

- 新高輪. 東京. 2014.4.24-26.
9. 伊藤眞里、村上美帆、福家有子、関口昌弘、松井聖、北野将康、井村嘉孝、大村浩一郎、藤井隆夫、黒岩孝則、前田恵治、川人豊、三森常世、佐野統、西本憲弘. RA 患者に対する T 細胞共刺激シグナル抑制治療は CD8 陽性サブセットには影響しない. 第 58 回日本リウマチ学会総会・学術集会. グランドプリンスホテル新高輪. 東京. 2014.4.24-26.
10. 西本憲弘. 関節リウマチ治療におけるトシリズマブの位置づけと MMP-3 をマーカーに用いた治療戦略. 第 58 回日本リウマチ学会総会・学術集会. グランドプリンスホテル新高輪. 東京. 2014. 4.24-26.
11. 伊藤眞里、村上美帆、丹羽明、齊藤潤、中畑龍俊、西本憲弘. 疾患 iPS 細胞を用いた破骨細胞分化系の構築と分化能の検討. 第 1 回日本骨免疫会議. 万国津梁館. 沖縄. 2014.7.5.
12. 西本憲弘. DNA マイクロアレイを用いたトシリズマブならびにインフリキシマブの関節リウマチ治療効果予測. 第 24 回日本リウマチ学会近畿支部学術集会. 大阪・毎日新聞社オーバルホール. 大阪 2014.9.6.
13. 西本憲弘. 関節リウマチの最近の診断・治療. 第 44 回日本腎臓学会西部学術大会. 神戸国際会議場. 兵庫. 2014.10.4.
14. 藤井隆夫、関口昌弘、松井聖、前田恵治、横田章、三木健司、新名直樹、黒岩孝則、尾崎吉郎、樋上謙士、吉井一郎、野崎祐史、井川宣、村上孝作、大村浩一郎、森田智視、川上豊、西本憲弘、三森経世、佐野統. 生物学的製剤未使用関節リウマチ患者におけるアバタセプトによる臨床的寛解予測因子の検討 (ABROAD 試験). 第 29 回日本臨床リウマチ学会. 福岡国際会議場. 福岡. 2014.11.29-30.
15. 西本憲弘. DNA マイクロアレイを用いたトシリズマブならびにインフリキシマブの関節リウマチ治療効果予測. 第 29 回日本臨床リウマチ学会. シンポジウム 6 「RA における生物学的製剤のテーラーメイド治療」. 福岡国際会議場. 福岡. 2014.11.30.

1. 特許取得

特記すべきことなし。

2. 実用新案登録

特記すべきことなし。

3. その他

特記すべきことなし

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定も含む)

バイオフィリー寛解を達成し得た関節リウマチ患者の臨床的・血清学的背景の検討

研究分担者：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)

研究協力者：大村 浩一郎 (京都大学大学院医学研究科内科学講座臨床免疫学 准教授)

橋本 求 (京都大学医学部附属病院リウマチセンター 助教)

研究要旨

関節リウマチ(RA)治療において寛解導入後、生物学的製剤を中止しても寛解維持できる(バイオフィリー寛解達成)条件を検討するため、当院 KURAMA コホートをを用いてバイオフィリー寛解を達成した RA 患者と達成できなかった RA 患者を比較し、その臨床的・血清学的背景を検討した。寛解達成後に生物学的製剤を中止した 92 例が 1 年後にバイオフィリー寛解を維持できていた患者は 14 例、維持できなかった患者は 78 例であった。1 年後バイオフィリー寛解維持できた患者はすべて初回の生物学的製剤治療であり、製剤別でみるとインフリキシマブが有意に多かった。その他に単変量解析で有意なバイオフィリー寛解維持予測因子として、男性、罹病期間が短い、生物学的製剤開始 3 か月後の Δ MMP-3 があがった。

A. 研究目的

Free-J スタディに先立ち、当院でのバイオフィリー寛解を達成しうる RA 患者の臨床的・血清学的背景を明らかにするために、京都大学医学部附属病院リウマチセンター(免疫・膠原病内科を一部含む)の KURAMA コホートをを用いて後ろ向き解析をおこなった。

B. 研究方法

KURAMA コホートは京都大学医学部附属病院リウマチセンターの運営する関節リウマチコホートである。KURAMA コホートに登録された患者は、毎受診日に各種臨床的活性指標を評価されるほか、年に 1 度の関節 X 線撮影、血清保存(一部は末梢血単核球保存)が行われ、生体試料を伴ったリウマチコホートになっている。2012 年に開始され、現在約 500 名が登録されている。

2004 年から 2013 年までの間に生物学的製剤を使用し DAS28 寛解を達成して生物学的製剤の投与が中止された RA 患者 92 名のうち、1 年以内に生物学的製剤の投与が再開されず、かつ 1 年後にも DAS28 寛解を維持しえた患者をバイオフィリー寛解達成群(N=14)と定義し、それ以外の症

例をバイオフィリー寛解非達成群(N=78:1 年以内に生物学的製剤の投与が再開された 75 症例と、1 年以内に生物学的製剤の投与が再開されなかったが 1 年後の疾患活動性が DAS28 寛解に到達しなかった 3 症例)と定義した。バイオフィリー寛解達成群と非達成群の臨床的・血清学的特徴を後ろ向きに検討した。

解析項目として、これまでの生物学的製剤の使用種類数、最後に中止した生物学的製剤の種類(製剤名)、最終生物学的製剤中止時の stage、class、性別、年齢、利尿期間、最終生物学的製剤の投与期間、抗 CCP 抗体価、RF 抗体価、MTX の投与量、ステロイド量(プレドニゾン換算)、最後の生物学的製剤の開始時、3 か月後、中止時の DAS28、CRP、MMP-3 を用いた。

(倫理面への配慮)

解析を行う時は、個人情報が出ないようにするため、匿名符号を用いて解析をした。

C. 研究結果

バイオフィリー寛解達成群で投与された生物学的製剤は、全例が初回治療(1st バイオ)であり(図 1)、インフリキシマ

ブの割合が多く(図2)、それは1stバイオに絞って解析しても同様であった(図3)。また、開始時に全例がStage IまたはIIであった(data not shown)。バイオフリー寛解達成群は、非達成群と比較して、有意に男性の割合が高く(p=0.0108)(data not shown)、罹病期間が短かった(p=0.0111)(図4)。両群の抗CCP抗体およびRF値には有意差を認めなかった(data not shown)。バイオフリー寛解達成群のほうが、MTXの併用量が多く(p=0.1655)、ステロイドの使用量が少ない(p=0.0521)傾向を認めた(data not shown)。投与開始時の総合疾患活動性(DAS28)やCRP、MMP-3は、バイオフリー寛解達成群のほうが非達成群よりも高い傾向を認めたが、3ヶ月時にはMMP-3値においては逆転しており、投与開始時と3ヶ月後のMMP3の差は、バイオフリー寛解達成群において有意に大きかった(p=0.03)。投与中止時の疾患活動性、CRP、MMP-3値には有意な差を認めなかった(表1)。

図1. 1年後のバイオフリー寛解維持達成群と非達成群でのこれまでの生物学的製剤使用種類数の比較

バイオフリー達成群では全例が初めての生物学的製剤治療患者であった。

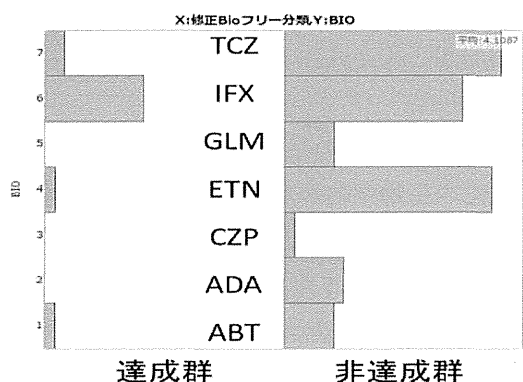


図2. 1年後バイオフリー寛解維持達成群と非達成群での使用製剤の比較 バイオフリー達成群ではインフリキシマブの使用例が多い。TCZ: トシリズマブ、IFX: インフリキシマブ、GLM: ゴリムマブ、ETN: エタネルセプト、CZP: セルトリズマブペゴール、ADA; アダリムマブ、ABT: アバタセプト

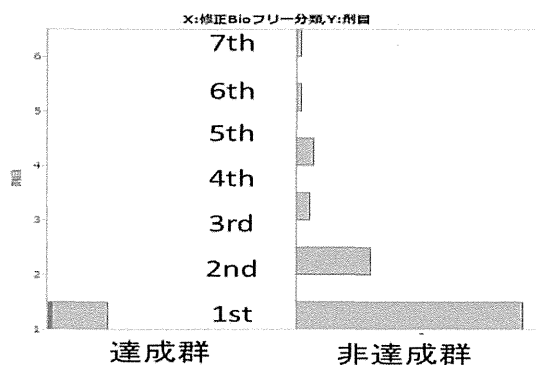


図3. 1stバイオの患者に絞った際の製剤ごとのバイオフリー達成率 1stバイオ患者に絞ってもバイオフリー達成群ではインフリキシマブの使用が多い

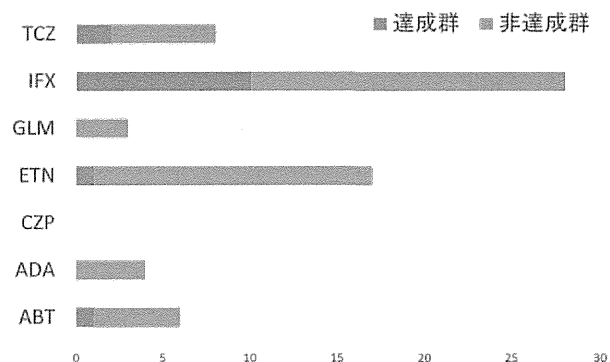


図4. バイオフリー達成群と非達成群の平均罹病期間 バイオフリー達成群の方が、平均罹病期間が短い(p=0.011)

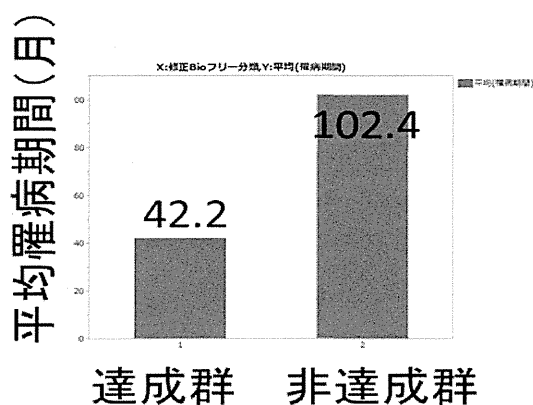


表1. 生物学的製剤開始時、3か月後、中止時の疾患活動

性指標とバイオフィリー寛解達成との関連

	達成群 N=14	非達成群 N=78	p
開始時DAS	4.21	3.67	0.219
開始時CRP	1.72	1	0.392
開始時MMP	243.1	176.7	0.292
3か月後ΔDAS	1.45	1.1	0.3
3か月後ΔCRP	0.45	0.35	0.477
3か月後ΔMMP	149.2	70	0.03
中止時DAS	1.8	1.95	0.543
中止時CRP	0.09	0.07	0.223
中止時MMP	50.9	81.1	0.242

最終生物学的製剤開始時、寛解中止時の DAS28、CRP、MMP-3 の値および3か月後の DAS28 改善度(開始時 DAS28 - 3か月後 DAS28)、CRP 改善度(開始時 CRP - 3か月後 CRP)、MMP3 改善度(開始時 MMP-3 - 3か月後 MMP-3)の平均値をバイオフィリー達成群と非達成群で示している。

D. 考察

これまでにバイオフィリーに関する報告はインフリキシマブの RRR 試験、アダリムマブの HONOR 試験、トシリズマブの DREAM 試験、アバタセプトの ORION 試験などがある。RRR 試験、HONOR 試験ではともに中止時に深い寛解にあることがバイオフィリー寛解の予測因子と報告されており、DREAM 試験では IL-6 と MMP-3 がともに十分低値であること、ORION 試験では HAQ もしくは CRP が低値であることが示された。

本研究でのバイオフィリー予測因子では、1st バイオであること、インフリキシマブであること、男性であること、罹病期間が短いこと、3か月後の ΔMMP3 が大きいこととなった。これまでの報告との違いが出ている原因は、これまでの報告では多くが 1st バイオ中心のスタディであったこと、観察期間が半年のものがあること、罹病期間が異なることなどが考えられる。また、本研究が後ろ向き解析であることと、結果的にバイオフィリー寛解達成者が 14 人と少ないことが limitation である。今後、症例数を増やして解析する。

E. 結論

バイオフィリーを1年間継続できる予後予測因子として、生物学的製剤初回治療であること、インフリキシマブであること、男性であること、罹病期間が短いこと、生物学的製剤開始3か月後の MMP-3 低下度が有意差をもって認められた。今後、症例数を増やして確認していく。

F. 健康危険情報 特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Ito Y, Hashimoto M, Hirota K, Ohkura N, Morikawa H, Nishikawa H, Tanaka A, Furu M, Ito H, Fujii T, Nomura T, Yamazaki S, Morita A, Vignali DA, Kappler JW, Matsuda S, Mimori T, Sakaguchi N, Sakaguchi S. Detection of T cell responses to a ubiquitous cellular protein in autoimmune disease. *Science* 2014, 346 (6207): 363-8.
- 2) Nakajima T, Kawabata D, Nakabo S, Miyagawa-Hayashino A, Yukawa N, Yoshifuji H, Ohmura K, Fujii T, Mimori T. Successful treatment with tocilizumab in a case of intralymphatic histiocytosis associated with rheumatoid arthritis. *Intern Med.* 2014; 53(19): 2255-8.
- 3) Terao C, Ohmura K, Yamada R, Kawaguchi T, Shimizu M, Tabara Y, Takahashi M, Setoh K, Nakayama T, Kosugi S, Sekine A, Matsuda F, Mimori T; Nagahama Study Group. Association between antinuclear antibodies and the HLA class II locus and heterogeneous characteristics of staining patterns: the Nagahama study. *Arthritis Rheumatol.* 2014, 66 (12): 3395-403
- 4) Ishikawa Y, Usui T, Shiomi A, Shimizu M, Murakami K, Mimori T. Functional engraftment of human peripheral T and B cells and sustained production of autoantibodies in NOD/LtSzscid/IL-2R γ (-/-) mice. *Eur J Immunol.* 2014, 44 (11): 3453-63.
- 5) Shiomi A, Usui T, Ishikawa Y, Shimizu M, Murakami K, Mimori T. GM-CSF but not IL-17 is critical for the development of severe interstitial lung disease in SKG mice. *J Immunol.* 2014;193 (2): 849-59.

- 6) Terao C, Ohmura K, Ikari K, Kawaguchi T, Takahashi M, Setoh K, Nakayama T, Kosugi S, Sekine A, Tabara Y, Taniguchi A, Momohara S, Yamanaka H, Yamada R, Matsuda F, Mimori T; Nagahama Study Group. Effects of smoking and shared epitope on the production of anti-citrullinated peptide antibody in a Japanese adult population. *Arthritis Care Res.* 2014; 66 (12): 1818-27.
- 7) Hashimoto M, Fujii T, Hamaguchi M, Furu M, Ito H, Terao C, Yamamoto K, Yamamoto W, Matsuo T, Mori M, Ohmura K, Kawabata H, Mimori T. Increase of hemoglobin levels by anti-IL-6 receptor antibody (tocilizumab) in rheumatoid arthritis. *PLoS One.* 2014; 9(5): e98202.
- 8) 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. *PLoS One.* 2014; 9(1): e85376
- 9) Furu M, Hashimoto M, Ito H, Fujii T, Terao C, Yamakawa N, Yoshitomi H, Ogino H, Ishikawa M, Matsuda S, Mimori T: Discordance and concordance between patient's and physician's assessments in rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol.* 2014; 43(4):291-5.
- 10) Tanaka K, Terao C, Ohmura K, Takahashi M, Nakashima R, Imura Y, Yoshifuji H, Yukawa N, Usui T, Fujii T, Mimori T, Matsuda F: Significant association between CYP3A5 polymorphism and blood concentration of tacrolimus in patients with connective tissue diseases. *J Hum Genet.* 2014; 59(2):107-9.
- 11) 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; 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* 2014; 506(7488):376-81.
2. 学会発表
- 1) 橋本求、大村浩一郎、三森経世、他： 歯周病菌 Red complex の存在は関節リウマチの治療抵抗性と相関する。第 58 回日本リウマチ学会総会・学術集会 2014 年 東京 (品川) ワークショップ(口演)
- 2) Yoshifuji H, Ohmura K, Mimori T, et al. American college of rheumatology 2014, Boston, November. 2014. (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

RA 患者末梢血リンパ球における遺伝子発現に注目した寛解の条件とその誘導に関する研究

研究分担者 山本 一彦 東京大学医学部附属病院アレルギー・リウマチ内科 教授
研究協力者 藤尾 圭志 東京大学医学部附属病院アレルギー・リウマチ内科 講師
住友 秀次 東京大学医学部附属病院アレルギー・リウマチ内科 助教
永渕 泰雄 東京大学医学部附属病院アレルギー・リウマチ内科 大学院生
高地 雄太 理化学研究所統合生命医科学研究センター 上級研究員

研究要旨

関節リウマチ(RA)は免疫学的疾患であり、免疫学的異常の全体像や臨床像との関連の解明が、予後予測および患者の層別化には重要であると考えられる。RA には CD4 陽性 T 細胞の寄与が疑われるが、その遺伝子発現プロファイルの詳細は分かっていない。そこで健常人および RA の末梢血、RA の関節中の CD4 陽性 T 細胞の遺伝子発現を次世代シーケンス(NGS)で検討した。まず RA 患者の末梢血と関節中および健常人の末梢血の CD4 陽性 T 細胞において、single-cell レベルでのトランスクリプトーム解析を NGS により実施した。また RA 患者 3 例及び健常人 3 例の末梢血の CD4 陽性 T 細胞を、ナイーブ T 細胞、Th1 細胞、Th2 細胞、Th17 細胞、TFH 細胞、CD25 陽性 Treg の各集団に分けてセルソーターによるソーティングで回収し、同様にトランスクリプトームを解析した。RA 患者 2 例については関節液中の CD4 陽性 T 細胞についても解析した。シングルセル解析では、滑膜に浸潤傾向が強い CD4 陽性 T 細胞クローンで Th1 型の遺伝子発現が亢進しており、RA の病態に関与するクローンであると考えられた。CD4 陽性 T 細胞サブセットの遺伝子発現解析において、関節の CD4 陽性 T 細胞が発現遺伝子全体としては、シングルセル解析と同様に Th1 細胞に類似したパターンを持ちつつ、101 の RA 感受性遺伝子の発現に絞ってみると、CD25 陽性 Treg に類似したパターンを示すことが判明した。また興味深いことに、RA と健常人の末梢血のナイーブ T 細胞、Th1 細胞、Th2 細胞、Th17 細胞、TFH 細胞、CD25 陽性 Treg を比較すると、RA のすべての T 細胞サブセットにおいて T 細胞レセプター及び I 型インターフェロンの下流の遺伝子の発現亢進を認めた。RA の末梢血と関節の CD4 陽性 T 細胞を比較すると、関節 CD4 陽性 T 細胞において IFN- γ 下流の遺伝子および細胞分裂に関連する遺伝子の発現亢進を認めた。今回の解析は例数が限られているが、少なくとも一部の RA 症例の末梢血の CD4 陽性 T 細胞ではナイーブ T 細胞も含めた T 細胞全体に、T 細胞レセプター刺激及び I 型インターフェロン刺激が入っていることが明らかとなった。そして関節の CD4 陽性 T 細胞ではそれらの刺激に加え、さらに IFN- γ の刺激が入っていることが示唆された。従来 RA の末梢血全体において I 型インターフェロンの刺激が入っていることが報告されているが、我々の解析により CD4 陽性 T 細胞が広範に I 型インターフェロンの刺激を受けていることが推測された。今回、RA の CD4 陽性 T 細胞の発現遺伝子解析により、病態に関わる経路が同定できることが示され、このアプローチにより RA の生物学的製剤を含む治療への反応性や、寛解維持のしやすさを層別化できる可能性等が明らかになった。

A.研究目的

関節リウマチ(RA)の免疫学的異常の全体像や臨床像との関連は明らかになっていない。最大のリスク遺伝子がヒト

MHC クラス II 分子の遺伝子である HLA-DRB1 であることから、CD4 陽性 T 細胞の寄与が疑われるが、RA における CD4 陽性 T 細胞の遺伝子発現プロファイルの詳細は分か

っていない。RAはheterogenousな疾患と考えられているが、RA感受性HLA-DRハプロタイプが存在や抗シトルリン化ペプチド抗体の出現などの共通点があり、RAのCD4陽性T細胞に特徴的な遺伝子発現が存在し、治療反応性に影響している可能性がある。そこで健常人およびRAの末梢血、RAの関節中のCD4陽性T細胞の遺伝子発現を次世代シーケンス(NGS)で検討した。

B.研究方法

RA患者の末梢血と関節中および健常人の末梢血のCD4陽性T細胞のsingle-cellレベルでのトランスクリプトーム解析をNGSにより実施した。またRA患者3例及び健常人3例の末梢血のCD4陽性T細胞を、ナイーブT細胞、Th1細胞、Th2細胞、Th17細胞、TFH細胞、CD25陽性Tregの各集団に分けてセルソーターMoFloXDPによるソーティングで回収し、NGS用ライブラリーを作製し、トランスクリプトームを解析した。RA患者2例については関節液中のCD4陽性T細胞について同様に解析した。

(倫理面への配慮)

すべての研究は各施設の遺伝子倫理委員会の審査を受け、承認を受けた研究計画に則って実施された。

C.研究結果

シングルセル解析では、滑膜に浸潤傾向が強いCD4陽性T細胞クローンでTh1型のgene set, CXCR4, JAK3の発現が亢進しており、RAの病態に関与するクローンであると考えられた。CD4陽性T細胞サブセットの遺伝子発現解析において、関節のCD4陽性T細胞が発現遺伝子全体としては、シングルセル解析と同様にTh1細胞に類似したパターンを持ちつつ、101のRA感受性遺伝子の発現に絞ってみると、CD25陽性Tregに類似したパターンを示すことが判明した。また興味深いことに、RAと健常人の末梢血のナイーブT細胞、Th1細胞、Th2細胞、Th17細胞、TFH細胞、CD25陽性Tregを比較すると、RAのすべてのT細胞サブセットにおいてT細胞レセプター及びI型インターフェロンの下流の遺伝子の発現亢進を認めた。RAの末梢血と関節のCD4陽性T細胞を比較すると、関節CD4陽

性T細胞においてIFN- γ 下流の遺伝子および細胞分裂に関連する遺伝子の発現亢進を認めた。またこのようなCD4陽性T細胞サブセット全体の共通した遺伝子発現の変化以外に、各T細胞サブセットに特有の遺伝子発現の変化も認められた。T細胞サブセットの中ではCD25陽性Tregに最も多くのサブセット特異的に変化する遺伝子が認められた。

D.考察

今回の解析は例数が限られているが、少なくとも一部RA症例の末梢血のCD4陽性T細胞ではナイーブT細胞も含めたT細胞全体に、T細胞レセプター刺激及びI型インターフェロン刺激が入っていることが明らかとなった。そして関節のCD4陽性T細胞ではそれらの刺激に加え、さらにIFN- γ の刺激が入っていることが示唆された。従来RAの末梢血においてI型インターフェロンの刺激が入っていることが報告されているが、今回の解析によりCD4陽性T細胞が広範にI型インターフェロンの刺激を受けている可能性が示された。

またT細胞サブセットの中では、CD25陽性Tregに最も多くのサブセット特異的に変化する遺伝子が認められたことは、RAにおいてCD25陽性Tregに対する修飾が病態に関与している可能性を示唆していると考えられた。どのような修飾が加わっているかは、今後の遺伝子多型やスプライスバリエーションを含めたインフォマティクスの解析で明らかにできる可能性がある。

生物学的製剤使用下に寛解状態となった症例で、生物学的製剤中止後に寛解を維持している症例とそうでない症例の末梢血CD4陽性T細胞の遺伝子発現を比較すれば、生物学的製剤が中止できる症例の層別化が可能となる可能性がある。

またNGSデータをさらに詳細に解析することで、T細胞レセプター及びI型インターフェロンの下流の遺伝子以外の経路も解析でき、RAの新たな病態経路の解明が期待される。

E.結論

RAのCD4陽性T細胞の発現遺伝子解析により、病態に

関わる経路が同定できることが示された。このアプローチによりRAの生物学的製剤を含む治療への反応性や、寛解維持のしやすさを層別化できる可能性があると考えられた。

F.健康危険情報

なし

G.研究発表

1. 論文発表

1. Autoantigen BiP-derived HLA-DR4 epitopes differentially recognized by effector and regulatory T cells in rheumatoid arthritis. Shoda H, Fujio K, Sakurai K, Ishigaki K, Nagafuchi Y, Shibuya M, Sumitomo S, Okamura T, Yamamoto K. Arthritis & Rheumatology. 2015 in press.
2. Okada Y, et al(+94人), Yamamoto K and Plenge RM. Genetics of rheumatoid arthritis contributes to biology and drug discovery. Nature.506;376-381 (2014)
3. Kochi Y, Suzuki A, Yamamoto K. Genetic basis of rheumatoid arthritis: a current review. Biochem Biophys Res Commun. 452;254-62 (2014)
4. Takeuchi T, Yamamoto K, Yamanaka H, Ishiguro N, Tanaka Y, Eguchi K, Watanabe A, Origasa H, Shoji T, Miyasaka N, Koike T. Early response to certolizumab pegol predicts long-term outcomes in patients with active rheumatoid arthritis: results from the Japanese studies. Mod Rheumatol.20;110 (2014)
5. 免疫学的に見た関節リウマチの病因・病態 藤尾圭志 Pharma Medica 2014年12月号

2. 学会発表

1. 関節リウマチの病態に関与するCD4陽性T細胞クローンの候補の同定 石垣和慶、庄田宏文、高地雄太、藤尾圭志、安井哲郎、門野夕峰、田中栄、山本一彦 第58回日本リウマチ学会 ワークショップ 2014年4月26日
2. 関節リウマチ患者における包括的臨床免疫解析の試み

永渕泰雄、庄田宏文、住友秀次、仲地真一郎、加藤里佳、土田優美、駒井俊彦、山口健介、立石晶子、神田浩子、藤尾圭志、山本一彦 第58回日本リウマチ学会 ワークショップ 2014年4月25日

3. 関節リウマチの病態に関与するCD4陽性T細胞クローンの候補の同定 石垣和慶、庄田宏文、高地雄太、安井哲郎、門野夕峰、田中栄、藤尾圭志、山本一彦 第42回日本臨床免疫学会総会 ワークショップ 2014年9月26日

4. 関節リウマチ患者における包括的臨床免疫解析の試み 永渕泰雄、庄田宏文、住友秀次、仲地真一郎、加藤里佳、土田優美、駒井俊彦、立石晶子、神田浩子、山口健介、石垣和慶、鈴木亜香里、高地雄太、藤尾圭志、山本一彦 第42回日本臨床免疫学会総会 ポスター 2014年9月25日

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

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
上阪等	関節リウマチ治療指針における寛解の定義は？	住田孝之編	診断と治療社	2014
		関節リウマチクリニカルクエスチョン100	東京	
西本憲弘, 村上美帆	抗IL-6療法 抗インターロイシン6療法.	蜂須賀修司編	羊土社	2015
		骨疾患キーワード事典	東京	印刷中
三森経世	Q 2 1. 関節リウマチが疑われたらどのような検査が必要ですか？	住田孝之編	診断と治療社	2014
		関節リウマチクリニカルクエスチョン100	東京	40-41
三森経世	膠原病および類縁疾患 最近の動向	福井次矢、高木誠、小室一成編	医学書院	2015
		今日の治療方針 私はこう治療している 2015	東京	794-797

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
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		[Epub ahead of print]	
Iwata S, Nakayamada S, Fukuyo S, Kubo S, Yunoue N, Wang S-P, Yoshikawa M, Saito K, Tanaka Y.	Activation of Syk in peripheral blood B cells in patients with rheumatoid arthritis: A potential target for abatacept therapy.	Arthritis Rheum		[Epub ahead of print]	
Kondo M, Yamaoka K, Sakata K, Sonomoto K, Lin L, Nakano K, Tanaka Y.	IL-6/STAT3 signaling pathway contributes to chondrogenic differentiation of human mesenchymal stem cells.	Arthritis Rheum		[Epub ahead of print]	
Tanaka Y, Hirata S.	Intensive intervention can lead to a treatment holiday from biological DMARD in patients with rheumatoid arthritis.	Drugs	74	2129-2139	2014
Iwata S, Yamaoka K, Niiro H, Jabbarzadeh-Tabrizi S, Wang S-P, Kondo M, Yoshikawa M, Akashi K, Tanaka, Y.	Increased Syk phosphorylation leads to overexpression of TRAF6 in peripheral B cells of patients with systemic lupus erythematosus.	Lupus		(in press)	
Tanaka Y, Martin Mola E.	Can IL-6-targeting catch up TNF-targeting in rheumatoid arthritis: from studies of olokizumab, sarilumab and sirukumab.	Ann Rheum Dis	73	1395-1397	2014
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	73	2192-2198	2014
Wang S-P, Iwata S, Nakayamada S, Sakata K, Yamaoka K, Tanaka Y.	Tofacitinib, a Jak inhibitor, inhibits human B cell activation in vitro.	Ann Rheum Dis	73	2213-2215	2014
Nakazawa D, Shida H, Tomaru U, Yoshida M, Nishio S, Atsumi T, Ishizu A.	Enhanced formation and disordered regulation of NETs in MPO-ANCA-associated microscopic polyangiitis.	J Am Soc Nephrol	25	990-997	2014
Jin H, Arase N, Hirayasu K, Kohyama M, Suenaga T, Saito F, Tanimura K, Matsuoka K, Ebina K, Shid K, Toyama-Sorimachi N, Yasuda S, Horita T, Hiwa R, Takasugi K, Ohmura K, Yoshikawa H, Saito T, Atsumi T, Sasazuki T, Katayama I, Lanier LL, Arase H.	Lanier LL, Arase H. Autoantibodies to IgG/HLA-DR complexes are associated with rheumatoid arthritis susceptibility.	Proc Natl Acad Sci USA	111	3787-3792	2014

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
Kiyohara C, Washio M, Horiuchi T, Asami T, Ide S, <u>Atsumi T</u> , Kobashi G, Takahashi H, Tada Y.	the modifying effect of NAT2 genotype on the association between systemic lupus erythematosus and consumption of alcohol and caffeine-rich beverages.	Arthritis Care Res	66	1048-1056	2014
Takahashi H, Washio M, Kiyohara C, Tada Y, Asami T, Ide S, <u>Atsumi T</u> , Kobashi G, Yamamoto M, Horiuchi T.	Psychological stress in a Japanese population with systemic lupus erythematosus: Finding from KYSS study.	Mod Rheumato	24	448-452	2014
Fukae J, Tanimura K, <u>Atsumi T</u> , Koike T.	Sonographic synovial vascularity of synovitis in rheumatoid arthritis.	Rheumatology	53	586-591	2014
Amengual O, Horita T, Binder W, Norman GL, Shums Z, Kato M, Otomo K, Fujieda Y, Oku K, Bohgaki T, Yasuda S, <u>Atsumi T</u> .	Comparative analysis of different enzyme immunoassays for assessment of phosphatidylserine-dependent antiprothrombin antibodies.	Rheumatology International	34	1225-1230	2014
Fukae J, Isohe M, Kitano A, Henmi M, Sakamoto F, Narita A, MT, Ito T, Mitsuzaki A, Shimizu M, Tanimura K, Matsuhashi M, Kamishima T, MD, <u>Atsumi T</u> , Koike T.	Structural deterioration of finger joints with ultrasonographic synovitis in rheumatoid arthritis patients with clinical low disease activity.	Rheumatology	53	1608-1612	2014
Kono M, Yasuda S, Kato M, Kanetsuka Y, Kurita T, Fujieda Y, Otomo K, Horita T, Oba K, Kondo M, Mukai M, Yanai M, Fukasawa Y, <u>Atsumi T</u> .	Long-term outcome in Japanese patients with lupus nephritis.	Lupus	23	1124-1132	2014
Bertolaccini ML, Amengual O, Andreoli L, <u>Atsumi T</u> , Chighizola CB, Forastiero R, de Groot P, Lakos G, Lambert M, Meroni P, Ortel TL, Petri M, Rahman A, Roubey R, Sciascia S, Snyder M, Tebo AE, Tincani, Willis R.	14th International Congress on Antiphospholipid Antibodies Task Force. Report on antiphospholipid syndrome laboratory diagnostics and trends.	Autoimmun Rev	13	917-930	2014
Kameda H, Miyoshi H, Shimizu C, Nagai S, Nakamura A, Kondo T, Chida D, <u>Atsumi T</u> .	Expression and regulation of neuromedin B in pituitary corticotrophs of male melanocortin 2 receptor-deficient mice.	Endocrinology	155	2492-2499	2014

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Devreese KM, Pierangeli SS, de Laat B, Tripodi A, <u>Atsumi T</u> ,	Ortel TL; Subcommittee on Lupus Anticoagulant/Phospholipid/Dependent Antibodies. Testing for antiphospholipid antibodies with solid phase assays: guidance from the SSC of the ISTH.	J Thromb Haemost	12	792-795	2014
Matsui Y, Tomaru U, Miyoshi A, Ito T, Fukaya S, Miyoshi H, <u>Atsumi T</u> , Ishizu A.	Overexpression of TNF- α converting enzyme promotes adipose tissue inflammation and fibrosis induced by high fat diet.	Exp Mol Pathol	97	354-358	2014
Oku K, Amengual O, <u>Atsumi T</u> .	scoring: significance in diagnosis and prognosis.	Lupus	23	1269-1272	2004
Kurita T, Yasuda S, Oba K, Odani T, Kono M, Otomo K, Fujieda Y, Oku K, Bohgaki T, Amengual O, Horita T, <u>Atsumi T</u> .	The efficacy of tacrolimus in patients with interstitial lung diseases complicated with polymyositis or dermatomyositis.	Rheumatology (Oxford)		in press	
Matsuki Y, <u>Atsumi T</u> , Yamaguchi K, Hisano M, Arata N, Oku K, Watanabe N, Sago H, Takasaki Y, Murashima A.	Clinical features and pregnancy outcome in antiphospholipid syndrome patients with history of severe pregnancy complications.	Rheumatology (Oxford)		in press	
Kataoka H, Yasuda S, Fukaya S, Oku K, Horita T, <u>Atsumi T</u> , Koike T.	Decreased expression of Runx1 and lowered proportion of Foxp3(+) CD25(+) CD4(+) regulatory T cells in systemic sclerosis.	Mod Rheumatol		in press	
Kurita T, Yasuda S, Amengual O, <u>Atsumi T</u> .	The efficacy of calcineurin inhibitors for the treatment of interstitial lung disease associated with polymyositis/dermatomyositis.	Lupus		in press	
Kono M, Yasuda S, Stevens RL, Koide H, Kurita T, Oku K, Bohgaki T, Amengual O, Horita T, Shimizu T, Endo T, Takahata M, Majima T, Koike T, <u>Atsumi T</u> .	RasGRP4 is aberrantly expressed in the fibroblast-like synoviocytes of patients with rheumatoid arthritis and controls their proliferation.	Arthritis Rheum		in press	
Nakamura A, Yoneda M, Sumida Y, Miyoshi H, Nakajima A, <u>Atsumi T</u> , Terauchi Y.	A caution in the use of the NAFIC scoring system as a diagnostic screening tool for nonalcoholic steatohepatitis.	J Gastroint Dig Syst		in press	
Oku K, Amengual O, Bohgaki T, Horita T, Yasuda S, <u>Atsumi T</u> .	An independent validation of the Global Anti-Phospholipid Syndrome Score in a Japanese cohort of patients with autoimmune diseases.	Lupus		in press	
Nagafuchi H, <u>Atsumi T</u> , Hatta K, Muso E, Takeno M, Yamada H, Ozaki S.	Long-term safety and efficacy of rituximab in 7 Japanese patients with ANCA-associated vasculitis.	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
Watanabe K, Yasuda S, Noguchi A, Horita T, <u>Atsumi T.</u>	Coronary and mesenteric involvement in polyarteritis nodosa.	Arthritis Rheumatol	in press		
Tamai M, Kita J, Nakashima Y, Suzuki T, Horai Y, Okada A, Koga T, Kawashiri SY, Iwamoto N, Ichinose K, Arima K, Yamasaki S, Nakamura H, Origuchi T, Uetani M, Fukushima A, Aoyagi K, Eguchi K, <u>Kawakami A.</u>	Combination of MRI-detected bone marrow oedema with 2010 rheumatoid arthritis classification criteria improves the diagnostic probability of early rheumatoid arthritis.	Ann Rheum Dis	73	2219-2220	2014
Iwanaga N, Origuchi T, Terada K, Ueki Y, Kamo Y, Kinoshita N, Yonemitsu N, Kawashiri SY, Ichinose K, Tamai M, Nakamura H, <u>Kawakami A.</u>	Rheumatoid arthritis complicated with severe liver injury during treatment with abatacept.	Mod Rheumatol	24	874-876	2014
Kawashiri SY, Suzuki T, Nakashima Y, Horai Y, Okada A, Nishino A, Iwamoto N, Ichinose K, Arima K, Tamai M, Nakamura H, Origuchi T, Uetani M, Aoyagi K, Eguchi K, <u>Kawakami A.</u>	Synovial inflammation assessed by ultrasonography correlates with MRI-proven osteitis in patients with rheumatoid arthritis.	Rheumatology (Oxford)	53	1452-1456	2014
Kawashiri SY, Arima K, Suzuki T, Nakashima Y, Horai Y, Okada A, Tamai M, Nakamura H, <u>Kawakami A.</u>	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	24	681-684	2014
Kawashiri S, Ueki Y, Migita K, Nakamura H, Aoyagi K, <u>Kawakami A.</u>	Baseline low modified health assessment questionnaire (MHAQ) predicts the state of remission estimated by clinical disease activity index and MHAQ at 1 year in tocilizumab-treated rheumatoid arthritis patients.	Clin Exp Rheumatol	32	445	2014
Kawashiri SY, Suzuki T, Nakashima Y, Horai Y, Okada A, Iwamoto N, Ichinose K, Tamai M, Arima K, Nakamura H, Origuchi T, Uetani M, Aoyagi K, Eguchi K, <u>Kawakami A.</u>	Ultrasonographic examination of rheumatoid arthritis patients who are free of physical synovitis: power Doppler subclinical synovitis is associated with bone erosion.	Rheumatology (Oxford)	53	562-569	2014
川尻 真也, <u>川上 純</u>	【関節リウマチの診療 身体機能障害をきたさないためのアプローチ】《RAの診断と評価》RAの早期診断はどこまで可能か?	Modern Physician	34	873-877	2014

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
中村 英樹, <u>川上 純</u>	EULAR2013改訂RA診療 recommendationについて	リウマチ科	51	581-589	2014
川尻 真也, 青柳 潔, <u>川上 純</u>	【関節リウマチ-生物学的製剤の登場から10年、今後の10年-】生物学的製剤 使い方と安全性 エタネルセプト	Mebio	31	24-30	2014
玉井 慎美, 川尻 真也, 上谷 雅孝, <u>川上 純</u>	【関節リウマチ-診断と治療の進歩】早期診断における画像検査の役割	カレントセラピー	32	433-438	2014
玉井 慎美, 上谷 雅孝, 川尻 真也, <u>川上 純</u>	【最新関節リウマチ学-寛解・治癒を目指した研究と最新治療-】関節リウマチの検査・診断 検査 画像検査 関節MRI、超音波検査	日本臨床	72	253-257	2014
川尻 真也, 青柳 潔, <u>川上 純</u>	RAのマネージメントにおける関節画像診断の利用に関する EULAR recommendation	リウマチ科	51	481-485	2014
一瀬邦弘, <u>川上 純</u>	最新関節リウマチ学 一寛解・治癒を目指した研究と最新治療— III.関節リウマチの発症要因と発症メカニズム Th17細胞	日本臨床	72	53-58	2014
中村 英樹, <u>川上 純</u>	【リウマチ・膠原病における分子標的治療の最前線】IL-1の作用と臨床効果	最新医学	69	220-225	2014
川尻 真也, <u>川上 純</u>	【関節疾患の画像診断:変形性関節症(OA)と関節リウマチ(RA)】関節リウマチの超音波による評価	映像情報Medical	46	35-39	2014
<u>川上 純</u> , 川尻 真也, 玉井 慎美, 上谷 雅孝	【関節疾患の画像診断:変形性関節症(OA)と関節リウマチ(RA)】早期関節リウマチの診断と治療戦略	映像情報Medical	46	1346-1354	2014
<u>上阪 等</u>	最新関節リウマチ学 滑膜線維芽細胞を標的とした新治療法	日本臨床72巻増刊号	3	154-158	2014
<u>上阪 等</u>	最新関節リウマチ学 遺伝子治療	日本臨床72巻増刊号	3	717-721	2014
Hosoya T, Iwai H, Yamaguchi Y, Kawahata K, Miyasaka N, <u>Kohsaka H.</u>	Cell cycle regulation therapy combined with cytokine blockade enhances anti-arthritic effects without increase of immune suppression.	Ann Rheum Dis	Published Online First: doi:10.1136/annrheumdis-2014-205566		
Tahara M, Kondo Y, Yokosawa M, Tsuboi H, Satoru T, Sibayama S, Matsumoto I, <u>Sumida T.</u>	T-bet regulates the differentiation of Foxp3+ regulatory T cells in the deficiency of programmed cell death-1 signaling.	Clin Exp Immunol	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
Gazal S, Sacre K, Allanore Y, Teruel M, Goodall AH; (The CARDIOGENICS consortium), 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 Lo X, <u>Sumida T</u> , Hurtado-Nedelec M, Richez C, Chollet-Martin S, Schaeffer T, Combe B, Khoryati L, Coustet B, El-Benna J, Siminovitch K, Plenge R, Padyukov L, Martin J, Tsuchiya N, Dieud P.	Identification of secreted phosphoprotein 1 gene as a new rheumatoid arthritis susceptibility gene.	Ann Rheum Dis			Epub ahead of print
Suzuki T, Hirota T, Ogishima H, Umeda N, Kondo Y, Yokosawa M, Miki H, Tsuboi H, <u>Matsumoto I</u> , <u>Sumida T</u> .	Subclinical inflammation with tocilizumab treatment of rheumatoid arthritis: MRI evaluation for 2 years.	Int J Rheum Dis			Epub ahead of print
Yokosawa M, Tsuboi H, Nasu K, Hagiya C, Hagiwara S, Hirota T, Ebe H, Takahashi H, Asashima H, Kondo Y, Ogishima H, Suzuki T, Minami M, Bukawa H, <u>Matsumoto I</u> , <u>Sumida T</u> .	Usefulness of MR imaging of the parotid glands in patients with secondary Sjören's syndrome associated with rheumatoid arthritis.	Mod Rheumatol			Epub ahead of print
Hirota T, Suzuki T, Hagiwara S, Ogishima H, <u>Matsumoto I</u> , <u>Sumida T</u> .	Analysis of the usefulness of magnetic resonance imaging evaluation for rheumatoid arthritis treated with biological agents in the early phase: retrospective observation of abatacept and infliximab.	Clin Exp Rheumatol	32 (6)	991	2014
Ogishima H, Tsuboi H, Naoto Umeda, Horikoshi M, Kondo Y, Sugihara M, Suzuki T, <u>Matsumoto I</u> , <u>Sumida T</u> .	Analysis of subclinical synovitis detected by ultrasonography and low-field magnetic resonance imaging in patients with rheumatoid arthritis.	Mod Rheumatol	24 (1)	60-68	2014
Ikeda K, Seto Y, Natita A, Kawakami A, Kawahito Y, Ito H, Matsushita I, Ohno S, Nishida K, Suzuki T, Kaneko A, Ogasawara M, Fukae J, Henmi M, <u>Sumida T</u> , Kamishima T, Koike T, JCR-CoSMUS	Ultrasound assessment of synovial pathologies in rheumatoid arthritis using comprehensive multi-plane images of the 2nd metacarpophalangeal joint.	Arthritis Rheum	66 (3)	523-32	2014

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Tanaka Y, Matsumoto I, Inoue A, Umeda N, Takai C, <u>Sumida T.</u>	Antigen-specific overexpression of human cartilage glycoprotein 39 on CD4+CD25+Foxp3+ Treg cells in the generation of glucose-6-phosphate isomerase induced arthritis.	Clin Exp Immunol	177 (2)	419-27	2014
Iizuka M, Wakasa Y, Tsuboi H, Asashima H, Hirota T, Kondo Y, Matsumoto I, <u>Sumida T.</u> , Takaiwa F.	Prophylactic effect of the oral administration of transgenic rice seeds containing altered peptide ligands of type II collagen on rheumatoid arthritis.	Biosci Biotech Bioch	78 (10)	1662-8	2014
Nishimoto N, Amano K, Hirabayashi Y, Horiuchi T, Ishii T, Iwahashi M, Iwamoto M, Kohsaka H, Kondo M, Matsubara T, Mimura T, Miyahara H, Ohta S, Saeki Y, Saito K, Sano H, Takasugi K, <u>Takeuchi T.</u> , Tohma S, Tsuru T, Ueki Y, Yamana J, Hashimoto J, Matsutani T, Murakami M, Takagi N.	Retreatment efficacy and safety of tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis in recurrence (RESTORE) study.	Mod Rheum	2	426-32	2014
Koike T, Harigai M, Inokuma S, Ishiguro N, Ryu J, <u>Takeuchi T.</u> , Takei S, Tanaka Y, Sano Y, Yamaguchi H, and Yamanaka H.	Characteristics related to good effectiveness and safety with tocilizumab: Post-marketing surveillance of 7901 rheumatoid arthritis patients in Japan.	J Rheumatology	in press		
Nishimoto T, Seta N, Anan R, Yamamoto T, Kaneko Y, <u>Takeuchi T.</u> , and kuwana M.	A single nucleotide polymorphism of TRAF1 predicts the clinical response to anti-TNF treatment in Japanese patients with rheumatoid arthritis.	Clin Exp Rheum	32	211-7	2014
Kurasawa T, Nagasawa H, Kishimoto M, Amano K, <u>Takeuchi T.</u> , and Kameda H.	Addition of another disease-modifying anti-rheumatic drug to methotrexate reduces the flare rate within 2 years after infliximab discontinuation in patients with rheumatoid arthritis: An open, randomized, controlled trial.	Mod Rheum	24	561-6	2014
Yamamoto K, <u>Takeuchi T.</u> , Yamanaka H, Ishiguro N, Tanaka Y, Eguchi K, Watanabe A, Origasa H, Shoji T, Sakamaki Y, van der Heijde D, Miyasaka N, and Koike T.	Efficacy and safety of certolizumab pegol plus methotrexate in Japanese rheumatoid arthritis patients with inadequate response to methotrexate: the J-RAPID randomized, placebo-controlled trial.	Mod Rheum	24	715-24	2014

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
Yamamoto K, <u>Takeuchi T</u> , Yamanaka H, Ishiguro N, Tanaka Y, Eguchi K, Watanabe A, Origasa H, Iwai K, Sakamaki Y, van der Heijde D, Miyasaka N, and Koike T.	Efficacy and safety of certolizumab pegol without methotrexate co-administration in Japanese patients with active rheumatoid arthritis: the HIKARI randomized, placebo-controlled trial.	Mod Rheum	24	552-60	2014
Tanaka Y, Yamamoto K, <u>Takeuchi T</u> , Yamanaka H, Ishiguro N, Eguchi K, Watanabe A, Origasa H, Shoji T, Miyasaka N, and Koike T.	Long-term efficacy and safety of certolizumab pegol in Japanese rheumatoid arthritis patients who could not receive methotrexate: 52-week results from an open-label extension of the HIKARI study.	Mod Rheum	24	725-33	2014
Tanaka Y, Yamamoto K, <u>Takeuchi T</u> , Yamanaka H, Ishiguro N, Eguchi K, Watanabe A, Origasa H, Shoji T, Miyasaka N, and Koike T.	Long-term efficacy and safety of certolizumab pegol in Japanese rheumatoid arthritis patients with inadequate response to methotrexate: 52-week results from an open-label extension of the J-RAPID study.	Mod Rheum	24	734-43	2014
Tanaka Y, Kubo S, Yamanaka H, Amano K, Hirata S, Tanaka E, Nagasawa H, Yasuoka H, and <u>Takeuchi T</u> .	Efficacy and safety of abatacept in routine care of patients with rheumatoid arthritis: Oencia as Biological Intensive Treatment for RA (ORBIT) study.	Mod Rheum	24	754-62	2014
Yamanaka H, Ishiguro N, <u>Takeuchi T</u> , Miyasaka N, Mukai M, Matsubara T, Uchida S, Akama H, Kupper H, Arora V, and Tanaka Y.	Recovery of clinical but not radiographic outcomes by the delayed addition of adalimumab to methotrexate-treated Japanese patients with early rheumatoid arthritis: 52-week results of the HOPEFUL-1 trial.	Rheumatology	53	904-13	2014
Iwahashi M, Inoue H, Matsubara T, Tanaka T, Amano K, Kanamono T, Nakano T, Uchimura S, Izumihara T, Yamazaki A, Karyekar C, and <u>Takeuchi T</u> .	Efficacy, safety, pharmacokinetics and immunogenicity of abatacept administered subcutaneously or intravenously in Japanese patients with rheumatoid arthritis and inadequate response to methotrexate: a phase II/III, randomized study.	Mod Rheum	24	885-91	2014
Izumi K, Kaneko Y, Yasuoka H, Seta N, Kameda H, Kuwana M, and <u>Takeuchi T</u> .	Tocilizumab is clinically, functionally and radiographically effective and safe either with or without low-dose methotrexate in active rheumatoid arthritis patients with inadequate responses to DMARDs and/or TNF inhibitors. A single center retrospective cohort study (KEIO-TCZ study) at 52 week.	Mod Rheum	25	31-7	2015

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
Kaneko Y, Kuwana M, Kondo H, and <u>Takeuchi T</u> .	Discordance in global assessments between patient and estimator in patients with newly diagnosed rheumatoid arthritis: associations with progressive joint destruction and functional impairment.	J Rheumatology	41	1061-66	2014
<u>Takeuchi T</u> , Matubara T, Urata Y, Suematsu E, Ohta S, Honjyo S, Abe T, Yamamoto A, Miyasaka N, and the Japan Abatacept Study Group.	Phase III, multicenter, open-label, long-term study of the safety of abatacept in Japanese patients with rheumatoid arthritis and inadequate response to methotrexate conventional or biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs.	Mod Rheum	24	744-753	2014
<u>Takeuchi T</u> , Matsubara T, Ohta S, Mukai M, Amano K, Tohma S, Tanaka Y, Namanaka H, and Miyasaka N.	Biologic-free remission of established rheumatoid arthritis after discontinuation of abatacept: a prospective multi-center, observational study in Japan. Rheumatology,	Rheumatology	online Sep 24 2014 2014		
Kaneko Y, Koike T, Oda H, Yamamoto K, Miyasaka N, Harigai M, Yamanaka H, Ishiguro N, Tanaka Y, and <u>Takeuchi T</u> .	Obstacles to the implementation of the treat-to-target strategy for rheumatoid arthritis in clinical practice in Japan.	Mod Rheum	25	43-9	2015
Yokota S, Imagawa T, Mori M, Miyamae T, Takei S, Iwata N, Umebayashi H, Murata T, Miyoshi M, Tomiita M, <u>Nishimoto N</u> , Kishimoto T.	Longterm safety and effectiveness of the anti-interleukin 6 receptor monoclonal antibody tocilizumab in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis in Japan.	J Rheumatol	41 (4)	759-767	2014
<u>Nishimoto N</u> , Amano K, Hirabayashi Y, Horiuchi T, Ishii T, Iwahashi M, Iwamoto M, Kohsaka H, Kondo M, Matsubara T, Mimura T, Miyahara H, Ohta S, Saeki Y, Saito K, Sano H, Takasugi K, Takeuchi T, Tohma S, Tsuru T, Ueki Y, Yamana J, Hashimoto J, Matsutani T, Murakami M, Takagi N.	Retreatment efficacy and safety of tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis in recurrence (RESTORE) study.	Mod Rheumatol	24 (1)	26-32	2014

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
Nishimoto N, Amano K, Hirabayashi Y, Horiuchi T, Ishii T, Iwahashi M, Iwamoto M, Kohsaka H, Kondo M, Matsubara T, Mimura T, Miyahara H, Ohta S, Saeki Y, Saito K, Sano H, Takasugi K, Takeuchi T, Tohma S, Tsuru T, Ueki Y, Yamana J, Hashimoto J, Matsutani T, Murakami M, Takagi N.	Drug free REmission/low disease activity after cessation of tocilizumab (Actemra) Monotherapy (DREAM) study.	Mod Rheumatol	24 (1)	17-25	2014
Fujita Y, Fujii T, <u>Mimori T</u> , Sato T, Nakamura T, Iwao H, Nakajima A, Miki M, Sakai T, Kawanami T, Tanaka M, Masaki Y, Fukushima T, Okazaki T, Umehara H	Deficient Leptin Signaling Ameliorates Systemic Lupus Erythematosus Lesions in MRL/Mp-Faslpr Mice	J Immunol	192	979-984	2014
Terao C, Hashimoto M, Furu M, Nakabo S, Ohmura K, Nakashima R, Imura Y, Yukawa N, Yoshifuji H, Matsuda F, Ito H, Fujii T, <u>Mimori T</u>	Inverse association between air pressure and rheumatoid arthritis synovitis: an observational study	PLoS ONE	9	e85376	2014
Yamakawa N, Fujimoto M, Kawabata D, Terao C, Nishikori M, Nakashima R, Imura Y, Yukawa N, Yoshifuji H, Ohmura K, Fujii T, Kitano T, Kondo T, Yurugi K, Miura Y, Maekawa T, Saji H, Takaori-Kondo A, Matsuda F, Haga H, <u>Mimori T</u>	A Clinical, Pathological, and Genetic Characterization of Methotrexate-associated Lymphoproliferative Disorders	J Rheumatol	41	293-9	2014