

令和 4 年 6 月 29 日現在

機関番号：17301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K08886

研究課題名(和文) 関節リウマチの精密医療の実現を目指す多角的な病態解析研究

研究課題名(英文) Pathology evaluation research of rheumatoid arthritis leading to the realization of precision medicine

研究代表者

川上 純 (Kawakami, Atsushi)

長崎大学・医歯薬学総合研究科(医学系)・教授

研究者番号：90325639

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：多角的な臨床評価とウェット実験系から、1. 分子標的薬の有効性(臨床&画像)は薬剤間で類似しているが、バイオマーカーの変動は異なり、T細胞活性化制御が主たる作用機序の分子標的薬の画像的有効性にも骨代謝マーカー変動が関連している。2. 本邦初のHR-pQCTをプライマリに設定した解析で骨びらん抑制が主たる作用機序の分子標的薬では骨微細構造の改善効果も認める。3. 細胞培養系と動物モデルからの解析で滑膜炎と骨破壊をデュアルに修飾する因子が存在する。以上の3点が明らかとなり、滑膜増殖による炎症と骨軟骨傷害とはお互いに関連し、多くのエフェクター細胞・分子が作用することが明らかとなった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

1. 関節リウマチ(RA)のフェノタイプ(臨床分類)と分子基盤からのバイオタイプ分類を融合するRAの新たな分類(taxonomy)に繋がる研究である。2. RAの大きな課題である治療抵抗性(Difficult-to-treat RA: D2T RA)のフェノタイプとバイオタイプの特徴を明らかにしようとする研究である。3. トランスレーショナルに研究を展開し、関節炎と骨変化をデュアルに修飾する因子を明らかにしようとする研究である。以上より、RAの精密医療の実現と新たな治療標的分子の解明に繋がる研究であり、学術的意義と社会的意義は、非常に高い。

研究成果の概要(英文)：From a multifaceted evaluation of rheumatoid arthritis (RA) clinical specimens and experimental procedures, we have found: 1. The clinical and imaging efficacy of molecularly-targeted drugs are similar among the classes, but the responsible biomarkers are different. Interestingly, bone metabolism marker fluctuations are related to the imaging efficacy of molecularly-targeted drugs whose main mode of action is T cell activation modulation. 2. In Japanese first analysis with HR-pQCT score as the primary end-point of molecularly-targeted drugs whose main mode of action is suppression of bone erosion also shows the effect of improving bone microstructure. 3. There are factors that dually modify synovial inflammation and bone destruction in analysis from cell culture systems and animal models. Taken together, we have revealed that rheumatoid inflammation due to synovial proliferation and osteochondral injury are related to each other, and that many effector cells / molecules act.

研究分野：リウマチ学

キーワード：関節リウマチ 関節画像評価 滑膜炎 骨破壊 バイオマーカー コラーゲン誘発関節炎 破骨細胞 イムノフェノタイピング

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

1. 研究開始当初の背景

RA の診療は抗リウマチ薬の発展と “ treat-to-target (T2T): 目標達成に向けた治療 ” の設定で、臨床的寛解達成が現実的となった。これに大きく貢献しているのがメトトレキサート (MTX) や分子標的治療薬をはじめとする抗リウマチ薬であり、特に分子標的治療薬は作用点がかなり明確である。しかしながらこれら薬剤と T2T でも治療反応に乏しい患者は存在し、治療反応性を予見しうる正確なツールはない。がんゲノム医療においてヒトゲノム情報を用い疾患への罹患性や薬物感受性等の遺伝子多型情報を基に、個人に適した治療を提供する精密医療の概念は RA などの common disease にも広がってきた。しかしながら GWAS で 300 以上の疾患遺伝子が同定され、それら個々の寄与が大きい RA では、ゲノム情報に重きをおく精密医療は現実的ではない。現状を大きく進展させ RA の精密医療を実現するには、(1) RA 関節傷害を US、MRI、HR-pQCT で正確に評価する (2) RA 関節傷害に深く関連する免疫異常を細胞レベルのイムノフェノタイピングと血清・血漿レベルのバイオマーカー (サイトカイン・ケモカイン・成長因子・自己抗体) のプロファイリングで正確に評価する (3) 臨床経過で得られた (1) と (2) の成果の関連性・相互作用をヒト培養細胞と関節炎動物モデル系で評価する 3 ステップの解析を行い、多因子疾患 RA の病態と重症度を多角的に評価し、ゲノム情報を補うことが肝要である。これらから得られた情報をもとに (4) 多変量解析などの統計学的手法を用い、抗リウマチ薬 (MTX、分子標的治療薬) で普遍的および薬剤特異的な治療反応アルゴリズムの確立を目指すことに目標を設定した。

2. 研究の目的

グループレベルで大きく進展した RA 診療をより細分化する精密医療まで発展させることを目的とする。それには多角的で客観的な臨床評価指標が必要となるが、RA 関節傷害の経過と重症度を US、MRI、HR-pQCT を用いて正確に評価し、それに深く関連する免疫異常を細胞レベル、血清・血漿レベル、in vitro 実験系、関節炎動物モデルで明らかとする。画像-分子間相互作用を主体に抽出された因子による統計学考察で抗リウマチ薬の治療反応スコアを確立し、RA の精密医療を具現化する。また今回の知見から新たな RA 治療標的が抽出されることも副次的な目的とする。

3. 研究の方法

- (1) 手指関節画像解析 (川尻、玉井、千葉、川上): US による滑膜増殖を OMERACT-EULAR composite PDUS synovitis score (複合スコア)、MRI による骨炎・骨髄浮腫と軟骨傷害 (関節裂隙狭小化) を OMERACT-RAMRIS、HR-pQCT による骨びらんを体積、骨微細構造を骨梁密度/骨量幅/骨梁数/骨梁間距離で評価する。
- (2) 末梢血液細胞のイムノフェノタイピング解析 (古賀): 標準化された Human Immunology Project Consortium に準じた多重染色で Th 細胞パネル、Treg 細胞パネル、B 細胞パネル、樹状細胞 (DC) /単球/NK 細胞パネルを FACS で評価する。
- (3) 血清・血漿サイトカイン・ケモカイン・成長因子解析 (古賀、川尻): マルチプレックス サスペンションアレイ (Bio-Plex Pro) の Cytokine Screening Panel, Human Cytokine Group I Th1/Th2 panel, Human Th17 Cytokine 15-Plex Panel, Human Treg 12-Plex Panel を中心にカスタムに選択して評価する。

血清新規自己抗体解析: LC-MS/MS を用いた免疫複合体解析 (免疫複合体を形成する抗原タンパク質の網羅的な同定・定量法、国際特許出願: PCT/JP2015/69674) (大山) で RA 血清中の自己抗原発現変動を評価する。一方、力価の変動に乏しいが RA 特異的自己抗体とされる抗 CCP 抗体 (ACPA) と抗カルパミル化蛋白抗体 (抗 CarP 抗体) に関してもアイソタイプ別の ACPA と抗 CarP 抗体を解析し (IgG-、IgA-、IgM-ACPA および IgG-、IgA-、IgM-抗 CarP 抗体) (研究協力者: Prof. Tom WJ Huizinga, Department of Rheumatology, Leiden University Medical Center, Leiden, The Netherland) ACPA と抗 CarP 抗体の意義を再考する。

ヒト培養細胞 in vitro 実験系解析 (佐藤、古賀、川尻、玉井): 滑膜線維芽細胞、軟骨細胞、骨芽細胞、破骨細胞、T細胞、B細胞、単球、樹状細胞が候補対象ヒト細胞である。組織の主要な構成細胞である滑膜線維芽細胞の機能は滑膜増殖、軟骨細胞の機能は軟骨傷害 (関節裂隙狭小化)、骨芽細胞の機能と破骨細胞の機能は骨髄浮腫・骨びらんと強い関連が予想されるが、全身の免疫・炎症病態に寄与する T細胞/B細胞/単球/樹状細胞の機能は、より広く滑膜増殖、軟骨傷害 (関節裂隙狭小化)、骨髄浮腫・骨びらんの全てに関連することが予想される。この想定のもとに、これら細胞の増殖、分化、活性化、アポトーシスを、最適の実験系で評価する。

関節炎動物モデル解析 (古賀): コラーゲン誘発関節炎を用い、MTX・分子標的治療薬・エフェクター細胞除去による関節炎の重症度 (滑膜炎、軟骨傷害、骨変化) を、組織、動物用 MRI、

マイクロCTで評価する。

- (4)抗リウマチ薬の治療反応性アルゴリズムの確立(佐藤、千葉、玉井、川上): MTX、分子標的治療薬の滑膜増殖、軟骨傷害、骨びらんに対する有効性を最大化するアルゴリズムは、薬剤による免疫・炎症性パラメーターの変動(2)、(3)から、エフェクター細胞や分子の相関・相互作用をパスウェイ解析などで明らかにする
それをもとに統計学的手法で画像-分子間相互作用を推測する
画像変化に基づく抗リウマチ薬治療反応スコアと適応アルゴリズムを作成する
の3ステップで確立する。

4. 研究成果

RAの関節傷害は滑膜増殖、関節裂隙狭小化、骨びらんに特徴づけられる。これら3つの病変はお互いに関連し、多くのエフェクター細胞・分子が作用するが不明な点も多く、今回の多角的な研究を計画した。プロトコルに準じてRA症例を登録しサンプリングを行い、解析した。自己抗体による生物学的製剤有効性の層別化(Scand J Rheumatol 49: 13, 2019, Scand J Rheumatol 50: 15, 2020, EULAR 2020)、関節超音波寛解と臨床的寛解との乖離(Scand J Rheumatol 50: 436, 2021)、MRIでの関節評価の国際学会でのレビュー講演(APALR2020)、HR-pQCTを中心とした多角的解析手法のプロトコル論文(Trails 20: 494, 2019)と結果論文(投稿中)、治療抵抗性のRA(D2T RA)における関節超音波活動性の特徴(ベースラインの超音波活動性が高く、超音波寛解導入効率も低い: JCR2022、論文投稿中)の成果を創出した。特にHR-pQCTでの解析は本邦初、また、D2T RAを前向きにバイオマーカーを含めて解析するコホート(バイオマーカー解析は進行中)は世界において本コホートのみであり、originalityも極めて高い。

研究手法に述べた(2)および(3)、についてはこの部分に連動しており、まずは上述の画像に重きをおいた成果を報告した次の段階で、(2)および(3)、に重きをおいた成果論文を順次、作成中である。

(3)のヒト培養細胞 in vitro 実験系解析については、MTXによる滑膜線維芽細胞の機能修飾をmiRNA発現の観点から解析し、Immunol Med 42: 156, 2019とInt J Mol Sci 22: 11561, 2021に報告し、1論文を投稿中である。これは翻訳修飾を介した創薬研究に発展する重要な知見である。

(3)についてはTh17細胞、破骨細胞、その分化と活性化に関わるシグナル伝達分子(CaMKIVを中心に)をコラーゲン誘発関節炎とヒトRA末梢血由来破骨細胞で解析し、CaMKIVはTh17と破骨細胞の分化と活性化を司るdual effectを有することを明らかとした(Rheumatology 2022, in press)、これも創薬研究に発展する重要な知見である。

(4)の治療反応性アルゴリズムに関しては超音波前向きコホート(現時点で431症例が集積)の3ヶ月おきの収集項目で評価中であるが、部分的には既にアバタセプトやIL-6阻害剤(比較的解析しやすい)では一部バイオマーカーを取り入れた多変量解析を実施している。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計26件（うち査読付論文 22件 / うち国際共著 2件 / うちオープンアクセス 21件）

1. 著者名 Koga T, Umeda M, Yoshida N, Satyam A, Jha M, Scherlinger M, Bhargava R, Tsokos M, Sato T, Furukawa K, Endo Y, Fukui S, Iwamoto N, Abiru N, Okita M, Ito M, Kawakami A, Tsokos G.	4. 巻 -
2. 論文標題 Inhibition of calcium/calmodulin-dependent protein kinase IV in arthritis: Dual effect on Th17 cell activation and osteoclastogenesis.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Rheumatology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する
1. 著者名 Iwamoto N, Araki T, Umetsu A, Takatani A, Aramaki T, Ichinose K, Terada K, Hirakata N, Ueki Y, Kawakami A, Eguchi K.	4. 巻 -
2. 論文標題 The association of increase of human T-cell leukemia virus type-1 (HTLV-1) proviral load (PVL) with infection in HTLV-1-positive patients with rheumatoid arthritis: A longitudinal analysis of changes in HTLV-1 PVLs in a single center cohort study.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Front Immunology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 川上 純	4. 巻 -
2. 論文標題 RA発症前の病態解析の進歩. オーバービュー.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 臨床リウマチ	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 辻 良香, 玉井慎美, 川上 純.	4. 巻 -
2. 論文標題 RA発症前の病態解析の進歩 環境要因からの解析.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 臨床リウマチ	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 川上 純, 川尻真也, 玉井慎美.	4. 巻 113
2. 論文標題 画像を用いた関節炎診療の有用性とピットフォール.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 日本内科学会雑誌	6. 最初と最後の頁 464~470
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Shiraishi K, Watanabe K, Oki N, Iwamoto N, Amano S, Yonekura A, Tomita M, Uetani M, Kawakami A, Osaki M.	4. 巻 17
2. 論文標題 Analysis of bone erosions in rheumatoid arthritis using HR-pQCT: Development of a measurement algorithm and assessment of longitudinal changes	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0265833
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0265833	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Iwamoto N, Furukawa K, Endo Y, Shimizu T, Sumiyoshi R, Umeda M, Koga T, Kawashiri SY, Igawa T, Ichinose K, Tamai M, Origuchi T, Kawakami A.	4. 巻 22
2. 論文標題 Methotrexate Alters the Expression of microRNA in Fibroblast-like Synovial Cells in Rheumatoid Arthritis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 11561 ~ 11561
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms222111561	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Endo Y, Kawashiri SY, Nishino A, Michitsuji T, Tomokawa T, Nishihata S, Okamoto M, Tsuji Y, Tsiji S, Shimizu T, Sumiyoshi R, Igawa T, Koga T, Iwamoto N, Ichinose K, Tamai M, Nakamura H, Origuchi T, Kawakami A, et al.	4. 巻 51
2. 論文標題 Ultrasound efficacy of targeted-synthetic disease-modifying anti-rheumatic drug treatment in rheumatoid arthritis: a multicenter prospective cohort study in Japan	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scandinavian Journal of Rheumatology	6. 最初と最後の頁 259 ~ 267
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/03009742.2021.1927389	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Endo Y, Fukui S, Umekita K, Suzuki T, Miyamoto J, Morimoto S, Shimizu T, Koga T, Kawashiri SY, Iwamoto N, Ichinose K, Tamai M, Origuchi T, Okada A, Fujikawa K, Mizokami A, Matsuoka N, Aramaki T, Ueki Y, Eguchi K, Kariya Y, Hashida Y, Hidaka T, Okayama A, Kawakami A, Nakamura H.	4. 巻 31
2. 論文標題 Effectiveness and safety of non-tumor necrosis factor inhibitor therapy for anti-human T-cell leukemia virus type 1 antibody-positive rheumatoid arthritis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Modern Rheumatology	6. 最初と最後の頁 972 ~ 978
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/14397595.2020.1847802	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kawashiri SY, Endo Y, Nishino A, Okamoto M, Tsuji S, Takatani A, Shimizu T, Sumiyoshi R, Koga T, Iwamoto N, Ichinose K, Tamai M, Nakamura H, Origuchi T, Aramaki T, Ueki Y, Yoshitama T, Eiraku N, Matsuoka N, Okada A, Fujikawa K, Hamada H, Nagano S, Tada Y, Kawakami A.	4. 巻 100
2. 論文標題 Effect of abatacept treatment on serum osteoclast-related biomarkers in patients with rheumatoid arthritis (RA)	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Medicine	6. 最初と最後の頁 e26592 ~ e26592
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/MD.00000000000026592	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kawashiri SY, Endo Y, Nishino A, Okamoto M, Tsuji S, Takatani A, Shimizu T, Sumiyoshi R, Koga T, Iwamoto N, Ichinose K, Tamai M, Nakamura H, Origuchi T, Aramaki T, Ueki Y, Yoshitama T, Eiraku N, Matsuoka N, Okada A, Fujikawa K, Hamada H, Nagano S, Tada Y, Kawakami A.	4. 巻 22
2. 論文標題 Association between serum bone biomarker levels and therapeutic response to abatacept in patients with rheumatoid arthritis (RA): a multicenter, prospective, and observational RA ultrasound cohort study in Japan	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 BMC Musculoskeletal Disorders	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12891-021-04392-5	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Endo Y, Fukui S, Koga T, Sasaki D, Hasegawa H, Yanagihara K, Okayama A, Nakamura T, Kawakami A, Nakamura H.	4. 巻 49
2. 論文標題 Tocilizumab has no direct effect on cell lines infected with human T-cell leukemia virus type 1	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of International Medical Research	6. 最初と最後の頁 3.00061E+13
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1177/03000605211002083	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Endo Y, Kawashiri SY, Nishino A, Okamoto M, Tsuji S, Shimizu T, Sumiyoshi Remi, Igawa T, Koga T, Iwamoto N, Ichinose K, Tamai M, Nakamura H, Origuchi T, Ueki Y, Yoshitama T, Eiraku N, Matsuoka N, Okada A, Fujikawa K, Otsubo H, Takaoka K, Hamada H, Tsuru T, Nagano S, Arinobu Y, Hidaka T, Tada Y, Kawakami A.	4. 巻 50
2. 論文標題 Discrepancy between clinical and ultrasound remissions in rheumatoid arthritis: a multicentre ultrasound cohort study in Japan	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scandinavian Journal of Rheumatology	6. 最初と最後の頁 436 ~ 441
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/03009742.2021.1876914	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kawashiri SY, Endo Y, Okamoto M, Tsuji S, Shimizu T, Sumiyoshi R, Koga T, Iwamoto N, Ichinose K, Tamai M, Nakamura H, Origuchi T, Kawakami A.	4. 巻 31
2. 論文標題 Contributing factors of clinical outcomes at 1 year post-diagnosis in early rheumatoid arthritis patients with tightly controlled disease activity in clinical practice: a retrospective study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Modern Rheumatology	6. 最初と最後の頁 343 ~ 349
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/14397595.2020.1795392	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Koga T, Kawakami A, Tsokos GC.	4. 巻 225
2. 論文標題 Current insights and future prospects for the pathogenesis and treatment for rheumatoid arthritis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Clinical Immunology	6. 最初と最後の頁 108680 ~ 108680
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.clim.2021.108680	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Endo Y, Kawashiri SY, Morimoto S, Nishino A, Okamoto M, Tsuji S, Takatani A, Shimizu T, Sumiyoshi R, Igawa T, Koga T, Iwamoto N, Ichinose K, Tamai M, Nakamura H, Origuchi T, Ueki Y, Yoshitama T, Eiraku N, Matsuoka N, Okada A, Fujikawa K, Otsubo H, Takaoka H, Hamada H, Tsuru T, Nagano S, Yojiro A, Hidaka T, Tada Y, Kawakami A.	4. 巻 100
2. 論文標題 Utility of a simplified ultrasonography scoring system among patients with rheumatoid arthritis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Medicine	6. 最初と最後の頁 e23254 ~ e23254
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/MD.00000000000023254	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Endo Y, Fukui S, Umekita K, Suzuki T, Miyamoto J, Morimoto S, Shimizu T, Koga T, Kawashiri SY, Iwamoto N, Ichinose K, Tamai M, Origuchi T, Okada A, Fujikawa K, Mizokami A, Matsuoka N, Aramaki T, Ueki Y, Eguchi K, Kariya Y, Hashida Y, Hidaka T, Okayama A, Kawakami A, Nakamura H.	4. 巻 -
2. 論文標題 Effectiveness and safety of non-tumor necrosis factor inhibitor therapy for anti-human T-cell leukemia virus type 1 antibody-positive rheumatoid arthritis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Modern Rheumatology	6. 最初と最後の頁 1~12
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/14397595.2020.1847802	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Endo Y, Koga T, Kawashiri SY, Morimoto S, Nishino A, Okamoto M, Tsuji S, Takatani A, Shimizu T, Sumiyoshi R, Igawa T, Iwamoto N, Ichinose K, Tamai M, Nakamura H, Origuchi T, Ueki Y, Yoshitama T, Eiraku N, Matsuoka N, Okada A, Fujikawa K, Hamada H, Tsuru T, Nagano S, Arinobu Y, Hidaka T, Tada Y, Kawakami A.	4. 巻 50
2. 論文標題 Significance of anti-Ro/SSA antibodies in the response and retention of abatacept in patients with rheumatoid arthritis: a multicentre cohort study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scandinavian Journal of Rheumatology	6. 最初と最後の頁 15~19
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/03009742.2020.1772361	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kawashiri SY, Tsuji Y, Tamai M, Nonaka F, Nobusue K, Yamanashi H, Maeda T, Kawakami A	4. 巻 -
2. 論文標題 Effects of cigarette smoking and human T-cell leukaemia virus type 1 infection on anti-citrullinated peptide antibody production in Japanese community-dwelling adults: the Nagasaki Islands Study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scandinavian Journal of Rheumatology	6. 最初と最後の頁 1~4
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/03009742.2020.1810310	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kawashiri SY, Nishino A, Shimizu T, Takatani A, Umeda M, Koga T, Iwamoto N, Ichinose K, Tamai M, Nakamura H, Origuchi T, Maeda T, Kawakami A	4. 巻 50
2. 論文標題 Fluorescence optical imaging in patients with active rheumatoid arthritis: a comparison with ultrasound and an association with biomarkers	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scandinavian Journal of Rheumatology	6. 最初と最後の頁 95~103
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/03009742.2020.1794028	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 玉井慎美.	4. 巻 64
2. 論文標題 関節リウマチの発症リスク因子	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 リウマチ科	6. 最初と最後の頁 387 ~ 395
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Endo Y, Kawashiri SY, Morimoto S, Nishino A, Okamoto M, Tsuji S, Takatani A, Shimizu T, Sumiyoshi R, Igawa T, Koga T, Iwamoto N, Ichinose K, Tamai M, Nakamura H, Origuchi T, Ueki Y, Yoshitama T, Eiraku N, Matsuoka N, Okada A, Fujikawa K, Hamada H, Tsuru T, Nagano S, Arinobu Y, Hidaka T, Tada Y, Kawakami A.	4. 巻 43
2. 論文標題 Non-TNF inhibitor switchers versus TNF inhibitor cyclers from multicentre rheumatoid arthritis ultrasonography prospective cohort in Japan	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Immunological Medicine	6. 最初と最後の頁 115 ~ 120
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/25785826.2020.1757920	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Sumiyoshi R, Hidaka T, Koga T, Okada A, Fukuda T, Ishii T, Ueki Y, Kodera T, Nakashima M, Takahashi Y, Honda S, Horai Y, Watanabe R, Okuno H, Aramaki T, Izumiyama T, Takai O, Miyashita T, Kawashiri SY, Iwamoto N, Ichinose K, Tamai M, Nakamura H, Origuchi T, Eguchi K, Kawakami A.	4. 巻 -
2. 論文標題 Rheumatoid arthritis patients with low baseline Health Assessment Questionnaire scores have a risk of functional disability progression: A post hoc analysis of a nationwide longitudinal cohort in Japan.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Clinical and Experimental Rheumatology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Endo Y, Koga T, Kawashiri S-Y, Morimoto S, Nishino A, Okamoto M, Eguchi M, Tsuji S, Takatani A, Shimizu T, Sumiyoshi R, Igawa T, Iwamoto N, Ichinose K, Tamai M, Nakamura H, Origuchi T, Ueki Y, Yoshitama T, Eiraku N, Matsuoka N, Okada A, Fujikawa K, Hamada H, Tsuru T, Nagano S, Arinobu Y, Hidaka T, Tada Y, Kawakami A	4. 巻 49
2. 論文標題 Anti-citrullinated protein antibody titre as a predictor of abatacept treatment persistence in patients with rheumatoid arthritis: a prospective cohort study in Japan	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Scandinavian Journal of Rheumatology	6. 最初と最後の頁 13 ~ 17
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/03009742.2019.1627411	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Iwamoto N, Kawakami A.	4. 巻 42
2. 論文標題 Recent findings regarding the effects of microRNAs on fibroblast-like synovial cells in rheumatoid arthritis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Immunological Medicine	6. 最初と最後の頁 156 ~ 161
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/25785826.2019.1695490	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Iwamoto N, Sato S, Sumiyoshi R, Chiba K, Miyamoto N, Arinaga K, Kobayashi M, Yamamoto H, Osaki M, Kawakami A.	4. 巻 20
2. 論文標題 Comparative study of the inhibitory effect on bone erosion progression with denosumab treatment and conventional treatment in rheumatoid arthritis patients: study protocol for an open-label randomized controlled trial by HR-pQCT	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Trials	6. 最初と最後の頁 494
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13063-019-3589-8	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計26件 (うち招待講演 3件 / うち国際学会 4件)

1. 発表者名 川上 純.
2. 発表標題 リウマチ性疾患の関節画像評価：利点とピットフォール.
3. 学会等名 第65回日本リウマチ学会総会・学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Tamai M, Uetani M, Aoyagi K, Eguchi K, Kawakami A.
2. 発表標題 MRI in rheumatoid arthritis.
3. 学会等名 22nd Asia Pacific League of Associations for Rheumatology Congress (APLAR2020) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 川尻真也, 川上 純.
2. 発表標題 リウマチ診療におけるICTとAIの活用.
3. 学会等名 第64回日本リウマチ学会総会・学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 川尻真也, 遠藤友志郎, 川上 純.
2. 発表標題 九州地区多施設共同前向きRA超音波コホート研究.
3. 学会等名 第64回日本リウマチ学会総会・学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Koga T, Sumiyoshi R, Shimizu T, Igawa T, Kawashiri S, Iwamoto N, Ichinose K, Tamai M, Nakamura H, Origuchi T, Kawakami A.
2. 発表標題 Inhibition of calcium/calmodulindependent protein kinase IV in rheumatoid arthritis: Dual effect on Th17 cell activation and osteoclastogenesis.
3. 学会等名 第64回日本リウマチ学会総会・学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 岩本直樹, 渡邊之助, 白石和輝, 大木 望, 千葉 恒, 古賀 智裕, 川尻真也, 一瀬邦弘, 玉井慎美, 中村英樹, 折口 智樹, 尾崎 誠, 川上 純.
2. 発表標題 HR-pQCTを用いた関節リウマチ治療経過における関節構造変化の解析.
3. 学会等名 第64回日本リウマチ学会総会・学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 辻 良香, 玉井慎美, 川尻真也, 野中文陽, 有馬和彦, 梅津彩香, 原 万怜, 道辻 徹, 西畑伸哉, 岡本百々子, 遠藤友志郎, 辻 創介, 高谷亜由子, 井川 敬, 住吉玲美, 清水俊匡, 古賀智裕, 岩本直樹, 一瀬邦弘, 中村英樹, 折口智樹, 川上 純.
2. 発表標題 住民健康診断における関節リウマチと抗CCP抗体に着目した口腔内細菌叢解析.
3. 学会等名 第64回日本リウマチ学会総会・学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 藤田雄也, 松本聖生, 天目純平, 古谷牧子, 松岡直紀, 浅野智之, 佐藤秀三, 小林浩子, 渡辺浩志, 川上 純, 右田清志.
2. 発表標題 各種JAK阻害薬の自然免疫系細胞JAK2シグナル伝達に与える影響.
3. 学会等名 第64回日本リウマチ学会総会・学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 遠藤友志郎, 中村英樹, 梅北邦彦, 岡田覚丈, 藤川敬太, 荒牧俊幸, 松岡直樹, 植木幸孝, 日高利彦, 川上 純
2. 発表標題 抗HTLV-1抗体陽性関節リウマチにおける非TNF阻害薬の臨床効果と安全性.
3. 学会等名 第117回日本内科学会総会・講演会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Kawashiri SY, Endo Y, Nishino A, Shimizu T, Ueki Y, Eiraku N, Okada A, Matsuoka N, Yoshitama T, Nakamura H, Tamai M, Origuchi T, Toes R, Huizinga T, Kawakami A.
2. 発表標題 Association between the serologic status of isotype- specific autoantibodies and therapeutic efficacy in rheumatoid arthritis Patients treated with abatacept : A prospective ultrasound cohort study in JAPAN.
3. 学会等名 eular 2020 EUROPEAN E CONGRESS OF RHEUMATOLOGY (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 川尻真也, 遠藤友志郎, 西野文子, 川上 純, 吉玉珠美, 榮樂 信隆, 植木幸孝, 松岡直樹, 岡田覚丈, 都留智巳, 日高利彦, 藤川敬太, 濱田浩朗, 永野修司, 有信洋二郎, 多田芳文.
2. 発表標題 寛解導入後の関節リウマチにおける関節超音波評価の有用性～九州地区多施設共同超音波コホート研究より～.
3. 学会等名 第58回九州リウマチ学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 渡邊航之助, 千葉 恒, 白石和輝, 岩本直樹, 大木 望, 上谷雅孝, 川上 純, 尾崎 誠.
2. 発表標題 HR-p QCTによる関節リウマチ手指MCP関節の微細構造解析: 関節裂隙、骨びらん、傍関節骨粗鬆症化の定量的評価.
3. 学会等名 第58回九州リウマチ学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 千葉 恒, 大木 望, 渡邊航之助, 白石和輝, 岩本直樹, 上谷雅孝, 川上 純, 尾崎 誠.
2. 発表標題 HR-p QCTによる関節リウマチ手指MCP関節の関節裂隙の評価.
3. 学会等名 第58回九州リウマチ学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 玉井慎美, グルデケン フィンセント, 有馬和彦, ブリンク ロビン, ミル アネット, 大木 望, 上谷雅孝, 川上 純.
2. 発表標題 早期RAにおけるMRI腱鞘炎の有用性の検討
3. 学会等名 第63回日本リウマチ学会総会・学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 川尻真也, 遠藤友志郎, 川上 純.
2. 発表標題 関節リウマチのモニタリングに関節エコーは必要か?
3. 学会等名 第63回日本リウマチ学会総会・学術集会(招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 渡邊航之助, 千葉 恒, 岩本直樹, 大木 望, 上谷雅孝, 川上 純, 尾崎 誠.
2. 発表標題 HR-pQCTによる手指MCP関節の骨微細構造解析: 関節リウマチ傍関節骨粗鬆症の定量的評価.
3. 学会等名 第63回日本リウマチ学会総会・学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 岩本直樹, 大塚瑞奈, 岡本百々子, 遠藤友志郎, 辻 創介, 高谷亜由子, 清水俊匡, 住吉玲美, 古賀智裕, 川尻真也, 井川 敬, 一瀬邦弘, 玉井慎美, 中村英樹, 大木 望, 渡邊航之助, 千葉 恒, 折口智樹, 尾崎 誠, 川上 純.
2. 発表標題 関節リウマチにおけるHR-pQCTを用いた中手骨頭骨微細構造と骨膜炎, 腰椎大腿骨骨密度, 骨破壊進行度の関連解析.
3. 学会等名 第63回日本リウマチ学会総会・学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 高谷亜由子, 玉井慎美, 大木 望, 中島好一, 大塚瑞奈, 岡本百々子, 遠藤友志郎, 辻 創介, 清水俊匡, 住吉玲美, 古賀智裕, 川尻真也, 岩本直樹, 井川 敬, 一瀬邦弘, 有馬和彦, 中村英樹, 折口智樹, 上谷雅孝, 川上 純.
2. 発表標題 関節リウマチ患者におけるX線進行のリスク因子の検討.
3. 学会等名 第63回日本リウマチ学会総会・学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 渡邊航之助, 千葉 恒, 岩本直樹, 大木 望, 上谷雅孝, 川上 純, 尾崎 誠.
2. 発表標題 HR-pQCTによる手指MCP関節の骨微細構造解析: 関節リウマチ傍 関節骨粗鬆症の定量的評価.
3. 学会等名 第37回日本骨代謝学会学述集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 玉井慎美, 高谷亜由子, 大木 望, 上谷雅孝 岩本直樹, 古賀 智裕, 有馬和彦, 青柳 潔, 川上 純.
2. 発表標題 MRIによる関節リウマチの関節裂隙狭小化の評価.
3. 学会等名 第47回日本臨床免疫学会総会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 高谷亜由子, 玉井慎美, 大木 望, 清水俊匡, 住吉玲美, 古賀智裕, 川尻真也, 岩本直樹, 井川 敬, 一瀬邦弘, 有馬和彦, 中村英樹, 折口智樹, 上谷雅孝, 川上 純.
2. 発表標題 関節リウマチ患者におけるMRIとUSを用いたX線進行の予測因子の検討.
3. 学会等名 第47回日本臨床免疫学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 古賀智裕, 佐藤智仁, 古川かおり, 岩本直樹, 一瀬邦弘, 川上 純.
2. 発表標題 関節リウマチにおけるカルシウム/カルモジュリン依存性プロテインキナーゼ の阻害はTh細胞活性化と破骨細胞形成に対する二重の作用を有する.
3. 学会等名 第47回日本臨床免疫学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名	Endo Y, Umekita K, Nakamura H, Fukui S, Suzuki T, Miyamoto J, Shimizu T, Koga T, Kawashiri S, Iwamoto N, Ichinose K, Tamai M, Origuchi T, Okada A, Fujikawa K, Mizokami A, Matsuoka N, Aramiki T, Ueki Y, Eguchi Katsumi, Kariya Y, Hashiba Y, Hidaka T, Okayama A, Kawakami A.
2. 発表標題	Efficacy and Safety of Tocilizumab Treatment for Anti-human T Lymphotropic Virus Type I Antibody-positive Rheumatoid Arthritis.
3. 学会等名	2019 ACR/ARP Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年	2019年

1. 発表者名	Koga T, Sato T, Endo Y, Tsuji S, Takatani A, Shimizu T, Sumiyoshi R, Igawa T, Kawashiri S, Iwamoto N, Ichinose K, Tamai M, Nakamura H, Origuchi T, Yoshida N, Umeda M, Tsokos G and kawakami A.
2. 発表標題	Inhibition of Calcium/calmodulin-dependent Protein Kinase IV in Rheumatoid Arthritis: Dual Effect on Th17 Cell Activation and Osteoclastogenesis.
3. 学会等名	2019 ACR/ARP Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年	2019年

1. 発表者名	岩本直樹, 渡邊航之助, 千葉 恒, 古賀智裕, 川尻真也, 一瀬邦弘, 玉井慎美, 中村英樹, 折口智樹, 川上 純.
2. 発表標題	HR-pQCTによる関節リウマチ治療経過における骨微細構造変化の解析.
3. 学会等名	第34回日本臨床リウマチ学会
4. 発表年	2019年

1. 発表者名	玉井慎美, 高谷亜由子, 大木 望, 上谷雅孝, 岩本直樹, 川尻真也, 川上 純.
2. 発表標題	関節リウマチの軟骨傷害.
3. 学会等名	第34回日本臨床リウマチ学会
4. 発表年	2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	古賀 智裕 (KOGA Tomohiro) (90537284)	長崎大学・医歯薬学総合研究科(医学系)・助教 (17301)	
研究分担者	玉井 慎美 (TAMAI Mami) (60380862)	長崎大学・医歯薬学総合研究科(医学系)・准教授 (17301)	
研究分担者	川尻 真也 (KAWASHIRI Shinya) (20457576)	長崎大学・医歯薬学総合研究科(医学系)・講師 (17301)	
研究分担者	千葉 恒 (CHIBA Ko) (00457574)	長崎大学・医歯薬学総合研究科(医学系)・助教 (17301)	
研究分担者	佐藤 俊太郎 (SATO Syuntaro) (20738926)	長崎大学・病院(医学系)・助教 (17301)	
研究分担者	大山 要 (OHYAMA Kaname) (50437860)	長崎大学・医歯薬学総合研究科(薬学系)・准教授 (17301)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------