Odani T, Fujieda Y, Otomo K, Horita T, Yasuda S, <u>Koike T</u>	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
Hashimoto T, Yasuda S, Koide H, Kataoka H, Horita T, Atsumi T, <u>Koike T</u>	Aberrant splicing of the hRasGRP4 transcript and decreased levels of this signaling protein in the peripheral blood mononuclear cells in a subset of patients with rheumatoid arthritis.	Arthritis Res Ther.	13(5)	154	2011
<u>Koike T</u> , 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.	70(12)	2148-51	2011
Fukae J, Isobe M, Kitano A, Henmi M, Sakamoto F, Narita A, Ito T, Mitsuzaki A, Shimizu M, Tanimura K, Matsuhashi M, Kamishima T, Atsumi T, <u>Koike T</u>	Radiographic prognosis of finger joint damage predicted by early alteration in synovial vascularity in patients with rheumatoid arthritis: Potential utility of power doppler sonography in clinical practice.	Arthritis Care Res.	63(9)	2774-82	2011
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,	Incidence and risk factors for serious infection in patients with rheumatoid arthritis treated with tumor necrosis factor inhibitors: a report from the Registry of Japanese Rheumatoid Arthritis Patients for Longterm Safety.	J Rheumatol.	38(7)	1258-65	2011

Fujii T, Sawada T, Ida H, Hashiramoto A, <u>Koike T</u> , Ishigatsubo Y, Eguchi K, Tanaka Y, Takeuchi T, Miyasaka N, Harigai M; REAL Study Group					
Takeuchi T, Miyasaka N, Tatsuki Y, Yano T, Yoshinari T, Abe T, <u>Koike T</u>	Baseline tumour necrosis factor alpha levels predict the necessity for dose escalation of infliximab therapy in patients with rheumatoid arthritis.	Ann Rheum Dis.	70(7)	1208-15	2011
<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	Postmarketing surveillance of safety and effectiveness of etanercept in Japanese patients with rheumatoid arthritis.	Mod Rheumatol.	21(4)	343-51	2011
Fukae J, Kon Y, Henmi M, Sakamoto F, Narita A, Shimizu M, Tanimura K, Matsuhashi M, Kamishima T, Atsumi T, <u>Koike T</u>	Change of synovial vascularity in a single finger joint assessed by power Doppler sonography correlated with radiographic change in rheumatoid arthritis:Comparative study of a novel quantitative score with a semiquantitative score.	Arthritis Care & Research	62(5)	657-63	2010
Kamishima T, Fujieda Y, Atsumi T, Mimura R, <u>Koike T</u> , Terae S, Shirato H	Contrast-Enhanced Whole Body Joint MR Imaging in Patients with Unclassified Arthritis Developing Early Rheumatoid Arthritis in 2 Years:Feasibility Study and Correlation with MR Imaging Findings of the Hands.	Am J Roentgenol	195	287-92	2010

(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
Kurreeman FA, Stahl EA, Okada Y, Liao K, Diogo D, Raychaudhuri S, Freudenberg J, Kochi Y, Patsopoulos NA, Gupta N;	Use of a multiethnic approach to identify rheumatoid- arthritis-susceptibility loci, 1p36 and 17q12.	Am J Hum Genet	90	524-32	2012

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					
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>	A genome-wide association study identified AFF1 as a susceptibility locus for systemic lupuseyrthematosus in Japanese.	PLoS Genet	8	e1002455	2012
Kochi Y, Thabet MM, Suzuki A, Okada Y, Daha NA, Toes REM, Huizinga TWJ, Myouzen K, Kubo M, Yamada R, Nakamura Y, <u>Yamamoto K</u>	PADI4 polymorphism predisposes male smokers to rheumatoid arthritis.	Ann Rheum Dis	70	512-5	2011
Okada Y, Suzuki A, Yamada R, Kochi Y, Shimane K, Myouzen K, Kubo M, Nakamura Y, <u>Yamamoto K</u>	HLA-DRB1*0901 lowers anti-cyclic citrullinated peptide antibody levels in Japanese patients with rheumatoid arthritis.	Ann Rheum Dis	69	1569-70	2010
Shimane K, Kochi Y, Horita T, Ikari K,	The association of a nonsynonymous. single-nucleotide polymorphism in TNFAIP3	Arthritis Rheum	62	574-579	2010

Amano H, Hirakata M, Okamoto A, Yamada R, Myouzen K, Suzuki A, Kubo M, Atsumi T, Koike T, Takasaki Y, Momohara S, Yamanaka H, Nakamura Y, <u>Yamamoto K</u>	with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis in the Japanese population.				
Kochi Y, Suzuki A, Yamada R, <u>Yamamoto K</u> .	Ethnogenetic heterogeneity of rheumatoid arthritis-implications for pathogenesis.	Nat Rev Rheumatol	6	290-5	2010
Kochi Y, Okada Y, Suzuki A, Ikari K, Terao C, Takahashi A, Yamazaki K, Hosono N, Myouzen K, Tsunoda T, Kamatani N, Furuichi T, Ikegawa S, Ohmura K, Mimori T, Matsuda F, Iwamoto T, Momohara S, Yamanaka H, Yamada R, Kubo M, Nakamura Y, <u>Yamamoto K</u>	A regulatory variant in CCR6 is associated with rheumatoid arthritis susceptibility.	Nat Genet	42	515-9	2010
Myouzen K, Kochi Y, Shimane K, Fujio K, Okamura T, Okada Y, Suzuki A, Atsumi T, Ito S, Takada K, Mimori A, Ikegawa S, Yamada R, Nakamura Y, <u>Yamamoto K</u>	Regulatory polymorphisms in EGR2 are associated with susceptibility to systemic lupus erythematosus.	Hum Mol Genet	19	2313-20	2010
Fujio K, Okamura T, <u>Yamamoto K</u>	The family of IL-10 secreting CD4 ⁺ T cells.	Advances in Immunology	105	99-130	2010
Okamoto A, Fujio K, <u>Yamamoto K</u>	The future of lupus therapy modulating autoantigen recognition.	Lupus	19	1474	2010

(山中 寿)

[書籍]

発表者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	出版社名	出版年
		書籍名	出版地	ページ
山中 寿	関節リウマチ	門脇孝、小室一誠、宮地良樹	メディカル レビュー社	2012
		診療ガイドライン UP-TO-DATE 2012-2013	東京	522-5
山中 寿	関節リウマチに対する TNF- α 標的治療		医歯薬出版(株)	2012
		医学のあゆみ: 抗体医療 Update 開発 コンセプトから最新治療実施まで	東京	37-42
山中 寿	関節リウマチ (内科)	山口徹、北原光夫、福井次矢	医学書院	2010
		今日の治療指針	東京	669-71
瀬戸洋平、 山中 寿	生物学的製剤によるリウマチ治 療マニュアル	安倍千之、近藤正一、松原 司、山前 邦臣	日本医学館	2010
			東京	189-99
山中 寿	関節リウマチー内科的治療	日本リウマチ学会・日本リウマチ財団	診断と治療社	2010
		リウマチ病学テキスト		326-33

[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
Seto Y, Inoue E, Shidara K, Hoshi D, Sugimoto N, Sato E, Tanaka E, Nakajima A, Taniguchi A, Momohara S, <u>Yamanaka H</u>	Functional disability can deteriorate despite suppression of disease activity in patients with rheumatoid arthritis: a large observational cohort study.	Mod Rheumatol		epub ahead of print	
Shidara K, Inoue E, Hoshi D, Tanaka E, Seto Y, Nakajima A, Momohara S, Taniguchi A, <u>Yamanaka H</u>	The influence of individual joint impairment on functional disability in rheumatoid arthritis using a large observational database of Japanese patients.	J Rheumatol	39(3)	476-80	2012