

厚生労働科学研究委託費

難治性疾患等実用化研究事業

(免疫アレルギー疾患等実用化研究事業(免疫アレルギー疾患実用化研究分野))

関節リウマチの「ドラッグホリデー」と

関節破壊「ゼロ」を目指す治療法の確立に関する研究

平成26年度 委託業務成果報告書

研究代表者 田中 良哉

平成26(2015)年 3月

様式第 18

本報告書は、厚生労働省の厚生労働科学研究委託事業（難治性疾患等克服研究事業（免疫アレルギー疾患等実用化研究事業（免疫アレルギー疾患実用化研究分野）））による委託業務として、産業医科大学 医学部 第1内科学講座 教授 田中 良哉 が実施した平成26年度「関節リウマチの「ドラッグホリデー」と関節破壊「ゼロ」を目指す治療法の確立に関する研究」の成果を取りまとめたものです。

【 目 次 】

・ 構成員名簿

・ 総括研究報告書

関節リウマチの関節リウマチの「ドラッグホリデー」と

関節破壊「ゼロ」を目指す治療法の確立に関する研究

田中 良哉（産業医科大学医学部 第1内科学講座 教授）

・ 分担研究報告書

1. 関節リウマチ滑膜炎に対する画像検査による観察研究

渥美 達也（北海道大学大学院医学研究科 免疫・代謝内科学分野 教授）

2. 関節エコーを用いた関節リウマチの生物学的製剤（バイオ）フリー寛解維持に関する研究

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

リウマチ・膠原病内科学分野（第一内科） 教授）

3. 関節リウマチのリスク遺伝子の病態への寄与に関する研究

上阪 等（東京医科歯科大学 膠原病・リウマチ内科 教授）

4. MRI 画像による生物学的製剤導入予測基準および中止基準の作成に関する研究

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）

5. MTX-PG と IL-6 を用いた関節破壊ゼロおよびドラッグホリデー達成予測因子に関する研究

竹内 勤（慶應義塾大学医学部リウマチ内科 教授）

6. 薬剤「フリー」寛解の予測因子としての血中 IL-6 の有用性の検討

西本 憲弘（東京医科大学医学総合研究所難病分子制御部門 兼任教授）

7. バイオフ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

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）

8. 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

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）

・ 研究成果に関する一覧表

・ 研究成果の刊行物・別刷

・ 班会議プログラム

【 】構成員名簿

厚生労働科学研究委託費（難治性疾患等実用化研究事業
(免疫アレルギー疾患等実用化研究事業(免疫アレルギー疾患実用化研究分野))

「関節リウマチの「ドラッグホリデー」と

関節破壊「ゼロ」を目指す治療法の確立に関する研究」

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	渥美 達也	北海道大学大学院 医学研究科 免疫・代謝内科学分野	教 授
	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 リウマチ・膠原病内科学分野（第一内科）	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 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
	西本 憲弘	東京医科大学 医学総合研究所 難病分子制御部門	兼任教授
	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

区 分	氏 名	所 属	職 名
研究協力者	青柳 潔	長崎大学大学院 公衆衛生学分野	教授
	天野 宏一	埼玉医大総合医療センター	教授
	伊藤 眞里	東京医科大学 医学総合研究所 難病分子制御部門	客員講師
	岩本 直樹	長崎大学大学院 医歯薬学総合研究科 展開医療科学講座 リウマチ・膠原病内科学分野	助教
	植木 幸孝	佐世保中央病院	常務理事
	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
	金子 祐子	慶應義塾大学医学部 リウマチ内科	講師
	川尻 真也	長崎大学大学院 医歯薬学総合研究科 展開医療科学講座 リウマチ・膠原病内科学分野	助教
	川畑 仁人	東京医科歯科大学 膠原病・リウマチ内科	准教授、助教
	神田 浩子	東京大学医学部 アレルギー・リウマチ内科	特任准教授
	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
	近藤 裕也	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	講師
	齋藤 和義	産業医科大学 医学部 第1内科学講座	准教授
	鈴木 貴久	長崎大学大学院 医歯薬学総合研究科 展開医療科学講座 リウマチ・膠原病内科学分野	大学院生
	鈴木 豪	筑波大学医学医療系内科 膠原病・リウマチ・アレルギー	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	

区 分	氏 名	所 属	職 名
研究協力者	高村 聡人	東京医科歯科大学大学院 医歯学総合研究科 膠原病・リウマチ内科学	助教
	玉井 慎美	長崎大学大学院 医歯薬学総合研究科 展開医療科学講座リウマチ・膠原病内科学分野	講師
	永淵 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
	仁科 直	慶應義塾大学医学部 リウマチ内科	助教
	西野 文子	長崎大学大学院 医歯薬学総合研究科 展開医療科学講座 リウマチ・膠原病内科学分野	大学院生
	橋本 求	京都大学医学部附属病院 リウマチセンター	助教
	平田 信太郎	産業医科大学病院 病理・臨床検査・輸血部	副部長
	廣田 智哉	筑波大学医学医療系内科 膠原病・リウマチ・アレルギー	助教
	深江 淳	北海道内科リウマチ科病院	医長
	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
	藤野 善久	産業医科大学 医学部 公衆衛生学	准教授
	細矢 匡	東京医科歯科大学 膠原病・リウマチ内科	准教授、助教
	村上 美帆	東京医科大学 医学総合研究所 難病分子制御部門	特任助教
	保田 晋助	北海道大学大学院 医学研究科 免疫・代謝内科学分野	講師
	山岡 邦宏	慶應義塾大学医学部 リウマチ内科	准教授
吉藤 元	京都大学大学院医学研究科 内科学講座 臨床免疫学	院内講師	

【 】 總括研究報告

厚生労働科学研究委託費 難治性疾患等実用化研究事業
(免疫アレルギー疾患等実用化研究事業(免疫アレルギー疾患実用化研究分野))
研究代表報告書

関節リウマチの関節リウマチの「ドラッグホリデー」と関節破壊「ゼロ」を目指す治療法の確立に関する研究

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	渥美達也	北海道大学大学院医学研究科 免疫・代謝内科学	教授
	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	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	慶応義塾大学医学部リウマチ内科	教授
	西本憲弘	東京医科大学医学総合研究所難病分子制御学部門	兼任教授
	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、長期に亘る生活の質の低下による社会的損失を生じてきた。ZERO-J試験は、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策定した治療指針を検証し、関節破壊を生じない治療法の確立を目的として実施された。早期RA患者162例が登録され、開始1年後に於ける総Sharpスコアで関節破壊の進行を評価した。その結果、約6割の患者は十分量のMTXに高反応性を示して臨臨床的・構造的に良好な経過を示したが、約2割の患者は生物学的製剤を使用せねば関節破壊が制御できない事が明らかになった。一方、生物学的製剤の長期連用による安全性や経済性は国内外で喫緊の課題であるが、治療薬の減量や中止に関するガイドラインは国内外共に存在しない。平成26年度には、「ドラッグホリデー」、即ちバイオフリー、薬剤フリー寛解(根治)を目指すガイドラインを策定し、これを検証するためMTXと生物学的製剤治療により寛解導入できたRA患者の登録を開始した。今後、約400例を目標に患者を登録し、ガイドラインに沿った保険診療内での治療戦略比較を目的とした継続的な患者データベースを構築する。

A. 研究目的

関節リウマチ(RA)に伴う多発関節炎や進行性関節破壊は、多大なる社会的損失を生じてきた。一方、メトトレキサート(MTX)や生物学的製剤の使用により臨臨床的寛解や構造的寛解が可能となったが、生物学的製剤の長期連用による安全性や経済性は国内外で喫緊の課題である。しかし、治療薬の減量や中止に関するガイドラインは国内外共に存在しない。本研究では、RA患者の「ドラッグホリデー」を目指す治療ガイドラインの確立と検証 [“FREE-J”試験 (UMIN000014856)]を目的とした研究を行う。

一方、生物学的製剤は関節破壊制御を可能としたが、生物学的製剤投与前に既に破壊が進行した症例が大部分であるのが現状である。したがって、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策定した治療指針を検証し、関節破壊を生じない治療法の確立を目的とした研究を実施する [“ZERO-J”試験 (UMIN000001281)]。

B. 研究方法

FREE-J試験では、MTXと生物学的製剤で治療して

DAS28(ESR)寛解を 2 回連続満たした症例を、治療継続、MTX 半減、MTX 中止、生物学的製剤減量、生物学的製剤中止の 5 群に分け、1年後の DAS28 寛解を主要評価項目とした。ZERO-J 試験では、MTX 未使用の早期の症例を登録し、十分量の MTX を 3 ヶ月投与後、TNF 阻害薬を 1 年間投与(T 群)、MTX で 1 年間治療を継続(M 群)、MTX で寛解、低疾患活動性を満たした high responder (HR) 群として 1 年間経過観察する。主要評価項目は、開始 1 年後に於ける総 Sharp スコアとした。

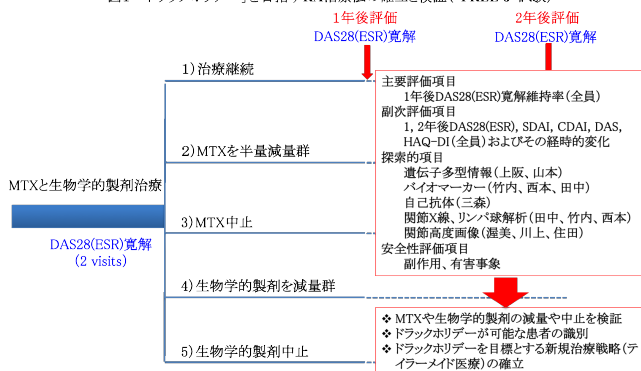
(倫理面への配慮)

臨床検体を使用する場合には、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。患者の個人情報が入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、人権擁護に努めると共に、患者は、経済的負担を始め如何なる不利益や危険性も被らない事を明確にする。

C. 研究結果

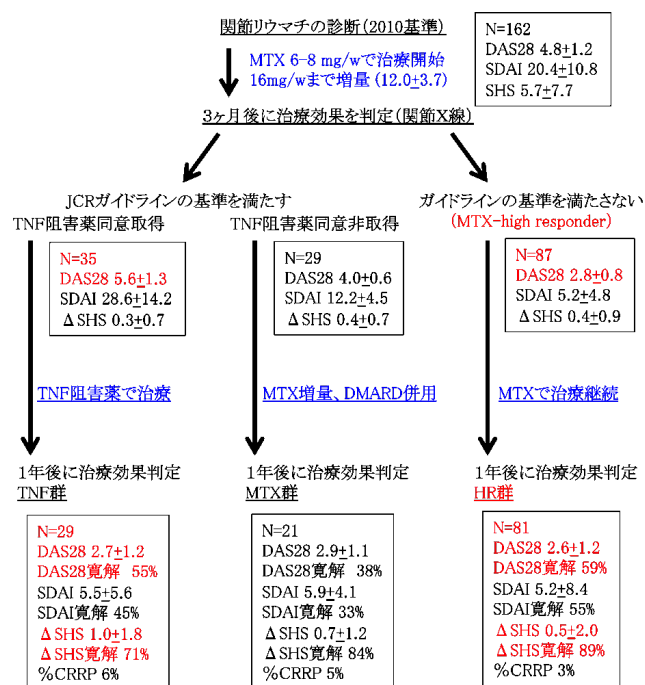
FREE-J 試験では、3 施設の倫理委員会で申請済みで、既に 3 症例が登録された。

図1 「ドラッグホリデー」を目指すRA治療法の確立と検証(「FREE-J」試験)



ZERO-J 試験では、162 例が登録された。女性 121 名、男性 41 名、罹病期間 7.4 月、MTX 治療開始時点で DAS28 は 4.8、SDAI は 20.4 であった。登録後 3 か月での各群への振り分け時の 152 例では MTX は 12.0mg/週まで増量され、DAS28:3.7、SDAI: 12.2 まで改善した。87 例は HR 群、

T 群 35 例、M 群 29 例に振り分けられたが、DAS28、SDAI、HAQ とともに T>M>HR 群の順で有意に高かった。次に、MTX 開始 12 か月後の最終判定時点 133 例(LOCF; HR 群 82 名、T 群 29 名、M 群 22)では、DAS28(HR 群、T 群、M 群は各 2.65、2.73、2.86)、SDAI(5.3、5.5、5.9)と群間に有意差がなかったが、0-15 ヶ月での mTSS はそれぞれ 0.54、0.95、0.74 と群間に有意差を認め、mTSS≤0.5(構造的寛解)はそれぞれ 86%、65%、74%、mTSS> 3(臨床的関節破壊進行)は 3%、6%、5%であった。



また、竹内は日本人では日本の保険用量の MTX で十分な MTX-PG 濃度を達成できることを示した。三森は、KURAMA コホートを用いてバイオフ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、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、1 年後バイオフ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いこと、その他に単変量解析で有意なバイオフ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 MMP-3 が挙げられることを示した。

D. 考察

FREE-J 試験は開始したばかりであるが、平成 26 年度には、「ドラッグホリデー」、即ち、バイオフィリー、薬剤フリー寛解(根治)を目指すガイドラインを策定し、これを検証するため、各施設で倫理委員会の申請を行ない、MTX と生物学的製剤治療により寛解導入できた RA 患者の登録を開始した。平成 27 年度には、約 400 例を目標に患者を登録し、ガイドラインに沿った保険診療内での治療戦略比較を目的とした継続的な患者データベースを構築する。28 年度には、MTX や生物学的製剤の減量や中止を検証するとともに、疾患活動性スコアに加えて(全員)、RA 関連遺伝子多型などの遺伝子情報(上阪、山本担当;各施設の努力目標とする)、リンパ球サブセット細胞表面マーカー(田中)、MTX-PG や IL-6 等のバイオマーカー(竹内、西本担当)、ACPA 等の自己抗体(三森担当)、関節高度画像検査(MRI、超音波:渥美、川上、住田担当)を駆使して、ドラッグホリデーを可能とする患者を識別し、テイラーメイド医療の実践による信頼性、治療効率・経済効率の向上を目指す。国内外で初めて『ドラッグホリデー』を目標とした新規治療戦略が確立され、根治を目指したリウマチ医療の標準化・効率化を実現すれば、リウマチ医療の発展と共に、患者負担、医療費削減を含む医療経済的問題の改善に資するものと期待される。

一方、ZERO-J 試験では、約 6 割の患者は十分量の MTX に高反応性を示して臨床的・構造的に良好な経過を示したが、約 2 割の患者は生物学的製剤を使用せねば関節破壊が制御できなかった。平成 27,28 年度は治療開始 2 年後の関節破壊進行の評価を目標とし、十分量の MTX に高反応性を示し、1、2 年間に於ける関節破壊がない高反応性症例を的確に選別し、生物学的製剤の無駄な使用を回避できることを証明する。逆に、生物学的製剤を使用せねば、関節破壊が制御できない治療抵抗性の約 2 割の患者を選別し、生物学的製剤の早期導入基準を策定し、関節破壊を『ゼロ』にできる治療ガイドラインを確立する。また、疾患活動性スコア、関節高度画像検査(MRI、関節エコー)、RA 関連遺伝子多型等の遺伝子情報、MTX-PG や IL-6 等のバイオマーカー、ACPA 等の自己抗体等を駆使して、MTX 高反応性群と生物学的製剤必須群の識別化を試み、テイ

ラーメイド医療により効率的な治療介入を目指す。斯様な医療の標準化・効率化が実現すれば、生物学的製剤の無駄な使用を回避でき、また、関節破壊の進行による社会的損失が軽減され、医療費削減に資するはずである。

E. 結論

生物学的製剤と MTX 治療で寛解に達成した RA 患者を対象に、生物学的製剤や MTX の「ドラッグホリデー」を目指す治療ガイドラインの確立と検証を目標とする“FREE-J”試験に症例登録を開始した。一方、関節破壊『ゼロ』を目指す治療法の確立を目的とした“ZERO-J”試験では 162 例が登録され、約 6 割の患者は十分量の MTX に高反応性を示して臨床的・構造的に良好な経過を示したが、約 2 割の患者は生物学的製剤を使用せねば関節破壊が制御できない事が明らかになった。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

(研究代表者)

田中良哉

1. [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]
2. 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]
3. 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]

4. Tanaka Y, Hirata S. Intensive intervention can lead to a treatment holiday from biological DMARD in patients with rheumatoid arthritis. *Drugs* (2014) 74, 2129-2139
5. Iwata S, Yamaoka K, Niuro 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)
6. 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* (2014) 73, 1395-1397
7. 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* (2014) 73, 2192-2198
8. 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* (2014) 73, 2213-2215
- Takasugi K, Ohmura K, Yoshikawa H, Saito T, Atsumi T, Sasazuki T, Katayama I, Lanier LL, Arase H. Autoantibodies to IgG/HLA-DR complexes are associated with rheumatoid arthritis susceptibility. *Proc Natl Acad Sci USA* 111:3787-92, 2014
4. Fukae J, Tanimura K, Atsumi T, Koike T. Sonographic synovial vascularity of synovitis in rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 53: 586-91, 2014.
5. Fukae J, Isobe M, Kitano A, Henmi M, Sakamoto F, Narita A, Ito T, Mitsuzaki A, Shimizu M, Tanimura K, Matsushashi M, Kamishima T, Atsumi T, Koike T. Structural deterioration of finger joints with ultrasonographic synovitis in rheumatoid arthritis patients with clinical low disease activity. *Rheumatology* 53: 1608-12, 2014

川上 純

(研究分担者)

瀧美達也

1. Watanabe K, Yasuda S, Noguchi A, Horita T, Atsumi T. Coronary and mesenteric involvement in polyarteritis nodosa. *Arthritis Rheumatol* (in press)
2. 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, Atsumi T. RasGRP4 is aberrantly expressed in the fibroblast-like synoviocytes of patients with rheumatoid arthritis and controls their proliferation. *Arthritis Rheum* 67 : *Arthritis Rheum* 67:396-407,2015
3. 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, 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, Kawakami A. Synovial inflammation assessed by ultrasonography correlates with MRI-proven osteitis in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2014 Aug;53(8):1452-6.
3. 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*. 2014 Jul;24(4):681-4.

4. Kawashiri S, Ueki Y, Migita K, Nakamura H, Aoyagi K, Kawakami A. 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*. 2014.May-Jun;32(3):445.
5. 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, Kawakami A. Ultrasonographic examination of rheumatoid arthritis patients who are free of physical synovitis: power Doppler subclinical synovitis is associated with bone erosion. *Rheumatology (Oxford)*. 2014 Mar;53(3):562-9.

上阪 等

1. Hosoya T, Iwai H, Yamaguchi Y, Kawahata K, Miyasaka N, Kohsaka H. Cell cycle regulation therapy combined with cytokine blockade enhances anti-arthritis effects without increase of immune suppression. *Ann Rheum Dis* [Epub ahead of print]

住田孝之

1. 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, Matsumoto I, Sumida T.: Usefulness of MR imaging of the parotid glands in patients with secondary Sjögren's syndrome associated with rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol* 2014 Oct 8:1-6. [Epub ahead of print]
2. Hirota T, Suzuki T, Hagiwara S, Ogishima H, Matsumoto I, Sumida T.: 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

3. Ogishima H, Tsuboi H, Naoto Umeda, Horikoshi M, Kondo Y, Sugihara M, Suzuki T, Matsumoto I, Sumida T.: 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

竹内 勤

1. Izumi K, Kaneko Y, Yasuoka H, Seta N, Kameda H, Kuwana M, and Takeuchi T. 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, online April1, 2014*.
2. Kaneko Y, Kuwana M, Kondo H, and Takeuchi T. 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, 40:1061-66, 2014*.
3. Takeuchi T, 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, online September 24 2014*.

西本憲弘

1. 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*. 2014 Jan;24(1):17-25.
2. 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. Retreatment efficacy and safety of tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis in recurrence (RESTORE) study. *Mod Rheumatol*. 2014 Jan;24(1):26-32.

三森経世

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. 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
3. 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.

山本一彦

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)

2. 学会発表

(研究代表者)

田中良哉

1. 田中良哉. TNF 阻害剤の関節破壊抑制作用に関する考察. 第 58 回日本リウマチ学会総会・学術集会 (教育講演) 東京, 平成 26 年 4 月 24-27 日
2. 田中良哉. 全身性自己免疫疾患に於けるリンパ球サブセット研究とテイラーメイド分子標的治療. 第 58 回日本リウマチ学会総会・学術集会 (シンポジウム) 東京, 平成 26 年 4 月 24-27 日
3. Y. Tanaka, H. Yamanaka, N. Ishiguro, N. Miyasaka, K. Kawana, T. Kubo, A. Kuroki, T. Takeuchi. Initial adalimumab plus methotrexate treatment prevents joint destruction irrespective of treatment duration in Japanese patients with early rheumatoid arthritis: post-hoc analysis of Hopeful 1 and 2 studies. The Annual European Congress of Rheumatology 2014, Paris, France, 平成 26 年 6 月 10 - 14 日
4. Tanaka Y. Current concepts in the management of rheumatoid arthritis. 32nd World Congress of Internal Medicine 2014 (教育講演) Seoul, South Korea, 平

成 26 年 10 月 24 日～10 月 28 日

5. Tanaka Y, Yamanaka H, Ishiguro N, Miyasaka N, Kawana K, Hiramatsu K, Kuroki A, Takeuchi T. Attainment of Low Disease Activity Is Predictive of Maintenance of Disease Control upon Adalimumab Discontinuation for Two Years Following Combination Therapy in Japanese Patients with Early Rheumatoid Arthritis. 2014 ACR Annual Meeting 第 80 回米国リウマチ学会年次総会 , Boston, USA, 平成 26 年 11 月 14 - 19 日

(研究分担者)

瀧美達也

1. Yasuda S, Kono M, Shimizu Y, Oku K, Bohgaki T, Horita T, Atsumi T. RasGRP4 is expressed in the fibroblast-like synoviocytes of some patients with rheumatoid arthritis and is responsible for the joint destruction in a collagen-induced arthritis model. The Japanese Society for Immunology 43rd Annual Meeting, 10-12 December, 2014, Kyoto Japan.
2. Kono M, Yasuda S, Fukui T, Shimamura S, Nakagawa I, Noguchi A, Haruki Shida, Watanabe T, Shimizu Y, Kurita T, Oku K, Bohgaki T, Amengual O, Horita T, Sakamoto K, Tamotsu Kamishima, Atsumi T. Efficacy Of Tocilizumab In Patients With Rheumatoid Arthritis: Sequential Evaluation Using Whole-body Magnetic Resonance Imaging, 2014 American College of Rheumatology Annual Meeting, 14-19 November, 2014, Boston, USA

川上 純

1. Kawashiri SY, Suzuki T, Nakasima Y, Uwki Y, Aramaki T, Fujikawa K, Nakashima M, Okada A, Migita K, Mizokami A, Matsuoka N, Ichinose K, Nakamura H, Origuchi T, Aoyagi K, Kawakami A. Disease activity at 3 month predicts the clinical response at 1 year treated by tocilizumab in patients with active rheumatoid arthritis: results from observationnal

investigation of daily clinical practice. Annual European Congress of Rheumatology. 2014/6/11-6/14.

2. Kawashiri SY, Nishino A, Suzuki T, Nakashima Y, Horai Y, Iwamoto N, Ichinose K, Arima K, Tamai M, Nakamura H, Origuchi T, Uetani M, Aoyagi K, Eguchi K, Kawakami A. Ultrasound disease activity at 3 months predicts the clinical response at 6 months of patients with rheumatoid arthritis treated by biologic disease modifying anti-rheumatic drugs. Annual European Congress of Rheumatology. 2014/6/11-6/14.

住田孝之

1. 廣田智哉、鈴木豪、荻島博、萩原晋也、梅田直人、近藤裕也、坪井洋人、荻島博、松本功、住田孝之: 関節リウマチ患者における手専用 0.3TMRI を用いた生物学的製剤の治療評価、第 111 回日本内科学会講演会、2014 年
2. 廣田智哉、鈴木豪、荻島博、萩原晋也、江辺広志、高橋広行、横澤将宏、梅田直人、近藤裕也、坪井洋人、松本功、住田孝之: 関節リウマチ患者における手専用 0.3TMRI を用いた生物学的製剤の治療評価、第 58 回日本リウマチ学会総会・学術集会、2014 年

西本憲弘

1. Nishimoto N, Murakami M, Ito Nogami M, Saito M, Niwa A, Nakahata T. Appearance of CD14+CD15+ population during the differentiation from RA-iPS cells into monocytes. EULAR 2014. Paris. France. 2014.6.11-14.
2. Murakami M, Ito Nogami M, Sekiguchi M, Matsui K, Kitano M, Imura Y, Ohmura K, Fujii T, Kuroiwa T, Maeda K, Morita S, Kawahito Y, Mimori T, Sano H, Nishimoto N. T cell CD80/CD86 co-stimulatory blockade does not suppress CD8 (+) subpopulation in the course of 48-week treatment of patients with rheumatoid arthritis. EULAR 2014. Paris. France.

2014.6.11-14.

3. Murakami M, Ito Nogami M, Sekiguchi M, Matsui K, Kitano M, Imura Y, Ohmura K, Fujii T, Kuroiwa T, Maeda K, Morita S, Kawahito Y, Mimori T, Sano H, Nishimoto N. T cell CD80/CD86 co-stimulatory blockade effectively suppresses CD25 (+) in CD4 (+) T cell subpopulation but not the ACPA titers in the course of 48-week treatment of patients with rheumatoid arthritis. EULAR 2014. Paris. France. 2014.6.14.
4. 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.
5. 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.

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

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

三森経世

- 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.

山本一彦

1. 関節リウマチの病態に關与する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 永淵泰雄、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關与するCD4陽性T細胞クローン

【 】研究分担報告

関節リウマチ滑膜炎に対する画像検査による観察研究

研究分担者 渥美 達也 北海道大学大学院医学研究科 免疫・代謝内科学分野 教授
研究協力者 深江 淳 北海道内科リウマチ科病院 医長

研究要旨

関節リウマチ(RA)は、Treat to target(T2) の治療方針により臨牀的寛解を達成し維持することを目標とする。このような中で画像診断の進歩により、寛解症例においても局所に滑膜炎所見が認められることが明らかとなっている。同部位は、構造的破壊のリスクになることが報告されており注目されている。この画像的に診断される滑膜炎は、特に超音波検査分野で数多く報告され、ultrasound detected residual synovitisなどと称されている。この残存滑膜炎の原因、病理は現時点では不明であるが、病的意義として、この存在が治療不十分であることを判断する指標、また再燃に関連する指標となり得ることにある。

RA 治療において、有用な syntheticDMARDs, biologicDMARDs が進歩してきた。これに応じて実地臨床では寛解達成後、薬剤減量や中止にも関わらず、炎症が再燃しない症例も個別に経験するようになったが、何を指標にして治療減量、中止をするかは明らかなものはない。患者希望や医師の経験判断に応じて行われているのが現状である。この指標が明らかになると、RA の薬剤フリー寛解につながる条件が判明するかもしれない。

残存滑膜炎の病理を理解することにより RA 診療に有用な治療指針を加えることが可能と考える。残存滑膜炎については、臨牀的寛解にも関わらず何が規程因子となり局所に残存するか不明である。まず症例内において改善する滑膜炎と残存する滑膜炎の差異を観察することでこの因子を明らかにすることが必要である。この因子が明らかになることで、RA の治療開始時点で残存関節炎の予測が可能となる。これにより追加治療の必要性なども検討する方向性が考えられる。我々は、活動期に認められる滑膜炎と骨炎(骨髄浮腫、骨びらん)の関係に注目した。我々の結果では、治療前の RA において個々の滑膜炎では、骨内に異常が波及している関節と、そこまで至っていない関節が認められることが明らかとなった。この両者により改善する滑膜炎と残存する滑膜炎が分類されないか現在、観察中である。

A.研究目的

研究目的:関節リウマチ (RA) は、臨牀的寛解中も構造変化をきたす予後不良関節が存在し、残存滑膜炎と称される。このような関節では滑膜血流陽性が認められる。寛解達成過程において、滑膜血流は低下消失する関節と残存する関節が同時に認められるが、何がこの差異を規定しているかは不明である。画像検査(MRI、超音波検査)にて前向き経時的に関節観察することで滑膜炎難治化の病態を研究する。

臨牀的活動指標として DAS28-ESR を評価する。活動性 RA(DAS28-ESR>3.2)を、臨牀的寛解導入する。臨牀的寛解(DAS28-ESR<2.6)、低活動(DAS28-ESR 2.6-3.2)を達成する。関節画像検査(単純 X 線、MRI 検査、超音波検査)を MCP、手関節に施行する。評価は診療情報を秘匿とした専門技師、画像読影専門医師が行う。

DAS28-ESR, 超音波検査:0, 8, 16, 24, 52, 76, 104 週
単純 X 線, MRI:0, 24, 52, 104 週

(倫理面への配慮)

本検討は病院倫理委員会を経て討議された後、了承され

B.研究方法

た。患者には紙面同意を得た上で施行された。

患者には、検査、治療内容、研究成果の発表についてインフォームドコンセントを得ている。また本邦における保険診療に従った検査、治療を行っている。

C. 研究結果

2014/11/25 の時点で、18 症例がエントリーされた。現在もエントリー継続中である。18 症例のエントリー時における臨床的活動指標は DAS28-ESR (中央値 4.13, IQR 3.85-5.46)であった。エントリー時の MRI、超音波検査読影が終了した 10 症例において、MCP、PIP 関節(合計 200 関節)について、超音波検査による滑膜炎、MRI による骨髄異常の有無により次のように分類された。

滑膜炎(+)/骨髄異常(+) 10 関節

滑膜炎(+)/骨髄異常(-) 75 関節

滑膜炎(-)/骨髄異常(+) 1 関節

滑膜炎(+)/骨髄異常(-) 114 関節

D. 考察

本研究の結果から

活動性 RA が治療により臨床的寛解、低活動を達成する寛解導入過程で、単一症例内でも活動が改善する滑膜炎と、残存する滑膜炎が存在する。残存滑膜炎は構造破壊のリスクとなることが報告されている。滑膜血流の程度は滑膜炎を反映するとされるが、我々は、個々の手指滑膜炎は、寛解導入期の血流レベルよりも改善変化率が、予後に影響することを報告した。つまり滑膜血流レベルとは別に改善変化を規程する因子が存在し、これが残存滑膜炎に導く可能性が示唆された。MRI 研究により、骨炎は構造破壊リスクとなることが報告されている。我々は滑膜炎と骨炎の関係に注視した。滑膜炎の経時的変化は超音波検査にて詳細観察可能である。MRI は骨内の情報を得ることが可能である。臨床的寛解導入時期に、滑膜炎と骨炎の関係と変化を観察することで、残存滑膜炎の発生と構造的予後を今後経時的に追っていく。

この研究により、滑膜炎-骨炎の同時存在が残存滑膜炎発生の規程因子となるならば、治療開始の段階から治療反応不良関節の同定が可能となる。これにより追加治療な

どの可能性を見出すことで関節構造破壊を抑制することが可能となるかもしれない。

当研究は寛解導入時期から長期観察を計画しており、残存滑膜炎の長期予後、全身的再燃への予測に関わる解析も予定している。

E. 結論

活動性 RA 症例を研究にエントリー中である。寛解導入期において滑膜炎の超音波検査観察と骨炎の関係と変化を観察していく。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定も含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 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: 990-7, 2014
2. 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.

- Autoantibodies to IgG/HLA-DR complexes are associated with rheumatoid arthritis susceptibility. *Proc Natl Acad Sci USA* 111:3787-92, 2014
3. Kiyohara C, Washio M, Horiuchi T, Asami T, Ide S, Atsumi T, 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* 66:1048-56, 2014
 4. Takahashi H, Washio M, Kiyohara C, Tada Y, Asami T, Ide S, Atsumi T, Kobashi G, Yamamoto M, Horiuchi T. Psychological stress in a Japanese population with systemic lupus erythematosus: Finding from KYSS study. *Mod Rheumatol* 24: 448-52, 2014.
 5. Fukae J, Tanimura K, Atsumi T, Koike T. Sonographic synovial vascularity of synovitis in rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 53: 586-91, 2014.
 6. Amengual O, Horita T, Binder W, Norman GL, Shums Z, Kato M, Otomo K, Fujieda Y, Oku K, Bohgaki T, Yasuda S, Atsumi T. Comparative analysis of different enzyme immunoassays for assessment of phosphatidylserine-dependent antiprothrombin antibodies. *Rheumatology International* 34: 1225-30, 2014
 7. Fukae J, Isobe M, Kitano A, Henmi M, Sakamoto F, Narita A, MT,1 Ito T, Mitsuzaki A, Shimizu M, Tanimura K, Matsuhashi M, Kamishima T, MD, Atsumi T, Koike T. Structural deterioration of finger joints with ultrasonographic synovitis in rheumatoid arthritis patients with clinical low disease activity. *Rheumatology* 53: 1608-12, 2014
 8. 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, Atsumi T. Long-term outcome in Japanese patients with lupus nephritis. *Lupus* 23: 1124-32, 2014.
 9. Bertolaccini ML, Amengual O, Andreoli L, Atsumi T, 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
 10. Kameda H, Miyoshi H, Shimizu C, Nagai S, Nakamura A, Kondo T, Chida D, Atsumi T. Expression and regulation of neuromedin B in pituitary corticotrophs of male melanocortin 2 receptor-deficient mice. *Endocrinology* 155: 2492-9, 2014.
 11. Devreese KM, Pierangeli SS, de Laat B, Tripodi A, Atsumi T, 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: 792-5, 2014.
 12. Matsui Y, Tomaru U, Miyoshi A, Ito T, Fukaya S, Miyoshi H, Tatsuya A, Ishizu A. Overexpression of TNF- α converting enzyme promotes adipose tissue inflammation and fibrosis induced by high fat diet. *Exp Mol Pathol* 97: 354-8, 2014
 13. Oku K, Amengual O, Atsumi T. Antiphospholipid scoring: significance in diagnosis and prognosis. *Lupus* 23: 1269-72, 2014
 14. Kurita T, Yasuda S, Oba K, Odani T, Kono M, Otomo K, Fujieda Y, Oku K, Bohgaki T, Amengual O, Horita T, Atsumi T. The efficacy of tacrolimus in patients with interstitial lung diseases complicated with polymyositis or dermatomyositis. *Rheumatology (Oxford)* (in press)
 15. Matsuki Y, Atsumi T, 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. *Mod Rheumatol* (in press)
 16. Kataoka H, Yasuda S, Fukaya S, Oku K, Horita T,

Atsumi T, Koike T. Decreased expression of Runx1 and lowered proportion of Foxp3(+) CD25(+) CD4(+)regulatory T cells in systemic sclerosis. Mod Rheumatol (in press).

17. Kurita T, Yasuda S, Amengual O, Atsumi T. The efficacy of calcineurin inhibitors for the treatment of interstitial lung disease associated with polymyositis/dermatomyositis. Lupus (in press)
18. 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, Atsumi T. RasGRP4 is aberrantly expressed in the fibroblast-like synoviocytes of patients with rheumatoid arthritis and controls their proliferation. Arthritis Rheum 67 : Arthritis Rheum 67 : 396-407,2015
19. Nakamura A, Yoneda M, Sumida Y, Miyoshi H, Nakajima A, Atsumi T, 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)
20. Oku K, Amengual O, Bohgaki T, Horita T, Yasuda S, Atsumi T. An independent validation of the Global Anti-Phospholipid Syndrome Score in a Japanese cohort of patients with autoimmune diseases. Lupus(in press)
21. Nagafuchi H, Atsumi T, 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)
22. Watanabe K, Yasuda S, Noguchi A, Horita T, Atsumi T. Coronary and mesenteric involvement in polyarteritis nodosa. Arthritis Rheumatol (in press)

2.学会発表

1. Yasuda S, Kono M, Shimizu Y, Oku K, Bohgaki T, Horita T, Atsumi T. RasGRP4 is expressed in the

fibroblast-like synoviocytes of some patients with rheumatoid arthritis and is responsible for the joint destruction in a collagen-induced arthritis model. The Japanese Society for Immunology 43rd Annual Meeting,10-12 December, 2014,Kyoto Japan.

2. Kono M, Yasuda S, Fukui T, Shimamura S, Nakagawa I, Noguchi A, Haruki Shida, Watanabe T, Shimizu Y, Kurita T, Oku K, Bohgaki T, Amengual O, Horita T, Sakamoto K, Tamotsu Kamishima, Atsumi T. Efficacy Of Tocilizumab In Patients With Rheumatoid Arthritis: Sequential Evaluation Using Whole-body Magnetic Resonance Imaging, 2014 American College of Rheumatology Annual Meeting, 14-19 November, 2014, Boston,USA.

H.知的財産権の出願・登録状況(予定も含む)

3. 特許取得

なし

4. 実用新案登録

なし

5. その他

なし

厚生労働科学研究委託費 難治性疾患等実用化研究事業
(免疫アレルギー疾患等実用化研究事業(免疫アレルギー疾患実用化研究分野))
研究分担報告書

関節エコーを用いた関節リウマチの生物学的製剤(バイオ)フリー寛解維持に関する研究

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リウマチ・膠原病内科学分野
研究協力者 川尻真也 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科展開医療科学講座リウマチ・膠原病内科学分野
西野文子 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科展開医療科学講座リウマチ・膠原病内科学分野
鈴木貴久 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科展開医療科学講座リウマチ・膠原病内科学分野
岩本直樹 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科展開医療科学講座リウマチ・膠原病内科学分野
玉井慎美 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科展開医療科学講座リウマチ・膠原病内科学分野
青柳 潔 長崎大学大学院公衆衛生学分野

研究要旨

関節リウマチ(RA)に対して生物学的製剤治療で寛解が導入された後の、生物学的製剤フリー寛解維持における関節エコー所見の関与を後方視的に解析した。対象は生物学的製剤で臨床的寛解が導入され、かつ、両側手指関節のエコーが実施され、それを加味してリウマチ専門医が生物学的製剤を中止した 31 症例である。31 症例の生物学的製剤中止時の炎症反応、MMP-3、臨床的疾患活動性、関節エコーでの活動性は非常に良好にコントロールされ、6ヶ月間の経過で、生物学的製剤フリー寛解は 67.8%で維持されてきた。しかしながら6ヶ月後の臨床的再燃(治療の強化)をアウトカムとする多変量解析においては、関節エコー所見を含め、有意に寄与する因子は抽出されなかった。結果の解釈においては、解析症例が少ないこともあるが、今後は大関節やバイオマーカーを加えた評価が必要と考えられた。

A. 研究目的

RA の滑膜炎活動性の評価における関節エコーの重要性は明らかとなってきた。生物学的製剤の寛解中止も現実的な治療オプションとなってきたが、生物学的製剤フリー寛解維持(再燃)と関節エコー所見との関連に関しては、まだ、結論には至っていない。今回、後方視的に、これらについて解析した。

治療強化がなされた場合を再燃と定義した。生物学的製剤中止時の検査値、臨床的疾患活動性、関節エコー所見と6ヶ月後の再燃との関連を統計学的に解析した。

(倫理面への配慮)

上記の研究は長崎大学病院臨床研究倫理委員会の承認および文書での研究への同意を得ている。

B. 研究方法

長崎大学病院第一内科とその関連施設において生物学的製剤で臨床的寛解が導入され、かつ、両側手指関節のエコーが実施され、それを加味してリウマチ専門医が生物学的製剤を中止した RA31 症例を対象とした。両側手指関節のエコーでは 22 関節のグレースケールスコア(GS スコア)、パワープラススコア(PD スコア)、骨びらん、腱鞘滑膜炎を評価した。総 GS スコア、総 PD スコアは 22 関節における各スコアの総和とした(0 - 66)。6ヶ月間経過を観察し、

C. 研究結果

図 1 に示すように、生物学的製剤中止6ヶ月後までに再燃は 10 例に認め、生物学的製剤フリー寛解維持は 21 例 67.8%であった。再燃群(N=10)と非再燃群(N=21、寛解維持群)の2群において、検査値、臨床的疾患活動性で有意な項目はなく、年齢、性別、寛解到達までの期間の各項目に傾向が認められた。表 1 に中止時の疾患活動性を示すが、検査値を含めて非常に良好にコントロールされていた。関節エコー所見も同様で、総 GS スコアにその傾向を認め

た(表 2)。傾向を認めた変数を用いての多変量ロジスティック解析では、再燃を予測する有意な項目は抽出されなかった(表 3)。

D. 考察

今回の 31 症例の検討では、生物学的製剤フリー寛解維持(再燃)に寄与する関節エコー所見を見出すことはできなかった。その理由の一つとしては、生物学的製剤中止時の疾患活動性がリウマチ専門医により非常に良好にコントロールされ、かつ、その中止の判断に関しても、関節エコー所見を加味して考慮されたことがあげられる。既報では [Arthritis Care Res (Hoboken). 2014 Oct;66(10):1576-81.]では関節エコーの有用性が指摘されているが、その報告と比較して、今回の症例は臨床的ならびに関節エコーの活動性がより低く、有意差が検出されにくかった可能性がある。しかしながら、大関節の評価を入れていないなどの limitation も考えられた。

E. 結論

今回の 31 症例の検討では、生物学的製剤中止 6 ヶ月後の臨床的再燃(治療の強化)をアウトカムとする多変量解析においては、関節エコー所見を含め、有意に寄与する因子は抽出されなかった。解析症例が少ないこともあるが、今後は大関節やバイオマーカーを加えた評価が必要と考えられた。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

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, **Kawakami A**. Combination of MRI-detected bone marrow oedema with 2010 rheumatoid arthritis classification criteria improves the diagnostic

probability of early rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis. 2014 Dec;73(12):2219-20.

Iwanaga N, Origuchi T, Terada K, Ueki Y, Kamo Y, Kinoshita N, Yonemitsu N, Kawashiri SY, Ichinose K, Tamai M, Nakamura H, **Kawakami A**. Rheumatoid arthritis complicated with severe liver injury during treatment with abatacept. Mod Rheumatol. 2014 Sep;24(5):874-6.

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, **Kawakami A**. Synovial inflammation assessed by ultrasonography correlates with MRI-proven osteitis in patients with rheumatoid arthritis. Rheumatology (Oxford). 2014 Aug;53(8):1452-6.

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. 2014 Jul;24(4):681-4.

Kawashiri S, Ueki Y, Migita K, Nakamura H, Aoyagi K, **Kawakami A**. 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. 2014 May-Jun;32(3):445.

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, **Kawakami A**. Ultrasonographic examination of rheumatoid arthritis patients who are free of physical synovitis: power Doppler subclinical synovitis is associated with bone erosion. Rheumatology (Oxford). 2014 Mar;53(3):562-9.

川尻 真也, 川上 純. 【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. 2014.34(8):873-877.

中村 英樹, 川上 純. EULAR2013 改訂 RA 診療 recommendation について. リウマチ科. 2014.51(5):581-589.

川尻 真也, 青柳 潔, 川上 純. 【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. 2014.31(5):24-30.

玉井 慎美, 川尻 真也, 上谷 雅孝, 川上 純. 【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. 2014.5.32(5):433-438.

玉井 慎美, 上谷 雅孝, 川尻 真也, 川上 純. 【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. 2014.4. 日本臨床. 72(増刊3 最新関節リウマチ学):253-257.

川尻 真也, 青柳 潔, 川上 純. 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. 2014.51(4):481-485.

一瀬邦弘, 川上 純. 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 .関節リウマチの発症要因と発症メカニズム Th17 細胞. 日本臨床. 2014.72(3):53-58.

中村 英樹, 川上 純. 【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. 2014.69(2):220-225.

川尻 真也, 川上 純. 【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. 2014.46(1):35-39.

川上 純, 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. 2014.1.46(1):1346-1354.

2. 学会発表

Nakashima Y, Tamai M, Kita J, Tsuji S, Fukui S, Umeda M, Nishino A, Suzuki T, Houra Y, Koga T, Kawashiri S.Y, Iwamoto N, Ichinose K, Hirai Y, Arima K, Nakamura H, Origuchi T, Uetani M, Aoyagi K, Eguchi K, Kawakami A. MRI osteitis at baseline predicts the development of rapid radiographic progression at 1 year toward patients with early-stage rheumatoid arthritis : Results from Nagasaki University Early Arthritis Cohort. 2014 ACR/ARHP ANNUAL MEETING. 2014/11/14-19.

Tamai M, Arima K, Nakashima Y, Umeda M, Fukui S, Nishino A, Suzuki T, Horai Y, Okada A, Koga T, Kawashiri S.Y, Iwamoto N, Ichinose K, Nakamura H, Origuchi T, Uetani M, Aoyagi K and Kawakami A. Investigation of MRI Bone Changes in Early-Stage RA Patients Achieved in Sustained Clinical Good Response : Sub-Analysis from Nagasaki University Early Arthritis Cohort. 2014 ACR/ARHP ANNUAL MEETING. 2014/11/14-19.

鈴木貴久, 岩本直樹, 山崎聡士, 西野文子, 中島好一, 竇來吉朗, 川尻真也, 一瀬邦弘, 玉井慎美, 中村英樹, 折口智樹, 大山 要, 黒田直敬, 尾崎 誠, 江口勝美, 川上 純. 関節リウマチにおける新たなバイオマーカーとしての Thrombospondin-1(TSP-1)の検討. 第42回日本臨床免疫学会総会. 2014/9/25-9/27.

川尻真也, 西野文子, 鈴木貴久, 藤川敬太, 岡田覚丈, 辻 創介, 梅田雅孝, 福井翔一, 竇來吉朗, 中島好一, 岩本直樹, 一瀬邦弘, 玉井慎美, 中村英樹, 折口智樹, 青柳 潔, 川上 純. 関節リウマチ患者においてバイオフリー寛解維持を予測する指標はあるか? 第48回九州リウマチ学会 九州・沖縄支部学術集会. 2014/9/6/-7.

Kawashiri SY, Suzuki T, Nakasima Y, Uwki Y, Aramaki T, Fujikawa K, Nakashima M, Okada A, Migita K, Mizokami A, Matsuoka N, Ichinose K, Nakamura H, Origuchi T, Aoyagi K, Kawakami A. Disease activity at 3 month predicts the clinical response at 1 year

treated by tocilizumab in patients with active rheumatoid arthritis: results from observational investigation of daily clinical practice. Annual European Congress of Rheumatology. 2014/6/11-6/14.

Kawashiri SY, Nishino A, Suzuki T, Nakashima Y, Horai Y, Iwamoto N, Ichinose K, Arima K, Tamai M, Nakamura H, Origuchi T, Uetani M, Aoyagi K, Eguchi K, **Kawakami A**. Ultrasound disease activity at 3 months predicts the clinical response at 6 months of patients with rheumatoid arthritis treated by biologic disease modifying anti-rheumatic drugs. Annual European Congress of Rheumatology. 2014/6/11-6/14.

上谷雅孝, 玉井慎美, **川上 純**. MRIを用いた関節リウマチの画像評価. 第 58 回日本リウマチ学会総会・学術集会. 2014/4/24-26.

川尻真也, 玉井慎美, 上谷雅孝, 青柳 潔, **川上 純**. 超音波を用いた関節リウマチの診断と治療の評価: MRIとの比較を含めて. 第 58 回日本リウマチ学会総会・学術集会. 2014/4/24-26.

岡田覚丈, **川上 純**, 福田孝昭, 日高利彦, 石井智徳, 植木幸孝, 小寺隆雄, 中島宗敏, 竇來吉朗, 渡部 龍, 奥野洋史, 玉井慎美, 青柳 潔, 江口勝美, 関節リウマチ実臨床における関節破壊の評価: 前向き多施設コホート研究. 第 58 回日本リウマチ学会総会・学術集会. 2014/4/24-26.

玉井慎美, 喜多潤子, 中島好一, 鈴木貴久, 竇來吉朗, 岡田覚丈, 古賀智裕, 川尻真也, 岩本直樹, 一瀬邦弘, 有馬和彦, 中村英樹, 折口智樹, 上谷雅孝, 青柳 潔, 江口勝美, **川上 純**. 関節MRI骨炎は 2010 年RA分類基準を用いた早期RA診断機能を向上させる: 長崎早期関節炎コホートをを用いた解析. 第 58 回日本リウマチ学会総会・学術集会. 2014/4/24-26.

西野文子, 川尻真也, 高谷亜由子, 中島好一, 鈴木貴久, 竇來吉朗, 岩本直樹, 一瀬邦弘, 玉井慎美, 有馬和彦, 中村英樹, 折口智樹, **川上 純**. 生物学的製剤治療評価における関節超音波の意義. 第 58 回日本リ

ウマチ学会総会・学術集会. 2014/4/24-26.

玉井慎美, 中島好一, 喜多潤子, 有馬和彦, 川尻真也, 中村英樹, 上谷雅孝, 青柳 潔, 江口勝美, **川上 純**. 強化治療による早期関節リウマチの臨床的疾患活動性とX線予後の改善. 第 111 回日本内科学会総会・講演会. 2014/4/11-4/13.

岡田覚丈, 福田紘介, 中島宗敏, **川上 純**. 関節リウマチに対する生物学的製剤中止例の検討. 第 47 回九州リウマチ学会. 2014/3/15-3/16.

川尻真也, 西野文子, 高谷亜由子, 鈴木貴久, 竇來吉朗, 中島好一, 岩本直樹, 一瀬邦弘, 有馬和彦, 玉井慎美, 中村英樹, 折口智樹, 青柳 潔, **川上 純**. 早期関節リウマチ患者において手指の機能障害に関連するのは関節滑膜炎か腱鞘滑膜炎か?. 第 47 回九州リウマチ学会. 2014/3/15-3/16.

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定も含む)

1. 特許取得

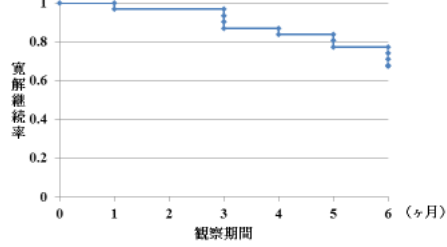
なし。

2. 実用新案登録

なし。

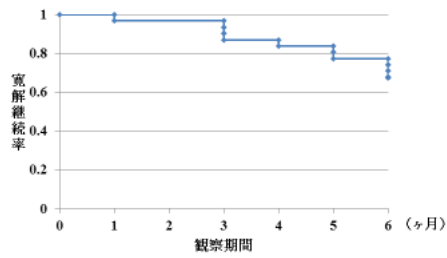
3. その他

なし。



カプラン・マイヤー法

図1. バイオフリー寛解継続率:
N = 31 6ヶ月で67.8% (21/31)



カプラン・マイヤー法

表1. 中止時疾患活動性の比較

	再燃群 N=10	非再燃群 N=21	P
圧痛関節数 (n*)	0	0.2 ± 0.5	NS
腫脹関節数 (n*)	0.1 ± 0.3	0.1 ± 0.2	NS
患者全般VAS (ヶ月*)	3.5 ± 3.5	6.8 ± 9.3	NS
医師全般VAS (n*)	2.5 ± 2.6	3.7 ± 4.2	NS
血沈 (mm/hr*)	9.9 ± 8.3	11.6 ± 8.0	NS
CRP (mg/dl*)	0.05 ± 0.04	0.06 ± 0.06	NS
MMP-3 (ng/ml*)	48.8 ± 35.4	46.1 ± 42.0	NS
DAS28-ESR*	1.45 ± 0.63	1.74 ± 0.69	NS
SDAI*	0.78 ± 0.44	1.36 ± 1.44	NS
CDAI*	0.70 ± 0.4	1.28 ± 1.44	NS
HAQ*	0.06 ± 0.14	0.12 ± 0.23	NS

*平均 ± SD

表2. 中止時超音波所見の比較

	再燃群 N=10	非再燃群 N=21	P
GS陽性 (n, %)	6 (60.0)	13 (61.9)	NS
総GSスコア*	1.8 ± 2.6	3.5 ± 4.3	0.28
PD陽性 (n, %)	2 (20.0)	3 (14.3)	NS
総PDスコア*	0.2 ± 0.4	0.4 ± 1.2	NS
骨びらん (n, %)	4 (40.0)	7 (33.3)	NS
趾鞘滑膜炎 (n, %)	0 (0)	1 (4.8)	NS

*平均 ± SD

表3. 6ヶ月後の再燃をアウトカムとした
多変量ロジスティック解析

	OR	95% CI	P
年齢 (1 increase)	0.96	0.88 1.04	0.33
性別 (male to female)	0.10	0.01 1.02	0.07
寛解到達までの期間 (1M increase)	0.88	0.59 1.16	0.42
総GSスコア (1 increase)	0.96	0.62 1.28	0.80

CI, confidence interval.

厚生労働科学研究委託費 難治性疾患等実用化研究事業
(免疫アレルギー疾患等実用化研究事業(免疫アレルギー疾患実用化研究分野))
研究分担報告書

関節リウマチのリスク遺伝子の病態への寄与に関する研究

研究分担者 上阪 等 東京医科歯科大学 膠原病・リウマチ内科 教授
研究協力者 川畑 仁人 東京医科歯科大学 膠原病・リウマチ内科 准教授、助教
研究協力者 細矢 匡 東京医科歯科大学 膠原病・リウマチ内科 准教授、助教

研究要旨

RA 患者を対象とした人種横断的な大規模ゲノム解析(GWAS)にて CDK 遺伝子群が新たにリスク遺伝子として同定されたが、リスク遺伝子の RA の発症や自然経過への寄与を明らかにすべく、本研究では CDK 遺伝子群に注目した。各種データベースを利用して RA risk SNP の特徴を解析することで、欧州で RA との関連が指摘されている CDK6 の SNP rs42041 の多型が本邦にも存在すること、rs42041 と新たに同定された RA risk SNP rs4272 が近傍に存在することを明らかにした。今後は、本学で実施した大規模臨床研究への参加患者からゲノム情報を取得し、本邦における RA の臨床像と RA risk SNP のジェノタイプとの関連を解析する。ゲノム情報から関節炎の自然経過や治療反応性の予測が可能となれば、個別化医療によって治療戦略を最適化しうると期待される。

A. 研究目的

関節リウマチ(RA)は患者ごとに重症度や進行度、治療反応性が多彩であるため、治療戦略の最適化が望まれる。昨年 RA 患者を対象とした人種横断的な大規模ゲノム解析(GWAS)によって約 100 個の RA 関連遺伝子が同定された(Nature 2014)が、これらのリスク遺伝子の RA の発症や自然経過への寄与は不明のままである。我々は細胞周期を制御する Cyclin dependent kinase(CDK)阻害薬が細胞増殖抑制を介して抗関節炎効果を発揮することを明らかにしており、新規抗リウマチ薬としての臨床応用を目指している。GWAS の解析から得られた RA 関連遺伝子には CDK ファミリーの 2,4,6 が含まれていたことから、CDK 遺伝子群のジェノタイプと RA の特徴的病態である滑膜増殖に関連があると推測され、この遺伝子群についての RA の臨床情報との比較を行うことを着想した。なお、CDK6 の SNP rs42041 と RA の関連については既報がある(Nat Genet 2008)。この SNP と RA 患者の臨床像との関連については、3 つの欧州のコホートで、shared epitope(SE)である HLA-DRB1 陰性、Anti-cyclic citrullinated peptide antibody(ACPA)陽性のサブグループで risk allele 保有率

が優位に高かったという報告(Arthritis Res Ther 2014)と、オランダの早期 RA 患者のコホートで risk allele 保有者の骨破壊の進行が速かったという報告(Arthritis Rheum 2009)があるが、本邦における検討はされていない。

B. 研究方法

rs42041 に関連した報告はすべて欧州のコホートに基づいた解析である。また、新たに RA risk SNP として同定された rs773125(CDK2), rs1633360(CDK4), rs4272(CDK6) は人種横断的な解析に基づいているが、本邦存在する多型であるかは不明である。これらの SNP の本邦における頻度を Hapmap project のデータベースで検討し、NCBI dbSNP にて各 SNP の特徴を検討する。

また、本学で実施した 2 つの大規模臨床研究(REAL, CORRECT)のデータベースからは発症時の疾患活動性や骨破壊の程度、関節炎の治療反応性などを知ることが可能である。今後新たな臨床試験実施計画を立案し、登録患者からゲノム情報を取得して、両者を連結可能な状態とする。各 SNP の Quantitative trait locus(QTL)解析を行い、ジェノタイプごとの骨破壊の速さや疾患活動性、治

療反応性、副作用の発現率などの臨床情報との対応を次年度以降に解析していく。

(倫理面への配慮)

本研究の実施計画書を東京医科歯科大学倫理審査委員会に提出するが、その際にヘルシンキ宣言(2013年10月、第64回WMAフォルタレザ総会)の趣旨、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針を尊重した実施計画書を作成する。また、患者への十分なインフォームドコンセントを得て検体を採取し、個人情報の取り扱いに注意して行う。

C. 研究結果

本邦における rs42041 と rs4272 の risk allele の頻度は、それぞれ 1.2%、9.3%であり、いずれも本邦にも存在する多型であった。その他の SNP については本邦における頻度の情報を得ることはできなかった。NCBI dbSNP での検討では rs42041 は CDK6 の最終 intron 領域に存在し、rs4272 は 3' UTR に存在することが明らかとなった。両者は極めて近接しており、連鎖不平衡の関係にある可能性が示唆された。また rs773125 と rs1633360 はそれぞれ SUOX, OP9 のイントロン領域に存在し、CDK はその近傍の遺伝子であった。

D. 考察

rs4272 は 3' UTR の SNP であるため、CDK6 の mRNA の安定性に影響している可能性があり、CDK 分子の機能への影響を明らかにするために In vitro での検討が有用と思われた。

近傍に存在する rs42041 と rs4272 が連鎖不平衡の関係にあれば、rs42041 に関する既報の情報が rs4272 の risk allele 保有者の臨床像に包括される可能性もあり、ハプロタイプ解析が必要である。

既報における SE 陰性、ACPA 陽性のサブグループで CDK6 の risk allele の保有率が高いという結果は、SE 非保有患者がシトルリン化ペプチドに対する免疫応答を獲得する際の細胞増殖応答に CDK6 の多型が影響する可能性が示唆される。その影響を明らかにすることによって、

SE とは異なる新たな ACPA 産生のメカニズムが明らかになると期待され、さらなる検討が必要である。

E. 結論

欧米のコホートにおいて CDK6 の多型は RA の発症と病態形成にも関与していることが知られていたが、この多型が本邦にも存在することを明らかにした。遺伝学的な背景が異なる本邦においても RA の臨床像について同様の傾向が観察されることを明らかにする必要があり、また CDK2,4 の risk SNP についても臨床像との比較を行う。

RA のリスク遺伝子は関節破壊のスピードや全身性の炎症の程度に関与していると推測される。関節炎の自然経過の予測ができれば適切な治療強度の選択が可能となり、治療薬への反応が予測できればより有効率の高い治療を優先的に選択することが可能となる。将来的には患者のゲノム情報を得ることで治療戦略の最適化を実現しうると期待される。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Hosoya T, Iwai H, Yamaguchi Y, Kawahata K, Miyasaka N, Kohsaka H. Cell cycle regulation therapy combined with cytokine blockade enhances anti-arthritis effects without increase of immune suppression. Ann Rheum Dis, Published Online First: doi:10.1136/annrheumdis-2014-205566

2. 学会発表

なし

(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

特になし

MRI 画像による生物学的製剤導入予測基準および中止基準の作成に関する研究

研究分担者 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))

研究協力者 廣田智哉、鈴木 豪(筑波大学医学医療系内科(膠原病・リウマチ・アレルギー))

研究要旨

「生物学的製剤(BIO)導入の MRI 予測基準」の作成を目的として、関節リウマチ(RA)患者を対象にメソトレキサート(MTX)開始時から52週間の前向き観察を行い、MRI 所見(滑膜炎、骨髄浮腫、骨びらん)を解析したが、MRI 所見(滑膜炎、骨髄浮腫、骨びらん)に有意な変化は認められず、MTX 開始前のMRI 所見と52週後のSimplified Disease Activity Index(SDAI)に有意な相関関係はなかった。また、「BIO 中止のMRI 基準」の作成を目的として、RA 患者を対象にBIO 開始時から52週間の前向き観察を行い、24週ごとのMRI 所見を解析したところ、52週後の寛解例は非寛解例より滑膜炎スコアが有意に低値で、滑膜炎スコア(BIO 開始時に6点未満、24週後に5点未満、52週後に4点未満)によって寛解例と非寛解例が層別化された。

以上より、「BIO 導入のMRI 予測基準」については、52週間の観察ではBIO 導入を予測する有意なMRI 所見は検出されず、さらなる症例の蓄積と、104週までの画像評価を継続する必要がある。「BIO 中止のMRI 基準」については、MRI の滑膜炎スコアがBIO 治療中の寛解予測因子になりうるようになった。

A. 研究目的

関節リウマチ(RA)において、MRI 画像の骨髄浮腫や滑膜炎はMRI やX線の骨びらの進行を予測しうるこれがこれまでに報告されており、画像的な予後予測に有用であることが知られている。同様にして、リウマチ治療の開始時点で将来的に生物学的製剤(BIO)導入を要することが見込まれるかどうか、BIO 中止前に中止後の寛解維持が見込めるかどうかといった臨床的な推移を、MRI 画像から予測できることが期待される。

本研究は「BIO 導入のMRI 予測基準」および「BIO 中止のMRI 基準」の作成を目的とする。

B. 研究方法

「BIO 導入のMRI 予測基準」の作成においては、MTX 未使用のRA 患者5例を対象に、前向き観察でMTX 開始前、52週後にMRIを撮影し、MRI 所見(滑膜炎、骨髄浮腫、骨びらん)をcompact MRI スコアで定量比較した。合わせて、MRI 撮影時の疾患活動性をSimplified Disease

Activity Index (SDAI)で評価した。

「BIO 中止のMRI 基準」の作成においては、BIO 導入症例(Infliximab 13例、Tocilizumab 15例、Abatacept 15例)を対象に、前向き観察でBIO 開始前、24週後、52週後にMRI を撮影し、compact MRI スコアで定量比較した。MRI 撮影時の疾患活動性もSDAI で評価した。

(倫理面への配慮)

対象症例は、参加時に研究目的、研究方法、MRI 撮影の利益・不利益および安全性、個人情報の保護に関する説明を受けて、本研究に任意で参加した。また、観察期間内の同意撤回も可能であることを合わせて説明されている。

C. 研究結果

1) BIO 導入のMRI 予測基準の検討:

(1) SDAI は0-52週で有意に改善した(29.52 ± 10.05 to 5.42 ± 10.51 ; $P < 0.05$)。

(2) MRI 所見に有意な変化は認められなかった(滑膜炎:

5.40 ± 1.60 to 1.60 ± 2.07; NS、骨髄浮腫: 2.25 ± 3.79 to 1.25 ± 2.80; NS、骨びらん: 15.60 ± 11.55 to 23.40 ± 21.78 ; NS) (図 1)。

(3) MTX 開始前の MRI 所見(滑膜炎、骨髄浮腫、骨びらん)と52週後のSDAIに有意な相関関係は認められなかった。

(4) 52週後に1例でSDAIの増悪が認められた(11.11 to 24.19)。同症例は0-52週で滑膜炎の改善が認められず、骨髄浮腫と骨びらんが増悪し、18ヶ月後にBIO導入とされた。

2) BIO 中止の MRI 基準作成の検討:

(1) SDAI は 0-24 週で有意に改善した(20.52 ± 9.44 to 7.72 ± 6.12; $P < 0.01$)が、24-52 週では有意な変化を認めなかった(7.72 ± 6.12 to 7.46 ± 7.01; NS)。

(2) 滑膜炎、骨髄浮腫は 0-24 週で有意に改善した(滑膜炎: 9.12 ± 6.61 to 5.42 ± 3.73; $P < 0.01$ 、骨髄浮腫: 6.74 ± 8.16 to 3.28 ± 4.25; NS)。骨びらは 0-24 週では進行した(44.90 ± 37.79 to 49.01 ± 36.82; $P < 0.05$) (図 2)。

(3) BIO 開始前の滑膜炎スコアと24週後のSDAI、24週後の滑膜炎スコアと52週後のSDAIに有意な相関関係が認められた(24 週後: $R = 0.35$, $P < 0.05$ 、52 週後: $R = 0.37$, $P < 0.05$)。骨髄浮腫、骨びらんと SDAI には有意な相関関係は認めなかった(図 3)。

(4) 52 週後の SDAI 寛解例 (13 例; SDAI 1.44 ± 0.90) では、MRI 画像で滑膜炎 2.31 ± 1.75、骨髄浮腫 0.10 ± 0.35、骨びらん 39.81 ± 29.10 であった。一方、52 週後の非寛解例 (30 例; SDAI 10.07 ± 6.90) では、滑膜炎 6.20 ± 4.05、骨髄浮腫 2.92 ± 3.73、骨びらん 53.15 ± 40.39 であった。寛解例は非寛解例より滑膜炎スコアが有意に低値であった ($P < 0.01$) (図 4)。

(5) SDAI 寛解例と非寛解例を層別化する滑膜炎スコアのカットオフ値を算出したところ、BIO 開始時の滑膜炎スコアが6点未満(感度 59%、特異度 88%)、24 週後の滑膜炎スコアが5点未満(感度 52%、特異度 95%)で52週後の寛解達成が予測された。また、52 週後の滑膜炎スコアが4点未満(感度 52%、特異度 95%)で寛解例と非寛解例を層別化することができた(図 5)。

D. 考察

「BIO 導入の MRI 予測基準」については、症例を集積させて、画像評価を継続することにより、MTX 抵抗性で BIO 導入を要する症例を MRI 画像によって予測できると考えられる。

「BIO 中止の MRI 基準」については、MRI の滑膜炎所見によって BIO 導入後の寛解例と非寛解例を層別化でき、滑膜炎スコアが中止基準として有用である可能性が示唆される。今後、BIO 導入後の寛解例を対象に BIO 中止を試みることで、中止基準を設定できると考えられる。

E. 結論

「BIO 導入の MRI 予測基準」については、52 週間の観察では BIO 導入を予測する有意な MRI 所見は検出されず、さらなる症例の蓄積と、104 週までの画像評価を継続する必要がある。

「BIO 中止の MRI 基準」については、MRI の滑膜炎スコア(BIO 開始時で6点未満、24 週後で5点未満、52 週後で4点未満)によって寛解例と非寛解例を層別化でき、滑膜炎スコアが BIO 治療中の寛解予測因子になりうるということが明らかになった。

F. 健康危険情報

特記事項なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Suzuki T, Hirota T, Ogishima H, Umeda N, Kondo Y, Yokosawa M, Miki H, Tsuboi H, Matsumoto I, Sumida T.: Subclinical inflammation with tocilizumab treatment of rheumatoid arthritis: MRI evaluation for 2 years. *Int J Rheum Dis* 2014 Oct 7. doi:10.1111/1756-185X.12460. [Epub ahead of print]
2. 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, Matsumoto I, Sumida T.: Usefulness of MR imaging of the parotid glands in patients with secondary Sjögren's

syndrome associated with rheumatoid arthritis. Mod Rheumatol 2014 Oct 8:1-6. [Epub ahead of print]

- Hirota T, Suzuki T, Hagiwara S, Ogishima H, Matsumoto I, Sumida T.: 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, Matsumoto I, Sumida T.: 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

2. 学会発表

- 廣田智哉、鈴木豪、荻島博、萩原晋也、梅田直人、近藤裕也、坪井洋人、荻島博、松本功、住田孝之: 関節リウマチ患者における手専用0.3TMRIを用いた生物学的製剤の治療評価、第111回日本内科学会講演会、2014年
- 廣田智哉、鈴木豪、荻島博、萩原晋也、江辺広志、高橋広行、横澤将宏、梅田直人、近藤裕也、坪井洋人、松本功、住田孝之: 関節リウマチ患者における手専用0.3TMRIを用いた生物学的製剤の治療評価、第58回日本リウマチ学会総会・学術集会、2014年
- 鈴木豪、廣田智哉、荻島博、近藤裕也、坪井洋人、松本功、住田孝之: 関節リウマチ患者におけるMRIを用いた治療効果判定、第58回日本リウマチ学会総会・学術集会、2014
- 荻島博、坪井洋人、横澤将宏、梅田直人、近藤裕也、廣田智哉、鈴木豪、江辺広志、高橋広行、萩原晋也、松本功、住田孝之: 関節超音波検査による関節リウマチ患者の疾患活動性の評価、第58回日本リウマチ学会総会・学術集会、2014

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

特記事項なし

図1 MRI所見(滑膜炎、骨髄浮腫、骨びらん); MTX導入後

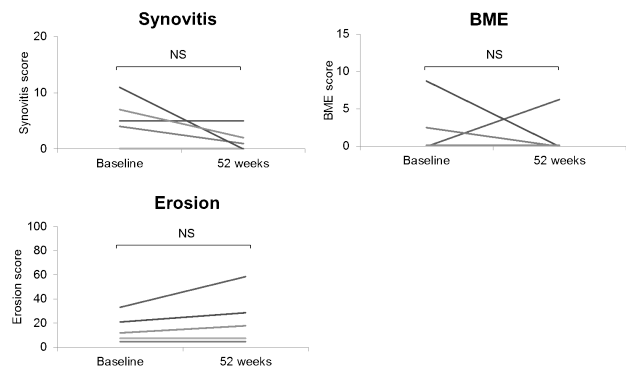


図2 MRI所見(滑膜炎、骨髄浮腫、骨びらん); BIO導入後

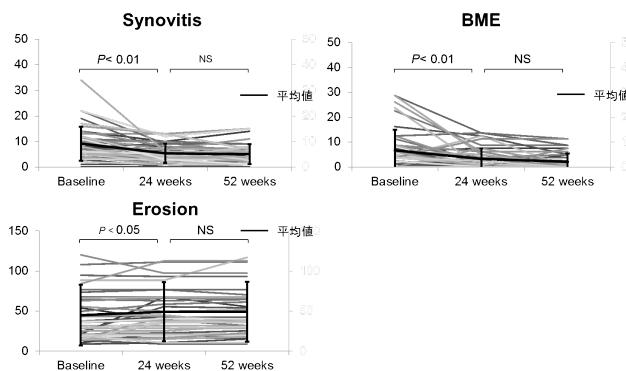


図3 滑膜炎スコアとSDAIの相関関係; BIO導入後

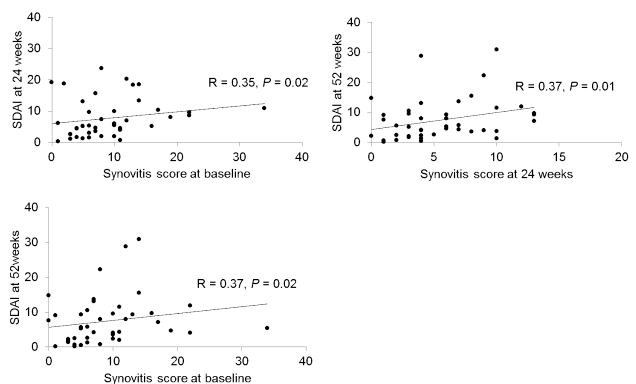


図4 寛解達成群・非寛解達成群のMRI所見；BIO導入後

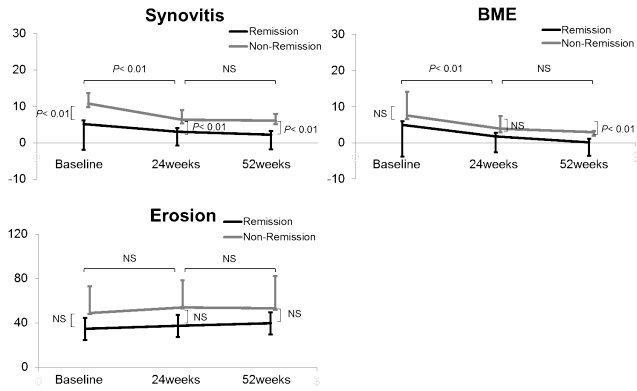
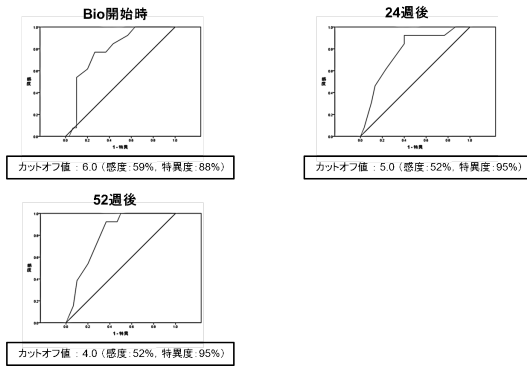


図5 滑膜炎スコアによる寛解達成予測；BIO導入後



厚生労働科学研究委託費 難治性疾患等実用化研究事業
(免疫アレルギー疾患等実用化研究事業(免疫アレルギー疾患実用化研究分野))
研究分担報告書

MTX-PG と IL-6 を用いた関節破壊ゼロおよびドラッグホーリデー達成予測因子に関する研究

研究分担者 竹内 勤 (慶應義塾大学医学部リウマチ内科 教授)
研究協力者 山岡 邦宏 (慶應義塾大学医学部リウマチ内科 准教授)
研究協力者 金子祐子 (慶應義塾大学医学部リウマチ内科 講師)
研究協力者 仁科 直 (慶應義塾大学医学部リウマチ内科 助教)

研究要旨

メトトレキサート(MTX)は細胞内でポリグルタミン酸化(MTX-PG)されて有効性を発揮することが知られている。日本人において細胞内 MTX-PG 濃度と治療効果、副作用出現との関係を検討するため、MTX および生物学的製剤未使用の関節リウマチ(RA)患者を対象として、MTX 治療を開始し、MTX-PG を定期的に測定して前向きに観察した。24 週における総 MTX-PG 濃度は 120.1 nmol/L であり、欧米人を対象とした既報と比較して高値であった。さらに、MTX-PG 濃度と DAS28-ESR の減少幅に有意な相関があり($r=0.32$, $p=0.04$)、肝障害(AST 上昇)例では正常例に比較して、平均 MTX-PG 濃度が高い傾向を認めた(140 nmol/L vs 111 nmol/L, $p=0.08$)。日本人では少量の MTX で高い細胞内 MTX-PG 濃度を達成できるため、少量 MTX で有効性、副作用が認められる可能性が考えられた。今後は MTX-PG と関節破壊抑制や IL-6 を含むサイトカインの関係と共に、治療薬中止、減量の予測可能性を検討していく。

A. 研究目的

メトトレキサート(MTX)は関節リウマチ(RA)におけるアンカードラッグである。MTX を中心とした治療で疾患活動性を十分に低下させることで関節破壊は抑制できることが知られている。しかし、早期の関節リウマチ患者に対する MTX 治療では、疾患活動性低下と比して血漿 IL-6 濃度低下がより関節破壊抑制と相関していたことを、我々は報告した(Clin Rheumatol 2013)。また、日本人では欧米人に比較して MTX の効果・副作用が出やすく、MTX の保険適応も 8mg/週から増加したが、最大 16mg/週と、白人に比較して少量である。

MTX は体内に吸収された後、細胞内に取り込まれ、グルタミン酸が 1 個~5 個程度結合する。これはポリグルタミン酸化と呼ばれ、MTX-PG と表記する。MTX-PG の後に数字を続けた場合はグルタミン酸の結合個数を示し、1-5 とした場合は 1 個のものから 5 個のものまでの総和を示す。MTX はポリグルタミン酸化されることにより細胞内で安定化し、その作用を示すことができる。

今回、MTX の臨床効果・副作用と MTX-PG の濃度が関係しているのではないかと考え、MTX 未使用の RA 患者で、前向きに MTX-PG の濃度を測定した。特に日本人の保険用量で十分な MTX-PG 濃度が得られることを期待した。本報告書では 24 週まで MTX-PG 濃度を測定できた 32 例について主に検討した。

B. 研究方法

慶應大学病院および関連協力 2 施設において、MTX-naïve の RA 患者 83 名に MTX を 8 mg/w で開始した。寛解達成または副作用出現がない限り 4 週ごとに 4 mg/w ずつ増量し、最大 16 mg/w とした。ここで 0, 4, 8, 12, 24 週の検体を採取した。MTX-PG は赤血球中 MTX-PG を高速液体クロマトグラフィーで測定した(MAGIK study)。

(倫理面への配慮)

個人情報とは連結可能匿名化し、実施計画は各施設の倫理審査委員会で承認を受けた。

C. 研究結果

83 名が登録され、女性が 83%、平均年齢は 57 歳、RA 罹病期間の中央値は 0 ヶ月であった。治療開始前 42% が DAS28ESR による高疾患活動性で、52% が中疾患活動性であった。24 週後には平均 MTX 11.8 mg/w 投与下で、55% が寛解、33% が低疾患活動性となった。

MTX-PG は 24 週まで経時的に増加し、MTX-PG1, 2, 3 が大部分を占め、MTX-PG1-5 は 24 週で 120.1 nmol/L であった。なお、アメリカ人を対象とした同じ測定法による検討では、平均 MTX 13.4 mg/w 内服下で MTX-PG1-5 は 20 週時点で 65 nmol/L と報告されている。

12 週時点における MTX-PG1-5 濃度は 0 週と 12 週の DAS28ESR の差 (DAS28ESR12w-0w) と有意な相関を示した ($r=0.32$, $p=0.04$)。また、24 週において肝障害 (AST 正常上限) は 6 名いたが、この 6 名は平均 MTX-PG1-5 濃度が、肝障害のない群に比較して、有意ではないものの高い傾向を示した (140 nmol/L vs 111 nmol/L, $p=0.08$)。

D. 考察

日本人 RA に対して日本の保険用量内の MTX で加療した際の MTX-PG 量を測定した。単純な比較は困難であるが、アメリカ人における MTX-PG 濃度の報告では、同程度の MTX 量で今回の日本人の半分程度の MTX-PG 値であった。これまで経験的に、日本人では欧米人と比較してより少量の MTX 量で高い有効性が得られ、また副作用出現率が高いと考えられてきたが、本研究の結果によりその理由が明らかとなった。

今回の結果は現在進行中の前向き臨床試験の中間解析結果であり、今後 MTX 単剤または TNF 阻害薬追加による治療中の MTX-PG 濃度、血清サイトカイン測定、関節破壊のデータ収集を経時的に行う予定である。特にこれまでに当科からは関節破壊と IL-6 の関係を報告しており、MTX-PG 濃度と IL-6 濃度および関節破壊との関係を検討することにより、関節破壊ゼロ予測因子の同定、さらに寛解達成後に、MTX や TNF 阻害薬を減量、中止可能予測因子の抽出を目標とする。

E. 結論

日本人では日本の保険用量の MTX で十分な MTX-PG 濃度を達成できた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Nishimoto N, Koichi Amano, Yasuhiko Hirabayashi, Takahiko Horiuchi, Tomonori Ishii, Mitsuhiro Iwashashi, Masahiro Iwamoto, Hitoshi Kohsaka, Masakazu Kondo, Tsukasa Matsubara, Toshihide Mimura, Hisaaki Miyahara, Shuji Ohta, Yukihiko Saeki, Kazuyoshi Saito, Hajime Sano, Kiyoshi Takasugi, Tsutomu Takeuchi, Shigeto Tohma, Tomomi Tsuru, Yukitaka Ueki, Jiro Yamana, Jun Hashimoto, Takaji Matsutani, Miho Murakami, Nobuhiro Takagi. Retreatment efficacy and safety of tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis in recurrence (RESTORE) study. *Mod Rheum*, 2:426-32, 2014.
2. Koike T, Harigai M, Inokuma S, Ishiguro N, Ryu J, Takeuchi T, 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.
3. Nishimoto T, Seta N, Anan R, Yamamoto T, Kaneko Y, Takeuchi T, 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.
4. Kurasawa T, Nagasawa H, Kishimoto M, Amano K, Takeuchi T, 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.

5. Yamamoto K, Takeuchi T, 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.
6. Yamamoto K, Takeuchi T, 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.
7. Tanaka Y, Yamamoto K, Takeuchi T, 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.
8. Tanaka Y, Yamamoto K, Takeuchi T, 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.
9. Tanaka Y, Kubo S, Yamanaka H, Amano K, Hirata S, Tanaka E, Nagasawa H, Yasuoka H, and Takeuchi T. Efficacy and safety of abatacept in routine care of patients with rheumatoid arthritis: Orenzia as Biological Intensive Treatment for RA (ORBIT) study. *Mod Rheum*, 24:754-62, 2014.
10. Yamanaka H, Ishiguro N, Takeuchi T, 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.
11. Iwahashi M, Inoue H, Matsubara T, Tanaka T, Amano K, Kanamono T, Nakano T, Uchimura S, Izumihara T, Yamazaki A, Karyekar C, and Takeuchi T. 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*, 7 April 2014.
12. Izumi K, Kaneko Y, Yasuoka H, Seta N, Kameda H, Kuwana M, and Takeuchi T. 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*, online April 1, 2014.
13. Kaneko Y, Kuwana M, Kondo H, and Takeuchi T. 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*, 40:1061-66, 2014.
14. Takeuchi T, 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.

15. Takeuchi T, 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, online September 24 2014*.
16. Kaneko Y, Koike T, Oda H, Yamamoto K, Miyasaka N, Harigai M, Yamanaka H, Ishiguro N, Tanaka Y, and Takeuchi T. Obstacles to the implementation of the treat-to-target strategy for rheumatoid arthritis and safety of certolizumab pegol in Japanese rheumatoid arthritis in clinical practice in Japan. *Mod Rheum, online June 20, 2014*.

2. 学会発表

Takahashi C, et al. EULAR 2014 (Paris)

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

薬剤「フリー」寛解の予測因子としての血中 IL-6 の有用性の検討

研究分担者: 西本 憲弘 東京医科大学医学総合研究所難病分子制御部門 兼任教授
研究協力者: 村上 美帆 東京医科大学医学総合研究所難病分子制御部門 特任助教
伊藤 眞里 東京医科大学医学総合研究所難病分子制御部門 客員講師

研究要旨

関節リウマチ(RA)患者に生物学的製剤等を使用し、臨床的寛解が得られたならば、治療継続により長期間の構造的寛解、機能的寛解が維持できることが明らかになった。しかし、生物学的製剤の長期安全性は未確立であり、医療費負担の増大も大きな課題である。これまでの研究で、トシリズマブ(TCZ)治療により、血中 MMP-3 の正常化かつ IL-6 12.9pg/mL を達成した患者は、TCZ を中止しても約 40%が少なくとも 1 年間再燃しないことを、DREAM 研究で証明した(Mod Rheumatol 24:17,2014)。本研究では、RA の薬剤「フリー」寛解の予測因子としての血中 IL-6 の有用性を、FREE-J 試験のサブ解析として実施する。薬剤中止時ならびに薬剤中止後の血中 IL-6 を測定し、再燃までの期間との関連の有無、ならびに再燃を早期に予測できないかを検討する。すでに、倫理委員会の承認を得て、FREE-J 試験に患者登録を開始した。薬剤フリー寛解の指標としての IL-6 の有用性を、実臨床で検証できると期待される。

A. 研究目的

関節リウマチ(RA)患者に生物学的製剤等を使用し、臨床的寛解が得られたならば、治療継続により長期間の構造的寛解、機能的寛解が維持できることが明らかになった。しかし、生物学的製剤の長期安全性は未確立であり、医療費負担の増大も大きな課題である。疾患を再燃させることなく生物学的製剤を減量・中止できればこれらの問題の多くは解決する。これまでの研究で、IL-6 を標的とする生物学的製剤トシリズマブ(TCZ)治療により、血中 MMP-3 の正常化かつ IL-6 12.9pg/mL を達成した患者は、TCZ を中止しても約 40%が少なくとも 1 年間再燃しないことを、臨床試験として実施した DREAM 研究で証明した(Mod Rheumatol 24:17,2014)。本研究では、RA の薬剤「フリー」寛解の予測因子としての血中 IL-6 の有用性を、実臨床において検討することを目的とした。

B. 研究方法

本研究は、RA 患者の「ドラッグホリデー」を目指す治療ガイドラインの確立と検証(FREE-J 試験)のサブ解析として実施する。具体的には、実臨床において、メトトレキサ-

ト(MTX)と生物学的製剤(TCZ、TNF 阻害剤、T 細胞活性化阻害剤)の併用による寛解達成 RA 患者のうち、インフォームドコンセントを得た患者でいずれかの薬剤の減量、中止あるいは継続を行う。定期的な患者のフォローアップを行うとともに、薬剤中止時ならびに中止後の血中 IL-6 を測定し、再燃までの期間との関連の有無、ならびに再燃を早期に予測できないかを検討する。

(倫理面での配慮)患者検体の採取はヘルシンキ宣言を遵守し、東京医科大学の倫理委員会の承認のもとに行う。患者情報に関しては、治療施設・氏名・生年月日・住所などの情報を削除し、匿名化する。“臨床研究に関する倫理指針”に沿って、人権の保護について、十分配慮しながら実験を行う。

C. 研究結果

8月に産業医科大学の倫理委員会において FREE-J 試験が承認されたことを受けて、8月末には東京医科大学の倫理委員会に提出した(受付番号 2849)。11月1日同委員会より、研究申請内容に対する修正指示ならびに質問を受け、改訂を行い、承認された。すでに、インフォームド

コンセントを得て、FREE-J 試験に患者登録を開始した。

FREE-J 試験とは別に、TCZ による IL-6 阻害治療中の RA 患者において DAS28 < 2.6 あるいは ACR70 を満たし、かつ血清 IL-6 濃度が 20pg/mL 未満を満たした患者 10 例において、ステロイドの減量を行ったところ、8 例で再燃させることなくステロイド治療からの離脱が可能であった。

D. 考察

前述の DREAM 試験では、TCZ 単剤による治療において、TCZ を休薬した患者の 88% は 1 年以内に治療を再開した。一方、血中 MMP-3 の正常化かつ IL-6 12.9pg/mL を達成した患者は、約 40% が少なくとも 1 年間再燃しない。実臨床においては、約半数の患者は MTX を併用しており、MTX を継続することで再燃の確率が減る可能性がある。あるいは中止ではなく、減量するオプションも考えられる。また、IL-6 が TNF 阻害剤においても薬剤フリーの指標となるか否かがわかると期待される。

E. 結論

TCZ 単剤治療での薬剤フリー寛解の指標としての IL-6 の有用性を、実臨床で、TNF 阻害剤や T 細胞活性化阻害剤、MTX による治療で検証する。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 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*. 2014 Jan;24(1):17-25.
2. 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. Retreatment efficacy and safety of tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis in recurrence (RESTORE) study. *Mod Rheumatol*. 2014 Jan;24(1):26-32.

3. Fujita R, Kawano F, Ohira T, Nakai N, Shibaguchi T, Nishimoto N, Ohira Y. Anti-interleukin-6 receptor antibody (MR16-1) promotes muscle regeneration via modulation of gene expressions in infiltrated macrophages. *Biochim Biophys Acta*. 2014 Oct;1840(10):3170-80.
4. Yokota S, Imagawa T, Mori M, Miyamae T, Takei S, Iwata N, Umebayashi H, Murata T, Miyoshi M, Tomiita M, Nishimoto N, 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*. 2014 Apr;41(4):759-67.
5. Tsuru T, Terao K, Murakami M, Matsutani T, Suzuki M, Amamoto T, Nakashima H, Akiyama A, Nishimoto N. Immune response to influenza vaccine and pneumococcal polysaccharide vaccine under IL-6 signal inhibition therapy with tocilizumab. *Mod Rheumatol*. 2014 May;24(3):511-6.
6. Inui S, Itami S, Murakami M, Nishimoto N. Dermoscopy of discoid lupus erythematosus: Report of two cases. *J Dermatol*. 2014 Aug;41(8):756-7.
7. Quartuccio L, Isola M, Corazza L, Ramos-Casals M, Retamozo S, Ragab GM, Zoheir MN, El-Menyawi MA, Salem MN, Sansonno D, Ferraccioli G, Gremese E, Tzioufas A, Voulgarelis M, Vassilopoulos D, Scarpato S, Pipitone N, Salvarani C, Guillevin L, Terrier B, Cacoub P, Filippini D, Saccardo F, Gabrielli A, Fraticelli P, Sebastiani M, Tomsic M, Tavoni A, Mazzaro C, Pioltelli P, Nishimoto N, Scaini P, Zignego AL, Ferri C, Monti G, Pietrogrande M, Bombardieri S, Galli M, De Vita

- S. Validation of the classification criteria for cryoglobulinaemic vasculitis. *Rheumatology (Oxford)*. 2014 Dec;53(12):2209-13.
8. Ohtsuji M, Lin Q, Nishikawa K, Ohtsuji N, Okazaki H, Tsurui H, Amano H, Shirai T, Nishimoto N, Nishimura H, Hirose S. IL-6 signal blockade ameliorates the enhanced osteoclastogenesis and the associated joint destruction in a novel Fc RIIb-deficient rheumatoid arthritis mouse model. *Mod Rheumatol*. 2014 Aug 27:1-8. [Epub ahead of print]
9. Kawamura YI, Adachi Y, Curiel DT, Kawashima R, Kannagi R, Nishimoto N, Dohi T. Therapeutic adenoviral gene transfer of a glycosyltransferase for prevention of peritoneal dissemination and metastasis of gastric cancer. *Cancer Gene Ther*. 2014 Oct;21(10):427-33.
- rheumatoid arthritis. *EULAR 2014*. Paris. France. 2014.6.14.
4. Ishiguro N, Atsumi T, Harigai M, Mimori T, Nishimoto N, Sumida T, Takeuchi T, Tanaka Y, Takagi N, Tanaka K, Yamanaka H. Effectiveness and safety of Tocilizumab in Biologics-Naïve RA Patients-Interim Analysis of PMS for Investigating Success in Achieving Clinical and Functional Remission and Sustaining Efficacy with Tocilizumab in Biologics-Naïve RA Patients(FIRST Bio)Study.*ACR 2014*.Boston,USA.2014.11.14-19.
5. 関口昌弘、藤井隆夫、北野将康、松井聖、三木健司、横田章、橋本英雄、山本相浩、前田恵治、藤本隆、新名直樹、日高利彦、黒岩孝則、村上幸作、大村浩一郎、吉井一郎、川人豊、西本憲弘、三森常世、佐野統. 生物学的製剤未治療関節リウマチ患者に対するアバタセプトの有効性と安全性の検討 (ABROAD 試験) - 48 週の経過と高齢者における有効性. 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.

2.学会発表

1. Nishimoto N, Murakami M, Ito Nogami M, Saito M, Niwa A, Nakahata T. Appearance of CD14+CD15+ population during the differentiation from RA-iPS cells into monocytes. *EULAR 2014*. Paris. France. 2014.6.11-14.
2. Murakami M, Ito Nogami M, Sekiguchi M, Matsui K, Kitano M, Imura Y, Ohmura K, Fujii T, Kuroiwa T, Maeda K, Morita S, Kawahito Y, Mimori T, Sano H, Nishimoto N. T cell CD80/CD86 co-stimulatory blockade does not suppress CD8 (+) subpopulation in the course of 48-week treatment of patients with rheumatoid arthritis. *EULAR 2014*. Paris. France. 2014.6.11-14.
3. Murakami M, Ito Nogami M, Sekiguchi M, Matsui K, Kitano M, Imura Y, Ohmura K, Fujii T, Kuroiwa T, Maeda K, Morita S, Kawahito Y, Mimori T, Sano H, Nishimoto N. T cell CD80/CD86 co-stimulatory blockade effectively suppresses CD25 (+) in CD4 (+) T cell subpopulation but not the ACPA titers in the course of 48-week treatment of patients with
6. 川人豊、藤井隆夫、横田章、橋本英雄、松井聖、三木健司、北野将康、新名直樹、山本相浩、大村浩一郎、黒岩孝則、日高利彦、関口昌弘、西本憲弘、三森常世、佐野統. Abatacept の治療反応性予測因子の検討 (ABROAD 試験). 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.
7. 村上美帆、伊藤眞里、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抗感情シトルリン化ペプチド抗体価を下げない. 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.
8. 福家有子、村上美帆、伊藤眞里、西本憲弘. RA 患者由来 iPS 細胞を用いた単球系細胞分化における CD14+CD15+細胞の異常発現の検討. 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 .

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 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動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(プレドニゾロン換算)、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、個人情報がわから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 1または2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MMP-3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。

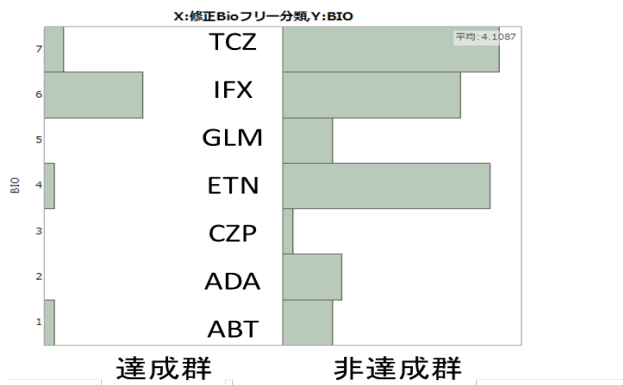


図2. 1年後バイオフリー寛解維持達成群と非達成群での使用薬剤の比較 バイオフリー達成群ではインフリキシマブの使用例が多い。TCZ: トシズマブ、IFX: インフリキシマブ、GLM: ゴリムマブ、ETN: エタネルセプト、CZP: セルトリズマブペゴール、ADA; アダリムマブ、ABT: アバタセプト

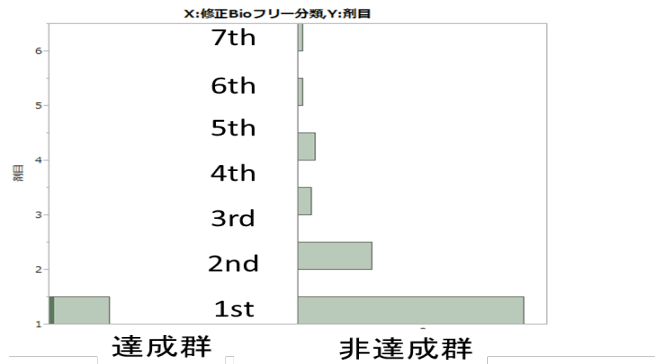


図3. 1stバイオの患者に絞った際の製剤ごとのバイオフリー達成率 1stバイオ患者に絞ってもバイオフリー達成群ではインフリキシマブの使用が多い

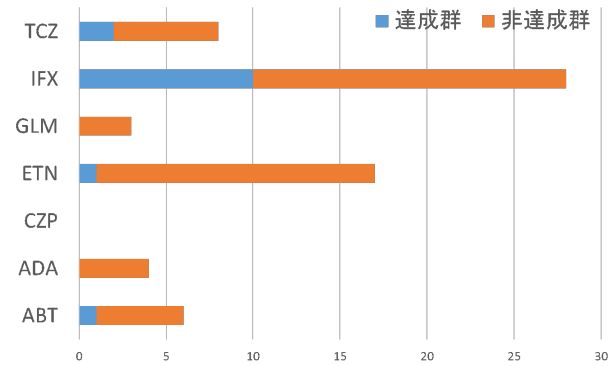


図4. バイオフリー達成群と非達成群の平均罹病期間 バイオフリー達成群の方が、平均罹病期間が短い(p=0.011)

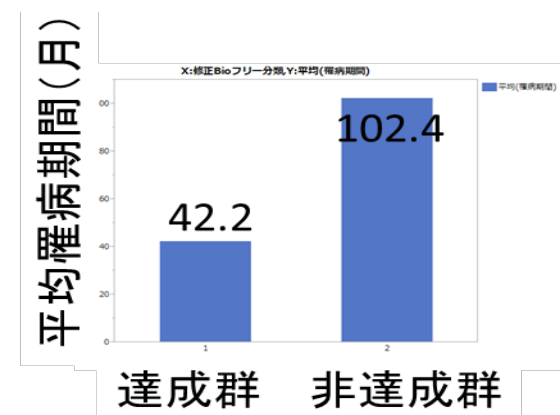


表1. 生物学的製剤開始時、3か月後、中止時の疾患活動

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 MMP3 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 (-/-) 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 accordance 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

厚生労働科学研究委託費 難治性疾患等実用化研究事業
(免疫アレルギー疾患等実用化研究事業(免疫アレルギー疾患実用化研究分野))
研究分担報告書

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
永淵 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關与する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

永淵泰雄、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關与する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 永淵泰雄、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

【 】研究成果に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表(平成 26 年度)

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
<u>上阪等</u>	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	
<u>西本憲弘, 村上美帆</u>	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
<u>三森経世</u>	Q 21 . 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
<u>三森経世</u>	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

研究成果の刊行に関する一覧表(平成 26 年度)

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
<u>Tanaka Y</u> , 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, <u>Tanaka Y</u> .	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, <u>Tanaka Y</u> .	IL-6/STAT3 signaling pathway contributes to chondrogenic differentiation of human mesenchymal stem cells.	Arthritis Rheum	[Epub ahead of print]		
<u>Tanaka Y</u> , 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, <u>Tanaka, Y</u> .	Increased Syk phosphorylation leads to overexpression of TRAF6 in peripheral B cells of patients with systemic lupus erythematosus.	Lupus	(in press)		

<u>Tanaka Y</u> , 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, <u>Tanaka Y.</u>	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, <u>Tanaka Y.</u>	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, <u>Atsumi T</u> , 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, <u>Atsumi T</u> , Sasazuki T, Katayama I, Lanierl LL, Arase H.	Lanierl LL, Arase H. Autoantibodies to IgG/HLA-DR complexes are associated with rheumatoid arthritis susceptibility.	Proc Natl Acad Sci USA	111	3787-3792	2014
Kiyohara C, Washio M, Horiuchi T, Asami T, Ide S, <u>Atsumi T</u> , Kobashi	he modifying effect of NAT2 genotype on the association between systemic lupus erythematosus	Arthritis Care Res	66	1048-1056	2014

G, Takahashi H, Tada Y.	and consumption of alcohol and caffeine-rich beverages.				
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, Isobe M, Kitano A, Henmi M, Sakamoto F, Narita A, MT,1 Ito T, Mitsuzaki A, Shimizu M, Tanimura K, Matsuhashi M, Kamishima T, MD, <u>Atsumi T</u> , Koike T.	tructural 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	Long-term outcome in Japanese patients with lupus nephritis.	Lupus	23	1124-1132	2014

M, Mukai M, Yanai M, Fukasawa Y, <u>Atsumi T.</u>					
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
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-alfa 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>	A caution in the use of the NAFIC scoring system as a diagnostic screening tool for nonalcoholic	J Gastroint Dig Syst	in press

Terauchi Y.	steatohepatitis.				
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		
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</u>	Rheumatoid arthritis complicated with severe liver injury during treatment with abatacept.	Mod Rheumatol	24	874-876	2014

<u>A.</u>					
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
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 寛解・治癒を目指した研究 と最新治療 .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		

<p>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, Chioccia G, Boileau C, Zhang J, Vittecoq O, Barnetche T, Gonzalez Gay MA, Furukawa H, Cantagrel A, Le Loët X, <u>Sumida T</u>, 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, Dieudé P.</p>	<p>Identification of secreted phosphoprotein 1 gene as a new rheumatoid arthritis susceptibility gene.</p>	<p>Ann Rheum Dis</p>	<p>Epub ahead of print</p>
<p>Suzuki T, Hirota T, Ogishima H, Umeda N, Kondo Y, Yokosawa M, Miki H, Tsuboi H, Matsumoto I, <u>Sumida T</u>.</p>	<p>Subclinical inflammation with tocilizumab treatment of rheumatoid arthritis: MRI evaluation for 2 years.</p>	<p>Int J Rheum Dis</p>	<p>Epub ahead of print</p>

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, Matsumoto I, <u>Sumida T.</u>	Usefulness of MR imaging of the parotid glands in patients with secondary Sjögren's syndrome associated with rheumatoid arthritis.	Mod Rheumatol	Epub ahead of print		
Hirota T, Suzuki T, Hagiwara S, Ogishima H, Matsumoto I, <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, Matsumoto I, <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

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
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,	Long-term efficacy and safety of certolizumab pegol in Japanese rheumatoid arthritis patients who could not receive methotrexate: 52-week results from an	Mod Rheum	24	725-33	2014

Miyasaka N, and Koike T.	open-label extension of the HIKARI study.				
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
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		

<p>Kaneko Y, Koike T, Oda H, Yamamoto K, Miyasaka N, Harigai M, Yamanaka H, Ishiguro N, Tanaka Y, and <u>Takeuchi T</u>.</p>	<p>Obstacles to the implementation of the treat-to-target strategy for rheumatoid arthritis in clinical practice in Japan.</p>	<p>Mod Rheum</p>	<p>25</p>	<p>43-9</p>	<p>2015</p>
<p>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.</p>	<p>Longterm safety and effectiveness of the anti-interleukin 6 receptor monoclonal antibody tocilizumab in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis in Japan.</p>	<p>J Rheumatol</p>	<p>41(4)</p>	<p>759-767</p>	<p>2014</p>
<p><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.</p>	<p>Retreatment efficacy and safety of tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis in recurrence (RESTORE) study.</p>	<p>Mod Rheumatol</p>	<p>24(1)</p>	<p>26-32</p>	<p>2014</p>

<p><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.</p>	<p>Drug free REmission/low disease activity after cessation of tocilizumab (Actemra) Monotherapy (DREAM) study.</p>	<p>Mod Rheumatol</p>	<p>24 (1)</p>	<p>17-25</p>	<p>2014</p>
<p>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</p>	<p>Deficient Leptin Signaling Ameliorates Systemic Lupus Erythematosus Lesions in MRL/Mp-Faslpr Mice</p>	<p>J Immunol</p>	<p>192</p>	<p>979-984</p>	<p>2014</p>
<p>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></p>	<p>Inverse association between air pressure and rheumatoid arthritis synovitis: an observational study</p>	<p>PLoS ONE</p>	<p>9</p>	<p>e85376</p>	<p>2014</p>

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
--	---	-------------	----	-------	------

<p>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,</p>	<p>Genetics of rheumatoid arthritis contributes to biology and drug discovery</p>	<p>Nature</p>	<p>506</p>	<p>376-381</p>	<p>2014</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

Tanaka K, Terao C, Ohmura K, Takahashi M, Nakashima R, Imura Y, Yoshifuji H, Yukawa N, Usui T, Fujii T, <u>Mimori T</u> , Matsuda F	Significant association between CYP3A5 polymorphism and blood concentration of tacrolimus in patients with connective tissue diseases	J Hum Genet	59	107-109	2014
Yamamoto N, Yamaguchi H, Ohmura K, Yokoyama T, Yoshifuji H, Yukawa N, Kawabata D, Fujii T, Morita S, Nagata S, <u>Mimori T</u>	Serum milk fat globule epidermal growth factor 8 elevation may subdivide systemic lupus erythematosus into two pathophysiologically distinct subsets	Lupus	23	386-394	2014
Terao C, Yoshifuji H, <u>Mimori T</u>	Recent advances in Takayasu arteritis	Int J Rheum Dis	17	238-247	2014
Hara M, Ishiguro N, Katayama K, Kondo M, Sumida T, <u>Mimori T</u> , Soen S, Nagai K, Yamaguchi T, Yamamoto K	Iguratimod-Clinical Study Group: Safety and efficacy of combination therapy of iguratimod with methotrexate for patients with active rheumatoid arthritis with an inadequate response to methotrexate: An open-label extension of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial	Mod Rheumatol	24	410-418	2014
Hashimoto M, Fujii T, Hamaguchi M, Furu M, Ito H, Terao C, Yamamoto K, Yamamoto W, Matsuo T, Mori M, Ohmura K, Kawabata H, <u>Mimori T</u>	Increase of Hemoglobin Levels by Anti-IL-6 Receptor Antibody (Tocilizumab) in Rheumatoid Arthritis	PLoS ONE	9	e98202	2014
Yokoyama T, Fujii T, Kondo-Ishikawa S, Yamakawa N,	Association between anti-U1 ribonucleoprotein antibodies and inflammatory mediators in	Lupus	23	635-642	2014

Nakano M, Yukawa N, Yoshifuji H, Ohmura K, <u>Mimori T</u>	cerebrospinal fluid of patients with neuropsychiatric systemic lupus erythematosus				
Shiomi A, Usui T, Ishikawa Y, Shimizu M, Murakami K, <u>Mimori T</u>	GM-CSF but not IL-17 is critical for the development of severe interstitial lung disease in SKG mice	J Immunol	193	849-859	2014
Ariyasu H, Iwakura H, Yukawa N, Murayama T, Yokode M, Tada H, Yoshimura K, Teramukai S, Ito T, Shimizu A, Yonezawa A, Kangawa K, <u>Mimori T</u> , Akamizu T	Clinical effects of ghrelin on gastrointestinal involvement in patients with systemic sclerosis	Endocr J	61	735-742	2014
Furu M, Hashimoto M, Ito H, Fujii T, Terao C, Yamakawa N, Yoshitomi H, Ogino H, Ishikawa M, Matsuda S, <u>Mimori T</u>	Discordance and accordance between patient's and physician's assessments in rheumatoid arthritis	Scand J Rheumatol	43	291-295	2014
Nakajima T, Kawabata D, Nakabo S, Miyagawa-Hayashino A, Yukawa N, Yoshifuji H, Ohmura K, Fujii T, <u>Mimori T</u>	Successful treatment with tocilizumab in a case of intralymphatic histiocytosis associated with rheumatoid arthritis	Intern Med	53	2255-2258	2014

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, <u>Mimori T</u> ; Sakaguchi N, Sakaguchi S	Detection of T cell responses to a ubiquitous cellular protein in autoimmune disease	Science	346	363-368	2014
Ishikawa Y, Usui T, Shiomi A, Shimizu M, Murakami K, <u>Mimori T</u>	Functional engraftment of human peripheral T and B cells and sustained production of autoantibodies in NOD/LtSzscid/IL-2R ^{-/-} mice	Eur J Immunol	44	3453-3463	2014
Shiheido H, Kitagori K, Sasaki C, Kobayashi S, Aoyama T, Urata K, Oku T, Hirayama Y, Yoshitomi H, Hikida M, Yoshifuji H, <u>Mimori T</u> , Watanabe T,	Human T cells expressing BEND3 on their surface represent a novel subpopulation that preferentially produces IL-6 and IL-8	Immun Inflamm Dis	2	35-43	2014
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, <u>Mimori T</u> ; on behalf of the Nagahama Study Group:	The effects of smoking and shared epitope on the production of ACPA and RF in a Japanese adult population: The Nagahama Study	Arthritis Care Res (Hoboken)	66	1818-1827	2014

Terao C, Ohmura K, Yamada R, Kawaguchi T, Shimizu M, Tabara Y, Takahashi M, Setoh K, Nakayama T, Kosugi S, Sekine A, Matsuda F, <u>Mimori T</u> ; on behalf of the Nagahama Study Group:	An association between anti-nuclear antibody and HLA class II locus and heterogeneous characteristics of staining patterns: The Nagahama Study	Arthritis Rheumatol	66	3395-3403	2014
<u>三森経世</u>	検査・診断: 概論	日本臨床 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	72	185-189	2014
<u>三森経世</u>	ステロイドの副作用と対策	臨床と研究	91	73-78	2014
<u>三森経世</u>	RA早期診断における自己抗体の役割	CURRENT THERAPY	32	13-18	2014
<u>三森経世</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	Modern Psysician	34	871-872	2014
Katada H, Yukawa N, Urushihara H, Tanaka S, <u>Mimori T</u> , Kawakami K	Prescription patterns and trends in anti-rheumatic drug use based on a large-scale claims database in Japan	Clin Rheumatol	2014 Jan 14. [Epub ahead of print]		
Tsuji H, Yoshifuji H, Fujii T, Matsuo T, Nakashima R, Imura Y, Yukawa N, Ohmura K, Sumiyoshi S, <u>Mimori T</u>	Visceral disseminated varicella zoster virus infection after rituximab treatment for granulomatosis with polyangiitis	Mod Rheumatol	2014 Aug 27. [Epub ahead of print]		

Yang L, Fujimoto M, Murota H, Serada S, Fujimoto M, Honda H, Yamada K, Suzuki K, Nishikawa A, Hosono Y, Yoneda Y, Takehara K, Imura Y, <u>Mimori T</u> , Takeuchi T, Katayama I, Naka T	Proteomic identification of heterogeneous nuclear ribonucleoprotein K as a novel cold-associated autoantigen in patients with secondary Raynaud's phenomenon	Rheumatology (Oxford)	2014 Aug 28. [Epub ahead of print]		
Okada Y, et al(+94 人), <u>Yamamoto K</u> and Plenge RM.	Genetics of rheumatoid arthritis contributes to biology and drug discovery.	Nature	506	376-381	2014
Takeuchi T, <u>Yamamoto K</u> , 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	1-10	2014
Kochi Y, Suzuki A, <u>Yamamoto K</u> .	Genetic basis of rheumatoid arthritis: a current review	Biochem Biophys Res Commun	452	254-62	2014

研究成果の発表に関する一覧表(平成 26 年度)

発表

様式第 19

発表者氏名	発表した成果(発表題目、口頭・ポスター発表の別)	発表した場所 (学会等名)	発表した時期
<u>田中良哉</u>	TNF 阻害剤の関節破壊抑制作用に関する考察.	第 58 回日本リウマチ学会総会・ 学術集会(教育講演)東京	平成 26 年 4 月 24-27 日
<u>田中良哉</u>	全身性自己免疫疾患に於けるリンパ球サブセット研 究とテイラーメイド分子標的治療.	第 58 回日本リウマチ学会総会・ 学術集会(シンポジウム)東京	平成 26 年 4 月 24-27 日
<u>Y. Tanaka, H. Yamanaka, N. Ishiguro, N. Miyasaka, K. Kawana, T. Kubo, A. Kuroki, T. Takeuchi.</u>	Initial adalimumab plus methotrexate treatment prevents joint destruction irrespective of treatment duration in Japanese patients with early rheumatoid arthritis: post-hoc analysis of Hopeful 1 and 2 studies.	The Annual European Congress of Rheumatology 2014, Paris, France	平成 26 年 6 月 10 - 14 日
<u>Tanaka Y.</u>	Current concepts in the management of rheumatoid arthritis.	32nd World Congress of Internal Medicine 2014 (教育講演) Seoul, South Korea	平成 26 年 10 月 24 日 - 28 日
<u>Tanaka Y, Yamanaka H, Ishiguro N, Miyasaka N, Kawana K, Hiramatsu K, Kuroki A, Takeuchi T.</u>	Attainment of Low Disease Activity Is Predictive of Maintenance of Disease Control upon Adalimumab Discontinuation for Two Years Following Combination Therapy in Japanese Patients with Early	2014 ACR Annual Meeting 第 80 回米国リウマチ学会年次総会 , Boston, USA,	平成 26 年 11 月 14 - 19 日

	Rheumatoid Arthritis.		
Yasuda S, Kono M, Shimizu Y, Oku K, Bohgaki T, Horita T, <u>Atsumi T.</u>	RasGRP4 is expressed in the fibroblast-like synoviocytes of some patients with rheumatoid arthritis and is responsible for the joint destruction in a collagen-induced arthritis model.	The Japanese Society for Immunology 43rd Annual Meeting, Kyoto Japan.	10-12 December, 2014
Kono M, Yasuda S, Fukui T, Shimamura S, Nakagawa I, Noguchi A, Haruki Shida, Watanabe T, Shimizu Y, Kurita T, Oku K, Bohgaki T, Amengual O, Horita T, Sakamoto K, Tamotsu Kamishima, <u>Atsumi T.</u>	Efficacy Of Tocilizumab In Patients With Rheumatoid Arthritis: Sequential Evaluation Using Whole-body Magnetic Resonance Imaging	2014 American College of Rheumatology Annual Meeting, Boston, USA.	14-19 November, 2014
Nakashima Y, Tamai M, Kita J, Tsuji S, Fukui S, Umeda M, Nishino A, Suzuki T, Houra Y, Koga T, Kawashiri S.Y, Iwamoto N, Ichinose K, Hirai Y, Arima K, Nakamura H, Origuchi T, Uetani M, Aoyagi K, Eguchi K, <u>Kawakami A.</u>	MRI osteitis at baseline predicts the development of rapid radiographic progression at 1 year toward patients with early-stage rheumatoid arthritis : Results from Nagsaki University Early Arthritis Cohort.	2014 ACR/ARHP ANNUAL MEETING.	2014/11/14-19

<p>Tamai M, Arima K, Nakashima Y, Umeda M, Fukui S, Nishino A, Suzuki T, Horai Y, Okada A, Koga T, Kawashiri S.Y, Iwamoto N, Ichinose K, Nakamura H, Origuchi T, Uetani M, Aoyagi K and Kawakami A.</p>	<p>Investigation of MRI Bone Changes in Early-Stage RA Patients Achieved in Sustained Clinical Good Response : Sub-Analysis from Nagasaki University Early Arthritis Cohort.</p>	<p>2014 ACR/ARHP ANNUAL MEETING.</p>	<p>2014/11/14-19.</p>
<p>鈴木貴久, 岩本直樹, 山崎聡士, 西野文子, 中島好一, 竇來吉朗, 川尻真也, 一瀬邦弘, 玉井慎美, 中村英樹, 折口智樹, 大山 要, 黒田直敬, 尾崎 誠, 江口勝美, 川上 純.</p>	<p>関節リウマチにおける新たなバイオマーカーとしての Thrombospondin-1(TSP-1)の検討.</p>	<p>第 42 回日本臨床免疫学会総会.</p>	<p>2014/9/25-9/27.</p>
<p>川尻真也, 西野文子, 鈴木貴久, 藤川敬太, 岡田覚丈, 辻 創介, 梅田雅孝, 福井翔一, 竇來吉朗, 中島好一, 岩本直樹, 一瀬邦弘, 玉井慎美, 中村英樹, 折口智樹, 青柳 潔, 川上 純.</p>	<p>関節リウマチ患者においてバイオフリー寛解維持を予測する指標はあるか?</p>	<p>第 48 回九州リウマチ学会 九州・沖縄支部学術集会.</p>	<p>2014/9/6/-7.</p>
<p>Kawashiri SY, Suzuki T, Nakasima Y, Uwki Y, Aramaki T, Fujikawa K, Nakashima M, Okada A, Migita K, Mizokami A, Matsuoka N, Ichinose K,</p>	<p>isease activity at 3 month predicts the clinical response at 1 year treated by tocilizumab in patients with active rheumatoid arthritis: results from observationnal investigation of daily clinical practice.</p>	<p>Annual European Congress of Rheumatology.</p>	<p>2014/6/11-6/14.</p>

Nakamura H, Origuchi T, Aoyagi K, <u>Kawakami A.</u>			
Kawashiri SY, Nishino A, Suzuki T, Nakashima Y, Horai Y, Iwamoto N, Ichinose K, Arima K, Tamai M, Nakamura H, Origuchi T, Uetani M, Aoyagi K, Eguchi K, <u>Kawakami A.</u>	Ultrasound disease activity at 3 months predicts the clinical response at 6 months of patients with rheumatoid arthritis treated by biologic disease modifying anti-rheumatic drugs.	Annual European Congress of Rheumatology.	2014/6/11-6/14.
上谷雅孝, 玉井慎美, <u>川上 純.</u>	MRIを用いた関節リウマチの画像評価.	第 58 回日本リウマチ学会総会・ 学術集会.	2014/4/24-26.
川尻真也, 玉井慎美, 上谷雅孝, 青柳 潔, <u>川上 純.</u>	超音波を用いた関節リウマチの診断と治療の評価: MRIとの比較を含めて.	第 58 回日本リウマチ学会総会・ 学術集会.	2014/4/24-26.
岡田覚丈, <u>川上 純</u> , 福田孝昭, 日高利彦, 石井智徳, 植木幸孝, 小寺隆雄, 中島宗敏, 寶來吉朗, 渡部 龍, 奥野洋史, 玉井慎美, 青柳 潔, 江口勝美	関節リウマチ実臨床における関節破壊の評価: 前向き多施設コホート研究	第 58 回日本リウマチ学会総会・ 学術集会	2014/4/24-26.
玉井慎美, 喜多潤子, 中島好一, 鈴木貴久, 寶來吉朗, 岡田覚丈, 古賀智裕, 川尻真也, 岩本直樹, 一瀬邦	関節MRI骨炎は2010年RA分類基準を用いた早期RA診断機能を向上させる: 長崎早期関節炎コホートをを用いた解析.	第 58 回日本リウマチ学会総会・ 学術集会.	2014/4/24-26

弘, 有馬和彦, 中村英樹, 折口智樹, 上谷雅孝, 青柳 潔, 江口勝美, <u>川上 純.</u>			
西野文子, 川尻真也, 高谷垂由子, 中島好一, 鈴木貴久, 竇來吉朗, 岩 本直樹, 一瀬邦弘, 玉井慎美, 有馬 和彦, 中村英樹, 折口智樹, <u>川上 純.</u>	物学的製剤治療評価における関節超音波の意義.	第 58 回日本リウマチ学会総会・ 学術集会.	2014/4/24-26.
玉井慎美, 中島好一, 喜多潤子, 有 馬和彦, 川尻真也, 中村英樹, 上谷 雅孝, 青柳 潔, 江口勝美, <u>川上 純.</u>	強化治療による早期関節リウマチの臨床的疾患活 動性とX線予後の改善.	第 111 回日本内科学会総会・講 演会.	2014/4/11-4/13.
岡田覚丈, 福田紘介, 中島宗敏, <u>川 上 純.</u>	関節リウマチに対する生物学的製剤中止例の検討.	第 47 回九州リウマチ学会.	2014/3/15-3/16.
川尻真也, 西野文子, 高谷垂由子, 鈴木貴久, 竇來吉朗, 中島好一, 岩 本直樹, 一瀬邦弘, 有馬和彦, 玉井 慎美, 中村英樹, 折口智樹, 青柳 潔, <u>川上 純.</u>	期関節リウマチ患者において手指の機能障害に関 連するのは関節滑膜炎か腱鞘滑膜炎か?	第 47 回九州リウマチ学会.	2014/3/15-3/16.
廣田智哉, 鈴木豪, 荻島博, 萩原晋 也, 梅田直人, 近藤裕也, 坪井洋人, 荻島博, 松本功, <u>住田孝之</u>	関節リウマチ患者における手専用 0.3TMRI を用いた 生物学的製剤の治療評価	第 111 回日本内科学会講演会	2014 年

廣田智哉、鈴木豪、荻島博、萩原晋也、江辺広志、高橋広行、横澤将宏、梅田直人、近藤裕也、坪井洋人、松本功、 <u>住田孝之</u>	関節リウマチ患者における手専用 0.3TMRI を用いた生物学的製剤の治療評価	第 58 回日本リウマチ学会総会・学術集会	2014 年
鈴木豪、廣田智哉、荻島博、近藤裕也、坪井洋人、松本功、 <u>住田孝之</u>	関節リウマチ患者における MRI を用いた治療効果判定	第 58 回日本リウマチ学会総会・学術集会	2014 年
荻島博、坪井洋人、横澤将宏、梅田直人、近藤裕也、廣田智哉、鈴木豪、江辺広志、高橋広行、萩原晋也、松本功、 <u>住田孝之</u>	関節超音波検査による関節リウマチ患者の疾患活動性の評価	第 58 回日本リウマチ学会総会・学術集会	2014 年
Takahashi C, et al.		EULAR 2014 (Paris)	2014 年
<u>西本憲弘</u> .	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.
藤井隆夫、關口昌弘、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、 <u>西本憲弘</u> 、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.

Ishiguro N, Atsumi T, Harigai M, Mimori T, <u>Nishimoto N</u> , Sumida T, Takeuchi T, Tanaka Y, Takagi N, Tanaka K, Yamanaka H.	Effectiveness and safety of Tocilizumab in Biologics-Naïve RA Patients-Interim Analysis of PMS for Investigating Success in Achieving Clinical and Functional Remission and Sustaining Efficacy with Tocilizumab in Biologics-Naïve RA Patients(FIRST Bio)Study.	ACR 2014.Boston.USA.	2014.11.14-19.
<u>西本憲弘</u> .	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.
<u>西本憲弘</u> .	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・毎日新聞社オニバルホール.大阪	2014.9.6.
伊藤真里、村上美帆、丹羽明、齊藤潤、中畑龍俊、 <u>西本憲弘</u> .	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.
Murakami M, Ito Nogami M, Sekiguchi M, Matsui K, Kitano M, Imura Y, Ohmura K, Fujii T, Kuroiwa T, Maeda K, Morita S, Kawahito Y, Mimori T, Sano H, <u>Nishimoto N</u> .	T cell CD80/CD86 co-stimulatory blockade effectively suppresses CD25 (+) in CD4 (+) T cell subpopulation but not the ACPA titers in the course of 48-week treatment of patients with rheumatoid arthritis.	EULAR 2014. Paris. France.	2014.6.14.
<u>Nishimoto N</u> , Murakami M, Ito Nogami M, Saito M, Niwa A, Nakahata T.	Appearance of CD14+CD15+ population during the differentiation from RA-iPS cells into monocytes.	EULAR 2014. Paris. France.	2014.6.11-14.

<p>Murakami M, Ito Nogami M, Sekiguchi M, Matsui K, Kitano M, Imura Y, Ohmura K, Fujii T, Kuroiwa T, Maeda K, Morita S, Kawahito Y, Mimori T, Sano H, <u>Nishimoto N.</u></p>	<p>T cell CD80/CD86 co-stimulatory blockade does not suppress CD8 (+) subpopulation in the course of 48-week treatment of patients with rheumatoid arthritis.</p>	<p>EULAR 2014. Paris. France.</p>	<p>2014.6.11-14.</p>
<p>関口昌弘、藤井隆夫、北野将康、松井聖、三木健司、横田章、橋本英雄、山本相浩、前田恵治、藤本隆、新名直樹、日高利彦、黒岩孝則、村上幸作、大村浩一郎、吉井一郎、川人豊、<u>西本憲弘</u>、三森常世、佐野統。</p>	<p>生物学的製剤未治療関節リウマチ患者に対するアバタセプトの有効性と安全性の検討 (ABROAD 試験) - 48 週の経過と高齢者における有効性。</p>	<p>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。</p>	<p>2014.4.24 - 26.</p>
<p>川人豊、藤井隆夫、横田章、橋本英雄、松井聖、三木健司、北野将康、新名直樹、山本相浩、大村浩一郎、黒岩孝則、日高利彦、関口昌弘、<u>西本憲弘</u>、三森常世、佐野統。</p>	<p>Abatacept の治療反応性予測因子の検討 (ABROAD 試験)。</p>	<p>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。</p>	<p>2014.4.24-26.</p>
<p>村上美帆、伊藤眞里、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、<u>西本憲弘</u>。</p>	<p>RA 患者に対する T 細胞共刺激シグナル抑制治療は抗感情シトルリン化ペプチド抗体価を下げない。</p>	<p>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。</p>	<p>2014.4.24-26.</p>

福家有子、村上美帆、伊藤眞里、 <u>西本憲弘</u> 。	RA 患者由来 iPS 細胞を用いた単球系細胞分化における CD14+CD15+細胞の異常発現の検討。	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。
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、 <u>西本憲弘</u> 。	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。
<u>西本憲弘</u> 。	関節リウマチ治療におけるトシリズムブの位置づけと 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.
橋本求、大村浩一郎、 <u>三森経世</u> 、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)	2014 年
Yoshifuji H, Ohmura K, <u>Mimori T</u> , et al.		American college of rheumatology 2014, Boston (poster presentation)	November. 2014.
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、 <u>山本一彦</u>	関節リウマチの病態に關与する CD4 陽性 T 細胞クロ ーンの候補の同定	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

<p>永瀨泰雄、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、<u>山本一彦</u></p>	<p>関節リウマチ患者における包括的臨床免疫解析の試み</p>	<p>第 42 回日本臨床免疫学会総会 ポスター</p>	<p>2014 年 9 月 25 日</p>
<p>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、<u>山本一彦</u></p>	<p>関節リウマチの病態に關与する CD4 陽性 T 細胞クローンの候補の同定</p>	<p>第 58 回日本リウマチ学会 ワークショップ</p>	<p>2014 年 4 月 26 日</p>
<p>永瀨泰雄、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、<u>山本一彦</u></p>	<p>関節リウマチ患者における包括的臨床免疫解析の試み</p>	<p>第 58 回日本リウマチ学会 ワークショップ</p>	<p>2014 年 4 月 25 日</p>

【 】研究成果の刊行物・別刷

【 】班会議プログラム

平成26年度 厚生労働科学研究委託費
難治性疾患等実用化研究事業
免疫アレルギー疾患等実用化研究事業 免疫アレルギー疾患実用化研究分野

関節リウマチの「ドラッグホリデー」と

関節破壊「ゼロ」を目指す治療法の確立に関する研究

平成 26 年度 第 2 回班会議 プログラム・抄録集

- ・日 時 : 平成 2 6 年 1 2 月 1 9 日 (金) 1 2 : 3 0 ~ 1 5 : 0 0 (予定)
- ・場 所 : 東京ガーデンパレス
(〒113-0034 東京都文京区湯島 1-7-5)

平成26年度 厚生労働科学研究委託費
難治性疾患等実用化研究事業
免疫アレルギー疾患等実用化研究事業 免疫アレルギー疾患実用化研究分野

関節リウマチの「ドラッグホリデー」と関節破壊「ゼロ」を目指す治療法の確立に関する研究

Lunch Time

) 開会の辞

12:55 ~ 13:00

) 事務局より

1. 関節リウマチの関節リウマチの「ドラッグホリデー」と関節破壊「ゼロ」を目指す 治療法の確立に関する研究
研究代表者

産業医科大学医学部 第1内科学講座 教授 田中良哉

13:00 ~ 13:20

2. FREE-J 経過報告

研究協力者

産業医科大学医学部 第1内科学講座 平田信太郎

13:20 ~ 13:40

) 研究班概要発表 (発表時間+質疑応答=合計10分)

3. 関節リウマチ滑膜炎に対する画像検査による観察研究

研究分担者

北海道大学大学院 医学研究科 免疫・代謝内科学 教授 渥美達也

13:40 ~ 13:50

4. 関節エコーを用いた関節リウマチの生物学的製剤(バイオ)フリー寛解維持に関する研究

研究分担者

長崎大学大学院 医歯学研究科 リウマチ免疫制御学 教授 川上 純

13:50 ~ 14:00

5. 関節リウマチのリスク遺伝子の病態への寄与に関する研究

研究分担者

東京医科歯科大学 膠原病・リウマチ内科 教授 上阪 等

14:00 ~ 14:10

6. MRI 画像による生物学的製剤導入予測基準および中止基準作成に関する研究

研究分担者

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 住田孝之
14:10 ~ 14:20

7. MTX-PG と IL-6 を用いた関節破壊ゼロ予測因子に関する研究

研究分担者

慶應義塾大学 医学部 リウマチ内科 教授 竹内 勤
(発表者)
慶應義塾大学 医学部 リウマチ内科 准教授 山岡 邦宏
14:20 ~ 14:30

8. 薬剤「フリー」寛解の予測因子としての血中 IL-6 の有用性の検討

研究分担者

東京医科大学 医学総合研究所 難病分子制御学部門 兼任教授 西本憲弘
14:30 ~ 14:40

9. バイオフ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

京都大学大学院 医学研究科 臨床免疫学 教授 三森経世
14:40 ~ 14:50

10. 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

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 山本一彦
(発表者)
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 講師 藤尾圭志
14:50 ~ 15:00

開会の辞

15:00 ~