

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 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.* 2012, 44(5): 511-6
- 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) Nakano M, Fujii T, Hashimoto M, Yukawa N, Yoshifuji H, Ohmura K, Nakaizumi A, Mimori T. Type 1 interferon induces CX3CL1 (fractalkine) and CCL5 (RANTES) production in human pulmonary vascular endothelial cells. *Clin Exp Immunol.* 2012 Oct;170(1):94-100.
- 4) Ohmura K, Terao C, Mimori T. Recent advances on the genetics of rheumatoid arthritis: current topics and the future. *Inflamm Regen* 2012, 32 (3): 90- 98.
- 5) 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

- 6) 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.* 2012 Nov 1. doi: 10.1002/art.37777. [Epub ahead of print]

### 2. 学会発表

- 1) 大村浩一郎: 抗 CCP 抗体陰性関節リウマチに関連する遺伝因子。第 56 回日本リウマチ学会総会・学術集会 2012 年 東京(品川) シンポジウム(oral presentation)
- 2) 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. (poster presentation)

## 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等予防・治療研究事業)  
研究分担報告書

新規ヒト及びマウス TREM-1 リガンドの機能解析

研究分担者氏名 宮坂 信之 東京医科歯科大学 膠原病・リウマチ内科 教授  
研究協力者氏名 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  
研究協力者氏名 上阪 等 東京医科歯科大学 膠原病・リウマチ内科 准教授

研究要旨

TREM-1 阻害療法は既存の生物学的製剤とは異なり、結核や重症感染症といった副作用の少ない関節炎治療法となることが期待されている。我々はこれまでに、マウス関節炎モデルに TREM-1-Ig 投与し関節炎の改善を認めた。また、マウス TREM-1 リガンドの同定に成功し、同リガンドに対する抗体投与でも関節炎改善及び骨破壊、関節破壊抑制を確認した。本研究では、抗 TREM-1 リガンド抗体の作用機序解析を行うとともに、B 細胞上のヒト TREM-1 リガンドを同定し、TREM-1 阻害療法を感染のリスクが少なく関節破壊ゼロを目指した新規関節炎治療法として開発していく。

A.研究目的

Triggering receptor expressed on myeloid cells (TREM)-1 は、マクロファージや好中球に発現し、その刺激は Toll 様受容体刺激による炎症性サイトカインの分泌を増幅させる。一方、マウス敗血症モデルの TREM-1 細胞外ドメイン Ig 融合蛋白(mTREM-1-Ig)による TREM-1 阻害療法は生存率を改善させた。これは TREM-1 阻害では感染防御に必要な炎症性サイトカインを温存しつつ炎症を抑制することを示唆する。我々はこれまでに、TREM-1 の関節リウマチ患者滑膜細胞での発現、及び TREM-1 阻害のコラーゲン誘導関節炎(CIA)マウスでの治療効果を報告した。さらに、B 細胞に発現するマウス TREM-1 リガンド (mTREM-1-L-B)を同定し、抗 mTREM-1-L-B 抗体投与による、CIA での関節炎治療効果及び骨、関節破壊抑制効果を検討してきた。しかし、同抗体が刺激性あるいは拮抗性か作用機序は不明であった。また、B 細胞に発現するヒト TREM-1-L は未知であり、TREM-1 阻害療法を臨床応用するために、その同定が必要とされていた。本研究では抗マウス TREM-1-L 抗体の CIA での作用機序解明及び、

B 細胞上のヒト TREM-1-L の同定を目的とした。

B.研究方法

抗 TREM-1-L-B 抗体の CIA 治療における作用機序を解明するために、TREM-1-Ig を TREM-1-L-B 強制発現細胞に架橋した。TREM-1-L は細胞質内に ITIM モチーフを含むが、TREM-1-L-Ig 架橋による Tyrosine のリン酸化の有無を免疫沈降により確認した。また、マクロファージと B 細胞の共培養系では TNF- $\alpha$  が産生されるが、抗 TREM-1-L 抗体添加による TNF- $\alpha$  産生への影響を確認した。

B 細胞上のヒト TREM-1-L を同定するために、ヒト TREM-1 細胞外ドメイン 6 x Histidine 融合蛋白 (TREM-1-His)を用いて、ヒト末梢血単核細胞(PBMC)の cDNA ライブラリーを用いた発現クローニングを行った。

(倫理面への配慮)

動物実験は東京医科歯科大学動物実験ガイドラインに従い、必要最低限の数で動物福祉に十分配慮する。本動

物実験計画書を東京医科歯科大学動物実験委員会に提出し認可を得ている。ヒト検体を扱う研究はインフォームドコンセントを得て検体を採取し、個人情報の取り扱いに注意して行う。倫理審査実施計画書を東京医科歯科大学倫理審査委員会に提出し認可済みである。

#### C. 研究結果

TREM-1-L-Ig 架橋により TREM-1-L 強制発現細胞での tyrosine のリン酸化はほとんど認められなかった。一方、マクロファージと TREM-1-L-B を発現している B 細胞の共培養系での抗 TREM-1-L 抗体の添加では、抗 IgM 抗体存在下で、TNF- $\alpha$  産生は減少した。この増加は抗 mTREM-1-L-B 抗体投与で抑制され、primary 細胞でも TREM-1 特異的な相互作用が確認された。これらより抗 TREM-1-L 抗体による CIA 治療効果は TREM-1 に対する拮抗作用によるものと考えられた。

ヒト PBMC cDNA ライブラリー及びヒト TREM-1-His を用いた発現クローニングにより、B 細胞に発現するヒト TREM-1-L を同定した。

#### D. 考察

マウス CIA における抗 TREM-1-L 抗体の作用機序が明らかとなった。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。

#### E. 結論

B 細胞上のヒト TREM-1 リガンドが同定され、抗 TREM-1-L 抗体による TREM-1 阻害が、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。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Komano Y, Yagi N, Onoue I, Kaneko K, Miyasaka N, Nanki T. Arthritic Joint-Targeting Small Interfering RNA-Encapsulated Liposome: Implication for Treatment Strategy for Rheumatoid Arthritis. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 340(1):109-113, 2012
- 2) 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 Rheumatol.* 22(6):814-822, 2012
- 3) Tanaka M, Sakai R, Koike R, Komano Y, Nanki T, Sakai F, Sugiyama H, Matsushima H, Kojima T, Ohta S, Ishibe Y, Sawabe T, Ota Y, Ohishi K, Miyazato H, Nonomura Y, Saito K, Tanaka Y, Nagasawa H, Takeuchi T, Nakajima A, Ohtsubo H, Onishi M, Goto Y, Dobashi H, Miyasaka N, Harigai M. Pneumocystis jirovecii pneumonia associated with etanercept treatment in patients with rheumatoid arthritis: a retrospective review of 15 cases and analysis of risk factors. *Mod. Rheumatol.* 22(6):849-858, 2012
- 4) Suzuki F, Kubota T, Miyazaki Y, Ishikawa K, Ebisawa M, Hirohata S, Ogura T, Mizusawa H, Imai T, Miyasaka N, Nanki T. Serum level of soluble CX3CL1/fractalkine is elevated in patients with polymyositis and dermatomyositis, which is correlated with disease activity. *Arthritis Res. Ther.* 2012 Mar 6;14(2):R48 [Epub ahead of print]
- 5) Sakai R, Komano Y, Tanaka M, Nanki T, Koike R, Nagasawa H, Amano K, Nakajima A, Atsumi T, Koike T, 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, Nagasaka K, Miyasaka N, Harigai

- M; for the REAL Study Group. Time-dependent increased risk for serious infection from continuous use of TNF antagonists during three years in rheumatoid arthritis patients. *Arthritis. Care Res.* 64(8):1125-1134, 2012
- 6) 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
- 7) 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
- 8) Takamura A, Hirata S, Nagasawa H, Kameda H, Seto Y, Atsumi T, Dohi M, Koike T, Miyasaka N, Harigai 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.* 2012 May 10 [Epub ahead of print]
- 9) 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 May 17 [Epub ahead of print]
- 10) Takeuchi T, Matsubara T, Nitobe T, Suematsu E, Ohta S, Honjo 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 an inadequate response to methotrexate. *Mod. Rheumatol.* 2012 Jun 9 [Epub ahead of print]
- 11) Matsubara T, Yamana S, Tohma S, Takeuchi T, Kondo H, Kohsaka H, Ozaki S, Hashimoto H, Miyasaka N, Yamamoto A, Hiraoka M, Abe T. Tolerability and efficacy of abatacept in Japanese patients with rheumatoid arthritis: a phase I study. *Mod. Rheumatol.* 2012 Jul 26. [Epub ahead of print]
- 12) 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 active rheumatoid arthritis. *Mod. Rheumatol.* 2012 Sep 26. [Epub ahead of print]
- 13) Murakami Y, Mizoguchi F, Saito T, Miyasaka N, Kohsaka H. p16INK4a exerts an anti-inflammatory effect through accelerated IRAK1 degradation in macrophages. *J. Immunol.* 189(10):5066-5072, 2012
- 14) Watanabe K, Sakai R, Koike R, Sakai F, Sugiyama H, Tanaka M, Komano Y, Akiyama Y, Miura 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 Dec 5. [Epub ahead of print]
- 15) Harigai M, Mochida S, Mimura T, Koike T, Miyasaka N. A proposal for management of rheumatic disease patients with hepatitis B virus infection receiving immunosuppressive therapy. *Mod. Rheumatol.* 2012 Dec 12. [Epub ahead of print]
- 16) Tanaka Y, Kawai S, Takeuchi T, Yamamoto K, Miyasaka N. Prevention of joint destruction by tacrolimus in patients with early rheumatoid arthritis: a post hoc analysis of a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Mod. Rheumatol.* 2012 Dec 16. [Epub ahead of print]
- 17) Matsuo Y, Mizoguchi F, Kohsaka H, Ito E, Eishi Y, Miyasaka N. Tocilizumab-induced immune complex glomerulonephritis in a patient with rheumatoid arthritis. *Rheumatology(Oxford)* 2013 Jan 15. [Epub ahead of print]
- マウス TREM-1 リガンドの機能解析, 及びヒト TREM-1 リガンドの同定  
岩井秀之, 細矢匡, 竹中健智, 村上洋介, 宮坂信之, 上阪等  
第 40 回日本臨床免疫学会 2012.10
- Functional analysis of mouse TREM-1 ligand and identification of human TREM-1 ligand  
Hideyuki Iwai, Tadashi Hosoya, Kenchi Takenaka, Yousuke Murakami, Nobuyuki Miyasaka, Hitoshi Kohsaka  
第 41 回日本免疫学会 2012.12
- H.知的財産権の出願・登録状況(予定も含む)
1. 特許取得  
ヒト TREM-1 リガンドの同定(予定)
  2. 実用新案登録  
なし
  3. その他  
なし

## 2. 学会発表

Identification of the TREM-1 ligand as a therapeutic target of arthritis

Hideyuki Iwai, Tadashi Hosoya, Yousuke Murakami, Nobuyuki Miyasaka, Hitoshi Kohsaka

Keystone symposium 2012.1

関節炎治療における新規標的分子としての TREM-1 リガンドの同定

岩井秀之, 細矢匡, 村上洋介, 宮坂信之, 上阪等  
第 56 回日本リウマチ学会 2012.4.

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)  
研究分担報告書

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

研究分担者 山中 寿 東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センター 教授

研究要旨

関節リウマチに伴う関節破壊は結果として身体機能障害を生じ、日常生活動作を傷害し、生活の質を低下させる。本研究は関節破壊の結果としての身体機能障害(J-HAQ)に着目し、その進行危険因子を同定することを目指した。IORRA コホートからデータを抽出し、患者 4,408 名の 5 年間の J-HAQ を従属変数とした重回帰分析を行った。その結果、高齢、女性、長い罹病期間は機能障害進行の危険因子であることが明らかとなった。

A.研究目的

関節リウマチ(RA)に伴う関節破壊の結果、身体機能障害が生じ、結果として日常生活動作を低下させ、生活の質が低下する。RA に対する治療薬および治療戦略が著しく進歩したものの、一部の患者は高度の身体機能障害に進展する。本研究の目的は機能障害進行の危険因子を同定することである。

B.研究方法

本研究は東京女子医科大学で実施中の IORRA コホート研究の一貫として実施された。機能障害の評価には J-HAQ ( Japanese version of Health Assessment Questionnaire)を用い、2000年から2004年に IORRA 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 患者を対象とした(図1)。IORRA データベースより以下のデータを手し独立変数として使用した:登録時のフェーズ、性、年齢、罹病期間、BMI、リウマトイド因子(定性)、DAS28 (Disease Activity Score with 28-joint counts)。従属変数として登録 5 年後から登録時の J-HAQ を引いた  $\Delta$  J-HAQ を使用し、調整因子として登録時の

J-HAQ を加え、重回帰分析を用いて解析した。さらに得られたリスク因子に 5 年間の平均 DAS28 を加えた解析もサブ解析として行った。

(倫理面への配慮)

本研究で想定されている研究内容に関しては、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」など関連する指針などに基づいて妥当性を適切に判断している。また、東京女子医科大学遺伝子解析研究に関する倫理審査委員会において承認を得た上で、インフォームドコンセントのもとに書面による同意を得て実施している。

C.研究結果

最も強く関連していたのは罹病期間、次いで登録フェーズであり、その他女性、高齢がリスクであることが明らかとなった。(表 1)。DAS28 は関連を認めなかった。サブ解析の結果、5 年間の平均 DAS28 に最も強い関連を認めた( $P < 2e-16$ )。

表1:5年間のJ-HAQ進行と関連する因子

	$\beta$	P
IORRA 登録フェーズ	-0.150	< 2e-16
性(女性)	0.091	1.3e-8
年齢	0.082	5.8e-7
罹病期間	0.176	< 2e-16
BMI	0.005	0.74
リウマトイド因子	0.026	0.11
DAS28	-0.019	0.30

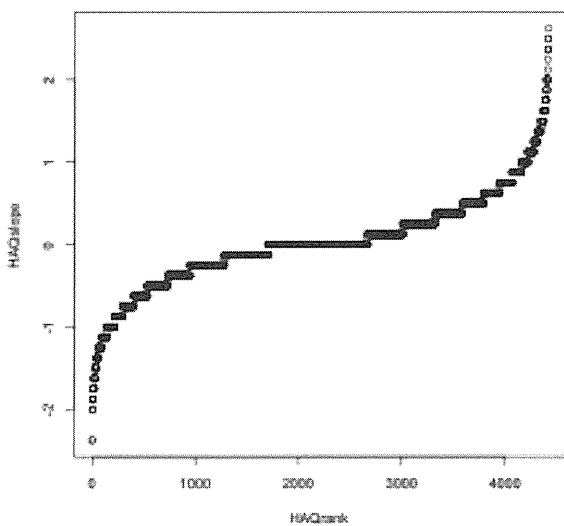


図1:  $\Delta$ J-HAQ の分布

#### D. 考察

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。

#### E. 結論

高齢、女性、長い罹病期間は機能障害進行の危険因子である。

#### F. 健康危険情報

特になし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

Functional disability can deteriorate despite suppression of disease activity in patients with rheumatoid arthritis: a large observational cohort study. Seto Y, Inoue E, Shidara K, Hoshi D, Sugimoto N, Sato E, Tanaka E, Nakajima A, Taniguchi A, Momohara S, Yamanaka H. *Mod Rheumatol*. [Epub ahead of print]

ii. Functional variants in NFKBIE and RTKN2 involved in activation of the NF- $\kappa$ B pathway are associated with rheumatoid arthritis in Japanese. 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. *PLoS Genet*. 8(9):e1002949, 2012.

iii. ACPA-negative RA consists of two genetically distinct subsets based on RF positivity in Japanese. 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. *PLoS One*. 7(7):e40067, 2012.

iv. Management of rheumatoid arthritis: the 2012 perspective. Yamanaka H, Seto Y, Tanaka E, Furuya T, Nakajima A, Ikari K, Taniguchi A, Momohara S. *Mod Rheumatol*. 23(1):1-7, 2013.

v. Meta-analysis identifies nine new loci associated with rheumatoid arthritis in the Japanese population. 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. Nat Genet. 25;44(5):511-6, 2012.

## 2. 学会発表

Analysis of factors associated with the Health Assessment Questionnaire score change in five years. Yoshida S, Ikari K, Shidara K, Ochi K, Toyama Y, Taniguchi A, Yamanaka H, Momohara S. American College of Rheumatology, Annual Meeting 2012.

## 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等予防・治療研究事業)  
研究分担報告書

関節リウマチの PADI4 を標的とする治療法の開発

研究分担者 東京大学大学院医学系研究科アレルギー・リウマチ学 山本 一彦 教授  
研究協力者 庄田 宏文 同 助教  
瀬理 裕 同 大学院生  
藤尾 圭志 同 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

研究要旨

関節リウマチ(Rheumatoid arthritis: RA)の疾患感受性遺伝子として Peptidylarginine deiminase 4 (PADI4)が同定されている。今回、関節破壊を抑制する治療法の有力な候補と考えられる PADI4 の関節炎病態・骨破壊における役割を明らかとするため、PADI4 ノックアウト (KO)マウスを作成した。PADI4 KO マウスではヘルパーT細胞分化、濾胞性 B 細胞分化、形質細胞分化に障害があることが判明し、さらに関節炎モデルにおける炎症・骨破壊が軽減した。このことより、PADI4 は獲得免疫系を制御することで、RA の病態に重要な役割を果たす可能性が示され、新たな創薬標的となりうると考えられた。

A.研究目的

RA は全身の関節に持続的な炎症をきたす疾患で、炎症の持続により骨破壊、機能障害に至ると考えられている。またその炎症には自己に対する免疫異常が関与していると推定されている。RA の疾患感受性遺伝子として PADI4 が同定されている。PADI4 は蛋白質をシトルリン化する翻訳後修飾に関わる酵素であるが、シトルリン化抗原は RA の有力な自己抗原であり、PADI4 が RA の病態に深く関与している可能性がある。これらのことから、関節破壊を抑制する治療法の開発の有力な候補と考えられている。PADI4 は免疫系においては単球やマクロファージ、一部の成熟 B 細胞に発現することが知られている。しかし、PADI4 の免疫系における機能についてはほとんど未知であり、PADI4 を標的とした治療法開発の為には PADI4 の機能解析が必要である。

B.研究方法

PADI4 KO マウスを作成し、DBA/1J にバッククロスしたうえで、コラーゲン誘発性関節炎(collagen-induced arthritis: CIA)を誘導し、関節炎スコア、病理スコアを測定した。また関節炎局所におけるシトルリン化蛋白質の発現を免疫染色で検討した。経時的に採血した血清を用いて抗 II 型コラーゲン抗体価(IgM, IgG)、抗シトルリン化蛋白質抗体(anti-citrullinated protein/peptide antibody: ACPA)を測定した。FACS により T 細胞分画、B 細胞分画を解析した。CD4 陽性 T 細胞を II 型コラーゲンで刺激し、増殖反応(<sup>3</sup>H-thymidine uptake)を測定した。また、B6 PADI4 KO マウスを NP-OVA+alam で免疫し、血清抗 NP 抗体を測定するとともに、FACS で T 細胞分画、B 細胞分画を解析した。

マウス実験を行うに当たり、所属機関の承認を受けた動物実験計画書に従い、実験動物に対する倫理

的配慮を最大限に行ったうえで、実験を施行した。

### C. 研究結果

PADI4 KO マウスは WT と比較して、CIA の関節炎スコアが有意に低下した。また病理スコアでは関節の骨破壊の抑制がみられた。血清抗 II 型コラーゲン抗体価は、IgG、IgM とともに KO マウス群で免疫後 2 週間から有意に低下がみられた。一方、ACPA については抗 CCP 抗体、抗シトルリン化フィブリノーゲンペプチド抗体とともに KO 群で低下していたが、シトルリン化されていないフィブリノーゲンペプチドに対する抗体も同程度に陽性となった。関節炎局所では WT において滑膜、血管周囲にシトルリン化フィブリノーゲンの発現がみられたが、KO マウスではみられなかった。

FACS 解析では KO マウス脾臓・局所リンパ節において、CD4+CXCR5+PD-1+濾胞性 T 細胞の減少、B220+GL-7+CD95+GC B 細胞の減少がみられた。KO マウス由来の CD4 陽性細胞の II 型コラーゲンに対する増殖反応は低下がみられた。

NP-OVA+alum 免疫後の KO マウスでも抗 NP-IgG、IgM 抗体価の低下がみられた。一方で、NP(8)、NP(25)に対する IgG1 抗体価はどちらも KO で減少しており、抗体の affinity maturation との関連はみだせなかった。このモデルでも脾臓において、CD4+CXCR5+PD-1+濾胞性 T 細胞の減少、B220+GL-7+CD95+GC B 細胞、CD138 陽性形質細胞の減少がみられた。

### D. 考察

RA の発症仮説として、関節炎の発症に先立ち ACPA が出現し、ACPA が関節内のシトルリン化抗原と反応することで、炎症が惹起され、かつ関節炎が慢性化するとの考えがある。また APCA そのものもマクロファージの表面に発現したシトルリン化抗原に結合することで、マクロファージからの TNF-alpha 産生を亢進させ、また破骨細胞への分化を誘導する作用があることが報告されており(Harre U, et al. J Clin Invest, 2012)、骨破壊への直接的な関与も注目され

ている。以上より、炎症局所で発現が亢進し、蛋白のシトルリン化作用を持つ PADI4 と RA の病態との関連が注目されている。

我々のマウスの関節炎モデルを用いた検討では、PADI4 KO マウスにおいては、確かに関節局所におけるシトルリン化抗原の発現はほぼ認められず、PADI4 欠損によるシトルリン化蛋白の減少作用は確認された。一方、ACPA の抗体価は PADI4 KO マウスで減少していたものの、抗体の標的については、確実にシトルリン化されたエピトープを認識しているかどうかは明らかとはならなかった。マウス関節炎モデルにおける ACPA については、ヒト RA と異なり、必ずしもシトルリン化抗原を認識する抗体であることが示せないとの報告もあり(Vossenaar ER, et al. Arthritis Rheum, 2003)、別のシトルリン化抗原に対する抗体を検討するなど更なる検討が必要である。

最近の報告によれば PADI4 KO では抗体移入による関節炎に差はないことが示されている (Rohrbach AS, et al. Arthritis Res Ther. 2011)。我々の検討では、II 型コラーゲンを免疫する CIA マウスの系において、PADI4 KO における関節炎および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、シトルリン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。この点について、現在 PADI4 KO マウスの免疫細胞の機能解析を進めている。RA 患者では PADI4 多型により PADI4 発現が亢進している可能性があり、PADI4 の過剰な機能を制御することで、獲得免疫系を制御できれば RA 治療の新たな治療戦略となりうると期待できる。

## E. 結論

PADI4 には、従来知られていなかった獲得免疫系の活性化に関わる作用があることが推測された。PADI4 の制御により、RA の新規治療法につながる可能性がある。

## F. 健康危険情報

特になし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

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. 2012;44(5):511-6.
2. 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.
3. 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):e100245

### 2. 学会発表

なし

## 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

#### 【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\*\*\*

書籍

著者氏名	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
田中 良哉	自己免疫疾患	矢田純一、宮坂信之編	科学評論社	2012
		サイトカインのすべて	東京	823-830
田中 良哉	関節リウマチ	河邊博史編	診断と治療社	2012
		慢性疾患患者への最新薬物療法の鉄則	東京	324-332
田中 良哉	全身性自己免疫疾患における生物学的製剤治療の現状と展望	技術情報協会編	技術情報協会	2012
		バイオ・ゲノム関連医薬品の研究・開発・製造ノウハウ全集	東京	12-32
三森経世	自己免疫疾患の概念とその病態	門脇孝、永井良三編	西村書店	2012
		カラー版内科学	東京	392-394
三森経世	膠原病，および類縁疾患 ―最近の動向	山口徹、北原光夫、福井次矢編	医学書院	2013
		今日の治療指針 私是这样治療している 2013	東京	736-738

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>Tanaka Y.</u>	Next stage of RA treatment: TNF-inhibitor-free remission will be a possible treatment goal ?	Ann Rheum Dis	in press		
Sonomoto K, Yamaoka K, Oshita K, Fukuyo S, Zhang X, Nakano K, Okada Y, <u>Tanaka Y.</u>	IL-1 $\beta$ induces differentiation of human mesenchymal stem cells into osteoblasts via the Wnt5a/Ror2 pathway.	Arthritis Rheum	64	3355-3363	2012
Maeshima K, Yamaoka K, Kubo s, Nakano K, Iwata S, Saito K, Ohishi M, Miyahara H, Tanaka S, Ishi K, Yoshimatsu H, <u>Tanaka Y.</u>	A JAK inhibitor tofacitinib regulates synovitis through inhibition of IFN-g and IL-17 production by human CD4 <sup>+</sup> T cells.	Arthritis Rheum	64	1790-1798	2012
Kameda H, Kanbe K, Sato e, Ueki Y, Saito K, Nagaoka S, Hidaka T, Atsumi T, Tsukano M, Kasama T, Shiozawa S, <u>Tanaka Y.</u> , 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		
Takeuchi T, Harigai M, <u>Tanaka Y.</u> , 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		
van der Heijde D, <u>Tanaka Y.</u> , 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		
<u>Tanaka Y.</u> , Maeshima Y, Yamaoka K.	In vitro and in vivo analysis of a Jak inhibitor in rheumatoid arthritis.	Ann Rheum Dis	71	i70-i74	2012
<u>Tanaka Y.</u> , 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	71	817-824	2012

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
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	119	5575-83	2012
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		
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
Kita J, Tamai M, Arima K, Kawashiri SY, Horai Y, Iwamoto N, Okada A, Koga T, Nakashima Y, Suzuki T, Yamasaki S, Nakamura H, Origuchi T, Ida H, Aoyagi K, Uetani M, Eguchi K, Kawakami A.	Significant improvement in MRI-proven bone edema is associated with protection from structural damage in very early RA patients managed using the tight control approach.	Mod Rheumatol	in press		
Ohyama K, Kawakami A, Tamai M, Baba M, Kishikawa N, Kuroda N.	Serum immunecomplex containing thrombospondin-1: a novel biomarker for early rheumatoid arthritis.	Ann Rheum Dis	71 (11)	1916-7	2012
Kita J, Tamai M, Arima K, Nakashima Y, Suzuki T, Kawashiri SY, Okada A, Koga T, Yamasaki S, Nakamura H, Origuchi T, Aramaki T, Nakashima M, Fujikawa K, Tsukada T, Ida H, Aoyagi K, Uetani M, Eguchi K, Kawakami A.	Delayed treatment with tumor necrosis factor inhibitors in incomplete responders to synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs shows an excellent effect in patients with very early rheumatoid arthritis with poor prognosis factors.	Mod Rheumatol	22 (2)	195-201	2012
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 (5)	654-658	2012

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
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)	1520-6	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



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, 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, Koike T, 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, 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)		in press	
Takamura A, Hirata S, Nagasawa H, Kameda H, Seto Y, Atsumi T, Dohi M, Koike T, 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, 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		in press	
Furukawa H, Kawasaki A, Oka S, Shimada K, Masui T, Ikenaka T, Hashimoto A, Okazaki Y, Takaoka H, Futami H, Komiya A, Kondo Y, Ito S, Hayashi T, Matsumoto I, Kusai M, Takasaki Y, Nagai T, Hirohata S, Setoguchi K, Suda A, Nagaoka S, Kono H, Okamoto A, Chiba N, Suematsu E, Fukui N, Hashimoto H, Sumida T, Ono M, Tsuchiya N, Tohma S	Association of a Single Nucleotide Polymorphism in the SH2D1A Intronic Region with Systemic Lupus Erythematosus.	Lupus		in press	

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
Ito S, Ogishima H, Kondo Y, Sugihara M, Hayashi T, Chino Y, Goto D, Matsumoto I, <u>Sumida T</u>	Early diagnosis and treatment of steroid-induced diabetes mellitus in patients with rheumatoid arthritis and other connective tissue diseases.	Mod Rheumatol		in press	
Shimane K, Kochi Y, Suzuki A, Okada Y, Tomonori I, Horita T, Saito K, Okamoto A, Nishimoto N, Myouzen K, Hirakata M, <u>Sumida T</u> , Takasaki Y, Yamada R, Kamatani N, Nakamura Y, Kubo M, Yamamoto K	An association analysis of HLA-DRB1 with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis in a Japanese population: effects of *09:01 allele on disease phenotypes.	Rheumatology		in press	
Umeda N, Matsumoto I, Ito I, Kawasaki A, Tanaka Y, Inoue A, Tanaka Y, Tsuboi H, Suzuki T, Hayashi T, Ito S, Tsuchiya N, <u>Sumida T</u>	Anti-citrullinated glucose-6-phosphate isomerase peptide antibodies in patients with rheumatoid arthritis are associated with HLA-DRB1 shared epitope alleles and disease activity.	Clin Exp Immunol		in press	
Anami A, Fukushima K, Takasaki Y, Sumida T, Waguri M, Murashima A, Wake N	The predictive value of SS-A antibody titration in pregnant women with fetal congenital heart block.	Mod Rheumatol		in press	
Ishiguro N, Yamamoto K, Katayama, K, Kondo M, <u>Sumida T</u> , Mimori T, Soen S, Nagai K, Yamaguchi T, Hara M, Igaratimod-Clinical Study Group	Concomitant iguratimod therapy in patients with active rheumatoid arthritis despite stable doses of methotrexate: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial.	Mod Rheumatol		in press	
Suzuki T, Horikoshi M, Sugihara M, Hirota T, Ogishima H, Umeda N, Kondo Y, Tsuboi H, Hayashi T, Chino Y, Matsumoto I, <u>Sumida T</u>	Therapeutic efficacy of tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor inhibitors: One year follow-up by low-field extremity MRI.	Mod Rheumatol		in press	
Iizuka M, Tsuboi H, Matsuo N, Kondo Y, Asashima H, Matsui M, Matsumoto I, <u>Sumida T</u>	The crucial roles of IFN-g in the development of M3 muscarinic acetylcholine receptor induced Sjögren's syndrome-like sialadenitis.	Mod Rheumatol		in press	
<u>Sumida T</u> , Tsuboi H, Iizuka M, Asashima H, Matsumoto	Anti-M3 muscarinic acetylcholine receptor antibodies in patients with Sjögren's syndrome.	Mod Rheumatol		in press	
Tsuboi H, Hagiwara S, Asashima H, Umehara H, Kawakami A, Nakamura H, Sano H, Tsubota K, Ogawa Y, Takamura E, Saito I, Inoue H, Nakamura S, Moriyama M, Takeuchi T, Tanaka Y, Hirata S, Mimori T, Matsumoto I, <u>Sumida T</u>	Validation of different sets of criteria for the diagnosis of Sjogren's syndrome in Japanese patients.	Mod Rheumatol		in press	

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
Yamaguchi T, Ito S, Takano Y, Umeda N, Goto M, Horikoshi M, Hayashi T, Goto D, Matsumoto I, <u>Sumida T</u>	A case of a disseminated sporotrichosis patient treated with prednisolone, immunosuppressants, and tocilizumab under the diagnosis of rheumatoid arthritis.	Intern. Med.	51	2031-2039	2012
Tsuboi H, Nakamura Y, Iizuka M, Matsuo N, Matsumoto I, <u>Sumida T</u>	Generation and functional analysis of monoclonal antibodies against the second extracellular loop of human M3 muscarinic acetylcholine receptor.	Mod Rheumatol	22	264-271	2012
Tanaka Y, Matsumoto I, Iwanami K, Inoue A, Umeda N, Tanaka Y, Sugihara M, Hayashi T, Ito S, <u>Sumida T</u>	Six-transmembrane epithelial antigen of prostate4 (STEAP4) is expressed on monocytes/neutrophils, and is regulated by TNF antagonist in patients with rheumatoid arthritis.	Clin Exp Rheumatol	30	99-102	2012
Kondo Y, Iizuka M, Wakamatsu E, Yao Z, Tahara M, Tsuboi H, Sugihara M, Hayashi T, Yoh K, Takahashi S, Matsumoto I, <u>Sumida T</u>	Overexpression of T-bet gene regulates murine autoimmune arthritis.	Arthritis Rheum	64	162-172	2012
Hasebe N, Kawasaki A, Ito I, Kawamoto M, Hasegawa M, Fujimoto M, Furukawa H, Tohma S, <u>Sumida T</u> , 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	1259-1260	2012
Kawasaki A, Furukawa H, Kondo Y, Ito S, Hayashi T, Kusaoi M, Matsumoto I, Tohma S, Takasaki Y, Hashimoto H, <u>Sumida T</u> , Tsuchiya N	Association of PHRF1-IRF7 region polymorphism with clinical manifestations of systemic lupus erythematosus in a Japanese population.	Lupus	21	890-895	2012
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., <u>Sumida, T.</u> , Yamanaka, H., Takasaki, Y., Koike, T., Horiuchi, T., Hayashi, K., Kubo, M., Kamatani, N., Yamada, R., Nakamura, Y., and Yamamoto, K.	A genome-wide association study identified AFF1 as a susceptibility locus for systemic lupus erythematosus in Japanese.	PLoS Genet	8	e1002455	2012

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
Umehara H, Okazaki K, Masaki Y, Kawano M, Yamamoto M, Saeki T, Matsui S, <u>Sumida T</u> , Mimori T, Tanaka Y, Tsubota K, Yoshino T, Kawa S, Suzuki R, Takegami T, Tomosugi N, Kurose N, Ishigaki Y, Azumi A, Kojima M, Nakamura S, Inoue D	A novel clinical entity, IgG4-related disease (IgG4RD): general concept and details.	Mod Rheumatol	22	1-14	2012
Umehara H, Okazaki K, Masaki Y, Kawano M, Yamamoto M, Saeki T, Matsui S, Yoshino T, Nakamura S, Kawa S, Hamano H, Kamisawa T, Shimosegawa T, Shimatsu A, Nakamura S, Ito T, Notohara K, <u>Sumida T</u> , Tanaka Y, Mimori T, Chiba T, Mishima M, Hibi T, Tsubouchi H, Inui K, Ohara H	Comprehensive diagnostic criteria (CDC criteria) for IgG4-related disease (IgG4-RD),2011.	Mod Rheumatol	22	21-30	2012
Tanaka Y, Matsumoto I, Iwanami K, Inoue A, Minami R, Umeda N, Kanamori A, Ochiai N, Miyazawa K, Sugihara M, Hayashi T, Goto D, Ito S, <u>Sumida T</u>	Six-transmembrane epithelial antigen of prostate4(STEAP4) is TNFalpha-induced protein that regulates IL-6, IL-8, and cell proliferation in synovium from patients with rheumatoid srthritis.	Mod Rheumatol	22	128-136	2012
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, <u>Sumida T</u> , 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 TNF antagonists during three years in rheumatoid arthritis patients.	Arthritis Care Research	64	1125-1134	2012
Sakai R, Tanaka M, Nanki T, Watanabe K, Yamazaki H, Koike R, Nagasawa H, Amano K, Saito K, Tanaka Y, Ito S, <u>Sumida T</u> , Ihata A, Ishigatubo 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	1820-1826	2012
Hashizume M, Yoshida H, Tanaka K, Suzuki M, Matsumoto I, <u>Sumida T</u> , Mihira M	Interleukine-6 regulates anti-arthritic effect of methotrexate via the reduction of SLC19A1 expression in mouse arthritis model.	Arthritis Res Ther	14	R96	2012
Tsuboi H, Matsuo N, Iizuka M, Tsuzuki S, Kondo Y, Tanaka A, Moriyama M, Matsumoto I, Nakamura S, <u>Sumida T</u>	Analysis of IgG4 class switch-related molecules in IgG4-related disease.	Arthritis Res Ther	14	R171	2012