

201322001B

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 免疫アレルギー研究分野))

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23～25年度 総合研究報告書

平成26(2014)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	……3
田中 良哉(産業医科大学医学部 第1内科学講座 教授)	
III. 分担研究報告書	
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	……21
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)	
2. インドシアニングリーン蛍光血管描出法による手指関節滑膜血流の評価	……25
小池 隆夫(NTT 東日本札幌病院 院長、北海道大学 名誉教授)	
3. [1] 新規関節炎治療法開発を目指した TREM-1 及び TREM-1 リガンド相互作用解析	……30
[2] 関節リウマチ治療における細胞周期制御・抗炎症併用療法の有効性の検討	
上阪 等(東京医科歯科大学 膠原病・リウマチ内科 教授)	
4. 早期 RA に対する MTX の関節破壊抑制効果に関する解析	……34
竹内 勤(慶應義塾大学医学部 リウマチ内科 教授)	
5. CD4+T 細胞分化のマスター転写因子の自己免疫性関節炎発症に与える影響に関する研究	……47
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))	
6. 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	……51
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)	
7. 関節リウマチ患者における関節破壊と身体機能障害進行の危険因子の同定に関する研究	……57
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)	
8. 関節リウマチの PADI4 を標的とする治療法の開発	……62
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)	
IV. 研究成果の刊行に関する一覧表	……67
V. 研究成果の刊行物・別刷り	……77

【 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 免疫アレルギー研究分野))

「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	N T T東日本札幌病院	院 長
	上阪 等	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	教 授
	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
	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 アレルギー・リウマチ学	教 授

【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
総合研究報告書

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

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学研究科リウマチ免疫制御学）
	小池隆夫（北海道大学大学院医学研究科 内科学講座・第二内科 教授）
	上阪 等（東京医科歯科大学膠原病・リウマチ内科 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 臨床免疫学 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

約 100 万人を数える関節リウマチ (RA) 患者に必発する進行性関節破壊は、日常生活機能障害に伴う社会的損失や関節置換術などによる医療費負担を生じてきた。日本人 RA は、難治性、関節破壊進行が急速・高度とされ、一旦、関節が破壊・変形すると不可逆的で、身体機能の低下は必至である。しかし、TNF を標的とした生物学的製剤は関節破壊制御を可能とし、欧米では治療指針が大幅に改定された。一方、現状では TNF 阻害薬投与前にすでに関節破壊が進行し、それによる不可逆性の機能障害を有する症例が大部分であり、治療指針の設定による医療の標準化が最重要課題である。また、破壊された関節は機能的寛解でも身体機能の改善は得られず、「修復」を目指した治療の開発が必須である。そこで、(1) 関節破壊ゼロを目指す関節リウマチの治療指針の確立、および、(2) 関節リウマチの根治療法、関節破壊修復療法の開発を主目的として研究を行った。(1)については、RA 患者のプライマリケア医から専門医まで保険診療内で実施できる関節破壊『ゼロ』を目標とした治療ガイドラインを作成した。平成 25 年 8 月までに 162 例が登録された。MTX 治療開始時点での疾患活動性は DAS28: 4.7、SDAI: 18.8 であった。MTX 開始 3 か月後に TNF (T)群 35 例、MTX (M)群 29 例、high responder (HR)群に振り分けられた。MTX 開始 3 か月後の DAS28(T 群、M 群、HR 群は各 5.7、4.1、2.7)、SDAI(27.9、12.6、4.8)、3 ヶ月間の Δ mTSS \leq 0 は各 44%、43%、78%であり、MTX 開始 12 か月後には(中間報告 69 例)、DAS28(T 群、M 群、HR 群は各 2.5、3.0、2.4)、SDAI(3.6、6.1、3.2)、3-15 カ月目までの1年間の Δ mTSS は各 1.2、0.3、0.2 であった。予備的成績として、HR 群では 15 ヶ月間疾患活動性と関節破壊が抑制されたが、T 群、M 群では最初の 3 ヶ月の間に関節破壊が既に進行したが、その後の1年では制御され、『関節破壊をゼロに』できる可能性が示唆された。(2)については、RA の関節破壊関連因子として PADI4、CDK4/6、ROR γ t、TTP、HLA SE、OA 関連 *DVWA* (rs743777)、DKK-1 を同定し、モデル動物を用いて関節破壊における PADI4、TTP、CDK4/6 の役割を解明した。例えば、PADI4 ノックアウトマウスにおけるコラーゲン誘導性関節炎が軽減され、IL-6-Th17 系が減弱し、関節破壊が軽減傾向であった。また、ROR γ t 過剰発現 T 細胞により関節炎の発症と関節破壊が抑制され、Foxp3⁺制御性 T 細胞に CCR6 の発現亢進が認められた。また、

p16^{INK4a}をアデノウイルスで動物モデル関節に遺伝子導入すると関節炎が改善する事を明らかにし、TTP-ZF(TTPのzing finger 部位)トランスジェニックマウスを用いた in vitro および in vivo における解析から、TNF- α 、IL-6、IL-17の発現抑制を介して関節炎の発症、重篤化、関節破壊を制御した。さらに、ヒト間葉系幹細胞から骨芽細胞への誘導培養系を確立した。即ち、骨芽細胞分化培地に IL-1 β を添加すると、迅速で効率的な骨芽細胞分化が確認された。また、Wnt5a/Ror2がそのシグナル伝達を担うことを発見した。さらに、さらに、in vitro、及び、CIA ラットモデルでの解析により、ナノファイバー(PLGA)に播種したヒト骨髄由来間葉系幹細胞(MSC)は、骨芽細胞や軟骨細胞への分化誘導、破骨細胞の分化制御、全身性免疫応答の抑制作用を併せ持ち、RAの疾患制御、関節機能の再生・修復を目指す上で有効なツールである事が明らかになり、関節破壊の根治・修復療法の基礎を築いた。

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。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。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の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た。

1)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24,25年度はエビデンスの蓄積と検証を目的として症例登録を実施し[“ZERO-J”試験(UMIN000001281)]、関節破壊をゼロにする治療指針の確立を目指した。

2)難治性RAの関節破壊の機序の解明、修復研究:平成23年度は、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、CDK4/6、ROR γ t等を同定した。平成24,25年度は、これらのRA

疾患・関節破壊関連分子に着目し、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、申請者らが確立したヒト間葉系幹細胞から骨芽細胞への分化誘導、ナノファイバーを用いた3次元骨再生系を確立し、実験動物レベルでの評価系の確立を目指した。

B.研究方法

1)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スコアを評価した。

2. RAにおける機能障害進行危険因子に関する研究:IORRAコホート研究に登録され、ベースラインと登録5年後のmTSS値が得られた865名のRA患者を対象とし、関節破壊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:

長崎大学早期関節炎コホート、長崎超音波コホートで、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。

2) 難治性RAの関節破壊機序の解明、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、rhGPIを免疫して関節炎を誘導し、関節炎スコア、病理、T細胞を評価した。

2. ROR γ t過剰発現による関節炎の制御:

ROR γ tをT細胞においてのみ過剰発現させたROR γ 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した。

3. CDK4/6阻害を介する関節破壊治療:

CDK4/6阻害薬のCIA治療における作用機序を検討した。

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2181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、micro CT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。

(倫理面への配慮)

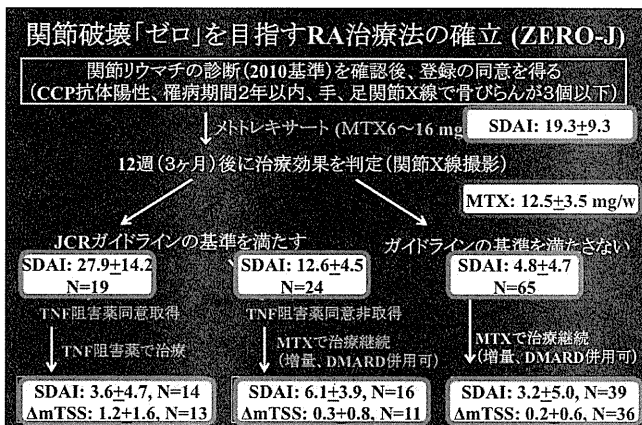
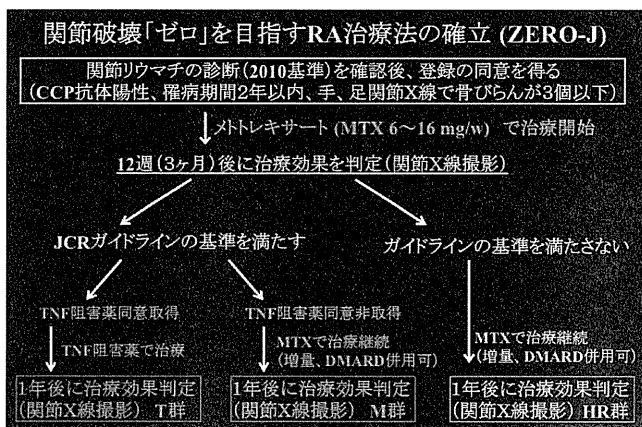
臨床検体を使用する場合には、ヘルシンキ宣言を遵守し、各施設の倫理委員会、或は、IRBで承認を得た研究に限定し、患者及び家族からインフォームドコンセントを得た上で、倫理委員会の規約を遵守し、現有設備を用いて行う。患者の個人情報が所属機関外に漏洩せぬよう、試料や解析データは万全の安全システムをもって厳重に管理し、患者は、経済的負担を始め如何なる不利益も被らない事を明確にする。また、動物実験は、動物実験施設指針等に則り、材料、モデルともに、動物愛護上の十分な配慮を持って行う。なお、関節リウマチの関節破壊ゼロを目指す治療指針の確立に関する研究は、申請者の施設の倫理委員会で承認済みで、また、“ZERO-J試験”としてすでにUMINに登録済(UMIN000001281)である。

C. 研究結果

1) 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: 13施設で倫理申請が承認され、平成25年8月までに162例が登録された。女性121名、男性41名、罹病期間 7.5 ± 4.7 月(1-24月)、MTX治療開始時点での疾患活動性はDAS28: 4.7 ± 1.0 、SDAI: 18.8 ± 9.0 、HAQ: 0.7 ± 0.6 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151例で、87例はTNF阻害療法施行ガイドライン基準を満たさずHR群、その他はT群35例、M群29例に振り分けられた。各群の登録時背景は、DAS28、SDAI、HAQともにT群はHR群より有意に高く、MTXは 12.5 ± 2.5 mg/週まで増量されていた。MTX開始3か月後のT群24例、M群65例、HR群19例の評価としては、DAS28(T群、M群、HR群は各 5.7 ± 1.2 、 4.1 ± 0.6 、 2.7 ± 0.8)、SDAI(27.9 ± 14.2 、 12.6 ± 4.5 、 4.8 ± 4.7)であった。即ち、登録後3か月での各群への振り分け時には、DAS28、SDAIともにT>M>HR群の順で有意に高く、HR群では3ヶ月で疾患活動性が制御されていたが、T群では、

MTX治療にも関わらず、疾患活動性がさらに増悪されていた。また、3ヶ月間に関節破壊が進行しなかった率は ($\Delta mTSS \leq 0$)、T群、M群、HR群は各44%、43%、78%であり、HR群では関節破壊が抑制された一方、T群、M群では3ヶ月の間に関節破壊が既に進行していた。MTX開始12か月後の最終判定時点へ到達した症例69例(T群14名、M群16、HR群39名)では、DAS28(T群、M群、HR群は各 2.5 ± 1.0 、 3.0 ± 1.0 、 2.4 ± 0.9)、SDAI(3.6 ± 4.7 、 6.1 ± 3.9 、 3.2 ± 5.0)と群間に有意差がなかった。また、3-15カ月目までの1年間の $\Delta mTSS$ は、T群、M群、HR群は各 1.2 ± 1.6 、 0.3 ± 0.8 、 0.2 ± 0.6)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856名のRA患者において、若年発症・女性・抗CCP抗体陽性・HLA-DRB1・PADI4遺伝子が関節破壊進行の危険因子であり、高齢・女性・長い罹病期間が身体機能障害進行の危険因子であることが明らかになった。一方、欧米で報告された6カ所の遺伝子

座(*IL-15*, *GZMB*, *IL2RA*, *Dkk-1*, *Sost*, *MMP-9*)より11個の一塩基多型(SNP)を選択し、ゲノタイプングを施行したが、関節破壊と有意な関連性のあるSNPは認められなかった。

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コホートで早期RA患者62例にMTXを投与し(平均罹病期間0.6年)、76%が最低限の治療目標である低疾患活動性を1年後に満足するが、その時の構造的寛解は65%に留まり、一方、32%が臨床的に問題となる関節破壊進行(CRRP)を示し、18%が急速に関節破壊進行を来す事が明らかとなった。また、MTXの関節破壊抑制効果と血中サイトカイン9種類の変動を超高感度ECL法で解析し、 $IL-1\beta$ と $IL-6$ の有意な低下を明らかにした。その中で、関節破壊進行と関連する治療後サイトカインを検討した所、治療後 $TNF\alpha$ は抽出されず、従来型ELISA法と同様 $IL-6$ が有用なバイオマーカーである事が示された。

4. RAの関節破壊の進展に寄与する因子に関する検討: 長崎コホートでは、多変量解析で2008年以降のエントリーは関節破壊の急速進行(RRP)進展には負の(オッズ比0.03)、また、エントリー時のRAMRIS骨炎スコアは正の因子(1スコア当たりオッズ比1.10)と抽出された。さらに、早期RAにおいては、MRI骨炎がRRP進展に寄与すること、および、MTX治療経過をエコー所見とバイオマーカーが反映することを明らかとした。

5. 高精度画像検査による関節破壊の評価: 近赤外線カメラを使ったインドシアニンググリーン(ICG)蛍光血管描出法は、低浸襲、低コストであり、両手の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あり、有用性が期待される。ICG蛍光による滑膜血流は定量評価可能で、定量異常滑膜血流値と I_{max} は関節超音波滑膜血流値と有意に相関した。

2) 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マウスにおいてhrGPI関節炎は有意に軽減され、骨破壊は軽度であった。*Padi4* KOではday 7, 14において脾臓、

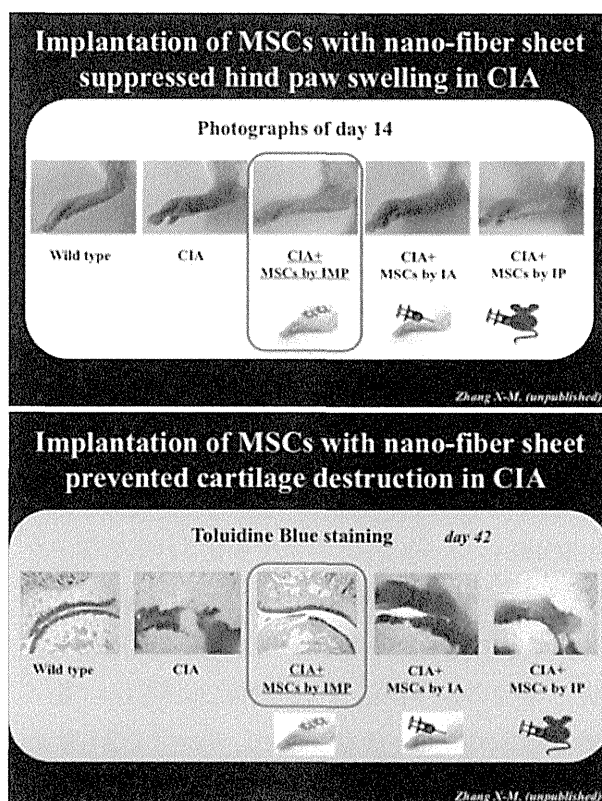
リンパ節 CD4 陽性 Th17 細胞に有意な減少を認めた。定量的 PCR で検討したところ、PADI4 KO マウスにおいて Bcl-2, Bim, Bax, Bid などのアポトーシス関連遺伝子の発現が亢進していた。また骨髄好中球の in vitro におけるアポトーシスの検討では、いずれの条件においても PADI4 KO 好中球のアポトーシスが WT と比較して有意に亢進していた。

2. ROR γ t過剰発現による関節炎の制御: ROR γ t Tg マウスにおいては、CD4⁺ T細胞のROR γ t Tg発現が有意に亢進し、CII反応性Th17細胞からのIL-17産生が亢進しているのに係らず、CIAの発症、及び、関節破壊が有意に抑制されていた。その原因として、ROR γ t過剰発現 CD4⁺抑制性T細胞の存在が示唆された。

3. CDK4/6阻害を介する関節破壊治療: CDKIは用量依存性の関節炎抑制効果を示し、ETNとの併用療法で強力な関節破壊抑制効果を示した。また、抗IL-6R抗体とCDKIの併用療法も、関節破壊抑制効果を示した。なお、獲得免疫系には影響がなかった。

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2181蛋白に対する自己抗体のスクリーニングを行い、新たに4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。一方、MSC単独で関節内や腹腔内に投与しても殆ど抑制効果を示さなかった。ナノファイバー播種MSC治療群では関節局所のIL-1 β 、IL-6発現や所属リンパ節腫大、加えて脾腫および血清抗II型コラーゲン抗体産生が抑制され、また、リンパ節のT細胞の増殖、IL-2、IL-17、IFN- γ の産生が阻害され、局所の治療効果のみならず全身性免疫応答の抑制作用を持つことが示唆された。



D. 考察

1) RAの関節破壊「ゼロ」を目指す治療法確立研究:

平成22年にACR/EULARよりRA分類基準、23年には寛解基準、治療指針Treat-to-targetが発表された。いずれも発症早期から十分量のMTXで治療を開始し、疾患活動性とともに関節破壊を制御する事を目標としている。本邦でもMTXの増量と共に、7剤の生物学的製剤が承認され、実臨床に沿ったエビデンスを構築するための好機である。この絶好のタイミングで、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。疾患活動性の高い症例がT群に振り分けられた傾向にあるが、斯様な点も踏まえて現在、HR群、T群、M群の1年3ヶ月後の関節破壊の進行を調査中である。162例が登録され、MTX治療開始時点での疾患活動性はDAS28: 4.7、SDAI: 18.8であった。一方、MTX開始3か月後のDAS28 (T群、M群、HR群は各5.7、4.1、2.7)、SDAI (27.9、12.6、4.8)、3ヶ月間の Δ mTSS \leq 0は各44%、43%、78%であり、MTX開始12か月後には(中間報告69例)、DAS28 (T群、M群、HR群は各2.5、3.0、2.4)、SDAI (3.6、6.1、3.2)、3-15カ月目までの1年間の

Δ mTSSは各1.2、0.3、0.2であった。以上より予備的成績ではあるが、HR群では15ヶ月間疾患活動性と関節破壊が抑制されたが、T群、M群では最初の3ヶ月の間に関節破壊が既に進行したが、その後の1年では制御され、『関節破壊をゼロに』できる可能性が示唆されるが、最終的な結論を得るためにはあと数ヶ月を要する。今後、検証が終了すれば、ガイドラインの公布を通じて医療の標準化・効率化を齎すことにより、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。

また、IORRA コホートでは、白人で同定された遺伝子を候補とした解析を日本人で行ったが、いずれの遺伝子においても有意な関連を認めなかった。本研究の限界として発症5年目の両手正面X線写真におけるスコアを5年間の累積スコアとして代用しており、サンプル数も欧米で行われた研究と比較すると少ないため、検出力には限界があると考えられる。しかしながら遺伝子によっては作用方向も異なり、白人と日本人との間における遺伝的異質性の存在が示唆される。SAKURA コホートでは、平均罹病期間0.6年の早期RAコホート62例でMTXの関節破壊抑制効果と血中サイトカイン9種類の変動を超高感度ECL法で解析し、IL-1 β とIL-6の有意な低下を明らかにした。その中で、関節破壊進行と関連する治療後サイトカインを検討した所、治療後TNF α は抽出されず、従来型ELISA法と同様IL-6が有用なバイオマーカーである事が示された。長崎コホートでは、2008年以降のエントリーはrapid radiographic progressor (RRP)進展には負と抽出されたが、これはtreat to targetの効果と考えられ、RAMRIS骨炎スコアが正の因子と抽出された点は、エントリー時の画像的疾患活動性の関与と考えられた。MTXの有効性は超音波コホートから関節エコーでも検証され、その所見をもとにする関連解析が必要である。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し、滑膜血流の定量評価可能となった。

2) 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、CDK4/6、ROR γ tについて治療応用の可能性が示唆された。Padi4 KOマウスではIL-6-Th17系が減弱し、関節破壊が軽減傾向であった。PADI4 KOマウスにおける関節炎モデル研究により、PADI4が顆粒球系細胞・単球系細胞の生存、Th17細胞の分化、抗体産生といった自然免疫・獲得免疫の幅広いシステムを制御していることが判明した。これらのPADI4 KOマウスでの知見より、PADI4阻害薬はRA治療薬となりうると考えられる。実際、腫瘍研究においてPADI4阻害作用のある小分子化合物の報告がなされつつあり、ヒトにおける副作用を見極めたうえでのRA治療への応用も期待される。

ROR γ t過剰発現T細胞により関節炎の発症と関節破壊が抑制されることが判明した。ROR γ t Tgマウス由来の所属リンパ節細胞のin vitroにおける解析からTh17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、またROR γ t Tgマウスのリンパ節細胞の移入によってWTの関節炎が抑制されたことから、ROR γ t Tgには関節炎に対する抑制性の細胞成分が存在すると考えられた。またROR γ t TgマウスのFoxp3⁺制御性T細胞においてCCR6の発現亢進が認められたことから、これらが炎症局所における関節炎症・破壊制御に関与し、今後の治療応用の標的となり得ると考えられた。

CIAマウスでは低用量の細胞周期制御療法と抗炎症療法の併用は関節炎や関節破壊を抑制した。また、骨破壊関連蛋白として新たに4蛋白が候補として同定された。

CIAラットにおいては、ナノファイバー(PLGA)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 β 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。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。

RAの関節破壊関連遺伝子としてPADI4やROR γ t等を同定し、関節破壊におけるこれらの分子の役割を解明した。今後、動物モデル、前臨床における疾患制御を目的とした継続研究を要する。また、間葉系幹細胞から骨芽細胞の誘導、ナノファイバーによる3次元骨形成系を確立し、今後は前臨床試験による継続研究が必要である。

3年間の研究期間で、これまでの最重要課題であった関節破壊を抑止するガイドラインを設定し、検証しえた点は、効率性という点でも高く評価できると思われる。PADI4、ROR γ t阻害剤、及び、間葉系幹細胞から骨再生系の確立に関する研究は、いずれもモデル動物、解析システムが樹立され、今後の研究の効率良い発展が期待される。

E. 結論

関節破壊ゼロを導く治療戦略の検証研究を実施した。HR群、T群、M群のいずれも1年3ヶ月後の疾患活動性が制御された。関節破壊の進行抑制については調査中であるが、中間調査では十分に抑制され、関節破壊「ゼロ」に留める可能性が示唆される。本研究により関節破壊抑制のガイドラインが公表されれば、機能予後改善により社会的損失をなくし、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。

一方、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、CDK4/6、ROR γ tについて治療応用の可能性が示唆された。*Padi4* KOマウスではIL-6-Th17系が減弱し、関節破壊が軽減傾向であった。ROR γ t過剰発現T細胞により関節炎の発症と関節破壊が抑制されることが判明した。また、*in vitro*、及び、CIAラットモデルでの解析により、ナノファイバー(PLGA)に播種したヒト骨髄由来間葉系幹細胞(MSC)は、骨芽細胞や軟骨細胞への分化誘導、破骨細胞の分化制御、全身性免疫応答の抑制作用を併せ持ち、RAの疾患制御、関節機能の再生・修復を目指す上で有効なツールである

事が明らかになった

F. 健康危険情報

特記事項なし

G. 研究発表

1. 論文発表

(研究代表者)

田中良哉

1. Kubo S, Yamaoka K, Kondo M, Yamagata K, Zhao J, Iwata S, Tanaka Y. The JAK inhibitor tofacitinib reduces the T cell stimulatory capacity of human monocyte-derived dendritic cells. *Ann Rheum Dis* (in press)
2. Tanaka Y, Hirata S, Kubo S, Fukuyo S, Hanami K, Sawamukai N, Nakano K, Nakayamada S, Yamaoka K, Sawamura F, Saito K. Discontinuation of adalimumab after achieving remission in patients with established rheumatoid arthritis: 1-year outcome of the HONOR study. *Ann Rheum Dis* (in press)
3. Tanaka Y. Next stage of RA treatment: TNF-inhibitor-free remission will be a possible treatment goal? *Ann Rheum Dis* (2013) 72, ii124-ii127
4. 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
5. 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
6. Ikeda K, Seto Y, Narita A, kawakami A, Kawahito Y, Ito H, Matsushita I, Ohno S, Nishida K, Suzuki T, Kaneko A, Ogasawara M, Fukae J, Henmi M,

- Sumida T, Kamishima T, Koike T. Ultrasound assessment of synovial pathologies in rheumatoid arthritis using comprehensive multi-plane images of the 2nd metacarpophalangeal joint—Identification of the components which are reliable and influential on the global assessment of the whole joint. *Arthritis Rheum*, Nov 18, 2013, in press.
7. Koike T. IgG4-related disease: why high IgG4 and fibrosis. *Arthritis Res Ther*. Jan 25; 15(1):103, 2013.
 8. 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* online January 11, 2013.
 9. Katayama M, Ohmura K, Yukawa N, Terao C, Hashimoto M, Yoshifuji H, Kawabata D, Fujii T, Iwakura Y, Mimori T: Neutrophils are essential as a source of IL-17 in the effector phase of arthritis. *PLoS One* 8(5):e62231, 2013
 10. Terao C, Hashimoto M, Yamamoto K, Murakami K, Ohmura K, Nakashima R, Yamakawa N, Yoshifuji H, Yukawa N, Kawabata D, Usui T, Yoshitomi H, Furu M, Yamada R, Matsuda F, Ito H, Fujii T, Mimori T: Three Groups in the 28 Joints for Rheumatoid Arthritis Synovitis – Analysis Using More than 17,000 Assessments in the KURAMA Database. *PLoS One*. 8(3):e59341, 2013
 11. Sumitomo S, Fujio K, Okamura T, Morita K, Ishigaki K, Suzukawa K, Kanaya K, Kondo K, Yamasoba T, Furukawa A, Kitahara N, Shoda H, Shibuya M, Okamoto A, Yamamoto K. Transcription factor early growth response 3 is associated with the TGF- β 1 expression and the regulatory activity of CD4-positive T cells in vivo. *J Immunol*. 2013;191(5):2351–9.
 12. Iwasaki Y, Fujio K, Okamura T, Yanai A, Sumitomo S, Shoda H, Tamura T, Yoshida H, Charnay P, Yamamoto K. Egr-2 transcription factor is required for Blimp-1-mediated IL-10 production in IL-27-stimulated CD4+ T cells. *Eur J Immunol*. 2013;43(4):1063–73
 13. Sawamukai N, Satake A, Schmidt AM, Lamborn IT, Tanaka Y, Kambayashi T. Cell autonomous role of TGF β and IL-2 receptor in CD4+ and CD8+ inducible regulatory T cell generation during graft-versus-host disease. *Blood* (2012) 119: 5575–83
 14. 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
 15. 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
 16. 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
 17. 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
 18. 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

19. Sonomoto K, Yamaoka K, Oshita K, Fukuyo S, Zhang X, Nakano K, Okada Y, Tanaka Y. IL-1 β induces differentiation of human mesenchymal stem cells into osteoblasts via the Wnt5a/Ror2 pathway. *Arthritis Rheum* (2012) 64, 3355–3363
20. Maeshima K, Yamaoka 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- γ and IL-17 production by human CD4+ T cells. *Arthritis Rheum* (2012) 64, 1790–1798

(分担代表者)

川上純

- 1) Kawashiri SY, Arima K, Suzuki T, Nakashima Y, Horai Y, Okada A, Tamai M, Nakamura H, Kawakami A. Presence of ultrasound subclinical synovitis and increment of serum vascular endothelial growth factor in a patient with rheumatoid arthritis achieved in sustained clinical remission by treatment with adalimumab and methotrexate. *Mod Rheumatol*. 2013 Jan 12.
- 2) Kawashiri SY, Fujikawa K, Nishino A, Suzuki T, Okada A, Nakamura H, Kawakami A. Usefulness of ultrasonography-proven tenosynovitis to monitor disease activity of a patient with very early rheumatoid arthritis treated by abatacept. *Mod Rheumatol*. 23 (3): 582–586, 2013.
- 3) 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*. 23 (2): 254–259, 2013.

- 4) Satomura K, Torigoshi T, Koga T, Maeda Y, Izumi Y, Jiuchi Y, Miyashita T, Yamasaki S, Kawakami A, Aiba Y, Nakamura M, Komori A, Sato J, Ishibashi H, Motokawa S, Migita K. Serum amyloid A (SAA) induces pentraxin 3 (PTX3) production in rheumatoid synoviocytes. *Mod Rheumatol*. 23 (1): 28–35, 2013.
- 5) 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
- 6) 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
- 7) 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. Ikeda K, Seto Y, Narita A, kawakami A, Kawahito Y, Ito H, Matsushita I, Ohno S, Nishida K, Suzuki T, Kaneko A, Ogasawara M, Fukae J, Henmi M, Sumida T, Kamishima T, Koike T. Ultrasound assessment of synovial pathologic features in rheumatoid arthritis using comprehensive multi-plane images of the 2nd metacarpophalangeal joint - Identification of the components which are reliable and influential on the global assessment of the whole joint. *Arthritis Rheum*, Nov 18, 2013, in press.
 2. Koike T. IgG4-related disease: why high IgG4 and fibrosis. *Arthritis Res Ther*. 15(1):103, 2013.
 3. 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* 52, 523–528, 2013.
 4. Fukae J, Tanimura K, Atsumi T, Koike T. Sonographic synovial vascularity of synovitis in rheumatoid arthritis. *Rheumatology* Sep 18, 2013 (epub ahead of print)
 5. Koike T. IFN γ independent suppression of Th-17 differentiation by T-bet expression in autoimmune arthritis mice. *Arthritis Rheum*. 2012 64(1):40–4
 6. 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
 7. 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
 8. 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
 9. 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
 10. 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. Gazal S, Sacre K, Allanore Y, Teruel M, Goodall AH, Tohma S, Alfredsson L, Okada Y, Xie G, Constantin A, Balsa A, Kawasaki A, Nicaise P, Amos C, Rodriguez-Rodriguez L, Chiocchia G, Boileau C, Zhang J, Vittecoq O, Barnetche T, Gonzalez-Gay MA, Furukawa H, Cantagrel A, Le Loet X, Sumida T,

- Hurtado-Nedelec M, Richez C, Chollet-Martin S, Schaefferbeke T, Combe B, Khoryati L, Coustet B, El-Benna J, Siminovitch K, Plenge R, Padyukov L, Martin J, Tsuchiya N, Dieud P.: Validation of EULAR primary Sjogren's Syndrome disease activity and patient indexes. *Ann Rheum Dis* (in press)
2. Yoon J, Sudo K, Han J, Chae M, Park S, Weinstein M, Nakae S, Yamashita T, Lee , Sumida T, Kuroda M, Mamura M.: Smad2 is the TGF- β receptor-regulated Smad to suppress the immunogenicity of mouse and human dendritic cells. *Eur J Immunol* (in press)
 3. Yoon JH, Jung SM, Park SH, Kato M, Yamashita T, Lee IK, Sudo K, Nakae S, Han JS, Kim OH, Oh BC, Sumida T, Kuroda M, Ju JH, Jung KC, Park SH, Kim DK, Mamura M. : Activin receptor-like kinase5 inhibition suppresses mouse melanoma by ubiquitin degradation of Smad4, thereby derepressing eomesodermin in cytotoxic T lymphocytes. *EMBO Mol Med* 5(11):1720-39,201
 4. 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- κ B, STAT3 signaling and dysregulated apoptosis of macrophages *Arthritis Rheum* 64(12):3877-85,201
 5. 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):R171,201
 6. 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
 7. 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, 201
 8. 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): e1002455,201
 9. 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
 10. 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.

竹内勤

1. Takeuchi T, Kawai S, Yamamoto K, Harigai M, Ishida K, and Miyasaka M. Post-marketing surveillance of the safety and effectiveness of tacrolimus in 3267 Japanese patients with rheumatoid arthritis. *Mod Rheum*24:8-16, 2014
2. Kaneko Y, Kuwana M, and Takeuchi T. Osteolytic change in distal interphalangeal joint and sacroiliac joints in subluxing arthropathy in anti-jo-1 antibody. *Joint Bone & Spine*, in press
3. Kaneko Y, Kondo H and Takeuchi T. ACR/EULAR remission criteria maintains strict performance when evaluated in 44 joints. *J Rheumatology* 40:1254-8,2013
4. Takeuchi T and Suzuki K. CD247 variants single nucleotide polymorphisms observed in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology online* March 23, 2013.
5. Nishina N, Kaneko Y, Kameda H, Kuwana M, and Takeuchi T. Reduction of plasma IL-6, but not TNF- α by methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis: a potential biomarker for radiographic progression. *Clinical Rheumatology* 32:1661-6, 2013.
6. Takeuchi T, Matsubara T, Nitobe T, Suematsu E, Ohta S, Honjyo S, Abe T, Yamamoto A, Miyasaka N, and The Japan Abatacept Study Group. Phase II dose-response study of abatacept in Japanese patients with active rheumatoid arthritis with inadequate response to methotrexate. *Mod Rheum* 23:226-235, 2013.
7. Takeuchi T, Harigaya M, Tanaka Y, Yamanaka H, Ishiguro N, Yamamoto K, Miyasaka N, Koike T, Kanazawa M, Ohba 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*72:1488-95, 2013.
8. Takeuchi T, Miyasaka N, Zang C, Alvarez D, Fletcher T, Wajdula J, Yuasa H, and Vlahos B. A phase 3 randomized, double-blind, multicenter comparative study evaluating the effect of etanercept versus methotrexate on radiographic outcomes, disease activity and safety in Japanese subjects with rheumatoid arthritis. *Mod Rheum* 23:623-33, 2013.
9. 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 online* January 11, 2013.
10. Nishina N, Kikuchi J, Hashizume M, Yoshimoto K, Kameda H, and Takeuchi T. Baseline levels of soluble interleukin-6 receptor predict clinical remission in patients with rheumatoid arthritis treated with tocilizumab: implications for molecular targeted therapy. *Ann rheum Dis*, online December 13, 2013.
11. 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

12. Tanaka Y, Harigaya M, Takeuchi T, Yamanaka H, Ishiguro N, Yamamoto K, Miyasaka N, Koike T, Kanazawa M, Ohba T, Yoshinari T, Baker D, and the GO-FORTH study group. Golimumab, a human anti-TNF- α monoclonal antibody, injected subcutaneously every 4 weeks in Japanese patients with active rheumatoid arthritis in combination methotrexate: results of the Phase 2/3, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled GO-FORTH study through 24 weeks. *Ann Rheum Dis*, 71:817-24, 2012.
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- κ 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]

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, Tani 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

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- κ 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.
 7. Yoshida S, Ikari K, Yano K, Toyama Y, Taniguchi A, Yamanaka H, Momohara S. Lack of association between IL-15 genetic variants and progression of joint destruction in Japanese patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2013 Nov 22.
 8. Suzuki T, Ikari K, Yano K, Inoue E, Toyama Y, Taniguchi A, Yamanaka H, Momohara S. PADI4 and HLA-DRB1 are genetic risks for radiographic progression in RA patients, independent of ACPA status: results from the IORRA cohort study. *PLoS One.* 2013;8(4):e61045.
- 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 ARAF1 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

(研究代表者)

田中良哉

1. Tanaka Y, Hirata S. Novel multi-biomarkers for estimating disease activity in rheumatoid arthritis. The 22nd International Rheumatology Symposium . Tokyo, Japan 平成 25 年 4 月
2. Tanaka Y. The Development of Anti-TNF Agents in Rheumatoid Arthritis. EAGOR2013, The 5th East Asian Group of Rheumatology (symposium). Seoul, Korea. 平成 25 年 5 月
3. Tanaka Y. A potential of human mesenchymal stem cells for the treatment of Rheumatoid Arthritis. The First ARISE WITH APLAR. Seoul, Korea. 平成 25 年 9 月
4. Tanaka Y. Certolizumab pegol and biologics for the treatment of rheumatic diseases. 12th International symposium on Sjögren's syndrome. Kyoto, Japan 平成 25 年 10 月
5. Tanaka Y, Emoto K, Tsujimoto M, Schlichting DE, Macias W. 12-week results of a phase 2b dose-ranging study of baricitinib, an oral JAK1/JAK2 inhibitor in Japanese patients with rheumatoid arthritis on background methotrexate therapy. *ACR* 2013. San Diego, USA. 平成 25 年 10 月
6. Tanaka Y, Yamanaka Y, Ishiguro N, Miyasaka N, Kawana K, Kubo T, Kuroki A, Takeuchi T. Clinical remission after 52 weeks of treatment is a predictor of adalimumab-free disease control in patients with early rheumatoid arthritis: Hopeful 2 Study. *ACR*

2013. San Diego, USA. 平成25年10月

7. T Fujii, M Sekiguchi, K Matsui, M Kitano, M Hashimoto, K Ohmura, A Yamamoto, H Nakahara, K Maeda, A Yokota, K Miki, N Shimmyo, T Kuroiwa, K Murakami, Y Ozaki, K Higami, I Yoshii, Y Nozaki, T Ikawa, S.Morita, Y Kawahito, N Nishimoto, T Mimori, H Sano: Higher Titer of Anti-Citrullinated Protein Antibodies in Biologic-Naïve Rheumatoid Arthritis Patients are Candidate Biomarkers to Predict Sensitivity Leading to Clinical Remission with Abatacept (Poster #465). American College of Rtheumatology, San Diego, Oct. 26-30, 2013
8. Y Tanaka. The Maximization of Efficacy of Tocilizumab for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. The 8th International Congress on Autoimmunity, Granada, Spain. May/2012
9. 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
10. 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

(分担代表者)

川上純

1. Tamai M, Takatani A, Nakashima Y, Suzuki T, Kita J, Horai Y, Okada A, Kawashiri S, Iwamoto N, Ichinose K, Arima K, Nakamura H, Origuchi T, Uetani M, Aoyagi K, Eguchi K, Kawakami A. Stringent Therapies Improve Clinical, Radiographic and