

201229013A

厚生労働科学研究費補助金  
免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業

関節リウマチの関節破壊機序の解明と  
関節破壊「ゼロ」を目指す治療法確立に関する研究

平成24年度 総括・研究分担報告書

平成25年3月

研究代表者 田中 良哉

# 【 目 次 】

I. 構成員名簿	…… 1
II. 総括研究報告書	
関節リウマチの関節破壊機序の解明と関節破壊「ゼロ」を目指す治療法確立に関する研究	…… 5
田中 良哉(産業医科大学 医学部 第1内科学講座)	
III. 分担研究報告	
1. 関節リウマチの関節破壊の進展に寄与する因子の解析研究	…… 19
川上 純(長崎大学大学院医歯薬学総合研究科展開医療科学講座)	
2. インドシアニングリーン傾向血管描出法により手指関節滑膜血流の評価	…… 23
小池 隆夫(NTT 東日本札幌病院)	
3. ROR $\gamma$ t 過剰発現による自己免疫性関節炎の制御機構に関する研究	…… 26
住田 孝之(筑波大学大学院人間総合科学研究科 疾患制御医学専攻臨床免疫学)	
4. 早期 RA に対する MTX の関節破壊抑制効果-SAKURA コホートの解析から-	…… 31
竹内 勤(慶應義塾大学医学部 リウマチ内科)	
5. 抗シトルリン化ペプチド抗体陰性関節リウマチ患者における新規自己抗体に関する研究	…… 36
三森 経世(京都大学大学院医学研究科 臨床免疫学)	
6. 新規ヒト及びマウス TREM-1 リガンドの機能解析	…… 39
宮坂 信之(東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 膠原病・リウマチ内科学)	
7. 関節リウマチ患者における機能障害進行危険因子に関する研究	…… 43
山中 寿(東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センター)	
8. 関節リウマチの PADI4 を標的とする治療法の開発	…… 46
山本 一彦(東京大学大学院医学系研究科 内科学専攻アレルギーリウマチ学)	
IV. 研究成果の刊行に関する一覧表	…… 49
V. 研究成果の刊行物・別刷り	…… 65

【 I 】 構成員名簿

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等予防・治療研究事業))

「関節リウマチの関節破壊機序の解明と  
関節破壊「ゼロ」を目指す治療法確立に関する研究班」構成員名簿

区 分	氏 名	所 属	職 名
研究代表者	田中 良哉	産業医科大学 医学部 第一内科学講座	教 授
研究分担者	川上 純	長崎大学大学院医歯薬学総合研究科展開医療科学講座 (第一内科学)	教 授
	小池 隆夫	NTT東日本札幌病院	院 長
	住田 孝之	筑波大学医学医療系内科 (膠原病・リウマチ・アレルギー)	教 授
	竹内 勤	慶應義塾大学医学部 リウマチ内科	教 授
	三森 経世	京都大学大学院医学研究科 内科学講座 臨床免疫学	教 授
	宮坂 信之	東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 膠原病・リウマチ内科学	教 授
	山中 寿	東京女子医科大学 膠原病リウマチ痛風センター	教 授
	山本 一彦	東京大学大学院医学系研究科 アレルギー・リウマチ学	教 授

区 分	氏 名	所 属	職 名
研究協力者	玉井 慎美	長崎大学 保険・医療推進センター	助教
	中島 好一	長崎大学大学院医歯薬学総合研究科展開医療科学講座 (第一内科)	大学院生
	岡田 覚丈	長崎大学大学院医歯薬学総合研究科展開医療科学講座 (第一内科)	大学院生
	川尻 真也	長崎大学大学院医歯薬学総合研究科展開医療科学講座 (第一内科)	助教
	岩本 直樹	長崎大学大学院医歯薬学総合研究科展開医療科学講座 (第一内科)	助教
	青柳 潔	長崎大学大学院公衆衛生学分野	主任教授
	上谷 雅孝	長崎大学大学院放射線診断治療学	教授
	深江 淳	北海道内科リウマチ科病院	医長
	近藤 裕也	筑波大学医学医療系内科 (膠原病・リウマチ・アレルギー)	講師
	田原 昌浩	筑波大学医学医療系内科 (膠原病・リウマチ・アレルギー)	大学院生
	大村 浩一郎	京都大学大学院医学研究科内科学講座臨床免疫学	講師
	岩井 秀之	東京医科歯科大学 膠原病・リウマチ内科	特任講師
	上坂 等	東京医科歯科大学 膠原病・リウマチ内科	准教授
	庄田 宏文	東京大学大学院医学系研究科アレルギー・リウマチ学	助教
	瀬理 裕	東京大学大学院医学系研究科アレルギー・リウマチ学	大学院生
	藤尾 圭志	東京大学大学院医学系研究科アレルギー・リウマチ学	特任講師
	鈴木 亜香里	理化学研究所 ゲノム医科学研究センター 自己免疫疾患研究チーム	上級研究員

齋藤 和義	産業医科大学医学部第一内科学講座	准教授
山岡 邦宏	産業医科大学医学部第一内科学講座	講師
平田 信太郎	産業医科大学病院病理・臨床検査・輸血部	講師
中山田 真吾	産業医科大学医学部第一内科学講座	学内講師
岩田 慈	産業医科大学医学部第一内科学講座	助教
園本 格士朗	産業医科大学医学部第一内科学講座	助教

## 【Ⅱ】総括研究報告

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等予防・治療研究事業)  
研究代表報告書

関節リウマチの関節破壊機序の解明と関節破壊「ゼロ」を目指す治療法確立に関する研究

研究代表者 田中良哉 産業医科大学医学部第一内科学講座 教授  
研究分担者 川上 純 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科展開医療科学講座 教授  
小池隆夫 NTT 東日本札幌病院院長、北海道大学 名誉教授  
住田孝之 筑波大学大学院人間総合科学研究科疾患制御医学専攻臨床免疫学 教授  
竹内 勤 慶応義塾大学医学部リウマチ内科 教授  
三森経世 京都大学大学院医学研究科 臨床免疫学 教授  
宮坂信之 東京医科歯科大学膠原病・リウマチ内科 教授  
山中 寿 東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センター 教授  
山本一彦 東京大学大学院医学系研究科内科学専攻アレルギーリウマチ学 教授

研究要旨

関節リウマチ(RA)患者は約70万人を数え、関節破壊と変形に伴う不可逆的な機能障害を必至とし、難治性病態では破壊の進行が急速・高度である。従って、関節破壊の機序を解明し、破壊を阻止、再生する治療開発が急務である。平成24年度まで、関節破壊機序に関与する遺伝子多型の解析などにより、新規標的分子としてPADI4、TREM-1、ROR $\gamma$ t等を同定し、動物モデルで解析を開始した。PADI4 KOではヘルパーT細胞分化、濾胞性B細胞分化、形質細胞分化に障害があり、さらに関節炎モデルにおける炎症・骨破壊が軽減した。T細胞におけるTh17の転写に必須のROR $\gamma$ tの過剰発現は自己免疫性関節炎の発症を抑制した。CIAマウスに於いて抗TREM-1L抗体がTNF産生抑制を介して治療効果を示した。ヒト間葉系幹細胞(MSC)を用いた研究では、CIAラットにおいてナノファイバー播種MSCの関節近傍への移植により、関節炎と関節破壊の抑制が示され、ナノファイバーを足場として局所効果が発揮された。また、ナノファイバー播種MSCはTGF $\beta$ 産生誘導等を介して、骨芽細胞、軟骨細胞の分化誘導能、顕著な免疫抑制効果を有する事が示された。

一方、RAの治療は生物学的製剤やMTXの普及により飛躍的に進歩した。しかし、現状では生物学的製剤の投与前に既に関節破壊が進行し、変形による機能障害が不可逆性の難治性症例が大部分であり、診療ガイドラインの設定による医療の標準化が最重要課題である。平成24年度まで、発症早期から保険診療内の強化療法により関節破壊を『ゼロ』を目指した治療指針を策定し、治療指針の検証を目的として症例登録を開始して120例が登録された[“ZERO-J”試験(UMIN000001281)]。現在、ガイドラインに準拠して治療した患者の治療前、1年後に手足の関節X線から総Sharpスコアを算出し、関節破壊を評価して、関節破壊を『ゼロ』にできることを検証中である。また、関節X線に加えて高精度画像検査による評価も実施中である。さらに、IORRA、SAKURA、長崎コホートにより関節破壊の危険因子を同定し、効率的に関節破壊ゼロを達成できる治療法を多角的に検討した。以上の研究は、RA医療の標準化・効率化を齎すと同時に、関節破壊制御・長期機能予後改善を可能とし、社会的損失や医療費高騰を抑制できるはずである。



## A.研究目的

関節リウマチ(RA)患者は約70万人を数え、特に日本人は関節破壊進行が急速・高度とされ、変形すると不可逆的で、身体機能の低下は必至である。実際、機能不良に伴う社会的損失や関節置換術などによる多大なる医療費負担を生じている。しかし、生物学的製剤による治療が進歩した現在、関節破壊を生じない治療標準化が急務である。また、一旦破壊された関節の再生、修復を目指した治療の開発も最重要課題である。そこで、本研究ではRAの関節破壊「ゼロ」を目指して、2つのメインテーマに対して、基礎的・臨床的の重層的な研究をオールジャパンで実施することを主目的としている。

### 1)難治性RAの関節破壊の機序の解明、修復研究

平成23年度まで、関節破壊機序に関与する遺伝子多型の解析などにより、新規標的分子を同定してきた。平成24年度は、本研究者が同定してきたRA疾患・関節破壊関連分子であるPADI4、TREM-1、ROR $\gamma$ t等に着目し、関節破壊の分子機序の解明と抗体や阻害薬などの治療開発を目指した。また、申請者が確立したヒト間葉系幹細胞を用い、骨芽細胞、軟骨細胞への分化誘導、3次元骨再生系を確立し、細胞や実験動物レベルでの評価系を確立し、関節破壊の機序解明、修復の基盤的研究を施行することを目的とした。

### 2)RAの関節破壊「ゼロ」を目指す治療法確立研究

TNF阻害薬を用いた強化療法により、関節破壊の阻止が可能となったが、現状では強化治療前に既に関節破壊が進行し、不可逆性の機能障害が生じた症例が大部分であり、医療の標準化が最重要課題である。平成23年度は、発症早期から保険診療内の強化療法により関節破壊を『ゼロ』にすることを目指した治療ガイドラインを策定した。平成24年度はエビデンスの蓄積と治療指針の検証を目的として症例登録を開始した[「ZERO-J」試験(UMIN000001281)]。1年後の関節破壊評価に向けて150症例を目標として登録することを目的としている。さらに、幾つかのコホートにより関節破壊の危険因子を同定した。

## B.研究方法

### 1)難治性RAの関節破壊の機序の解明、修復研究

1. PADI4を標的とする関節破壊の治療戦略: PADI4 KOマウスを作成し、DBA/1Jにバッククロスした上で、CIAを誘導し、関節炎スコア、病理スコアを測定した。関節炎局所におけるシトルリン化蛋白の発現や機能等を免疫染色で検討した。

2. T-betを介する関節破壊の治療戦略: ROR $\gamma$ tをT細胞においてのみ過剰発現させたROR $\gamma$ tトランスジェニックマウスにCIAを誘導し、野生型と臨床像、転写因子発現、関節炎発症・破壊、病理所見に関して比較検討を行った。

3. TREM1、TREM1Lを介する関節破壊治療: 抗TREM-1-L抗体のCIA治療における作用機序を解明するために抗TREM-1-L抗体を作成し、抗TREM-1-L抗体添加によるTNF- $\alpha$ 産生への影響を確認した。

4. 重症型RAの網羅的自己抗体検出研究: 抗CCP抗体陰性でX線上典型的な骨破壊像を認めるRA患者血清を用いて2500蛋白に対する自己抗体のスクリーニングをAlphaScreen法で行った。

5. 間葉系幹細胞を用いた関節破壊の機序の解明、再生・修復に関する研究: ヒト骨髄由来間葉系幹細胞(MSC)を播種したナノファイバーシートをCIA発症前の関節近傍に移植し、関節炎スコア、病理組織標本、軟部X線、microCTを評価した。MSCをナノファイバーに播種し、サイトカイン産生および骨芽細胞、軟骨細胞分化能を評価した。

### 2)RAの関節破壊「ゼロ」を目指す治療法確立研究

1. 関節破壊を「ゼロ」にする治療ガイドラインの検証: 研究分担者施設を中心とした多施設共同研究で、各施設の倫理委員会承認後、ACR/EULAR2010年RA分類基準に基づき診断され、抗CCP抗体陽性、罹病歴2年以内、関節X線で骨びらんが3個以内、MTX未使用症例を登録する。MTX6-16mg/週を3ヶ月投与後、「RAに対するTNF阻害療法施行ガイドライン」の基準を満たし、同意が得られればTNF阻害薬を1年間投与(T群)、非同意症例はMTXで1年間治療を継続(M群)、基準を満たさない症例は

high responder (HR) 群として 1 年間経過観察する。主要評価項目は、初診時 (MTX 開始時)、TNF 阻害薬開始時 (または TNF 阻害薬に非同意時)、開始 1 年後に於ける総 Sharp スコア。

2. RA における機能障害進行危険因子に関する研究: IORRA コホート研究に登録され、ベースラインと登録 5 年後の J-HAQ が得られた 4408 名の RA 患者を対象とし、機能障害進行危険因子に関して重回帰分析を用いて解析した。

3. 早期 RA に対する MTX の関節破壊抑制効果に関する検討: 慶應大学リウマチ内科で前向きに登録された RA コホート SAKURA の中から、MTX で治療開始した 62 例について、関節破壊、臨床データを収集して統計解析した。

4. RA の関節破壊の進展に寄与する因子に関する検討: 長崎大学コホートで、1 年間 DMARDs で治療した 261 名の関節破壊を解析し、関節破壊進展に寄与する因子を抽出し、有効な治療法を検討した。

5. 高精度画像検査による関節破壊の評価: 近赤外線カメラ両手用撮像装置を開発し、活動性 RA 患者の患手に対してインドシアニングリーンを静脈内投与し、関節超音波検査と近赤外線カメラを同時期に施行した。

#### (倫理面への配慮)

臨床検体を使用する場合には、ヘルシンキ宣言を遵守し、研究分担者の所属機関の倫理委員会、或は、IRB で承認を得た研究に限定し、患者及び家族からインフォームドコンセントを得た上で、倫理委員会の規約を遵守し、所属機関の現有設備を用いて行う。患者の個人情報に所属機関外に漏洩せぬよう、試料や解析データは万全の安全システムをもって厳重に管理し、患者は、経済的負担を始め如何なる不利益も被らない事を明確にする。患者情報に関しては、個人情報守秘義務を徹底し、研究代表者の施設コンピュータを用いた中央管理とする。なお、関節リウマチの関節破壊ゼロを目指す治療指針の確立に関する研究は、申請者の施設の倫理委員会で承認し、また、“ZERO-J 試験”として UMIN に登録した (UMIN000001281)。

#### C. 研究結果

##### 1) 難治性 RA の関節破壊の機序の解明、修復研究

1. PADI4 を標的とする関節破壊の治療戦略: PADI4 KO マウスは、CIA 発症率、関節炎スコアが軽症で、抗 II 型コラーゲン抗体、抗 CCP 抗体、抗シトルリン化フィブリノーゲン抗体が低下した。病理スコアでは関節骨破壊が抑制された。KO マウスのリンパ節では、CD4+CXCR5+PD-1+濾胞性 T 細胞と B220+GL-7+CD95+GC B 細胞が減少し、コラーゲンに対する反応性が低下した。

2. T-bet を介する関節破壊の治療戦略: Th17 分化に必須の転写因子 ROR $\gamma$ t Tg-CIA マウス由来の所属リンパ節細胞では、抗原反応性 IL-17 産生、CD4<sup>+</sup> T 細胞の ROR $\gamma$ t Tg 発現、Th17 発現が増加し、関節炎発症は抑制された。Foxp3<sup>+</sup>制御性 T 細胞で ROR $\gamma$ t、CCR6 発現の有意に亢進し、炎症局所における関節炎発症制御に関与していた。

3. TREM1、TREM1L を介する関節破壊治療: CIA マウスに抗 TREM-1-L 抗体投与を投与して治療効果を確認するとともに、マクロファージと B 細胞の共培養系で TNF- $\alpha$  産生減少を介して同抗体が作用する事が示された。

4. 重症型 RA の網羅的自己抗体検出研究: 抗 CCP 抗体陰性で骨破壊を認める RA 患者血清を用いて 2500 蛋白に対する自己抗体のスクリーニングを行い、新たに 29 蛋白が候補として同定された。

5. 間葉系幹細胞を用いた関節破壊の機序の解明、再生・修復に関する研究: ナノファイバーシートに播種したヒト MSC をラット関節近傍に移植すると、関節炎、骨破壊が臨床的、構造的、病理学的に抑制されたが、MSC 単独で関節内や腹腔内に投与しても殆ど抑制しなかった。ナノファイバー播種 MSC 治療群では関節局所の IL-1 $\beta$ 、IL-6 発現や所属リンパ節腫大、脾腫および血清抗 II 型コラーゲン抗体産生が抑制され、全身性免疫応答の抑制作用を持つことが示唆された。ナノファイバーシートに播種したヒト MSC を基礎培地で培養したところ、骨芽細胞様、軟骨細胞様への分化が示唆された。長期培養では、DMP-1 および

MEPE が陽性となり、骨細胞への分化も示唆された。また、ナノファイバー播種 MSC では TGF  $\beta$ 、OPG 産生が増強し、骨芽細胞誘導、破骨細胞分化制御の可能性が示唆された。

## 2) RA の関節破壊「ゼロ」を目指す治療法確立研究:

1. 関節破壊を「ゼロ」にする治療ガイドラインの検証と公布: 平成 24 年 11 月現在、11 施設で倫理申請承認、121 例が登録されている。女性 92 名、男性 29 名、罹病期間 7.7  $\pm$  9.5 月 (1-24 月)、MTX 治療開始時点での疾患活動性は DAS28: 4.7  $\pm$  2.1、SDAI: 18.5  $\pm$  18.1、HAQ: 0.7  $\pm$  1.2 であった。MTX 開始 3 か月後のガイドライン基準判定時点へ到達した症例は 91 例で、MTX はこの間に 14.2  $\pm$  5.7 mg/週まで増量された。DAS28: 3.8  $\pm$  3.4、SDAI: 13.8  $\pm$  31.6、HAQ: 0.5  $\pm$  1.5 まで改善した。51 例は TNF 阻害療法施行ガイドライン基準を満たさず HR 群に、その他は T 群 20 例、M 群 20 例に振り分けられた。また、MTX 開始 12 か月後の最終判定時点へ到達した症例は 7 例 (HR 5, M 2, T 0 例) で、MTX は 13.9  $\pm$  5.9 mg/週で維持され、DAS28: 2.6  $\pm$  2.0、SDAI: 4.4  $\pm$  9.0、HAQ: 0.1  $\pm$  0.3 であった。

2. RA における機能障害進行危険因子に関する研究: IORRA コホート研究の 4408 名の RA 患者では、J-HAQ を用いた機能障害進行危険因子として、高齢、女性、長い罹病期間が抽出された。

3. 早期 RA に対する MTX の関節破壊抑制効果に関する検討: SAKURA コホートで中疾患活動性早期 RA 患者に MTX を投与し、76% が低疾患活動性を 1 年後に満足するが、構造的寛解は 65% に留まり、32% が臨床的関節破壊進行を示し、18% で急速に関節破壊が進行した。また、IL-6 は関節破壊進行と関連する有用なバイオマーカーであった。

4. RA の関節破壊の進展に寄与する因子に関する検討: 長崎コホートで 1 年間 DMARDs 治療した 261 名で、臨床的関節破壊進行を 31 名に認め、多変量解析で短罹病期間、DAS28-ESR 積分値、BL-mTSS が予測因子であった。早期 RA の 111 例のうち RRP は 18% で、多変量解析で手

指関節 MRI 骨炎は独立した予測因子であった。

5. 高精度画像検査による関節破壊の評価 (小池): 近赤外線カメラでは活動性 RA 患者の両手の撮像が可能で、III-V PIP 関節、II-III MCP 関節に集積した異常血流スポット像を認め、関節超音波検査所見と一致した。

## D. 考察

### 1) 難治性 RA の関節破壊の機序の解明、修復研究:

研究者らが同定してきた RA 疾患・関節破壊関連分子である PADI4、TREM-1、ROR  $\gamma$  t について治療応用の可能性が示唆された。PADI4 KO の CIA 改善効果はシトルリ化蛋白を介する作用、獲得免疫系の低下による可能性が示された。また、II 型コラーゲンを免疫する CIA マウスの系において、PADI4 KO における関節炎、骨破壊の軽減効果を確認した。抗 II 型コラーゲン抗体価は IgG、IgM 共に低下した。さらに T 細胞増殖活性の低下、濾胞性 B 細胞分化の低下を確認した。また同様の獲得免疫系における変化を OVA-alum を免疫する別の系でも確認している。これらの結果から、PADI4 KO の CIA 改善効果は、シトルリ化蛋白を介する作用に加えて、獲得免疫系の低下による T 細胞、B 細胞の機能制御による可能性があると考えられる。その機序として PADI4 は主にマクロファージ、樹状細胞で発現しており、PADI4 はこれらの抗原提示細胞の活性に影響し、獲得免疫系を制御している可能性がある。

T 細胞における Th17 の転写に必須の ROR  $\gamma$  t の過剰発現は自己免疫性関節炎の発症を抑制することが明らかとなった。ROR  $\gamma$  t Tg マウス由来の所属リンパ節細胞の in vitro における解析では、抗原反応性の IL-17 産生、CD4<sup>+</sup> T 細胞の ROR  $\gamma$  t Tg 発現が有意に亢進しており、所属リンパ節において Th-17 が増加していることが示唆されたが、関節炎の発症は抑制された。ROR  $\gamma$  t Tg マウスでは、Foxp3<sup>+</sup> 制御性 T 細胞において ROR  $\gamma$  t、CCR6 発現の有意な亢進が認められ、炎症局所における関節炎発症制御に関与している可能性が考えられた。

CIA マウスに於いて抗 TREM-1L 抗体が TNF 産生抑制

を介して治療効果を発揮する事を解明した。また、B 細胞上のヒト TREM-1-L も明らかとなり、マウス抗 TREM-1-L 抗体により確認された関節炎改善効果を関節リウマチ治療に応用できる可能性がでてきた。この治療法は骨破壊抑制も確認されており、関節破壊ゼロを目指した臨床応用に向けてヒト TREM-1-L の機能解析を行っていく。抗 TREM-1-L 抗体が、マウス TREM-1 阻害同様、感染リスクが少なく、かつ関節破壊を抑制する新規関節炎治療法として開発されることが期待される。

骨破壊関連蛋白として新たに 29 蛋白が候補として同定された。しかし、疾患特異抗体と呼ぶにはもう少し多くの健康人コントロールが必要であるため、次のスクリーニング実験を計画している。また、抗 CCP 抗体陰性 RA 中の自己抗体スクリーニングとともに、最重症型 RA である全身性ムチラン型 RA 血清を用いて、重症 RA に多く認められる自己抗体のスクリーニングも併せて行う予定である。

CIA ラットにおいては、ナノファイバー播種 MSC の関節近傍への移植により、関節炎と関節破壊の抑制が示された。関節内投与ではこれらの効果は認められず、ナノファイバーを足場として関節近傍に MSC をとどめる事により局所効果が発揮されたと考えられた。また、ナノファイバー播種 MSC は TGF $\beta$  産生誘導等を介して、骨芽細胞、軟骨細胞の分化誘導能のみならず、顕著な免疫抑制効果を有する事が示された。さらに、OPG 産生増強を介して破骨細胞分化を制御した。以上、ナノファイバー播種 MSC は、RA の疾患制御、関節機能の再生・修復を目指す上で有効であり、治療ツールとしての実践的展開を検討していく予定である。

## 2) RA の関節破壊「ゼロ」を目指す治療法確立研究:

平成 23、24 年には本邦でも MTX の増量、MTX や TNF 阻害薬による治療導入が承認され、このタイミングで本研究により、関節破壊ゼロを導く治療戦略が検証され、報告されることが期待される。関節破壊『ゼロ』を目標とした保険診療内で実施できる治療ガイドラインを策定し、検証する事を目的とした”ZERO-J”試験では、120 例が登録され

て遂行中である。本研究により治療効率・経済的効率の高い治療の標準化を目指し、機能予後改善により社会的損失を減らし、医療費削減を含む経済的問題の克服を齎すものと期待できる。

また、IORRA コホートでは、機能障害進行危険因子として高齢、女性、長い罹病期間が抽出され、治療薬および治療戦略の著しい進歩が機能障害進行抑制に関与している可能性が示唆された。最近コホートに登録した患者で罹病期間が短い若年男性患者は機能障害が進行しにくいことが明らかとなり、近年の治療薬および治療戦略の著しい進歩が機能障害進行抑制に関与している可能性が示唆された。また疾患活動性を低く抑えることで中期的な機能障害抑制が可能となることが示された。

SAKURA コホートでは、早期 RA 患者では、1年間の MTX 治療により 76%が低疾患活動性を満足するが、構造的寛解は 65%に留まり、32%が臨床的関節破壊進行を示し、18%で急速に破壊が進行した。また、IL-6 が有用なバイオマーカーであった。

長崎コホートでは、DMARD で治療した 261 例の検討でも臨床的関節破壊進行(CRRP)を 31 名に認め、関節破壊進展を防止するには、早期から MTX を用いた目標達成に向けた治療を行うことの重要性が確認された。特に関節 X 線では所見が乏しい早期 RA では、MRI 骨炎が予後不良因子になると考えられ、MRI 骨炎が認められた場合は、より積極的な治療介入が必要で、実際、T2T 治療戦略は、MRI 骨炎への改善効果を認めた。

近赤外線カメラは、関節超音波検査と同様に手指関節滑膜異常血流を一機的に評価することが可能で、低浸襲、低コストで関節破壊が評価できる。インドシアニングリーンはアルブミン蛋白と結合し、800nm 波長の励起光により 845nm 波長の近赤外線蛍光を発する。同蛍光は深部 2cm の軟部組織を貫通しデジタルビデオカメラで画質化することが可能である。励起光、蛍光ともに暴露に際しての組織障害はない。インドシアニンググリーンは、従来、肝臓機能評価や、眼底網膜造影に投与される。投与量においては、肝臓機能評価 (0.5mg/kg, 25mg/50kg body)に比較して、本検

討は 0.25mg/body と低用量で画像が得られた。

## E. 結論

### 1) 難治性 RA の関節破壊の機序の解明、修復研究

関節破壊機序に関与する遺伝子多型の解析などにより、新規標的分子として PADI4、TREM-1、ROR $\gamma$ t 等を同定し、動物モデルで解析を開始した。PADI4 KO の CIA 改善効果はシトルリン化蛋白を介する作用、獲得免疫系の低下による可能性が示された。T 細胞における Th17 の転写に必須の ROR $\gamma$ t の過剰発現は自己免疫性関節炎の発症を抑制した。CIA マウスに於いて抗 TREM-1L 抗体が TNF 産生抑制を介して治療効果を発揮した。また、ヒト間葉系幹細胞 (MSC) を用いた研究では、CIA ラットにおいてナノファイバー播種 MSC の関節近傍への移植により、関節炎と関節破壊が抑制された。また、ナノファイバー播種 MSC は TGF $\beta$  産生誘導等を介して、骨芽細胞の分化誘導能のみならず、顕著な免疫抑制効果を有する事が示された。

### 2) RA の関節破壊「ゼロ」を目指す治療法確立研究

発症早期から保険診療内の強化療法により関節破壊を『ゼロ』を目指した治療指針を策定し、治療指針の検証を目的として症例登録を開始して 120 例が登録された [”ZERO-J”試験 (UMIN00001281)]。現在、ガイドラインに準拠して治療した患者の治療前、1 年後に手足の関節 X 線から総 Sharp スコアを算出し、関節破壊を評価して、関節破壊を『ゼロ』にできることを検証中である。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

(代表研究者)

田中良哉

1. Tanaka Y. Next stage of RA treatment: TNF-inhibitor-free remission will be a possible treatment goal? Ann Rheum Dis (in press)

2. van der Heijde D, Tanaka Y, Fleischmann R, Keystone E, Kremer J, Zerbini C, Cardiel MH, Cohen S, Nash P, Song YW, Tegzová D, Wyman BT, Gruben D, Benda B, Wallenstein G, Krishnaswami S, Zwillich SH, Bradley JD, Connell CA and the ORAL Scan investigators. Tofacitinib (CP-690,550) in patients with rheumatoid arthritis on methotrexate: 12 month data from a 24 month Phase 3 randomized radiographic study. Arthritis Rheum (in press)
3. Takeuchi T, Harigai M, Tanaka Y, Yamanaka H, Ishiguro N, Yamamoto K, Miyasaka N, Koike T, Kanazawa M, Oba T, Yoshinari T, Baker D, and 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 (in press)
4. Takeuchi T, Yamanaka H, Ishiguro N, Miyasaka N, Mukai M, Matsubara T, Uchida s, Akama H, Kupper H, Aprora V, Tanaka Y. Adalimumab a human anti-TNF monoclonal antibody, outcome study for the prevention of joint damage in Japanese patients with early rheumatoid arthritis: the HOPEFUL 1 study. Ann Rheum Dis (in press)
5. Kameda H, Kanbe K, Sato e, Ueki Y, Saito K, Nagaoka S, Hidaka T, Atsumi T, Tsukano M, Kasama T, Shiozawa S, Tanaka Y, Yamanaka H, Takeuchi T. A merged presentation of clinical and radiographic data using probability plots in a clinical trial, the JESMR study. Ann Rheum Dis (in press)
6. Tanaka Y, Harigai M, Takeuchi T, Yamanaka H, Ishiguro N, Yamamoto K, Mitasaka N, Koike T, Kanazawa M, Oba T, Baker D & the GO-FORTH study group. Golimumab, a human anti-TNF- $\alpha$  monoclonal antibody, injected subcutaneously every 4 weeks in Japanese patients with active rheumatoid

- arthritis in combination with methotrexate: results of the Phase 2/3, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled GO-FORTH study through 24 weeks. *Ann Rheum Dis* (2012) 71, 817-824
7. Sawamukai N, Satake A, Schmidt AM, Lamborn IT, Tanaka Y, Kambayashi T. Cell autonomous role of TGF $\beta$  and IL-2 receptor in CD4+ and CD8+ inducible regulatory T cell generation during graft-versus-host disease. *Blood* (2012) 119: 5575-83
  8. Iwata S, Yamaoka K, Niuro H, Nakano K, Wang S-P, Akashi K, Tanaka Y. Amplification of toll-like receptor-mediated signaling through Syk in human B cell activation. *J Allergy Clin Immunol* (2012) 129, 1594-1601
  9. Iwata S, Saito K, Tokunaga M, Tanaka Y. B-cell or T-cell-dominant recurrence after rituximab therapy in patients with SLE. *Ann Rheum Dis* (2012) 71, 1749-1750
  10. Tanaka Y, Maeshima Y, Yamaoaka K. In vitro and in vivo analysis of a Jak inhibitor in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* (2012) 71, i70-i74
  11. Iwata S, Saito K, Hirata S, Tanaka Y. Phenotypic changes of lymphocyte in a patients with IgG4-related disease after corticosteroid therapy. *Ann Rheum Dis* (2012) 71, 2058-2059
  12. Tak PP, Mease PJ, Genovese MC, Kremer J, Haraoui B, Tanaka Y, Bingham III CO, Ashrafzadeh A, Travers H, Safa-Leathers S, Kumar S, Dummer W. Efficacy and safety of ocrelizumab in patients with active rheumatoid arthritis with an inadequate response to at least one TNF inhibitor: results from the phase III SCRIPT trial. *Arthritis Rheum* (2012) 64, 360-370
  13. Sonomoto K, Yamaoka K, Oshita K, Fukuyo S, Zhang X, Nakano K, Okada Y, Tanaka Y. IL-1 $\beta$  induces differentiation of human mesenchymal stem cells into osteoblasts via the Wnt5a/Ror2 pathway. *Arthritis Rheum* (2012) 64, 3355-3363
  14. Maeshima K, Yamaoaka K Kubo s, Nakano K, Iwata S, Saito K, Ohishi M, Miyahara H, Tanaka S, Ishi K, Yoshimatsu H, Tanaka Y. A JAK inhibitor tofacitinib regulates synovitis through inhibition of IFN- $\gamma$  and IL-17 production by human CD4+ T cells. *Arthritis Rheum* (2012) 64, 1790-1798
- (分担研究者)
- 川上 純
1. Ohyama K, Kawakami A, Tamai M, Baba M, Kishikawa N, Kuroda N. Serum immunocomplex containing thrombospondin-1: a novel biomarker for early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 71: 1916-7, 2012
  2. Kawashiri SY, Suzuki T, Okada A, Yamasaki S, Tamai M, Nakamura H, Origuchi T, Mizokami A, Uetani M, Aoyagi K, Eguchi K, Kawakami A. Musculoskeletal ultrasonography assists the diagnostic performance of the 2010 classification criteria for rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol*. 23 (1) 36-43, 2013.
  3. Tamai M, Kawakami A, Uetani M, Fukushima A, Arima K, Fujikawa K, Iwamoto N, Aramaki T, Kamachi M, Nakamura H, Ida H, Origuchi T, Aoyagi K, Eguchi K. Magnetic resonance imaging (MRI) detection of synovitis and bone lesions of the wrists and finger joints in early-stage rheumatoid arthritis: comparison of the accuracy of plain MRI-based findings and gadolinium-diethylenetriamine pentaacetic acid-enhanced MRI-based findings. *Mod Rheumatol* 22:654-8, 2012
  4. Kita J, Tamai M, Arima K, Nakashima Y, Suzuki T, Kawashiri SY, Iwamoto N, Okada A, Koga T, Yamasaki S, Nakamura H, Origuchi T, Ida H, Aoyagi K, Uetani M, Eguchi K, Kawakami A. Treatment discontinuation in patients with very early rheumatoid arthritis in sustained simplified disease activity index remission after synthetic disease-modifying anti-rheumatic drug administration. *Mod Rheumatol* 22:346-52, 2012.

小池隆夫

1. Koike T. IFN $\gamma$  independent suppression of Th-17 differentiation by T-bet expression in autoimmune arthritis mice. *Arthritis Rheum.* 2012 64(1):40-41
2. Fukae J, Isobe M, Kitano A, Henmi M, Sakamoto F, Narita A, Ito T, Mitsuzaki A, Shimizu M, Tanimura K, Matsubashi M, Kamishima T, Atsumi T, Koike T. 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)*, 2012(in press)
3. Koike T, Harigai M, Inokuma S, Ishiguro N, Ryu J, Takeuchi T, Tanaka Y, Yamanaka H, Fujii K, Yoshinaga T, Freundlich B, Suzukawa M. Safety and effectiveness of switching from infliximab to etanercept in patients with rheumatoid arthritis: results from a large Japanese postmarketing surveillance study. *Rheumatol Int.* 32(6):1617-24.2012
4. Koike T, Harigai M, Inokuma S, Ishiguro N, Ryu J, Takeuchi T, Tanaka Y, Yamanaka H, Fujii K, Yoshinaga T, Freundlich B, Suzukawa M. Safety and effectiveness responses to etanercept for rheumatoid arthritis in Japan: a sub-analysis of a post-marketing surveillance study focusing on the duration of rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int.* 32(6):1511-9.2012
5. 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
6. Tanaka Y, Harigai M, Takeuchi T, Yamanaka H, Ishiguro N, Yamamoto K, Miyasaka N, Koike T, Kanazawa M, Oba T, Yoshinari T, Baker D; the GO-FORTH Study Group. Golimumab in combination with methotrexate in Japanese patients with active rheumatoid arthritis: results of the GO-FORTH study.

*Ann Rheum Dis.* 71(6):817-24,2012

7. Koike T, Harigai M, Ishiguro N, Inokuma S, Takei S, Takeuchi T, Yamanaka H, Tanaka Y. Safety and effectiveness of adalimumab in Japanese rheumatoid arthritis patients: postmarketing surveillance report of the first 3,000 patients. *Mod Rheumatol.* 22(4):498-508,2012

住田孝之

1. Horikoshi M, Goto D, Seiji Segawa, Yohei Yoshiga, Keiichi Iwanami, Asuka Inoue, Yuki Tanaka, Matsumoto I, Sumida T.:Activation of invariant NKT cells with glycolipid ligand  $\alpha$ -galactosylceramide ameliorates glucose-6-phosphate isomerase peptide-induced arthritis. PLOS ONE (in press)
2. Inoue A, Matsumoto I, Tanaka Y, Umeda N, Tanaka Y, Mihara M, Takahashi S, Sumida T.:TIARP (TNFAIP9) deficiency leads to arthritis via IL-6 overproduction with enhanced NF-kB, STAT3 signaling and dysregulated apoptosis of macrophages Arthritis Rheum 64(12):3877-85,2012
3. Tsuboi H, Matsuo N, Iizuka M, Tsuzuki S, Kondo Y, Tanaka A, Moriyama M, Matsumoto I, Nakamura S, Sumida T.: Analysis of IgG4 class switch-related molecules in IgG4-related disease. Arthritis Res. Ther. 14(4):R171,2012
4. Kondo Y, Iizuka M, Wakamatsu E, Yao Z, Tahara M, Tsuboi H, Sugihara M, Hayashi T, Yoh K, Takahashi S, Matsumoto I, Sumida T.:Overexpression of T-bet gene regulates murine autoimmune arthritis. Arthritis Rheum. 64:162-172,2012
5. Hasebe N, Kawasaki A, Ito I, Kawamoto M, Hasegawa M, Fujimoto M, Furukawa H, Tohma S, Sumida T., Takehara K, Sato S, Kawaguchi Y, Tsuchiya N: Association of UBE2L3 polymorphisms with diffuse cutaneous systemic sclerosis in a Japanese population. Ann Rheum Dis; 71(7): 1259-60, 2012

6. 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 W O, Matsuda K, Terao C, Ohmura K, Myouzen K, Hosono N, Tsunoda T, Nishimoto N, Mimori T, Matsuda F, Tanaka Y, Sumida T, Yamanaka H, Takasaki Y, Koike T, Horiuchi T, Hayashi K, Kubo M, Kamatani N, Yamada R, Nakamura Y, Yamamoto K: A genome-wide association study identified AFF1 as a susceptibility locus for systemic lupus erythematosus in Japanese. PLoS Genet;8(1): e1002455,2012
7. 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 anti-cytokine therapy with different target molecules. Ann Rheum Dis ; 71(11): 1820–1826, 2012
8. Tsuboi H, Matsuo N, Iizuka M, Tsuzuki S, Kondo Y, Tanaka A, Moriyama M, Matsumoto I, Nakamura S, Sumida T: Analysis of IgG4 class switch-related molecules in IgG4-related disease. Arthritis Res Ther;14(4):R171,2012.
9. T, Abe T, and 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
10. Takeuchi T, Harigai M, Tanaka Y, Yamanaka H, Ishiguro N, Yamamoto K, Miyasaka N, Koike T, Kanazawa M, Oba T, Yoshinari T, Baker D, and 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 (in press)
11. Takeuchi T, Yamanaka H, Ishiguro N, Miyasaka N, Mukai M, Matsubara T, Uchida S, Akama H, Hartmut K, Vipin A, and 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)
12. Tanaka Y, Yamanaka H, Saito K, Iwata S, Miyagawa I, Seto Y, Momohara S, Nagasawa H, Kameda H, Kaneko Y, Izumi K, Amano K, and Takeuchi T. Structural damages disturb functional improvement in patients with rheumatoid arthritis treated with etanercept. Mod Rheum, 22:186–94, 2012.
13. Takeuchi T, Tanaka Y, Kaneko Y, Tanaka E, Hirata S, Kurasawa T, Kubo S, Shidara K, Kimura N, Nagasawa H, Kameda H, Amano K, and Yamanaka H. Effectiveness and safety of adalimumab in Japanese patients with rheumatoid arthritis: Retrospective analyses of data collected during the first year of adalimumab treatment in routine clinical practice (HARMONY study). Mod Rheum, 22:327–338, 2012.
14. Tanaka Y, Harigaya M, Takeuchi T, Yamanaka H, Ishiguro N, Yamamoto K, Miyasaka N, Koike T,

#### 竹内勤

1. 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. A merged presentation of clinical and radiographic data using probability plots in a clinical trial, the JESMR study. Ann Rheum Dis (in press)
2. Takeuchi T, Miyasaka N, Tatsuki Y, Yano T, Yoshinari



Kanazawa M, Ohba T, Yoshinari T, Baker D, and the GO-FORTH study group. Golimumab, a human anti-TNF- $\alpha$  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.

8. Niki Y, Takeuchi T, Masanori Nakayama, Hayato Nagasawa, Takahiko Kurasawa, Harumoto Yamada, Toyama Y, and Takeshi Miyamoto. Clinical Significance of Cartilage Biomarkers for Monitoring Structural Joint Damage in Rheumatoid Arthritis Patients Treated with Anti-TNF Therapy. *PLoS ONE* 7:e37447, 2012.

### 三森経世

1. Terao C, Ohmura K, Ikari K, Kochi Y, Maruya E, Katayama M, Yurugi K, Shimada K, Murasawa A, Honjo S, Takasugi K, Matsuo K, Tajima K, Suzuki A, Yamamoto K, Momohara S, Yamanaka H, Yamada R, Saji H, Matsuda F, Mimori T: ACPA-negative RA consists of two genetically distinct subsets based on RF positivity in Japanese. *PLoS One*. 7(7):e40067, 2012
2. 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, Yamamoto K: Meta-analysis identifies nine new loci associated with rheumatoid arthritis in the Japanese population. *Nat Genet*.

44(5):511-6, 2012

3. 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, Yamamoto K. Functional Variants in NFKBIE and RTKN2 Involved in Activation of the NF- $\kappa$ B Pathway Are Associated with Rheumatoid Arthritis in Japanese. *PLoS Genet*. 2012 Sep;8(9):e1002949
4. Terao C, Ohmura K, Kawaguchi Y, Nishimoto T, Kawasaki A, Takehara K, Furukawa H, Kochi Y, Ota Y, Ikari K, Sato S, Tohma S, Yamada R, Yamamoto K, Kubo M, Yamanaka H, Kuwana M, Tsuchiya N, Matsuda F, Mimori T. PLD4 as a novel susceptibility gene for systemic sclerosis in a Japanese population. *Arthritis Rheum*. [Epub ahead of print]

### 宮坂信之

1. Murakami Y, Mizoguchi F, Saito T, Miyasaka N, Kohsaka H. p16INK4a Exerts an Anti-Inflammatory Effect through Accelerated IRAK1 Degradation in Macrophages. *J Immunol*. 2012 Nov 15;189(10)
2. Okiyama N, Sugihara T, Oida T, Ohata J, Yokozeki H, Miyasaka N, Kohsaka H. T lymphocytes and muscle condition act like seeds and soil in a murine polymyositis model. *Arthritis Rheum*. 2012 Nov;64(11)
3. Sugihara T, Okiyama N, Watanabe N, Miyasaka N, Kohsaka H. Interleukin-1 and tumor necrosis factor  $\alpha$  blockade treatment of experimental polymyositis in mice. *Arthritis Rheum*. 2012 Aug;64(8)
4. 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(11):1820–1826, 2012

5. 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):1583–1585, 2012

#### 山中寿

1. 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, Yamamoto K. Functional variants in NFKBIE and RTKN2 involved in activation of the NF- $\kappa$ B pathway are associated with rheumatoid arthritis in Japanese. *PLoS Genet.* 2012 Sep;8(9):e1002949.
2. Terao C, Ohmura K, Ikari K, Kochi Y, Maruya E, Katayama M, Yurugi K, Shimada K, Murasawa A, Honjo S, Takasugi K, Matsuo K, Tajima K, Suzuki A, Yamamoto K, Momohara S, Yamanaka H, Yamada R, Saji H, Matsuda F, Mimori T. ACPA-negative RA consists of two genetically distinct subsets based on RF positivity in Japanese. *PLoS One.* 2012;7(7):e40067
3. 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, Yamamoto K. Meta-analysis

identifies nine new loci associated with rheumatoid arthritis in the Japanese population. *Nat Genet.* 2012 Mar 25;44(5):511–6

4. Terao C, Ikari K, Ohmura K, Suzuki T, Iwamoto T, Takasugi K, Saji H, Taniguchi A, Momohara S, Yamanaka H, Matsuda F, Mimori T. Quantitative effect of HLA-DRB1 alleles to ACPA levels in Japanese rheumatoid arthritis: no strong genetic impact of shared epitope to ACPA levels after stratification of HLA-DRB1\*09:01. *Ann Rheum Dis.* 2012 Jun;71(6):1095–
5. Seto Y, Inoue E, Shidara K, Hoshi D, Sugimoto N, Sato E, Tanaka E, Nakajima A, Taniguchi A, Momohara S, Yamanaka H. 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]
6. Yamanaka H, Seto Y, Tanaka E, Furuya T, Nakajima A, Ikari K, Taniguchi A, Momohara S. Management of rheumatoid arthritis: the 2012 perspective. *Mod Rheumatol.* 23(1):1–7, 2013.

#### 山本一彦

1. 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, Yamamoto K: Meta-analysis identifies nine new loci associated with rheumatoid arthritis in the Japanese population. *Nat Genet.* 44(5):511–6, 2012

2. Okada Y, Shimane K, Kochi Y, Tahira T, Suzuki A, Higasa K, Takahashi A, Horita T, Atsumi T, Ishii T, Okamoto A, Fujio K, Hirakata M, Amano H, Kondo Y, Ito S, Takada K, Mimori A, Saito K, Kamachi M, Kawaguchi Y, Ikari K, Mohammed O W, Matsuda K, Terao C, Ohmura K, Myouzen K, Hosono N, Tsunoda T, Nishimoto N, Mimori T, Matsuda F, Tanaka Y, Sumida T, Yamanaka H, Takasaki Y, Koike T, Horiuchi T, Hayashi K, Kubo M, Kamatani N, Yamada R, Nakamura Y, Yamamoto K. A genome-wide association study identified AFF1 as a susceptibility locus for systemic lupus erythematosus in Japanese *PLoS Genet.* 2012 ;8(1):e1002455
3. Okamoto A, Fujio K, Tsuno NH, Takahashi K, Yamamoto K. Kidney-infiltrating CD4+ T-cell clones promote nephritis in lupus-prone mice. *Kidney Int.* 2012;82(9):969-79.

2. 学会発表  
(代表研究者)

田中良哉

1. Y. Tanaka. The Maximization of Efficacy of Tocilizumab for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. The 8th International Congress on Autoimmunity, Granada, Spain. May/2012
2. Y. Tanaka. Treatment of SLE with biologics. The 15th Congress of the Asia Pacific League of Associations for Rheumatology, APLAR 2012, Dead Sea, Jordan, Sep/2012
3. Y Tanaka, S Hirata, S Fukuyo, M Nawata, S Kubo, K Yamaoka, K Saito. Discontinuation of Adalimumab without Functional and Radiographic Damage Progression After Achieving Sustained Remission in Patients with Rheumatoid Arthritis (the HONOR study): 1-Year Results. The 78th Annual Congress of American College of Rheumatology, 2012, Washington DC, USA, Nov/2012

(分担研究者)

川上 純

1. Okada A, Kawakami A, Fukuda T, Hidaka T, Ishii T, Ueki Y, Koderu T, Nakashima M, Takahashi Y, Honda S, Horai Y, Koga T, Watanabe R, Okuno H, Eguchi K. Characteristic of the Japanese Patients with Rheumatoid Arthritis(RA) of Rapid Radiographic Progression(RRP) Treated with Synthetic Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs(DMARDs)in Daily Practice:A Large-Scale Prospective Longitudinal Cohort Study(the 1st report of Apple Survey). American College of Rheumatology(ACR/ARHP 2012) . 2012/11/10-11/14
2. Tamai M, Nakasima Y, Suzuki T, Horai Y, Okada A, Kita J, Kawashiri S, Iwamoto N, Ichinose K, Arima K, Nakamura H, Origuchi T, Uetani M, Aoyagi K, Eguchi K, and Kawakami A. Magnetic Resonance Imaging-Proven Osteitis At Baseline Predicts the Early Rheumatoid Arthritis Patients Who Will Develop Rapid Radiographic Progression : MRI Is Beneficial to Find the Window of Opportunity in Early RA. American College of Rheumatology(ACR/ARHP 2012) . 2012/11/10-11/14

小池隆夫

1. Koike T. "Catastrophic Antiphospholipid Syndrome; CAPS", Manila, Filipin, Asian Lupus Summit 2012, November 29, 2012
2. Koike T. "New Concepts in Antiphospholipid syndrome", Manila, Filipin, Asian Lupus Summit 2012, November 30, 2012

住田孝之

1. Kondo Y, Sumida T et al. CCR6<sup>+</sup>Foxp3<sup>+</sup> regulatory T cells regulate the development of collagen induced arthritis in T cell specific ROR $\gamma$ t transgenic mice. 2012 ANNUAL SCIENTIFIC MEETING on the American College of Rheumatology, 2012

竹内勤

1. T Takeuhi . Japanese PMS: Safety and efficacy from

large population. 8<sup>th</sup> International congress on Autoimmunity. Granada, Spain. 2012.5.11

2. T Takeuchi, Masayoshi Harigai, Yoshiya Tanaka, Hisashi Yamanaka, Naoki Ishiguro, Kazuhiko Yamamoto, Minoru Kanazawa, Yoshinori Murakami, Toru Yoshinari, Daniel Baker, Nobuyuki Miyasaka, Takao Koike. Golimumab, a human anti-TNF monoclonal antibody, administered subcutaneously every four weeks as monotherapy in patients with active rheumatoid arthritis despite DMARD therapy: 52-week results of clinical, radiographic and pharmacokinetic assessments. EULAR 2012: 2012.6.6-9, Berlin, Germany.
3. T Takeuchi, Tsukasa Matsubara, Shuji Ohta, Masaya Mukai, Koichi Amano, Shigeto Tohma, Yoshiya Tanaka, Hisashi Yamanaka and Nobuyuki Miyasaka. Abatacept Biologic-Free Remission Study in Established Rheumatoid Arthritis Patients. Orion Study. ACR2012: 2012.11.9-14, Washington D.C., USA.
4. T Takeuchi, Kazuhiko Yamamoto, Hisashi Yamanaka, Naoki Ishiguro, Yoshiya Tanaka, Katsumi Eguchi, Akira Watanabe, Hideki Origasa, Toshiharu Shoji, Nobuyuki Miyasaka and Takao Koike. Clinical Response At 12 Weeks Predicts Long-Term Remission and the Extent of Radiographic Progression in Japanese Patients with Rheumatoid Arthritis Treated with Certolizumab Pegol with and without Methotrexate Coadministration. ACR2012: 2012.11.9-14, Washington D.C., USA.
5. T Takeuchi, Masayoshi Harigai, Yoshiya Tanaka, Hisashi Yamanaka, Naoki Ishiguro, Kazuhiko Yamamoto, Minoru Kanazawa, Yoshinori Murakami, Toru Yoshinari, Daniel Baker, Nobuyuki Miyasaka and Takao Koike. Golimumab, A Human Anti-TNF Monoclonal Antibody, Administered Subcutaneously Every Four Weeks As Monotherapy in Patients with Active Rheumatoid Arthritis Despite Disease

Modifying Antirheumatic Drug Therapy: Week 104 Results of Clinical, Radiographic and Safety Assessments. ACR2012: 2012.11.9-14, Washington D.C., USA.

三森経世

1. Terao C, Ohmura K, Mimori T, et al: ACPA-NEGATIVE RHEUMATOID ARTHRITIS CONSISTS OF TWO GENETICALLY DISTINCT SUBSETS BASED ON RF POSITIVITY. European League Against Rheumatism 2012, Berlin, June. 2012

宮坂信之

1. Hideyuki Iwai, Tadashi Hosoya, Yousuke Murakami, Nobuyuki Miyasaka, Hitoshi Kohsaka. Identification of the TREM-1 ligand as a therapeutic target of arthritis Keystone symposium 2012.1

山中寿

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