

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 10 月 2 日現在

機関番号：32653

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2012～2014

課題番号：24592285

研究課題名(和文)メトトレキサートに対する薬剤反応性遺伝子の同定

研究課題名(英文) Genome-wide association study of drug response to methotrexate in rheumatoid arthritis patients

研究代表者

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

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,100,000円

研究成果の概要(和文)：他のプロジェクトで実施したゲノムワイド関連解析(GWAS)で得られたゲノムワイド多形情報を二次利用して一次スクリーニングを行った。Human Omni Express(イルミナ社)を使用。MTX投与データのある678名が解析対象となった。薬剤反応性としてDAS28変化量を従属変数とし、説明変数に各SNPと調整因子を加えたロジスティック回帰分析を行った結果、 $P < 1 \times 10^{-5}$ をクリアしたSNPが3つ得られた。18番染色体上のCCBE1、1番染色体上のRCSD1、8番染色体上のEFR3Aの近傍もしくはイントロンに存在するSNPであった。

研究成果の概要(英文)：First screening was done with the GWAS data from the other project (Human Omni Express). The study included 678 patients who had a history of MTX intake. Logistic regression analysis was used for statistical analysis. We identified three SNPs located near CCBE1, RCSD1 and EFR3A that were associated with drug response of methotrexate using genome-wide association study.

研究分野：整形外科学

キーワード：薬剤反応性遺伝子 メトトレキサート 関節リウマチ

1. 研究開始当初の背景

RA は多関節に慢性炎症を生じる進行性の全身性自己免疫疾患であり、病勢の進行とともに関節構造が破綻し、日常生活動作を著しく障害する。社会活動、家庭生活にも支障をきたし、平均余命が短縮するという報告もある。有病率が 0.5%前後と比較的頻度の高い疾患でもあるため、社会的、経済的な負担も問題となる。

RA に対する治療の主要なゴールは、症状のコントロール、関節破壊の抑制、身体機能の正常化をはかって長期的な生活の質 (quality of life: QOL) を最大限まで改善することであり、そのためには炎症反応を十分に抑制することが重要であると考えられている。近年の薬物治療の進歩によって、RA の治療体系にはパラダイムシフトとも称される大きな変化がもたらされ、発症早期から抗リウマチ薬による積極的な治療を行って寛解を目指す治療戦略が国際標準となった。なかでも MTX は高い有効率と継続率、明らかな骨破壊進行抑制効果と QOL 改善効果、さらには生命予後改善効果までを兼ね備えており、長期にわたる有効性と安全性、他剤との併用における有用性から RA 治療におけるアンカードラッグに位置づけられ、最も頻用される抗リウマチ薬である。2011 年 2 月にそれまでの週 8mg から週 16mg まで国内での MTX の上限使用量が拡大され、あわせて国際標準同様に第一選択薬としての使用も可能となった。これにより今後 MTX の使用率、使用量がともにさらに増加することが予想されている。

しかし、MTX は用量依存的に効果を示すと同時に、用量依存性の副作用も有し、その効果発現用量、副作用発現用量ともに個人差が大きい。出来るだけ早く炎症反応を抑制するという観点からは開始時投与量が充分である必要があり、副作用発現を回避するために少量からゆっくり増量していく従来の漸増法は、現在の RA 治療戦略には合わなくなってきたとも考えられる。欧米のリウマチ専門医会議の勧告では開始時投与量は週 10mg 未満であるべきではないとされているが、これまで国内での上限使用量が週 8mg に制限されてきたことから一般に高用量での使用開始経験には乏しい。

以上の状況からオーダーメイド医療 (個別化医療) のニーズは強いと考えられる。既知の MTX 反応性関連遺伝子としてはメチレンテトラヒドロ葉酸還元酵素 (Methylenetetrahydrofolate reductase) をコードする MTHFR 遺伝子が知られており、当施設ではすでに MTHFR 遺伝子多型を利用した MTX 反応性および副作用出現予測についてのオーダーメイド医療を臨床応用している。しかし MTHFR 上の遺伝子多形のみでは治療反応性を十分に説明することが出来ず、MTHFR の他にも MTX の治療反応性

に関連する遺伝子が存在していることは確実であると考えられている。薬剤反応性遺伝子型に基づく薬理効果予測、副作用予測の精度が高まれば、MTX の効果的で安全な用量設定を速やかに行う一助となり、関節破壊を最小限に抑えることが可能となる。

2. 研究の目的

本研究代表者はこれまでに日本人 RA 患者における生物学的製剤に対する薬剤反応性関連遺伝子の同定やオーダーメイド医療実現化プロジェクトのほか、疾患感受性遺伝子同定、メタ解析、遺伝子間相互作用、環境因子との相互作用などの研究を進め、日本人 RA 患者の遺伝背景解明に貢献してきた。本研究の全体構想は RA における包括的なオーダーメイド医療の実現であり、その中で本研究計画は RA 治療の根幹を担う MTX に対する薬剤反応性遺伝子の同定を目的とする。

薬剤反応性関連遺伝子の同定のためにはコホートが欠かせないが、本研究代表者が所属する東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センターでは、約 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 11 年以上に及ぶ詳細な臨床データを集積し、投薬状況を含む膨大なデータベースを構築している。IORRA 登録患者のうち 2000 名を超す患者から DNA を収集しており、連結可能匿名化の下でデータベースと連動している。このうち申請時点で MTX 投与初期からのデータがある患者は 625 名おり、MTX 反応性関連遺伝子の同定に用いる DNA 試料群としては他に類を見ないほど質の高いものとなっている。

本研究代表者が推進しているプロジェクトや参画しているプロジェクトに「ゲノムワイド関連解析 (Genomewide association study: GWAS)」を用いたものが多く、他のプロジェクトでの GWAS で得られた多形情報を二次利用可能な点も大きな利点としてあげられる (これまでに受けた研究費とその成果等、参照)。エンドポイントとなる表現型は異なるものの、遺伝背景が変化することはないため、MTX 反応性の情報が得られれば GWAS が可能となる。これまでに MTX 投与初期からのデータがある 625 名の患者のうち、平成 23 年度中におよそ 300 名で GWAS が終了する予定であり、うちすでに 132 名のデータは得られている。

3. 研究の方法

患者選択

申請時点で IORRA 登録患者中、MTX 投与の記録がある患者 6,182 名。このうち、新規に MTX を処方し、投与前、投与 6 ヶ月後の DAS28 による疾患活動性が記録され、EULAR 改善基準のデータが得られる患者 2,244 名を用いて、遺伝背景以外で MTX に対する反応性に関連する因子を検索し、反応性遺伝子検索の際の調

整因子とする。

上記患者群の中で、すでに DNA 収集済みの患者 625 名のうち、すでに他のプロジェクトで GWAS の対象となっている約 300 名を一次スクリーニングの対象とし(ゲノムワイド多形情報を流用して治療反応性をエンドポイントとした GWAS を実施)、残りのおよそ 300 名をバリデーションの対象とする。

さらにインフォームドコンセントの下に新規の DNA 収集を行う。得られた DNA は連結可能匿名化の上で IORRA データベースと接続する。

調整因子の解析

IORRA データベースには年齢、性別などの基本情報、血清 CRP 値、赤沈値、自己抗体価などの臨床検査値、MTX を含めた薬物の投与状況や副作用情報ならびに DAS28 や SDAI などの疾患活動性指標が含まれている。MTX 投与前と投与後 6 ヶ月の DAS28 を用い、EULAR 治療判定基準に従って薬剤反応性の判定を行う(Good および Moderate を効果あり、None を効果なしとする)。

薬剤反応性を従属変数、6 ヶ月間の平均 MTX 投与量、性、年齢、リウマトイド因子(RF)、投与直前の疾患活動性(DAS28)を説明変数としたロジスティック重回帰分析により薬剤反応性と関連する因子を検索する。この解析は既に終了しており、高疾患活動性、MTX 高容量、男性が MTX の薬剤反応性と関連していた。

一次スクリーニング:ゲノムワイド関連解析(GWAS)

他のプロジェクトで得られたゲノムワイド多形情報を二次利用して、GWAS による一次スクリーニングを行う。GWAS のプラットフォームには約 90 万 SNP を収載した Genome-Wide Human SNP Array 6.0(アフィメトリクス社)を使用している。2012 年春までに、対象患者のうち約 300 名のゲノムワイド多形情報が得られる予定である(申請時点で 132 名)。

IORRA データベースからの臨床情報は情報管理担当者による匿名化の上で、DNA サンプルと連結し、大容量記録装置を備えた解析用ワークステーションに格納する。解析プログラムにはフリーソフトウェアである PLINK v.1.07 を用い、Quality control (QC)および遺伝統計解析を行う。QC は次の手順で行う: 1.Call rate < 95% のサンプルを除去、2.Call rate < 98%、non-autosomal、monomorphic、rsID 以外の SNP を除去、3.MAF < 0.05 の SNP を除去。QC 後に薬剤反応性を従属変数とし、各 SNP を説明変数とするロジスティック重回帰分析を行う。その際、前述の調整因子(投与前の疾患活動性、MTX 平均投与量、性)で調整を加える。

薬理遺伝学では比較的強いオッズ比を検出持つ薬剤反応性関連遺伝子が同定されることが多く、一次スクリーニングでゲノムワイド有意水準($P=5 \times 10^{-8}$)を超える SNP が得られる可能性も高いが、偽陰性を避ける目

的で、 $P < 1 \times 10^{-5}$ をクリアした SNP をバリデーションの対象とする。

バリデーション

ゲノムワイド多形情報は研究開始時点で得られているため、平成 24 年度中に一次スクリーニングを終え、バリデーションを開始する。バリデーションには多検体同時タイピングに適した TaqMan 法を用いる。一次スクリーニングに用いなかった約 300 検体を用いて、一次スクリーニング同様に各調整因子で調整の上で、薬剤反応性を従属変数とし、一次スクリーニングを通過した各 SNP を説明変数とするロジスティック重回帰分析を行う。統計解析にはフリーソフトウェアである R v.2.13.2 を使用する。Coefficient()を用いて一次スクリーニングの結果とあわせてメタ解析を行い、ゲノムワイド有意水準をクリアした SNP を MTX の薬剤反応性と関連ありと判断する。

同時に新規の DNA 収集も行い、得られた DNA は連結可能匿名化の上で IORRA データベースと接続し、バリデーションサンプルセットに加える。

バリデーションを通過した SNP については周辺のゲノム構造解析を行い、有意な関連を認めるハプロタイプブロックを決定する。決定されたハプロタイプブロック内のエクソン領域およびプロモーター領域についてはリシーケンスを行い、より関連の強い SNP や機能的 SNP の検索を行う。検索された機能的 SNP については機能解析による評価を行う。用いる手法は得られた SNP の予想される機能によるが、発現解析、ルシフェラーゼアッセイによるプロモーター活性評価、ゲルシフトアッセイによる転写因子の DNA 結合能の検出などについて準備している。

MTX の効果予測アルゴリズムの作成

最終的に得られた遺伝マーカーとしての SNP については、前述の調整因子(投与前の疾患活動性、MTX 平均投与量、性)との組み合わせによる効果予測アルゴリズムを作成する。基礎プログラムには、当施設で開発した表現型予測プログラムである QTL-HAPLO プログラムを用いる。

本研究計画そのものにはオーダーメイド医療への臨床応用を含まないが、得られた結果は直ちに臨床応用可能である。すでに当施設で実施中の MTX 副作用予測や他のプロジェクトとして進行中の生物学的製剤効果予測プログラムとあわせて運用することで、全体構想である関節リウマチにおける包括的なオーダーメイド医療が実現できる。

4. 研究成果

ゲノムワイド関連解析(GWAS)

まず他のプロジェクトで実施したゲノムワイド関連解析(GWAS)で得られたゲノムワイド多形情報を二次利用して、GWAS による一次スクリーニングを行った。GWAS のプラットフォームには約 90 万 SNP を収載した

Genome-Wide Human SNP Array 6.0 (アフィメトリクス社)を使用した。IORRA データベースからの臨床情報は情報管理担当者による匿名化の上で、DNA サンプルと連結し、大容量記録装置を備えた解析用ワークステーションに格納し、解析プログラムにはフリーソフトウェアである PLINK v.1.07 を用い、Qualitycontrol(QC)および遺伝統計解析を行った。QC は次の手順で行った:1. Callrate < 90%のサンプルを除去、2. Callrate < 90%、non-autosomal、monomorphic、rsID 以外の SNP を除去、3. MAF < 0.01 の SNP を除去。QC 後に薬剤反応性を従属変数とし、説明変数に各 SNP と調整因子(投与前の疾患活動性、MTX 平均投与量、性)を加えたロジスティック回帰分析を行った。解析対象となった患者数は 132 名であった。その結果、ゲノムワイド水準に達した SNP はなく、申請段階で基準とした $P < 1 \times 10^{-5}$ をクリアした SNP も存在しなかった。26SNP が $P < 1 \times 10^{-4}$ をクリアしたため、バリデーションを行ったがやはり有意な結果が得られなかった。

この時点で幸い他のプロジェクトとして追加の GWAS タイピングを行うことになったので、あらためて一次スクリーニングからやり直すこととなった。GWAS のプラットフォームにはこれまで使用していた Genome-Wide Human SNP Array 6.0 (アフィメトリクス社)ではなく、諸処の事情により Human Omni Express (イルミナ社)を使用した。この時点で収集していたほぼすべての DNA サンプルとなる 2393 例でタイピングを行った。あらためて PLINK によって同様の作業を行い、QC 後に 607,811SNP、678 名が解析対象となった。ジェノタイピングレートは 94%であった。薬剤反応性として DAS28 の変化量を従属変数とし、説明変数に各 SNP と調整因子(投与前の疾患活動性、MTX 平均投与量、性)を加えたロジスティック回帰分析を行った。その結果、やはりゲノムワイド水準に達した SNP はなかったが、申請段階で基準とした $P < 1 \times 10^{-5}$ をクリアした SNP が 3 つ得られた。

18 番染色体上の CCBE1 (collagen and calcium binding EGF domains 1, $P = 0.0000047$)、1 番染色体上の RCSD1 (RCSD domain containing 1, $P = 0.0000058$)、8 番染色体上の EFR3A (EFR3 homolog A, $P = 0.0000084$) の近傍もしくはイントロンに存在する SNP であった。一次スクリーニングでほぼ全ての DNA サンプルを使用したため、バリデーションのために新たな DNA サンプルの収集が必要となった。平成 26 年秋に DNA 収集を精力的に再開し、平成 27 年 4 月時点で 520 を超えるサンプル収集に成功している。研究年度内にプロジェクトを完遂することは叶わなかったが、800 サンプルが収集出来次第バリデーションを行う予定としている。同時に国際共同研究についても検討している。

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 23 件)

1. Construct validity, reliability, response rate, and association with disease activity of the quick disabilities of the arm, shoulder and hand questionnaire in the assessment of rheumatoid arthritis. Ochi K, Iwamoto T, Saito A, Ikari K, Toyama Y, Taniguchi A, Yamanaka H, Momohara S. **Mod Rheumatol**. 2015;25(2):241-5.
2. An association between the 74th amino acid position of HLA-DRB1 and ACPA levels of Japanese ACPA-positive RA. 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. **Arthritis Rheumatol**. [Epub ahead of print]
3. 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. 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. **Arthritis Rheumatol**. [Epub ahead of print]
4. Risk factors for established vertebral fractures in Japanese patients with rheumatoid arthritis: Results from a large prospective observational cohort study. Ishida O, Furuya T, Inoue E, Ochi K, Ikari K, Taniguchi A, Yamanaka H, Momohara S. **Mod Rheumatol**. [Epub ahead of print]
5. Validity and responsiveness of a self-administered foot evaluation questionnaire in rheumatoid arthritis. Yano K, Ikari K, Ochi K, Ishida O, Sakuma Y, Yoshida S, Koyama T, Koenuma N, Momohara S. **Mod Rheumatol**. [Epub ahead of print]
6. Response to 'Peptidyl arginine deiminase type IV (PADI4) haplotypes interact with shared epitope regardless of anti-cyclic citrullinated peptide antibody or erosive joint status in rheumatoid arthritis: a case control study' Ikari K, Yano K, Yoshida S, Taniguchi A, Yamanaka H, Momohara

- S. **Arthritis Res Ther.** 2014;16(5):422.
7. 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. Yoshida S, Ikari K, Furuya T, Toyama Y, Taniguchi A, Yamanaka H, Momohara S. **PLoS One.** 2014;8;9(8):e104587
 8. A GC 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. Yoshida S, Ikari K, Furuya T, Toyama Y, Taniguchi A, Yamanaka H, Momohara S. **Arthritis Res Ther.** 2014;16(2):R75.
 9. Lack of association between IL-15 genetic variants and progression of joint destruction in Japanese patients with rheumatoid arthritis. Yoshida S, Ikari K, Yano K, Toyama Y, Taniguchi A, Yamanaka H, Momohara S. **Ann Rheum Dis.** 2014;73:784-5
 10. Ten-year incidences of self-reported non-vertebral fractures in Japanese patients with rheumatoid arthritis: discrepancy between disease activity control and the incidence of non-vertebral fracture. Ochi K, Inoue E, Furuya T, Ikari K, Toyama Y, Taniguchi A, Yamanaka H, Momohara S. **Osteoporos Int.** 2014;26(3):961-8.
 11. Attrition rupture of ulnar nerve in an elbow of a patient with rheumatoid arthritis. Ochi K, Ikari K, Momohara S. **J Rheumatol.** 2014;41(10):2085.
 12. Effects of smoking and shared epitope on the production of ACPA and RF in a Japanese adult population: The Nagahama Study. 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; on behalf of the Nagahama Study Group. **Arthritis Care Res (Hoboken).** 2014;66(12):1818-27.
 13. Genetics of rheumatoid arthritis contributes to biology and drug discovery. 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. **Nature.** 2014;506:376-81.
 14. Recent trends in orthopedic surgery aiming to improve quality of life for those with rheumatoid arthritis: data from a large observational cohort. Momohara S, Inoue E, Ikari K, Ochi K, Ishida O, Yano K, Sakuma Y, Yoshida S, Koyama T, Koenuma N, Taniguchi A, Yamanaka H. **J Rheumatol.** 2014;41:862-6.
 15. PADI4 and HLA-DRB1 Are Genetic Risks for Radiographic Progression in RA Patients, Independent of ACPA Status: Results from the IORRA Cohort Study. Suzuki T, Ikari K, Yano K, Inoue E, Toyama Y, Taniguchi A, Yamanaka H, Momohara S. **PLoS One.** 2013;8:e61045.
 16. Non-synonymous variant (Gly307Ser) in CD226 is associated with susceptibility in Japanese rheumatoid arthritis patients. Suzuki T, Ikari K, Kawaguchi Y, Yano K, Iwamoto T, Kawamoto M, Toyama Y, Taniguchi A, Yamanaka H, Momohara S. **Mod Rheumatol.** 2013;23:200-202.
 17. PLD4 as a novel susceptibility gene for systemic sclerosis in a Japanese population. Terao C, Ohmura K, Kawaguchi Y, Nishimoto T, Kawasaki A, Takehara K, Furukawa H, Kochi Y, Ota Y, Ikari K, Sato S, Tohma S, Yamada R, Yamamoto K, Kubo M, Yamanaka H, Kuwana M, Tsuchiya N,

- Matsuda F, Mimori T. **Arthritis Rheum.** 2013;65:472-480.
18. Genome-Wide Association Study and Gene Expression Analysis Identifies CD84 as a Predictor of Response to Etanercept Therapy in Rheumatoid Arthritis. Cui J, Stahl EA, Saevarsdottir S, Miceli C, Diogo D, Trynka G, Raj T, Mirkov MU, Canhao H, Ikari K, Terao C, Okada Y, Wedren 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. **PLoS Genet.** 2013;9:e1003394.
19. Meta-analysis identifies nine new loci associated with rheumatoid arthritis in the Japanese population. Okada Y, Terao C, Ikari K, Kochi Y, Ohmura K, Suzuki A, Kawaguchi T, Stahl EA, Kurreeman FA, Nishida N, Ohmiya H, Myouzen K, Takahashi M, Sawada T, Nishioka Y, Yukioka M, Matsubara T, Wakitani S, Teshima R, Tohma S, Takasugi K, Shimada K, Murasawa A, Honjo S, Matsuo K, Tanaka H, Tajima K, Suzuki T, Iwamoto T, Kawamura Y, Tanii H, Okazaki Y, Sasaki T, Gregersen PK, Padyukov L, Worthington J, Siminovitch KA, Lathrop M, Taniguchi A, Takahashi A, Tokunaga K, Kubo M, Nakamura Y, Kamatani N, Mimori T, Plenge RM, Yamanaka H, Momohara S, Yamada R, Matsuda F, Yamamoto K. **Nat Genet.** 2012;44:511-516.
20. ACPA-negative RA consists of two genetically distinct subsets based on RF positivity in Japanese. 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. **PLoS One.** 2012;7:e40067.
21. 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. Terao C, Ikari K, Ohmura K, Suzuki T, Iwamoto T, Takasugi K, Saji H, Taniguchi A, Momohara S, Yamanaka H, Matsuda F, Mimori T. **Ann Rheum Dis.** 2012;71:1095-1097.
22. A genome-wide association study identified AFF1 as a susceptibility locus for systemic lupus erythematosus in Japanese. Okada Y, Shimane K, Kochi Y, Tahira T, Suzuki A, Higasa K, Takahashi A, Horita T, Atsumi T, Ishii T, Okamoto A, Fujio K, Hirakata M, Amano H, Kondo Y, Ito S, Takada K, Mimori A, Saito K, Kamachi M, Kawaguchi Y, Ikari K, Mohammed OW, Matsuda K, Terao C, Ohmura K, Myouzen K, Hosono N, Tsunoda T, Nishimoto N, Mimori T, Matsuda F, Tanaka Y, Sumida T, Yamanaka H, Takasaki Y, Koike T, Horiuchi T, Hayashi K, Kubo M, Kamatani N, Yamada R, Nakamura Y, Yamamoto K. **PLoS Genet.** 2012;8:e1002455.
23. Functional variants in NFKBIE and RTKN2 involved in activation of the NF-kappaB pathway are associated with rheumatoid arthritis in Japanese. 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. **PLoS Genet.** 2012;8:e1002949.

〔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

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