

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 4 月 11 日現在

機関番号：32653

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2012～2014

課題番号：24390360

研究課題名(和文) 抗CCP抗体陰性関節リウマチ患者に特異的な新規自己抗体の探索

研究課題名(英文) Novel autoantibody markers for ACPA negative RA patients

研究代表者

桃原 茂樹 (Momohara, Shigeki)

東京女子医科大学・医学部・教授

研究者番号：00190984

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 14,100,000円

研究成果の概要(和文)：抗CCP抗体陰性RA患者の新規自己抗体の同定をプロテインマイクロアレイであるProtoArrayによる一次スクリーニングとProtoPlexによるバリデーションによって試みた。ProtoArrayによる一次スクリーニングで15種のタンパク質に対する有意な抗体発現を確認できたが、残念ながらProtoPlexによるバリデーションでは確認することが出来なかった。

研究成果の概要(英文)：We tried to define novel autoantibody markers for ACPA negative RA patients using the ProtoArray human protein microarray and ProtoPlex. Candidates were as follows: pogo transposable element with ZNF domain (POGZ), transcript variant 3, Aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator, TIMELESS interacting protein (TIPIN), serpin peptidase inhibitor, clade E (nexin, plasminogen activator inhibitor type 1), member 1 (SERPINE1), interferon regulatory factor 3 (IRF3), protein kinase C and casein kinase substrate in neurons 1 (PACSIN1), toll-interleukin 1 receptor (TIR) domain containing adaptor protein (TIRAP), transcript variant 1, RUN and FYVE domain containing 3 (RUFY3), TBC1 domain family member 22B, hypothetical protein MGC13057 (MGC13057), transcript variant 4, chromosome 16 open reading frame 53 (C16orf53), solute carrier family 9 (sodium/hydrogen exchanger), member 3 regulator 1 (SLC9A3R1), MRG-binding protein, tec protein tyrosine kinase (TEC), KIAA0513 (KIAA0513).

研究分野：整形外科

キーワード：自己抗体 関節リウマチ

1. 研究開始当初の背景

関節リウマチ(RA)は多関節に炎症を生じる自己免疫疾患であり、進行性の関節破壊を生じる難治性の疾患である。近年の治療薬の進歩、特に生物学的製剤の導入により以前に比べ疾患活動性の制御が可能になりつつあるものの、未だその病態は解明されていない。遺伝的・環境的因子の双方が複雑に関与すると考えられるRAの病態解明には、生化学的・遺伝学的アプローチが必要であり、近年では大規模なサンプルによるGenome wide association study (GWAS)により網羅的に遺伝子多型を解析することでRAの病態につながる可能性のある多くの遺伝子が報告され、病態解明に向けて大きく前進してはいるものの、未だに結論は得られていない。本研究代表者もこれまで疾患感受性遺伝子の解析、サイトカイン、ケモカインの関節内における作用について研究を進め、病態解明に貢献してきた。

近年の生物学的製剤の登場により、RAの発症早期から十分な薬物療法を行うことでRAの進行をほぼ完全に抑制することが可能となりつつあり、発症早期の的確な診断・治療開始の重要性が強調されている。従来、診断に有用な自己抗体としてはリウマトイド因子(RF)が広く用いられてきたが、現在RAの早期診断に最も有用な血清マーカーは、RA特異的な自己抗体である抗CCP抗体とされている。抗CCP抗体の保険収載により多くの患者で早期診断が可能となり、早期からの積極的な治療を行うことによって寛解導入の可能性が高まった。しかし抗CCP抗体陰性のRA患者もおよそ15%程度、国内でも10万人以上存在すると予想され、RF、抗CCP抗体共に陰性の場合には早期診断が困難な場合が多い。これら抗CCP抗体陰性のRA患者をいかに早期診断し早期治療を開始するかが今後のRA治療における重要課題の一つである。

2. 研究の目的

先述のように遺伝子領域ではGWASで網羅的に遺伝子多型を解析することが可能となり膨大なデータを得ることが可能となっている。それと同様に近年チップ技術の進歩、プロテオミクス研究の進展により、プロテインマイクロアレイが実現し、シグナル伝達経路の追跡をはじめとした網羅的なタンパク質の活性測定、相互作用の解明に利用されはじめている。抗体の特異性の解明と抗体開発、自己免疫バイオマーカーの同定なども可能となっており、自己抗体同定のスクリーニングとして極めて有用である。抗CCP抗体陰性RA患者に特異的に発現する新規の自己抗体を同定し、さらに大規模サンプルによる妥当性を検討すると同時に、自己抗体の生体内における作用および自己抗体発現に関わる遺伝的背景を探索することで、RAの早期診断および病態解明の一助となると考える。当

施設は約5000名の患者を有する国内最大級のRA診療機関であり、これら5000人のRA患者を対象としたIORRAコホート(Institute of Rheumatology RA cohort)を2000年に開始しており、これまで10年以上に及び詳細な臨床データを集積し、膨大なデータベースを構築している。この患者群を用いて生化学的・遺伝学的アプローチから、新規自己抗体の探索による関節リウマチに対する早期診断システムの確立を目的とする。

本研究計画の最大の特徴は、早期診断が困難な抗CCP抗体陰性RA患者に照準を合わせ、現在のRA治療において最も重要とされる早期診断・早期治療の一助とすることにある。これまでにRAの診断における自己抗体に関しては多くの報告がなされているが、抗CCP抗体陰性患者にフォーカスした報告はなされておらず、網羅的な自己抗体の検出が可能となった現状でこそなし得るものと考ええる。新規の自己抗体を発見し、前向き観察によりその妥当性を証明し臨床応用を実現させるためのデータを得るためには十分な患者数が必要であり、実現可能な施設は国内外でも数少ないと考える。

3. 研究の方法

抗CCP抗体陰性RA患者の新規自己抗体の同定、および早期診断における臨床応用に向けて以下の3つの段階を計画している。第1はプロテインマイクロアレイによる網羅的な自己抗体のスクリーニング、第2は探索された自己抗体の妥当性の検証、ならびにその機能と病態形成への関与の検討、第3は診断ツールとしての有用性の検証である。

プロテインマイクロアレイによる抗CCP抗体陰性RA患者特異的自己抗体の抽出

東京女子医科大学病院および附属膠原病リウマチ痛風センターに通院中の患者から、RAの診断が確定している抗CCP抗体陰性患者5例、抗CCP抗体陽性患者5例、健常者(自己免疫疾患が否定されている外傷患者など)5例を選択し、研究内容および試料採取に関する詳細な説明を患者本人に対して直接行った後、インフォームドコンセントのもとに血液を5cc採取する。血液は遠心分離後に血清を凍結保存する。

1次スクリーニングとして複数の遺伝子ファミリーに由来する約9000種のヒトタンパク質を高密度に配置したプロテインマイクロアレイであるProtoArray® Human Protein Microarray v5.0(invitrogen)を用いて、抗CCP抗体陰性RA患者、抗CCP抗体陽性RA患者および健常者の血清中に存在する自己抗体を網羅的に探索する。プロテインマイクロアレイはライフテクノロジーズジャパン社のプロトアレイ受託サービス免疫応答バイオマーカープロファイリングにての委託解析とする。

プロテインマイクロアレイによって得られた結果を抗CCP抗体陰性RA患者5例およ

び健常人 5 例の 2 群間にて比較検討し、さらに抗 CCP 抗体陽性患者での発現も確認し、抗 CCP 抗体陰性 RA 患者に特異的に発現している自己抗体を抽出する。

抽出した自己抗体の妥当性の検討(バリデーション)

1 次スクリーニングと並行して東京女子医科大学病院および附属膠原病リウマチ痛風センターに通院中の患者より、RA の診断が確定している抗 CCP 抗体陽性 RA 患者 100 例、抗 CCP 抗体陰性 RA 患者 100 例、健常人 30 例の血液を、インフォームドコンセントのもとに採取し、遠心分離後に血清を凍結保存する。

これらの RA 患者は当施設にて 2000 年より開始している大規模な前向き観察研究である IORRA コホート (Institute of Rheumatology RA cohort) に参加しており、臨床データを経時的に得ることが可能である。IORRA 調査項目は多岐にわたり、生年月日、性、発症年齢、罹病期間などの基本情報、血清 CRP 値、赤沈値、抗 CCP 抗体価、血清 MMP-3 値、リウマトイド因子などの臨床検査値に加え、DAS (Disease Activity Score、疾患活動性評価指数) や HAQ (Health Assessment Questionnaire、機能障害指数) などの各種評価指数、投薬状況、副作用情報、身長、体重、喫煙、飲酒、妊娠、外傷の既往手術歴、輸血歴、X 線スコア (Sharp van der Heijde 法) などが含まれている。さらに IORRA に参加している患者のうち 2000 名以上の患者から DNA 収集を終えており、膨大な臨床データと遺伝子多型情報とを合わせて利用することが可能である。

また東京女子医科大学病院にて人工関節置換術を施行する RA 患者に対し、手術前に詳細な病状説明および試料採取に関する説明を患者本人に対して直接行い、インフォームドコンセントのもとに生体組織サンプルを収集する。収集するサンプルは血液、関節液、滑膜組織、軟骨組織とする。試料には試料番号を振った上で連結可能匿名化を行い、試料等からは氏名、住所、生年月日、カルテ番号などの提供者の特定が可能な情報を廃棄する。なお手術時の生体組織サンプルの収集についてはすでにサンプリングを開始しており、申請時点で約 100 例のサンプルが収集済みである。

上記により得られたサンプル (RA の診断が確定している抗 CCP 抗体陽性 RA 患者 100 例、抗 CCP 抗体陰性 RA 患者 100 例、健常人 30 例) を用いて、1 次スクリーニングであるプロテインマイクロアレイで得られた自己抗体の妥当性を検証する (バリデーション)。妥当性の検証には Luminex® システムを用い、少量サンプルにより多数の自己抗体検出を同時に行うこととする。Luminex® システムはライフテクノロジーズジャパン社の受託サービス 免疫応答バイオマーカープロファイリングにての委託解析とする。

Luminex® システムは、識別コードを付与し

た担体表面にプローブを固定し、バッファ液等に懸濁した状態でこの担体の識別コードを読み取ることで表面に固定されているプローブを特定する Suspension Array Technology (SAT) を実現した新しいアレイシステムである。Luminex システムでは、担体として 2 種類の蛍光色素で着色された直径 5.6 μm のポリスチレン製マイクロビーズを使用し、蛍光色素の配合比率が識別コードになっており、現在最大 100 種類のビーズを同一サンプル内で使用可能である多項目同時解析手法 (Multiple Analyte Profiling) である。限られた少量サンプルからでも 100 項目を同時に解析することが可能であり、フローメトリーの技術を利用しているため高速な測定が可能である。この Luminex ビーズに候補自己抗体が認識する特異的抗原を固定し、蛍光標識 2 次抗体を用いることでサンプル中の抗体を同時に多数定量することが可能である。抗原タンパクはプロテインマイクロアレイにて用いたタンパクと同じものを固定することで再現性を高めている。

抽出した自己抗体の生化学的機能、病態形成への関与についての検討

人工膝関節置換術時に試料採取を行った患者のなかで、バリデーションを通過した候補自己抗体陽性患者を抽出し、血清、関節滑膜、関節軟骨、関節液の各サンプルにおける候補自己抗体およびその抗原タンパクの発現を免疫組織染色、ELISA 法にて測定し、組織間での分布の相違を明らかにするとともに、コントロール群として血清中の候補自己抗体が陰性である RA 患者より採取したサンプルと比較する。免疫組織染色によって得られた結果をさらに定量化するため、組織ごとの発現量を real-time PCR 法により測定する。各組織から抽出した total mRNA を用いて GAPDH を内在コントロールとして real-time PCR 法にて mRNA 発現量の定量化を行う。

候補自己抗体およびその抗原タンパクの関節局所における作用につき in vitro での実験を行い、滑膜細胞増殖や軟骨破壊への関与につき検討する。具体的な計画は候補自己抗体が確定後の検討となるが、培養滑膜細胞に対するサイトカインの発現、細胞増殖への関与、および炎症細胞の遊走誘導等につき ELISA 法、MTT アッセイにて解析する予定である。

候補自己抗体およびその抗原と RA 発症の疾患関連を検討する。抗原タンパクをコードする遺伝子周囲に存在する single nucleotide polymorphism (SNP) を検索し、TaqMan 法により case-control association study を行う。疾患関連解析には多数の DNA サンプルが必要であるが、当施設ではこれまでにインフォームドコンセントの下に IORRA コホート登録患者のうち 2000 名以上から DNA 試料の収集を終えており、現在も収集を続けている。96 ウェルプレート内で同じ濃度で保存し、同時多検体処理に適した管理を行って

いる。これらの DNA 試料は厳格に管理された連結可能匿名化の下で、現在進行中の IORRA コホートと連動している。これらのサンプルを用いて TaqMan 法により候補自己抗体に関連する SNP につきタイピングを行いコントロール群との比較により疾患関連を解析する。単独の SNP での解析およびハプロタイプを構築した解析を併せて行う。

診断ツールとしての有用性の検証

東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センターを初診した発症早期で未治療、診断未確定の関節炎患者の血清をインフォードコンセントの下に採取し、抗 CCP 抗体およびバリデーションを通過し、妥当性が確認された候補自己抗体を測定する。1 年間前向きに観察し候補自己抗体の RA 診断における感度・特異度を検討する。ただし研究段階の自己抗体であり、治療介入の根拠とはしない。

4. 研究成果

ProtoArray® Human Protein Microarray v5.0 によるを用いた一次スクリーニングにより、以下の 15 種のタンパク質に対する抗体で有意な発現の差を認めた：pogo transposable element with ZNF domain (POGZ), transcript variant 3、Aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator、TIMELESS interacting protein (TIPIN)、serpin peptidase inhibitor, clade E (nexin, plasminogen activator inhibitor type 1), member 1 (SERPINE1)、interferon regulatory factor 3 (IRF3)、protein kinase C and casein kinase substrate in neurons 1 (PACSIN1)、toll-interleukin 1 receptor (TIR) domain containing adaptor protein (TIRAP), transcript variant 1、RUN and FYVE domain containing 3 (RUFY3)、TBC1 domain family member 22B、hypothetical protein MGC13057 (MGC13057)、transcript variant 4、chromosome 16 open reading frame 53 (C16orf53)、solute carrier family 9 (sodium/hydrogen exchanger), member 3 regulator 1 (SLC9A3R1)、MRG-binding protein、tec protein tyrosine kinase (TEC)、KIAA0513 (KIAA0513)。中には IRF3、TIRAP、SLC9A3R1 など免疫機能に直接関係することが予想されるタンパク質に対する抗体も含まれており、バリデーションに進んだ。

バリデーションでは Luminex®を使用することを計画していたが、情勢が変化したため、同じ会社が提供する同様の受託サービスである ProtoPlex®を使用した。検体数を増やして行った解析の結果、pogo transposable element with ZNF domain (POGZ), transcript variant 3 と Aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator に対する抗体で有意な発現の差を認めたが、健常者と抗 CCP 抗体陰性患者で一次スクリーニングとは逆の発現パターンを示したため、解釈には十分な注意が必要となる結果となった。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計 18 件)

1: Terao C, Suzuki A, Ikari K, Kochi Y, Ohmura K, Katayama M, Nakabo S, Yamamoto N, Suzuki T, Iwamoto T, Yurugi K, Miura Y, Maekawa T, Takasugi K, Kubo M, Saji H, Taniguchi A, Momohara S, Yamamoto K, Yamanaka H, Mimori T, Matsuda F. An association between the 74th amino acid position of HLA-DRB1 and ACPA levels of Japanese ACPA-positive RA. *Arthritis Rheumatol.* 2015 Apr 1. doi:10.1002/art.39133. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 25832994

2: Terao C, Yano K, Ikari K, Furu M, Yamakawa N, Yoshida S, Hashimoto M, Ito H, Fujii T, Ohmura K, Yurugi K, Miura Y, Maekawa T, Taniguchi A, Momohara S, Yamanaka H, Mimori T, Matsuda F. A main contribution of DRB1*04:05 among shared epitope and involvement of 57th DRB1 amino acid in association with joint destruction in ACPA(+) RA. *Arthritis Rheumatol.* 2015 Mar 16. doi:10.1002/art.39105. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 25777156

3: Inoue Y, Nakajima A, Tanaka E, Inoue E, Kobayashi A, Hoshi D, Sugimoto N, Seto Y, Taniguchi A, Momohara S, Yamanaka H. Effect of Smoking on Remission Proportions Differs Between Male and Female Patients with Rheumatoid Arthritis: A Study Based on the IORRA Survey. *J Rheumatol.* 2015 Mar 15. pii: jrheum.140376[Epub ahead of print] PubMed PMID: 25774060

4: Yoshida S, Ikari K, Furuya T, Toyama Y, Taniguchi A, Yamanaka H, Momohara S. An osteoprotegerin gene polymorphism is associated with an increased risk of hip fracture in Japanese patients with rheumatoid arthritis: results from the IORRA Observational Cohort Study. *PLoS One.* 2014 Aug 8;9(8):e104587. doi:10.1371/journal.pone.0104587.

eCollection 2014. PubMed PMID: 25105978; PubMed Central PMCID: PMC4126739

5: Terao C, Ohmura K, Ikari K, Kawaguchi T, Takahashi M, Seto 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 (Hoboken).* 2014 Dec;66(12):1818-27.

doi:10.1002/acr.22385. PubMed PMID: 24942650

- 6: Yoshida S, Ikari K, Furuya T, Toyama Y, Taniguchi A, Yamanaka H, Momohara S. AGC polymorphism associated with serum 25-hydroxyvitamin D level is a risk factor for hip fracture in Japanese patients with rheumatoid arthritis: 10-year follow-up of the Institute of Rheumatology, Rheumatoid Arthritis cohort study. *Arthritis Res Ther*. 2014 Mar 20;16(2):R75. doi: 10.1186/ar4516. PubMed PMID: 24646907; PubMed Central PMCID: PMC4060202
- 7: 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, Bridges SL Jr, 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; RACI consortium; 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 Feb 20;506(7488):376-81. doi: 10.1038/nature12873. Epub 2013 Dec 25. PubMed PMID: 24390342; PubMed Central PMCID: PMC3944098
- 8: Yoshida S, Ikari K, Yano K, Toyama Y, Taniguchi A, Yamanaka H, Momohara S. Lack of association between IL-15 genetic variants and progression of joint destruction in Japanese patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2014 Apr;73(4):784-5. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203921. Epub 2013 Nov 22. PubMed PMID: 24273077
- 9: Yamanaka H, Sugiyama N, Inoue E, Taniguchi A, Momohara S. Estimates of the prevalence of and current treatment practices for rheumatoid arthritis in Japan using reimbursement data from health insurance societies and the IORRA cohort(I). *Mod Rheumatol*. 2014 Jan;24(1):33-40. doi: 10.3109/14397595.2013.854059. PubMed PMID: 24261756
- 10: Suzuki T, Ikari K, Yano K, Inoue E, Toyama Y, Taniguchi A, Yamanaka H, Momohara S. PADI4 and HLA-DRB1 are genetic risks for radiographic progression in RA patients, independent of ACPA status: results from the IORRA cohort study. *PLoS One*. 2013;8(4):e61045. doi: 10.1371/journal.pone.0061045. Epub 2013 Apr 8. PubMed PMID: 23577190; PubMed Central PMCID: PMC3620057
- 11: Ochi K, Go Y, Furuya T, Ikari K, Taniguchi A, Yamanaka H, Momohara S. Risk factors associated with the occurrence of distal radius fractures in Japanese patients with rheumatoid arthritis: a prospective observational cohort study. *Clin Rheumatol*. 2014 Apr;33(4):477-83. doi: 10.1007/s10067-013-2415-z. Epub 2013 Nov 7. PubMed PMID: 24196989
- 12: Cui J, Stahl EA, Saevardottir S, Miceli C, Diogo D, Trynka G, Raj T, Mirkov MU, Canhao H, Ikari K, Terao C, Okada Y, Wedrén S, Askling J, Yamanaka H, Momohara S, Taniguchi A, Ohmura K, Matsuda F, Mimori T, Gupta N, Kuchroo M, Morgan AW, Isaacs JD, Wilson AG, Hyrich KL, Herenius M, Doorenspleet ME, Tak PP, Crusius JB, van der Horst-Bruinsma IE, Wolbink GJ, van Riel PL, van de Laar M, Guchelaar HJ, Shadick NA, Allaart CF, Huizinga TW, Toes RE, Kimberly RP, Bridges SL Jr, Criswell LA, Moreland LW, Fonseca JE, de Vries N, Stranger BE, De Jager PL, Raychaudhuri S, Weinblatt ME, Gregersen PK, Mariette X, Barton A, Padyukov L, Coenen MJ, Karlson EW, Plenge RM. Genome-wide association study and gene expression analysis identifies CD84 as a predictor of response to etanercept therapy in rheumatoid arthritis. *PLoS Genet*. 2013 Mar;9(3):e1003394. doi: 10.1371/journal.pgen.1003394. Epub 2013 Mar 28. PubMed PMID: 23555300; PubMed Central PMCID: PMC3610685
- 13: Furuya T, Hosoi T, Tanaka E, Nakajima A, Taniguchi A, Momohara S, Yamanaka H. Prevalence of and factors associated with vitamin D deficiency in 4,793 Japanese patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2013 Jul;32(7):1081-7. doi: 10.1007/s10067-013-2216-4. Epub 2013 Feb 20. PubMed PMID: 23423442
- 14: Seto Y, Inoue E, Shidara K, Hoshi D, Sugimoto N, Sato E, Tanaka E, Nakajima A, Taniguchi A, Momohara S, Yamanaka H. Functional disability can

deteriorated despite suppression of disease activity in patients with rheumatoid arthritis: a large observational cohort study. *Mod Rheumatol.* 2013 Nov;23(6):1179-85.

doi:10.1007/s10165-012-0816-5. Epub 2013 Jan 16. PubMed PMID: 23319067

15: Terao C, Ohmura K, Ikari K, Kochi Y, Maruya E, Katayama M, Yurugi K, Shimada K, Murasawa A, Honjo S, Takasugi K, Matsuo K, Tajima K, Suzuki A, Yamamoto K, Momohara S, Yamanaka H, Yamada R, Saji H, Matsuda F, Mimori T. ACPA-negative RA consists of two genetically distinct subsets based on RF positivity in Japanese. *PLoS One.* 2012;7(7):e40067. doi:

10.1371/journal.pone.0040067. Epub 2012 Jul 6 PubMed PMID: 22792215; PubMed Central PMCID: PMC3391228

16: Myouzen K, Kochi Y, Okada Y, Terao C, Suzuki A, Ikari K, Tsunoda T, Takahashi A, Kubo M, Taniguchi A, Matsuda F, Ohmura K, Momohara S, Mimori T, Yamanaka H, Kamatani N, Yamada R, Nakamura Y, Yamamoto K. Functional variants in NFKB1 and RTKN2 involved in activation of the NF- κ B pathway are associated with rheumatoid arthritis in Japanese. *PLoS Genet.* 2012 Sep;8(9):e1002949.

doi:10.1371/journal.pgen.1002949. Epub 2012 Sep 13. PubMed PMID: 23028356; PubMed Central PMCID: PMC3441678

17: Suzuki T, Ikari K, Kawaguchi Y, Yano K, Iwamoto T, Kawamoto M, Toyama Y, Taniguchi A, Yamanaka H, Momohara S. Non-synonymous variant (Gly307Ser) in CD226 is associated with susceptibility in Japanese rheumatoid arthritis patients. *Mod Rheumatol.* 2013 Jan;23(1):200-2. doi: 10.1007/s10165-012-0609-x. Epub 2012 Feb 21. PubMed PMID: 22350639

18: Terao C, Ikari K, Ohmura K, Suzuki T, Iwamoto T, Takasugi K, Saji H, Taniguchi A, Momohara S, Yamanaka H, Matsuda F, Mimori T. Quantitative effect of HLA-DRB1 alleles to ACPA levels in Japanese rheumatoid arthritis: no strong genetic impact of shared epitope to ACPA levels after stratification of HLA-DRB1*09:01. *Ann Rheum Dis.* 2012 Jun;71(6):1095-7. doi:10.1136/annrheumdis-2011-200907. Epub 2012 Jan 10. PubMed PMID: 22233603

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.twmu.ac.jp/IOR/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

桃原 茂樹 (MOMOHARA, Shigeki)

東京女子医科大学・医学部・教授

研究者番号：00190984

(2) 連携研究者

猪狩 勝則 (IKARI, Katsunori)

東京女子医科大学・医学部・准教授

研究者番号：80343557