

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)

研究代表報告書

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

研究代表者	田中良哉 (産業医科大学医学部第一内科学講座 教授)
研究分担者	川上 純 (長崎大学大学院医歯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

関節リウマチ(RA)は、進行性関節破壊を必発し、機能予後、生命予後不良に伴う社会的損失や経済的問題等を生じてきた。一方、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てきたが、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)関節リウマチの根治療法、関節破壊修復療法の開発、(2)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、を主目的として研究を行った。まず、RAの関節破壊関連因子としてPADI4、CDK4/6、ROR γ tなどを同定し、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。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った。(2)については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、早期RA患者を対象にした試験("ZERO-J"試験としてUMIN登録済)により、1年後の関節X線を評価した。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mTSS 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。

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・臨床的の重層的研究をオールジャパンで実施することを主目的としている。

1) 難治性 RA の関節破壊の機序の解明、修復研究: 平成 23 年度まで、関節破壊機序に関する遺伝子多型の解析などにより、新規標的分子を同定してきた。平成 24,25 年度は、本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 等に注目し、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を確立し、関節破壊の機序解明、修復の基盤的研究を施行する。

2) RA の関節破壊「ゼロ」を目指す治療法確立研究: TNF 阻害薬を用いた強化療法により、関節破壊の阻止が可能となったが、現状では強化治療前に既に関節破壊が進行し、不可逆性の機能障害が生じた症例が大部分であり、医療の標準化が最重要課題である。平成 23 年度は、発症早期から保険診療内の強化療法により関節破壊を「ゼロ」にすることを旨と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治療指針の検証を目的として症例登録を実施した [“ZERO-J”試験 (UMIN00001281)]。さらに、複数のコホートにより関節破壊の危険因子を同定した。

B. 研究方法

1) 難治性 RA の関節破壊の機序の解明、修復研究

1. PADI4 を標的とする関節破壊の治療戦略: PADI4 KO マウスを作成し、DBA/1J にバッククロスした上で、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、骨芽細胞、軟骨細胞分化能を評価した。

2) RA の関節破壊「ゼロ」を目指す治療法確立研究

1. 関節破壊を「ゼロ」にする治療ガイドラインの検証: 研究分担者施設を中心とした多施設共同研究で、各施設の倫理委員会承認後、ACR/EULAR2010 年 RA 分類基準に基づき診断され、抗 CCP 抗体陽性、罹病歴 2 年以内、関節 X 線で骨びらんが 3 個以内、MTX 未使用症例を登録する。MTX6-16 mg/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 例につき関節破壊、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

(倫理面への配慮)

臨床検体を使用する場合には、ヘルシンキ宣言を遵守し、研究分担者の所属機関の倫理委員会、或は、IRB で承認を得た研究に限定し、患者及び家族からインフォームドコンセントを得た上で、倫理委員会の規約を遵守し、所属機関の現有設備を用いて行う。患者の個人情報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。患者情報に関しては、個人情報守秘義務を徹底し、研究代表者の施設コンピューターを用いた中央管理とする。なお、関節リウマチの関節破壊ゼロを目指す治療指針の確立に関する研究は、申請者の施設の倫理委員会承認し、また、“ZERO-J 試験”として UMIN に登録した (UMIN000001281)。

C. 研究結果

1) 難治性 RA の関節破壊の機序の解明、修復研究

1. PADI4 を標的とする関節破壊の治療戦略: *Padi4* KO マウスにおいて hrGPI 関節炎は有意に軽減され、骨破壊は

軽度であった。また、*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 過剰発現による関節炎の制御: ROR γ Tg マウスにおいては、CD4⁺ T 細胞の ROR γ 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 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、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。さらに、GFP で標識した所、MSC はナノファイバー移植部に留まり、その局所で産生される TGF- β や IL-10 等の抑制性サイトカインにより免疫応

答が抑制されたと示唆された。

2) RA の関節破壊「ゼロ」を目指す治療法確立研究:

1. 関節破壊を「ゼロ」にする治療ガイドラインの検証と公

布: 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 (mTSS 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 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、欧米で報告された 6 ヶ所の遺伝子座 (*IL-15*、*GZMB*、*IL2RA*、*Dkk-1*、*Sost*、*MMP-9*) より 11 個の一塩基多型 (SNP) を選択し、ゲノタイピングを施行したが、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)、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 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 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。

D. 考察

1) 難治性 RA の関節破壊の機序の解明、修復研究:

研究者らが同定してきた RA 疾患・関節破壊関連分子である PADI4、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薬

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い
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。

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。

2) 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 mTSS 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 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、白人で同定された骨関節破壊
進行に関連する遺伝子は、いずれも日本人では関連を認
めなかった。SAKURA コホートでは、早期 RA 患者では、1
年間の MTX 治療により IL-1 と IL-6 が有意に低下し、
TNF ではなく IL-6 が関節破壊の進行制御と関連する有用
なバイオマーカーであった。長崎コホートでは、急速関節
破壊の関連する因子として、RAMRIS 骨炎スコアが正の因
子と抽出、早期から MTX を用いた目標達成に向けた治療
を行うことの重要性が確認された。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。

E. 結論

1) 難治性 RA の関節破壊の機序の解明、修復研究: 本
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 等に注目し、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を確立し、関節破壊
の機序解明、修復の基盤的研究を施行した。

2) RA の関節破壊「ゼロ」を目指す治療法確立研究: 関節

破壊ゼロを目指すエビデンスの蓄積と治療指針の検証を目的として症例登録を実施した [”ZERO-J” 試験 (UMIN000001281)]. さらに、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。複数のコホートにより関節破壊の危険因子を同定した。

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, Yamaoka 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, Niino 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

(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.

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)

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, Schaeferbeke 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- 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):1720-39,2013
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- 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,

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.

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.

三森経世

1. 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*. 2013, 8: e62231
2. Cui J, Stahl EA, Saevarsdottir S, Miceli C, Diogo D, Trynka G, Raj T, Mirkov MU, Canhao H, Ikari K, Terao C, Okada Y, Wedrén S, Askling J, Yamanaka H, Momohara S, Taniguchi A, Ohmura K, Matsuda F, Mimori T, Gupta N, Kuchroo M, Morgan AW, Isaacs JD, Wilson AG, Hyrich KL, Herenius M, Doorenspleet ME, Tak PP, Crusius JB, van der Horst-Bruinsma IE, Wolbink GJ, van Riel PL, van de Laar M, Guchelaar HJ, Shadick NA, Allaart CF, Huizinga TW, Toes RE, Kimberly RP, Bridges SL Jr, Criswell LA, Moreland LW, Fonseca JE, de Vries N, Stranger BE, De Jager PL, Raychaudhuri S, Weinblatt ME, Gregersen PK, Mariette X, Barton A, Padyukov L, Coenen MJ, Karlson EW, Plenge RM. Genome-Wide Association Study and Gene Expression Analysis Identifies CD84 as a Predictor of Response to Etanercept Therapy in Rheumatoid Arthritis. *PLoS Genet*. 2013, 9: e1003394

3. 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* 2013, 8: e59341
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*. 2013, 65: 472-80
5. Terao C, Hashimoto M, Furu M, Nakabo S, Ohmura K, Nakashima R, Imura Y, Yukawa N, Yoshifuji H, Matsuda F, Ito H, Fujii T, Mimori T. Inverse association between air pressure and rheumatoid arthritis synovitis: an observational study. *PLoS One* 2014, 9: e85376

山中寿

1. Okada Y, Wu D, Trynka G, Raj T, Terao C, Ikari K, Kochi Y, Ohmura K, Suzuki A, Yoshida S, Graham RR, Manoharan A, Ortmann W, Bhangale T, Denny JC, Carroll RJ, Eyler AE, Greenberg JD, Kremer JM, Pappas DA, Jiang L, Yin J, Ye L, Su DF, Yang J, Xie G, Keystone E, Westra HJ, Esko T, Metspalu A, Zhou X, Gupta N, Mirel D, Stahl EA, Diogo D, Cui J, Liao K, Guo MH, Myouzen K, Kawaguchi T, Coenen MJ, van Riel PL, van de Laar MA, Guchelaar HJ, Huizinga TW, Dieudé P, Mariette X, Louis Bridges Jr S, Zhernakova A, Toes RE, Tak PP, Miceli-Richard C, Bang SY, Lee HS, Martin J, Gonzalez-Gay MA, Rodriguez-Rodriguez L, Rantapää-Dahlqvist S,

- Arlestig L, Choi HK, Kamatani Y, Galan P, Lathrop M, Eyre S, Bowes J, Barton A, de Vries N, Moreland LW, Criswell LA, Karlson EW, Taniguchi A, Yamada R, Kubo M, Liu JS, Bae SC, Worthington J, Padyukov L, Klareskog L, Gregersen PK, Raychaudhuri S, Stranger BE, De Jager PL, Franke L, Visscher PM, Brown MA, Yamanaka H, Mimori T, Takahashi A, Xu H, Behrens TW, Siminovitch KA, Momohara S, Matsuda F, Yamamoto K, Plenge RM. Genetics of rheumatoid arthritis contributes to biology and drug discovery. *Nature*. 2013 Dec 25.
2. 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.
3. 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.
- L, Rantapää-Dahlqvist S, Arlestig L, Choi HK, Kamatani Y, Galan P, Lathrop M; the RACI consortium; the GARNET consortium, Eyre S, Bowes J, Barton A, de Vries N, Moreland LW, Criswell LA, Karlson EW, Taniguchi A, Yamada R, Kubo M, Liu JS, Bae SC, Worthington J, Padyukov L, Klareskog L, Gregersen PK, Raychaudhuri S, Stranger BE, De Jager PL, Franke L, Visscher PM, Brown MA, Yamanaka H, Mimori T, Takahashi A, Xu H, Behrens TW, Siminovitch KA, Momohara S, Matsuda F, Yamamoto K, Plenge RM. Genetics of rheumatoid arthritis contributes to biology and drug discovery. *Nature*. 2013. [Epub ahead of print]

2. 学会発表

(研究代表者)

田中良哉

山本一彦

1. Okada Y, Wu D, Trynka G, Raj T, Terao C, Ikari K, Kochi Y, Ohmura K, Suzuki A, Yoshida S, Graham RR, Manoharan A, Ortmann W, Bhangale T, Denny JC, Carroll RJ, Eyler AE, Greenberg JD, Kremer JM, Pappas DA, Jiang L, Yin J, Ye L, Su DF, Yang J, Xie G, Keystone E, Westra HJ, Esko T, Metspalu A, Zhou X, Gupta N, Mirel D, Stahl EA, Diogo D, Cui J, Liao K, Guo MH, Myouzen K, Kawaguchi T, Coenen MJ, van Riel PL, van de Laar MA, Guchelaar HJ, Huizinga TW, Dieudé P, Mariette X, Louis Bridges Jr S, Zhernakova A, Toes RE, Tak PP, Miceli-Richard C, Bang SY, Lee HS, Martin J, Gonzalez-Gay MA, Rodriguez-Rodriguez
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 Rheumatology, San Diego, Oct. 26-30, 2013

(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 Magnetic Resonance Imaging Outcome In Early-Stage From Nagasaki Early Arthritis Cohort. 2013 ACR/ARHP Annual Meeting 13. 2013/10/25-10/30.

小池隆夫

1. Koike T: "Antiphospholipid syndrome: 30 years", 6th Autoimmunity Congress Asia. 2013/11/19-23. Hong Kong.

2. Koike T: "My contribution, my dream: 1983-2013", 14th International Congress on Antiphospholipid Antibodies & 4th Latin American Congress on Autoimmunity. 2013/9/17-23. Rio de Janeiro. Brazil.

住田孝之

1. Kondo Y, Sumida T, et al. Overexpression of ROR γ t in T cells suppresses collagen induced arthritis The 5th East Asian Group of Rheumatology, 2013

竹内勤

1. T. Takeuchi, Y. Kaneko, T. Atsumi, Y. Tanaka, M. Inoh, H. Kobayashi, K. Amano, M. Miyata, Y. Murakawa, T. Fujii, A. Kawakami, H. Yamanaka, K. Yamamoto, N. Miyasaka, T. Mimori: ADDING TOCILIZUMAB OR SWITCHING TO TOCILIZUMAB MONOTHERAPY IN RA PATIENTS WITH INADEQUATE RESPONSE TO METHOTREXATE: 24- WEEK RESULTS FROM A RANDOMIZED CONTROLLED STUDY (SURPRISE STUDY). Madrid, Spain. 2013.6.13
2. T. Takeuchi, N. Wakasugi, H. Makino. Keio University, Astellas Pharma Inc., Tokyo, Okayama University, Okayama, Japan: LONG-TERM SAFETY AND EFFICACY OF TACROLIMUS FOR LUPUS NEPHRITIS PATIENTS -INTERIM ANALYSIS OF POST MARKETING SURVEILLANCE IN 1375 PATIENTS IN JAPAN (TRUST STUDY). Madrid, Spain. 2013.6.13
3. N. Nishina, J. Kikuchi, M. Hashizume, K. Yoshimoto, H. Kameda, T. Takeuchi: BASELINE SOLUBLE INTERLEUKIN-6 RECEPTOR LEVELS PREDICT THE CLINICAL EFFECTIVENESS OF TOCILIZUMAB IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS. Madrid, Spain. 2013.6.14
4. T. Takeuchi, M. Harigai, Y. Tanaka, H. Yamanaka, N.

Ishiguro, K. Yamamoto, Y. Murakami, T. Yoshinari, D. Baker, N. Miyasaka, T. Koike: GOLIMUMAB MONOTHERAPY IN PATIENTS WITH ACTIVE RHEUMATOID ARTHRITIS DESPITE DMARD THERAPY: WEEK 104 RESULTS OF CLINICAL, RADIOGRAPHIC AND SAFETY ASSESSMENTS INCLUDING EVALUATION OF REMISSION USING THE NEW ACR/EULAR CRITERIA. Madrid, Spain. 2013.6.14

5. T. Takeuchi, T. Yano, T. Inui, T. Yoshinari, N. Miyasaka, T. Abe, T. Koike: ACHIEVEMENT OF LOW DISEASE ACTIVITY (LDA) AT 3 MONTHS PREDICTS CLINICAL REMISSION (REM) AT 1 YEAR OF INFLIXIMAB (IFX) THERAPY IN RA: POST-HOC ANALYSIS OF A RANDOMIZED DOUBLE-BLIND CLINICAL STUDY (RISING STUDY). Madrid, Spain. 2013.6.14
6. T. Takeuchi, K. Yamamoto, H. Yamanaka, N. Ishiguro, Y. Tanaka, K. Eguchi, A. Watanabe, H. Origasa, Y. Wada, T. Shoji, N. Miyasaka, T. Koike: IMMUNOGENICITY OF CERTOLIZUMAB PEGOL WITHOUT CONCOMITANT METHOTREXATE AND CLINICAL RESPONSE IN RHEUMATOID ARTHRITIS PATIENTS: POST-HOC ANALYSIS OF THE HIKARI STUDY. Madrid, Spain. 2013.6.14
7. T. Takeuchi on behalf of ORION study group, T. Matsubara, S. Ohta, M. Mukai, K. Amano, S. Tohma, Y. Tanaka, H. Yamanaka, N. Miyasaka and ORION study group: ABATACEPT BIOLOGIC-FREE REMISSION STUDY IN ESTABLISHED RHEUMATOID ARTHRITIS PATIENTS ORION STUDY. Madrid, Spain. 2013.6.15

genetic variants and progression of joint destruction in Japanese rheumatoid arthritis patients. The 14th Annual European Congress of Rheumatology, The European League Against Rheumatism 2013.

- 2) Yoshida S, Ikari K, Yano K, Toyama Y, Taniguchi A, Yamanaka H, Momohara S. Genetic association on disease severity in rheumatoid arthritis: a validation study in Japanese patients. The 77th American College of Rheumatology/Associations of Rheumatology Health Professionals Annual Meeting 2013.

山本一彦

1. Seri Y, Yamamoto K, et al. Peptidyl arginine deiminase type 4 deficiency suppresses the development of rhGPI induced arthritis. 第42回日本免疫学会総会(平成25年12月12日、千葉幕張)

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

山中寿

- 1) Yoshida S, Ikari K, Toyama Y, Taniguchi A, Yamanaka H, Momohara S. Lack of association between IL-15