

ブが同定された。

D. 考察

TCZ 投与患者では治療効果の有無に関わらず殆どの症例で炎症反応の著明な低下を認めるため、治療効果判定方法は炎症反応を含む DAS (Disease Activity Score) や SDAI (Simplified Disease Activity Index) ではなく CDAI および医師総合評価が選択された。感染の合併と併用治療により 4 症例にて 6 ヶ月後の CDAI が評価困難であったが、残りの症例で抽出されたプローブの多くが医師総合評価を用いた場合と共通しており、クラスター解析の結果と合わせ、信頼性の高い抽出がなされたと考えられる。これらをバリデーションコホートをを用いて解析することにより TCZ の薬効予測モデルを構築し、実用化することが可能と考えられる。

E. 結論

DNA アレイによる PBMC の網羅的遺伝子発現解析のデータをもとに、TCZ の薬効予測遺伝子候補が抽出された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

英文

1. Watanabe K, Sakai R, Koike R, Sakai F, Sugiyama H, Tanaka M, Komano Y, Akiyama Y, Mimura T, Kaneko M, Tokuda H, Iso T, Motegi M, Ikeda K, Nakajima H, Taki H, Kubota T, Kodama H, Sugii S, Kuroiwa T, Nawata Y, Shiozawa K, Ogata A, Sawada S, Matsukawa Y, Okazaki T, Mukai M, Iwahashi M, Saito K, Tanaka Y, Nanki T, Miyasaka N, Harigai M. Clinical characteristics and risk factors for *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients with rheumatoid arthritis receiving adalimumab: a retrospective review and case-control study of 17 patients. *Mod Rheumatol*, in press.
2. Tanaka S, Ikeda K, Uchiyama K, Iwamoto T, Sanayama Y, Okubo A, Nakagomi D, Takahashi K, Yokota M, Suto A, Suzuki K, Nakajima H. [¹⁸F] FDG uptake in proximal muscles assessed by PET/CT reflects both global and local muscular inflammation and provides useful information in the management of patients with polymyositis/dermatomyositis. *Rheumatology (Oxford)*, in press.
3. Ikeda K, Seto Y, Ohno S, Sakamoto F, Henmi M, Fukae J, et al. Analysis of the factors which influence the measurement of synovial power Doppler signals with semi-quantitative and quantitative measures - a pilot multicenter exercise in Japan. *Mod Rheumatol* 2013, in press.
4. Kobayashi Y, Iwata A, Suzuki K, Suto A, Kawashima S, Saito Y, Owada T, Kobayashi M, Watanabe N, Nakajima H. B and T lymphocyte attenuator inhibits LPS-induced endotoxic shock by suppressing Toll-like receptor 4 signaling in innate immune cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013;110(13):5121-6.
5. Nakagomi D, Suzuki K, Hosokawa J, Kobayashi Y, Suto A, Takatori H, Watanabe N, Matsue H, Murphy TL, Murphy KM, Shimada S, Nakajima H. Therapeutic potential of B and T lymphocyte attenuator expressed on CD8+ T cells for contact hypersensitivity. *J Invest Dermatol*. 2013;133(3):702-11.
6. Nakagomi D, Suzuki K, Nakajima H. Critical roles of IκB kinase subunits in mast cell degranulation. *Int Arch Allergy Immunol*. 2012;158 Suppl 1:92-5.
7. Nakagomi D, Ikeda K, Kawashima H, Kobayashi Y, Suto A, Nakajima H. Bucillamine-induced yellow nail in Japanese patients with rheumatoid arthritis: two case reports and a review of 36 reported cases. *Rheumatol Int*. 2013;33(3):793-7.

8. Iwata A, Ikeda K, Hirose K, Takatori H, Takahashi K, Sanayama Y, Tanaka S, Suto A, Nakajima H. Pre-dinner administration increases the efficacy of proton pump inhibitors on refractory GERD symptoms in connective tissue disease patients. *Mod Rheumatol*. 2013;23(2):357-64.
 9. Nakagomi D, Ikeda K, Okubo A, Iwamoto T, Sanayama Y, Takahashi K, Yamagata M, Takatori H, Suzuki K, Takabayashi K, Nakajima H. Ultrasound can improve the accuracy of the 2010 ACR/EULAR classification criteria for rheumatoid arthritis to predict methotrexate requirement. *Arthritis Rheum*. 2013;65(4):890-8.
 10. Iwamoto T, Ikeda K, Nakajima H, Suga M, Kumano K, Hiraguri M, Imaeda T, Harada D, Shiga Y, Oku R, Nakanishi K. Extracorporeal membrane oxygenation is indicated for status asthmaticus refractory to maximal conventional therapy. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2013;110(4):300-1.
 11. Tsutsuki H, Yahiro K, Suzuki K, Suto A, Ogura K, Nagasawa S, Ihara H, Shimizu T, Nakajima H, Moss J, Noda M. Subtilase cytotoxin enhances *Escherichia coli* survival in macrophages by suppression of nitric oxide production through the inhibition of NF- κ B activation. *Infect Immun*. 2012;80(11):3939-51.
 12. Saito Y, Kagami S, Kawashima S, Takahashi K, Ikeda K, Hirose K, Oshitari T, Yamamoto S, Okamoto Y, Nakajima H. Roles of CRTH2+ CD4+ T cells in immunoglobulin G4-related lacrimal gland enlargement. *Int Arch Allergy Immunol*. 2012;158 Suppl 1:42-6.
 13. Kawashima S, Hirose K, Iwata A, Takahashi K, Ohkubo A, Tamachi T, Ikeda K, Kagami SI, Nakajima H. β -Glucan Curdlan Induces IL-10-Producing CD4+ T Cells and Inhibits Allergic Airway Inflammation. *J Immunol*. 2012;189(12):5713-21.
- 和文
1. 池田啓, 中込大樹, 中島裕史. 筋骨格超音波による関節リウマチ診断の精度の向上 *MEDIX* 2013; 58: 28-33.
 2. 山形美絵子, 池田 啓, 中島裕史. 血管炎におけるIL-17産生ヘルパーT細胞(Th17細胞)の役割 *日本臨床* 2013; 71(Suppl. 1): 582-7.
 3. 池田啓, 中島裕史. サイトカインと病態: アレルギー. *臨床免疫・アレルギー科* 2012;57:S715-20
 4. 池田啓, 中込大樹, 中島裕史. 関節リウマチ診療における関節エコーの有用性. *治療* 2012: 94; 214-20
- 国際学会
1. Ikeda K, Nakagomi D, Sanayama Y, Okubo A, Iwamoto T, Takahashi K, Nakajima H. The optimization of the management of rheumatoid arthritis using musculoskeletal ultrasound. *Japan College of Rheumatology The 22nd International Rheumatology Symposium*. Apr 2013, Kyoto, Japan.
 2. Ikeda K, Nakagomi D, Sanayama Y, Yamagata M, Okubo A, Iwamoto T, Kawashima H, Takahashi K, Nakajima H. Time-integrated synovitis activity assessed by power doppler ultrasound significantly correlates with radiographic progression in rheumatoid arthritis patients treated with methotrexate alone but not in those treated with TNF antagonists. *2012 American College of Rheumatology Annual Meeting*. Nov 2012, Washington DC, USA.
 3. Nakagomi D, Ikeda K, Okubo A, Iwamoto T, Sanayama Y, Takatori H, Suzuki K, Takabayashi K, Nakajima H. Ultrasonographic assessment of synovitis improves the accuracy of 2010 American College of Rheumatology/ European League Against Rheumatism classification

criteria for rheumatoid arthritis to predict development of a methotrexate-requiring disease. *2012 European League Against Rheumatism Congress*. Jun 2012, Berlin, Germany.

4. Takahashi K, Kawashima S, Niwa Y, Iwata A, Kobayashi Y, Kagami S, Suto A, Hirose K, Watanabe N, Nakayama T, Nakajima H. (2012) IL-22 attenuates IL-25 production by lung epithelial cells and inhibits antigen-induced eosinophilic airway inflammation. *99th Annual Meeting of The American Association of Immunologists*. 2012, Boston, USA
5. Ikeda K, Makita S, Hosokawa J, Yamagata M, Nakagomi D, Nakajima H. Optic neuropathy associated with Churg-Strauss syndrome: a report of two cases. *The Asia Pacific Meeting of Vasculitis and ANCA Workshop 2012*. Mar 2012, Tokyo, Japan

国内学会

1. 田中 繁, 池田 啓, 岩本太郎, 眞山快枝, 大久保綾子, 中込大樹, 横田雅也, 高橋健太郎, 須藤 明, 鈴木浩太郎, 中島裕史. 多発筋炎/皮膚筋炎患者における [¹⁸F]FDG-PET/CT の診断および臨床評価における有用性の検討. *第 57 回日本リウマチ学会総会・学術集会*. 2013 年 4 月, 京都.
2. 中込大樹, 池田 啓, 眞山快枝, 小林芳久, 神戸直智, 松江弘之, 中島裕史. 超音波により滑膜病変の病勢評価を行った多中心性細網組織球症 (Multicentric reticulohistiocytosis) の 1 例. *第 57 回日本リウマチ学会総会・学術集会*. 2013 年 4 月, 京都.
3. 池田 啓, 中込大樹, 眞山快枝, 山形美絵子, 大久保綾子, 岩本太郎, 川島広稔, 高橋健太郎, 中島裕史. 滑膜パワー Doppler プラシグナルの時間累積値はメソトレキサート単独治療下では X 線スコアの進行と有意に相関するが TNF 阻

害薬治療下では相関しない. *第 57 回日本リウマチ学会総会・学術集会*. 2013 年 4 月, 京都.

4. 池田啓, 中込大樹, 眞山快枝, 山形美絵子, 大久保綾子, 岩本太郎, 川島広稔, 高橋健太郎, 中島裕史. シンポジウム S10 「RA の寛解基準」臨床的寛解基準を補完する関節エコーの活用. *第 57 回日本リウマチ学会総会・学術集会*. 2013 年 4 月, 京都.
5. 池田啓. 教育研修講演 関節リウマチの診断と疾患活動性モニタリングにおける関節エコーの活用. *第 57 回日本リウマチ学会総会・学術集会*. 2013 年 4 月, 京都.
6. 牧田荘平, 鈴木快枝, 池田啓, 細川淳一, 山形美絵子, 岩本太郎, 大久保綾子, 小林芳久, 中込大樹, 渡邊紀彦, 中島裕史. 全身性エリテマトーデスを合併した関節リウマチ 3 症例に対するアバタセプトの有効性の検討. *第 56 回日本リウマチ学会総会・学術集会*. 2012 年 4 月, 東京.
7. 細川淳一, 鈴木浩太郎, 中込大樹, 岩本太郎, 池田啓, 中島裕史. 中枢神経ループス患者における脳脊髄液中 BAFF 値の検討. *第 56 回日本リウマチ学会総会・学術集会*. 2012 年 4 月, 東京.
8. 中込大樹, 池田啓, 細川淳一, 山形美絵子, 大久保綾子, 岩本太郎, 鈴木快枝, 川島広稔, 星野東明, 高橋健太郎, 若新英史, 高取宏昌, 鈴木浩太郎, 高林克日己, 中島裕史. 超音波滑膜評価による 2010 年 ACR/EULAR 関節リウマチ分類基準の精度の向上. *第 56 回日本リウマチ学会総会・学術集会*. 2012 年 4 月, 東京.
9. 山形美絵子, 田中繁, 中込大樹, 岩田有史, 池田啓, 須藤明, 加々美新一郎, 廣瀬晃一, 中島裕史. 膠原病治療中に生じたノカルジア感染症の臨床的検討. *第 56 回日本リウマチ学会総会・学術集会*. 2012 年 4 月, 東京.

H. 知的財産権の出願・登録状況

- | | |
|---|--------------|
| 1. 特許取得 | なし |
| 「関節リウマチに対する抗 IL-6 受容体抗体療法の有効性の予測方法」特願 2011-156921 | 3. その他
なし |
| 2. 実用新案登録 | |

厚生労働科学研究費補助金（免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業）

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

分担研究報告書 4

末梢血単核球における定量的 PCR による
関節リウマチに対するトシリズマブの薬効予測モデルの構築に関する研究

研究分担者 廣瀬 晃一

千葉大学医学部附属病院アレルギー・膠原病内科 講師

研究要旨

本研究では末梢血単核球（PBMC）の網羅的遺伝子発現解析のデータにより抽出された 56 遺伝子の real-time PCR を用いて関節リウマチ（RA）に対するトシリズマブ（TCZ）の薬効予測モデルを構築することを目的とした。

56 遺伝子中 10 遺伝子に注目し、それぞれに対して特異的なプライマーを設定し、健常者ならびに RA 患者の PBMC の RNA 検体において real-time PCR と DNA アレイのシグナル値との相関を検討した。その結果 10 遺伝子中 5 遺伝子では両者の高い相関が認められた。

real-time PCR を用いた TCZ の薬効予測モデル確立のためのデータの一部が検証された。他の遺伝子での確認を終了レバリデーショコホートをを用いて解析することにより、real-time PCR による TCZ の薬効予測モデルの実用化が可能と考えられた。

A. 研究目的

末梢血単核球（PBMC）の網羅的遺伝子発現解析のデータにより抽出された 56 遺伝子の real-time PCR を用いて関節リウマチ（RA）に対するトシリズマブ（TCZ）の薬効予測モデルを構築することを目的とした。

B. 方法

TCZ を新規に投与した RA 患者 37 症例の PBMC の DNA アレイを用いて、有効例と無効例で発現パターンの異なる予測遺伝子を抽出した。それぞれの遺伝子に対して特異的なプライマーを設定し、健常者ならびに RA 患者の PBMC の RNA 検体において real-time PCR と DNA アレイのシグナル値との相関を検討した。

C. 結果

56 プローブは全て別個の遺伝子であった。56 遺伝子中 10 遺伝子につき複数検体で real-time PCR と DNA アレイのシグナル値との相関が解析された。10 遺伝子中 5 遺伝子では両者の高い相関が認められた。

D. 考察

トレーニングコホート 20 症例で抽出された 17 プローブにクラスター解析では無効例 3 例が明確に分離され、また同プローブを用いたモデルでのトレーニングコホート内での検証では 100%正確な薬効予測が可能であった。薬効予測の実用化のためには DNA アレイよりも汎用性の高い手法の確立が必要であるが、少なくとも今回確認された 5 遺伝子では real-time PCR での代用が可能と考えられる。他の遺伝子での確認を終了レバリデーショコホートをを用いて解析することにより TCZ の薬効予測モデル

の実用化が可能と考えられる。

E. 結論

real-time PCR を用いた TCZ の薬効予測モデル確立のためのデータの一部が検証された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

英文

1. Iwata A, Ikeda K, Hirose K, Takatori H, Takahashi K, Sanayama Y, Tanaka S, Suto A, Nakajima H. Pre-dinner administration increases the efficacy of proton pump inhibitors on refractory GERD symptoms in connective tissue disease patients. *Mod Rheumatol*. 2013;23(2):357-64.
2. Saito Y, Kagami S, Kawashima S, Takahashi K, Ikeda K, Hirose K, Oshitari T, Yamamoto S, Okamoto Y, Nakajima H. Roles of CRTH2+ CD4+ T cells in immunoglobulin G4-related lacrimal gland enlargement. *Int Arch Allergy Immunol*. 2012;158 Suppl 1:42-6.
3. Kawashima S, Hirose K, Iwata A, Takahashi K, Ohkubo A, Tamachi T, Ikeda K, Kagami SI, Nakajima H. β -Glucan Curdlan Induces IL-10-Producing CD4+ T Cells and Inhibits Allergic Airway

Inflammation. J Immunol.
2012;189(12):5713-21.

国際学会

1. Takahashi K, Kawashima S, Niwa Y, Iwata A, Kobayashi Y, Kagami S, Suto A, Hirose K, Watanabe N, Nakayama T, Nakajima H. (2012) IL-22 attenuates IL-25 production by lung epithelial cells and inhibits antigen-induced eosinophilic airway inflammation. *99th Annual Meeting of The American Association of Immunologists*. 2012, Boston, USA

国内学会

1. 山形美絵子, 田中繁, 中込大樹, 岩田有史, 池田啓, 須藤明, 加々美新一郎, 廣瀬晃一, 中島裕史. 膠原病治療中に生じたノカルジア感染症の臨床的検討. *第56回日本リウマチ学会総会・学術集会*. 2012年4月, 東京.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
「関節リウマチに対する抗 IL-6 受容体抗体療法の有効性の予測方法」特願 2011-156921
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

厚生労働科学研究費補助金（免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業）

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

分担研究報告書 5

ヒト末梢血 CD4 陽性 T 細胞においてトシリズマブ投与で発現低下する遺伝子 X の
ヘルパー T 細胞分化および関節炎における役割の解明

研究分担者 加々美 新一郎
千葉大学大学院医学研究院遺伝子制御学 助教

研究要旨

本研究では、トシリズマブ投与により RA 患者の末梢血 CD4 陽性 T 細胞で発現の低下する遺伝子として抽出された遺伝子 X のヘルパー T 細胞分化および関節炎における役割を解明することを目的とした。

ヒト末梢血およびマウス脾臓由来のナイーブ CD4 陽性 T 細胞から分化誘導した Th1 細胞、Th2 細胞、Th17 細胞、Tfh 細胞、Treg 細胞における候補遺伝子の発現をリアルタイム PCR 法で解析した。マウス脾臓由来の CD4 陽性 T 細胞に bicistronic retrovirus を用いて遺伝子 X を強制発現させ、各ヘルパー T 細胞の分化誘導条件で培養した際のヘルパー T 細胞分化への影響を細胞内サイトカイン染色法により解析した。また T 細胞特異的 STAT3/ROR γ t 欠損マウスの脾臓由来のナイーブ CD4 陽性 T 細胞を各種条件で分化誘導した際の遺伝子 X の発現を解析する。さらに遺伝子 X の T 細胞特異的トランスジェニックマウスあるいはノックアウトマウスを作成し、実験的滑膜炎モデルに対する影響を検討した。

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

Th17 細胞分化に関連する新規遺伝子 X が同定され、TCZ 特異的薬効評価マーカーならびに新規治療ターゲット経路の候補と考えられた。

A. 研究目的

トシリズマブ投与により RA 患者の末梢血 CD4 陽性 T 細胞で発現の低下する遺伝子として抽出された遺伝子 X のヘルパー T 細胞分化および関節炎における役割を解明することを目的とした。

B. 方法

ヒト末梢血およびマウス脾臓由来のナイーブ CD4 陽性 T 細胞から分化誘導し

た Th1 細胞、Th2 細胞、Th17 細胞、Tfh 細胞、Treg 細胞における候補遺伝子の発現をリアルタイム PCR 法で解析した。マウス脾臓由来の CD4 陽性 T 細胞に bicistronic retrovirus を用いて遺伝子 X を強制発現させ、各ヘルパー T 細胞の分化誘導条件で培養した際のヘルパー T 細胞分化への影響を細胞内サイトカイン染色法により解析した。また T 細胞特異的 STAT3/ROR γ t 欠損マウスの脾臓由来のナイーブ CD4 陽性 T 細胞を各種

条件で分化誘導した際の遺伝子 X の発現を解析する。さらに遺伝子 X の T 細胞特異的トランスジェニックマウスあるいはノックアウトマウスを作成し、実験的滑膜炎モデルに対する影響を検討した。

C. 結果

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

D. 考察

以上より遺伝子 X は Th17 分化に伴って STAT3 依存性に発現し、Th17 細胞分化を抑制する負のフィードバック機構として働いていることが示唆された。現在遺伝子 X の T 細胞特異的トランスジェニックマウスを作成中であり、実験的滑膜炎モデルに対する影響を検討予定である。

E. 結論

Th17 細胞分化に関連する新規遺伝子 X が同定され、TCZ 特異的薬効評価マーカーならびに新規治療ターゲット経路の候補と考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

英文

1. Saito Y, Kagami S, Kawashima S, Takahashi K, Ikeda K, Hirose K, Oshitari T, Yamamoto S, Okamoto Y, Nakajima H. Roles of CRTH2+ CD4+ T cells in immunoglobulin G4-related lacrimal gland enlargement. *Int Arch Allergy Immunol.* 2012;158 Suppl 1:42-6.
2. Kawashima S, Hirose K, Iwata A, Takahashi K, Ohkubo A, Tamachi T, Ikeda K, Kagami SI, Nakajima H. β -Glucan Curdlan Induces IL-10-Producing CD4+ T Cells and Inhibits Allergic Airway Inflammation. *J Immunol.* 2012;189(12):5713-21.

国内学会

1. 山形美絵子, 田中繁, 中込大樹, 岩田有史, 池田啓, 須藤明, 加々美新一郎, 廣瀬晃一, 中島裕史. 膠原病治療中に生じたノカルジア感染症の臨床的検討. *第56回日本リウマチ学会総会・学術集会.* 2012年4月, 東京.

H. 知的財産権の出願・登録状況

4. 特許取得

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

5. 実用新案登録

なし

6. その他

なし

研究成果の刊行に関する一覧表（英文）

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻・頁	出版年
Ikeda K, Seto Y, Ohno S, Sakamoto F, Henmi M, Fukae J, Akihiro Narita, Daiki Nakagomi, Hiroshi Nakajima, Kazuhide Tanimura, Takao Koike	Analysis of the factors which influence the measurement of synovial power Doppler signals with semi-quantitative and quantitative measures - a pilot multicenter exercise in Japan	<i>Mod Rheumatol</i>	In press	
Tanaka S, Ikeda K, Uchiyama K, Iwamoto T, Sanayama Y, Okubo A, Nakagomi D, Takahashi K, Yokota M, Suto A, Suzuki K, Nakajima H	[¹⁸ F] FDG uptake in proximal muscles assessed by PET/CT reflects both global and local muscular inflammation and provides useful information in the management of patients with polymyositis/dermatomyositis	<i>Rheumatology (Oxford)</i>	In press	
Watanabe K, Sakai R, Koike R, Sakai F, Sugiyama H, Tanaka M, Komano Y, Akiyama Y, Mimura T, Kaneko M, Tokuda H, Iso T, Motegi M, Ikeda K, Nakajima H, Taki H, Kubota T, Kodama H, Sugii S, Kuroiwa T, Nawata Y, Shiozawa K, Ogata A, Sawada S, Matsukawa Y, Okazaki T, Mukai M, Iwahashi M, Saito K, Tanaka Y, Nanki T, Miyasaka N, Harigai M	Clinical characteristics and risk factors for <i>Pneumocystis jirovecii</i> pneumonia in patients with rheumatoid arthritis receiving adalimumab: a retrospective review and case-control study of 17 patients	<i>Mod Rheumatol</i>	In press	
Kohavashi Y, Iwata A, Suzuki K, Suto A, Kawashima S, Saito Y, Owada T, Kohavashi M, Watanabe N, Nakajima H	B and T lymphocyte attenuator inhibits LPS-induced endotoxemic shock by suppressing Toll-like receptor 4 signaling in innate immune cells	<i>Proc Natl Acad Sci U S A</i>	110: 5121-6.	2013
Iwamoto T, Ikeda K, Nakajima H, Suga M, Kumano K, Hiraguri M, Imaeda T, Harada D, Shiga Y, Oku R, Nakanishi K	Extracorporeal membrane oxygenation is indicated for status asthmaticus refractory to maximal conventional therapy	<i>Ann Allergy Asthma Immunol</i>	110: 300-1.	2013
Nakagomi D, Suzuki K, Hosokawa J, Kohavashi Y, Suto A, Takatori H, Watanabe N, Matsue H, Murphy TL, Murphy KM, Shimada S, Nakajima H	Therapeutic potential of B and T lymphocyte attenuator expressed on CD8+ T cells for contact hypersensitivity	<i>J Invest Dermatol</i>	133: 702-11.	2013
Iwata A, Ikeda K, Hirose K, Takatori H, Takahashi T, Sanayama Y, Tanaka S, Suto A, Nakajima H	Pre-dinner administration increases the efficacy of proton pump inhibitors on refractory GERD symptoms in connective tissue disease patients	<i>Mod Rheumatol</i>	23: 357-64.	2013
Nakagomi D, Ikeda K, Kawashima H, Kobayashi Y, Suto A, Nakajima H	Bucillamine-induced yellow nail in Japanese patients with rheumatoid arthritis: two case reports and a review of 36 reported cases	<i>Rheumatol Int</i>	33: 793-7.	2013
Kawashima S, Hirose K, Iwata A, Takahashi K, Okubo A, Tamachi T, Ikeda K, Kagami S, Nakajima H	β -Glucan Curdlan Induces IL-10-Producing CD4+ T Cells and Inhibits Allergic Airway Inflammation	<i>J Immunol</i>	189: 5713-21	2012
Nakagomi D, Suzuki K, Nakajima H	Critical roles of IKK subunits in mast cell degranulation	<i>Int Arch Allergy Immunol</i>	158 Suppl 1: 92-5.	2012
Saito Y, Kagami S-I, Kawashima S, Takahashi K, Ikeda K, Hirose K, Oshitari T, Yamamoto S, Okamoto Y, Nakajima H	Roles of CRTH2+ CD4+ T cells in IgG4-related lacrimal gland enlargement	<i>Int Arch Allergy Immunol</i>	158 Suppl 1: 42-6.	2012
Wakefield RJ, D'Agostino MA, Naredo E, Buch MH, Iagnocco A, Terslev L, Ostergaard M, Backhaus M, Grassi W, Dougados M, Burmester GR, Saleem B, de Miguel E, Estrach C, Ikeda K, Gutierrez M, Thompson R, Balint P, Emery P	After treat-to-target: can a targeted ultrasound initiative improve RA outcomes?	<i>Ann Rheum Dis</i>	71: 799-803	2012
Tsutsuki H, Yahiro K, Suzuki K, Suto A, Ogura K, Nagasawa S, Ihara H, Shimizu T, Nakajima H, Moss J, Noda M	Subtilase cytotoxin enhances <i>Escherichia coli</i> survival in macrophages by suppression of nitric oxide production through the inhibition of NF- κ B activation	<i>Infect Immun</i>	80: 3939-51.	2012
Wakefield RJ, D'Agostino MA, Naredo E, Buch MH, Iagnocco A, Terslev L, Ostergaard M, Backhaus M, Grassi W, Dougados M, Burmester GR, Saleem B, de Miguel E, Estrach C, Ikeda K, Gutierrez M, Thompson R, Balint P, Emery P	After treat-to-target: can a targeted ultrasound initiative improve RA outcomes?	<i>Postgrad Med J</i>	88: 482-6.	2012

研究成果の刊行に関する一覧表（和文）

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻・頁	出版年
池田啓, 中込大樹, 中島裕史	筋骨格超音波による関節リウマチ診断の精度の向上	MEDIX	58: 28-33.	2013
山形美絵子, 池田啓, 中島裕史	血管炎におけるIL-17産生ヘルパーT細胞（Th17細胞）の役割	日本臨床	71Suppl 1: 582-7.	2013
森雅裕, 池田啓	全身性強皮症	今日の神経疾患治療指針第2版	第6章	2013
池田啓	CT, 関節エコー	関節リウマチ治療実践バイブル	第II章, 7c, 7d	2013
池田啓	関節エコーによる関節リウマチの疾患活動性モニタリング	リウマチ科	48: 509-13.	2012
池田啓	関節リウマチ診療において構造的寛解の達成に画像的寛解は必要か？	臨床リウマチ	24: 314-9.	2012
池田啓, 中島裕史	サイトカインと病態：アレルギー	臨床免疫・アレルギー科	57: S715-20	2012
池田啓, 中込大樹, 中島裕史	関節リウマチ診療における関節エコーの有用性	治療	94: 214-20	2012
池田啓	生物学的製剤使用下での画像診断の有用性	最新医学	67: 226-31	2012
池田啓	リウマチ診療における超音波検査の有用性	新医療	39: 102-7	2012

厚生労働科学研究費補助金 免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業
「末梢血単核球の網羅的遺伝子発現解析による関節リウマチに対するトシリズマブの
薬効予測と効果発現機序の解明」研究班
平成 24 年度 総括・分担研究報告書

発行 平成 25年 5月 31日

発行所 〒260-8670
千葉県千葉市中央区亥鼻 1-8-1
千葉大学医学部附属病院アレルギー・膠原病内科
厚生労働科学研究費補助金
免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業
「末梢血単核球の網羅的遺伝子発現解析による
関節リウマチに対するトシリズマブの薬効予測と
効果発現機序の解明」研究班事務局

