

された。

D. 考察

Ang-1とMCTDとの関係については、昨年の報告書で示したように、レイノー現象やPHなどの血管病変がみられるMCTDでは、血清Ang-1はCTDの中でも最も低値であった。さらに、MCTDおよび抗U1RNP抗体陽性例で、Ang-1を検討すると、PH例では非PH例に比べ有意に低値であった。

今回の検討で、PHの中では、APSに基づくような、慢性肺血栓性肺高血圧症では、Ang-1は高値を呈することを明らかにした。血栓に伴う、血管閉塞、再生に関連して血清Ang-1が上昇している可能性が推測される。また、PHの原因の鑑別に血清Ang-1の測定が有用な可能性も推測された。一方、明らかな血栓が見られないPAHに関連した症例を含む、SLE,MCTD,SScに伴うPAHの多くは、Ang-1の上昇は見られなかった。しかも、CTD中抗U1RNP抗体陽性PH症例で有意に低値を示したことが注目される。

PAHの発症に関しては、ET-1, NOS, Serotonin, BMPR-II, Ang-1など種々の因子の関与が推測されているが[2, 8]、膠原病におけるPAHの発症にはかかわる因子は明確にされていない。IPAHでは、Ang-1の血管増殖が、平滑筋増殖を呈し悪化させる因子と推測されている[9]。すなわち、Ang-1は平滑筋から産生され、血管内皮細胞上のTie2受容体に結合し、血管内皮細胞からのserotonin産生を誘導し、平滑筋の増殖を推進する。幾つかの低酸素誘発のPAHモデルでも、Ang-1の産生が促進され、PAHがみられることが報告されており、PAH発症の因子の一つであることは確認されている[10]。一方、Ang-1は、血管内皮細胞に対しては、caspase-3を抑制し、血管内皮細胞のapoptosisを抑制する作用がみられることも報告されている[1, 6]。

今回の結果は、MCTD や抗U1RNP抗体陽性のPAH群でAng-1の上昇がみられず、むしろ低下していることは、平滑筋への作用よりは、血管内皮細胞の保護作用が働かず、血管内皮細胞のapoptosisが誘導されやすくなり、その結果、

肺血管床が少なくなりPAHが生じる可能性も想定される[1, 6]。MCTDにおいて、何故、血清Ang-1値が低下または抑制されているかを、検討中である。Ang-1の産生抑制機序を明らかにすることが、MCTDのPAHの発症解明に役立つ可能性も推測される。

E. 結論

膠原病におけるPHの鑑別に血清Ang-1の測定の有用性が明らかにされた。また、MCTD等の抗U1RNP抗体陽性例のPAH例においてはAng-1の産生が低下し、Ang-1の産生低下がPAHの発症に関与するかを今後明確にする必要がある。

文献

1. Brindle NP, Saharinen P, Alitalo K: Signaling and functions of angiopoietin-1 in vascular protection. *Circ Res* 2006; 98(8): 1014-23.
2. Humbert M, Morrell NW, Archer SL, et al.: Cellular and molecular pathobiology of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43(12 Suppl S): 13S-24S.
3. Du L, Sullivan CC, Chu D, et al.: Signaling molecules in nonfamilial pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2003; 348(6): 500-9.
4. Kugathasan L, Dutly AE, Zhao YD, et al.: Role of angiopoietin-1 in experimental and human pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2005; 128(6 Suppl): 633S-642S.
5. Chassagne C, Eddahibi S, Adamy C, et al.: Modulation of angiotensin II receptor expression during development and regression of hypoxic pulmonary hypertension. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2000; 22(3): 323-32.
6. Zhao YD, Campbell AI, Robb M, Ng D, Stewart DJ: Protective role of angiopoietin-1 in experimental pulmonary hypertension. *Circ Res* 2003; 92(9): 984-91.
7. 岡田 純, 鈴木園子, 坂井美保, 章 石, 近藤啓文: 膠原病血管病変における血清Angiopoietin-1に関する研究. 難治性疾患克服事業、混合性結合組織病の病態解明と治療確

立に関する研究 平成17年度研究報告書
2006: 40-42.

8. Perros F, Dorfmuller P, Humbert M: Current insights on the pathogenesis of pulmonary arterial hypertension. *Semin Respir Crit Care Med* 2005; 26(4): 355-64.
9. Dewachter L, Adnot S, Fadel E, et al.: Angiotensin/Tie2 pathway influences smooth muscle hyperplasia in idiopathic pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174(9): 1025-33.
10. Sullivan CC, Du L, Chu D, et al.: Induction of pulmonary hypertension by an angiotensin I/TIE2/serotonin pathway. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003; 100(21): 12331-6.

F.研究危険情報

特になし

G.研究発表

1.論文発表

Kawaguchi Y, Tochimoto A, Hara M, et al.: NOS2 polymorphisms associated with the susceptibility to pulmonary arterial hypertension with systemic sclerosis: contribution to the transcriptional activity. *Arthritis Res Ther* 2006; 8(4): R104.

近藤啓文、岡田 純: 混合性結合組織病の病態と治療-最近の研究の進歩。日本内科学会雑誌 2006; 95(9): 1881-7.

膠原病性肺高血圧症における脳性 Na 利尿ペプチド前駆体 N 末端断片 (NT-proBNP) の診断的意義に関する研究

| | | | |
|-------|------|--------------------|------|
| 分担研究者 | 諏訪 昭 | 東海大学医学部内科学系リウマチ内科学 | 助教授 |
| 研究研究者 | 佐藤 徹 | 慶應義塾大学医学部内科 | 専任講師 |
| | 金子祐子 | 慶應義塾大学医学部内科 | 助手 |
| | 佐藤慎二 | 慶應義塾大学医学部内科 | 助手 |
| | 桑名正隆 | 慶應義塾大学医学部内科 | 助教授 |
| | 平形道人 | 慶應義塾大学医学部内科 | 専任講師 |
| | 鈴木康夫 | 東海大学医学部内科学系リウマチ内科学 | 教授 |

研究要旨

【目的】心筋細胞内でBNP前駆体の解離によりBNPとともに血中へ分泌されるBNP前駆体N末端断片 (NT-proBNP) は、左心機能障害や心不全、肺高血圧症 (PH) の診断、心不全や心血管イベント、PHの予後因子としての有用性が示されている。本研究においては膠原病性PHにおけるNT-proBNPの診断的意義の追究を目的とした。【対象および方法】1) 対象は膠原病患者108例 (男性10, 女性98例) (53.8±15.5歳) とした。2) 心ドップラーエコー法による推定平均肺動脈圧 ≥ 30 mmHgを示す例をPHと診断した。3) 血漿ANP, BNP, CNPはIRMA法, ET-1はRIA2抗体法, cGMPはRIA法, NT-proBNPは競合ELISA法を用いて測定した。4) 二群間の比較はマン・ホイットニ検定, 相関は Spearmanの順位相関を用いて検定した。各因子の特性はROC曲線下面積 (AUC) を求め、ウィルコクソン符号付順位和検定の変法を用いて決定した。最大感度と特異度を得られる境界値を求め、事後確率 (陽性的中度; PV^+ , 陰性的中度; PV^-) を決定した。【結果】1) PH例 (N=18) では、非PH例 (N=62) に比して、NT-proBNP, BNP, ANP ($p < 0.01$), cGMP ($p < 0.05$) は高値を示した。2) NT-proBNPとBNP, proBNPとANP, BNPとANP, BNPとET1, BNPとcGMP, ANPとET1, ANPとcGMP, ET1とcGMP ($p < 0.01$), NT-proBNPとET1, ($p < 0.05$) の間に相関が認められた。3) AUCはNT-proBNP 0.77, BNP 0.73, ANP 0.81, cGMP 0.70であり、これらのROC曲線が有意であった。PH診断特性は、NT-proBNP: 感度83%, 特異度72%, BNP: 感度83%, 特異度46%, ANP: 感度83%, 特異度69%, cGMP: 感度83%, 特異度34%であった。4) 先行研究の陽性頻度から求めた事後確率 (PV^+ , PV^-) は、MCTD/Overlap症候群においてNT-proBNP (52.0%, 72.0%), BNP (35.9%, 87.1%), ANP (49.4%, 91.8%), cGMP (31.4%, 84.7%) であった。【考察】本研究において、NT-proBNP BNPより優れた診断精度をもつことが明らかとなった。本研究で用いた抗体はNT-proBNP (8-29) を認識するが、NT-proBNP (1-21) および (39-50) を認識する抗体を用いたELISA法が無症候性心不全の診断精度が高いとの報告もあり、検査法の改良でNT-proBNPの診断的価値が上昇する可能性も期待できる。さらに、PH診断に適したANPの境界値を見出し、cGMPが新たな診断マーカーとなることも示された。診断、病態把握および予後推定マーカーとして各因子を応用することが今後の課題である。【結論】NT-proBNPがCPHの診断における有用なマーカーであることを明らかとした。

A. 研究目的

心房性および脳性Na利尿性ペプチド（ANP，BNP）は，心不全において代償的に分泌・産生され，肺高血圧症（PH）の診断，病態把握上有用である．心筋細胞内でBNP前駆体の解離により，BNPとともに血中へ分泌されるBNP前駆体N末端断片（NT-proBNP）は，左心機能障害や心不全の，PHの診断，心不全や心血管イベント，PHの予後因子としての有用性が示されている．昨年度の研究において，膠原病性PH（CPH）において血漿BNP，ANP，およびサイクリックGMP（cGMP）が高値を示すことを明らかにしたが，本研究においてはCPHにおけるNT-proBNPの診断的意義の追究を目的とした．

B. 研究方法

1. 対象

膠原病患者108例（男性10，女性98例）（平均53.8±15.5歳）を対象とした．

2. 方法

1）心ドップラーエコー法による推定平均肺動脈圧（PAm） ≥ 30 mmHgを示す例をPHと診断した．

2）血漿ANP，BNP，CNPはIRMA法，ET-1はRIA2抗体法，cGMPはRIA法，NT-proBNPは競合ELISA法を用いて測定した．

3）統計学的解析では，二群間の比較はマン・ホイットニ検定，相関の程度は Spearmanの順位相関を用いて検定した．各液性因子の特性はROC曲線（受信者動作特性曲線）より曲線下面積

（AUC）を求め，ウィルコクソン符号付順位相関の変法を用いて決定した．最大感度と特異度を得られる各因子の境界値を求め，事後確率（陽性的中度；PV⁺，陰性的中度；PV⁻）を決定した．

（倫理面への配慮）

患者への説明の上同意を得た．また，得られた調査票の管理を厳重にし，プライバシーの保護に留意した．

C. 研究結果

1. 患者背景

性別は，男性10例，女性98例であった．年齢は，平均53.8±15.5歳であった．

これらの診断は，全身性エリテマトーデス（SLE）（N=44），全身性硬化症（SSc）（N=30），混合性結合組織病/膠原病重複症候群（MCTD/OL）（N=9），血管炎症候群（N=6）（高安動脈炎（N=4），結節性多発動脈炎（PN）（N=2）），ベーチェット病（N=5），関節リウマチ（RA）（N=5）シェーグレン症候群（SiS）（N=4），多発性筋炎/皮膚筋炎（PM/DM）（N=3），原発性リン脂質症候群（APS）（N=1），リウマチ性多発筋痛症（PMR）（N=1）であった．

PHと診断された例は18例で，PAmは30-82mmHg，平均41.2±14.0 mmHgであった．

2. PHと各液性因子

PHの有無で二群に分け，NT-proBNP，ANP，BNP，CNP，ET-1，cGMP値を比較した．

PH例（N=18，PAm41.2±14.0 mmHg）では，非PH例（N=62）に比して，NT-proBNP（中央値93.7±43.8 vs 59.9±34.5 fmol/ml， $p<0.01$ ），BNP（50.1±86.3 vs 21.1±46.1 pg/ml， $P<0.01$ ），ANP（43.5±52.1 vs 22.5±14.8 pg/ml， $P<0.01$ ），cGMP（6.0±3.2 vs 4.2±13.0 pmol/ml， $p<0.05$ ）はともに高値を示した．一方，CNP（7.0±3.0 VS. 7.0±3.1，N.S.）とET-1（2.1±0.7 VS. 1.87±0.57，N.S.）には差がなかった（図1）．

3. 各液性因子間の相関

NT-proBNPとBNP（ p 値0.270），NT-proBNPとANP（ p 値0.296），BNPとANP（ p 値0.739），BNPとET（ p 値0.287），BNPとcGMP（ p 値0.503），ANPとET1（ p 値0.323），ANPとcGMP（ p 値0.576），ET1とcGMP（ p 値0.331）（ $p<0.01$ ），NT-proBNPとET1（ p 値0.230），（ $p<0.05$ ）の間に相関が認められた（表1）．

4. 各液性因子の特性

ROC曲線からもとめたAUCはNT-proBNP 0.77（95%CI;0.65-0.89），BNP 0.73（95%CI;0.60-0.85），ANP 0.81（95%CI;0.70-0.92），

CNP 0.54 (95%CI;0.40-0.68) , ET1 0.59

(95%CI;0.44-0.74) , cGMP 0.70

(95%CI;0.57-0.84) ,であり, NT-proBNP, BNP, ANP, cGMPのROC曲線が有意であった(図2) .

PH診断における特性は, NT-proBNP (≥ 72.2fmol/ml) :感度83%, 特異度72%, BNP (≥ 18.4mg/dl) :感度83%, 特異度46%, ANP (≥ 31.5mg/dl) :感度83%, 特異度69%, cGMP (≥ 3.6mg/dl) :感度83%, 特異度34%であった(表2) .

5. CPHにおける各液性因子の診断価値(表3)

膠原病患者におけるPHの陽性頻度を調べた先行研究(平成14年度分担研究)の事前確率より, 上記の感度と特異度を用い, 事後確率(PV⁺, PV⁻)を求めた. MCTD/Overlap症候群において, 事前確率は26.7%であり, 事後確率(PV⁺, PV⁻)は, NT-proBNP (52.0%, 72.0%), BNP (35.9%, 87.1%), (ANP 49.4%, 91.8%), cGMP (31.4%, 84.7%)であった.

SScにおいて, 事前確率は11.4%であり, 事後確率(PV⁺, PV⁻)は, NT-proBNP (27.7%, 97.1%), BNP (16.6%, 95.6%), ANP (25.7%, 97.0%), cGMP (14.0%, 94.1%)であった.

PM/DMにおいて, 事前確率は6.8%であり, 事後確率(PV⁺, PV⁻)は, NT-proBNP (17.7%, 98.2%), BNP (10.0%, 97.3%), ANP (16.2%, 98.2%), cGMP (8.3%, 96.4%)であった.

SLEにおいて, 事前確率は3.8%であり, 事後確率(PV⁺, PV⁻)は, NT-proBNP (10.6%, 99.1%), BNP (5.8%, 98.7%), ANP (9.7%, 99.1%), cGMP (4.8%, 98.1%)であった.

膠原病全体において, 事前確率は6.5%であり, 事後確率(PV⁺, PV⁻)は, NT-proBNP (17.1%, 98.4%), BNP (9.7%, 97.5%), ANP (15.7%, 98.2%), cGMP (7.1%, 95.4%)であった.

D. 考察

ANPは, 1984年に松尾らにより, 単離, 同定されたホルモンであり, 血圧・体液調節に関わる心臓ホルモン, 神経ペプチドであることが明

らかとされた1988年には, 第二のNa利尿性ペプチドであるBNPが脳と心臓から発見され, さらに1990年には, 第三のNa利尿性ペプチドであるCNPが脳から発見された. Na利尿性ペプチドの受容体には, グアニルシクラーゼ(GC)-A(Na利尿性ペプチドA受容体; NPR-A), GC-B(Na利尿性ペプチドB受容体; NPR-B), クリアランス受容体(Na利尿性ペプチドC受容体; NPR-C)があるが, NPR-BにはCNPが特異的に結合し, NPR-Aには, ANP, BNPが高い親和性を示し, NPR-Cには, ANP>CNP>BNPの順に高い親和性を示す. ANPとBNPは, 心不全では重症度に比例して, 血中濃度が上昇することから, PHの診断の指標となることが指摘されてきた.

本研究ではこれまでBNPに比して, 感度が低いとされてきたANPについて, ROC曲線を用い, PH診断に適した境界値を見出した. BNPは不活性プロホルモンとして合成され, 活性型のBNPと不活性N末端断片(NT-pro-BNP)に切断されるが(図3), NT-proBNPはBNPに比して血中半減期が長く, 検体の保存安定性も高く. 軽度心機能障害の検出能に優れ, 重症度をよく反映することから, PHの早期診断および病態把握に有用な可能性が示されていた. 本研究において, NT-proBNPとcGMPはBNP, ANPと同様にCPHにおいて高値を示し, NT-proBNPの診断精度は, BNPより優れていることが証明された. 本研究で用いた抗体はNT-proBNP(8-29)を認識するが, NT-proBNP(1-21)および(39-50)を認識する抗体を用いたELISA法が無症候性心不全の診断精度に優れるとの報告もあり, 検査法の改良でNT-proBNPの診断的価値が上昇する可能性も期待できる.

cGMPは, GTPを基質として合成酵素GCにより生成され, cGMPホスホジエステラーゼにより分解される細胞内情報伝達物質である. GCは, ANP, 副甲状腺ホルモンやカテコラミン, 大腸菌毒素などで活性化される. 排泄分泌された血中のcGMPは, 組織内のcGMPの変化を反映し, 心不全において上昇するとされていたが, 本研

究ではcGMPが新たなPH診断マーカーとなることも示された。

各液性因子の特性をふまえ、診断、病態把握および予後推定マーカーとして応用することが今後の課題である。

E. 結論

NT-proBNPがCPHの診断における有用なマーカーであることを明らかとした。

F. 健康危険情報

該当なし。

G. 研究発表

3. 論文発表

- 鈴木康夫, 斉藤栄子, 若林孝幸, 諏訪 昭. ステロイド骨粗鬆症の海外の予防・治療ガイドライン. 痛 みと臨床6(2): 29-36, 2006.
- 鈴木康夫, 若林孝幸, 小宮喜代里, 斉藤栄子, 諏訪 昭. RAの薬物療法と免疫抑制薬. 臨床リウマチ18(1): 15-23, 2006.
- 鈴木康夫, 諏訪 昭, 若林孝幸, 斉藤栄子, 小宮喜代里. 抗リウマチ薬 (DMARDs). 内科97(4): 647-651, 2006.
- 鈴木康夫, 諏訪 昭, 若林孝幸, 斉藤栄子, 小宮喜代里. MTXとその問題. カレントセラピー24(5): 46-50, 2006.
- 鈴木康夫, 諏訪 昭, 若林孝幸, 斉藤栄子, 小宮喜代里. 内科医のための関節痛, 筋肉痛の診かた: その他の膠原病と関節痛・筋肉痛. 診断と治療 94(7): 79-83, 2006.
- 鈴木康夫, 諏訪 昭, 若林孝幸. 抗リウマチ薬の選び方と使用法のコツ. 日本医師会雑誌 135(5): 1057-1062, 2006.
- 鈴木康夫, 斉藤栄子, 若林孝幸, 諏訪 昭. 抗リウマチ薬, 免疫抑制薬. 診断と治療94(10): 1929-1937, 2006.
- 鈴木康夫, 若林孝幸, 斉藤栄子, 諏訪 昭. メトトレキサートの使い方と注意すべき副作用. 治療 89(2): 277-283, 2007.
- 諏訪 昭. 免疫血清学的検査. 池田康夫, 鈴木則宏編集「内科研修マニュアル (改訂第2版)」. 南江堂, p522-525, 2006.
- 諏訪 昭. 混合性結合組織病 (MCTD) ・重複症候群 (OL). 池田康夫, 鈴木則宏編集「内科研修マニュアル (改訂第2版)」. 南江堂, p548-549, 2006.
- 諏訪 昭. 二次性アミロイドーシス. 池田康夫, 鈴木則宏編集「内科研修マニュアル (改訂第2版)」. 南江堂, p554, 2006.
- 諏訪 昭. 成人Still病. 池田康夫, 鈴木則宏編集「内科研修マニュアル (改訂第2版)」. 南江堂, p555, 2006.
- 諏訪 昭. リウマチ性多発筋痛症. 池田康夫, 鈴木則宏編集「内科研修マニュアル (改訂第2版)」. 南江堂, p565, 2006.

2. 学会発表

- 木村納子, 野島崇樹, 佐藤慎二, 桑名正隆, 諏訪 昭, 平形道人. 関節リウマチに対するブシラミン (Bc) の効果. 第103回日本内科学会総会, 横浜市, 2006年4月.
- 諏訪 昭, 長谷川直樹, 佐藤慎二, 花岡洋成, 古屋善章, 高田哲也, 香月有美子, 木村納子, 金子祐子, 鈴木康夫, 平形道人. 関節リウマチ (RA) における全血IFN- γ 応答検査法 (クウォオンティフェロンTB2G (QFT)) を用いた潜在性結核感染 (LTBI) の診断に関する研究. 第50回日本リウマチ学会総会, 長崎市, 2006年4月.
- 金子祐子, 諏訪 昭, 花岡洋成, 古屋善章, 高田哲也, 香月有美子, 木村納子, 佐藤慎二, 平形道人. 膠原病患者における抗U1RNP抗体対応抗原エピトープの多様性. 第50回日本リウマチ学会総会, 長崎市, 2006年4月.
- 針馬日出美, 高田哲也, 花岡洋成, 古屋善章, 香月有美子, 木村納子, 岡 浩子, 金子祐子, 佐藤慎二, 諏訪 昭, 平形道人. 抗SRP抗体の免疫学的多様性と臨床像についての検

- 討. 第50回日本リウマチ学会総会, 長崎市, 2006年4月.
5. 香月有美子, 花岡洋成, 古屋善章, 高田哲也, 木村納子, 金子祐子, 岡 浩子, 徳丸裕美, 佐藤慎二, 諏訪 昭, 平形道人. 抗EJ (glycyl tRNA合成酵素) 抗体陽性例の臨床特徴に関する研究. 第50回日本リウマチ学会総会, 長崎市, 2006年4月.
 6. 木村納子, 野島崇樹, 佐藤慎二, 桑名正隆, 諏訪 昭, 平形道人. 関節リウマチに対するブシラミン (Bc) の効果. 第50回日本リウマチ学会総会, 長崎市, 2006年4月.
 7. 佐藤慎二, 桑名正隆, 諏訪 昭, 平形道人. 特発性間質性肺炎患者の臨床免疫学的特徴の検討. 第50回日本リウマチ学会総会, 長崎市, 2006年4月.
 8. 高田哲也, 花岡洋成, 古屋善章, 香月有美子, 木村納子, 金子祐子, 岡 浩子, 徳丸裕美, 佐藤慎二, 諏訪 昭, 石原傳幸, 平形道人. 抗SRP抗体陽性筋炎の臨床・組織学的特徴に関する研究. 第50回日本リウマチ学会総会, 長崎市, 2006年4月.
 9. 花岡洋成, 古屋善章, 香月有美子, 木村納子, 高田哲也, 金子祐子, 岡 浩子, 徳丸裕美, 佐藤慎二, 諏訪 昭, 平形道人. 膠原病疾患におけるニューモシスティス肺炎 (PCP) 及びサイトメガロウイルス (CMV) 感染症の解析・検討. 第50回日本リウマチ学会総会, 長崎市, 2006年4月.
 10. 野島崇樹, 諏訪 昭, 金子祐子, 佐藤慎二, 桑名正隆, 平形道人. 肺高血圧症を合併した混合性結合組織病患者の臨床免疫学的特徴. 第6回日本抗加齢医学会総会, 東京都, 2006年5月.
 11. 諏訪 昭, 鈴木康夫, 金子祐子, 佐藤慎二, 桑名正隆, 平形道人, 佐藤 徹. 膠原病性肺高血圧に対するエポプレステロール療法の有用性に関する研究. 第34回日本臨床免疫学会総会, 東京都, 2006年10月.
 12. 諏訪 昭, 鈴木康夫, 金子祐子, 佐藤慎二, 桑名正隆, 平形道人. 筋炎再燃に対してミゾリビンが有効であった関節リウマチに合併した多発性筋炎の一例. 第34回日本臨床免疫学会総会, 東京都, 2006年10月.
 13. Michito Hirakata, Hidemi Harima, Tstsuya Takada, Shinji Sato, Masataka Kuwana, Akira Suwa, John A. Hardin. Heterogeneity of autoimmune responses to the signal recognition particle (SRP): clinical Association in Japanese patients. American College of Rheumatology 70th Annual Meeting, Washington D.C., November, 2006.
 14. Yumiko Katasuki, Michito Hirakata, Yuko Kaneko, Shinji Sato, Masataka Kuwana, Akira Suwa, John A. Hardin. Anti-glycyl tRNA synthetase antibodies are associated with interstitial lung disease and dermatomyositis in Japanese patients. American College of Rheumatology 70th Annual Meeting, Washington D.C., November, 2006.
- #### H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)
1. 特許取得
該当なし.
 2. 実用新案登録
該当なし.
 3. その他
該当なし.

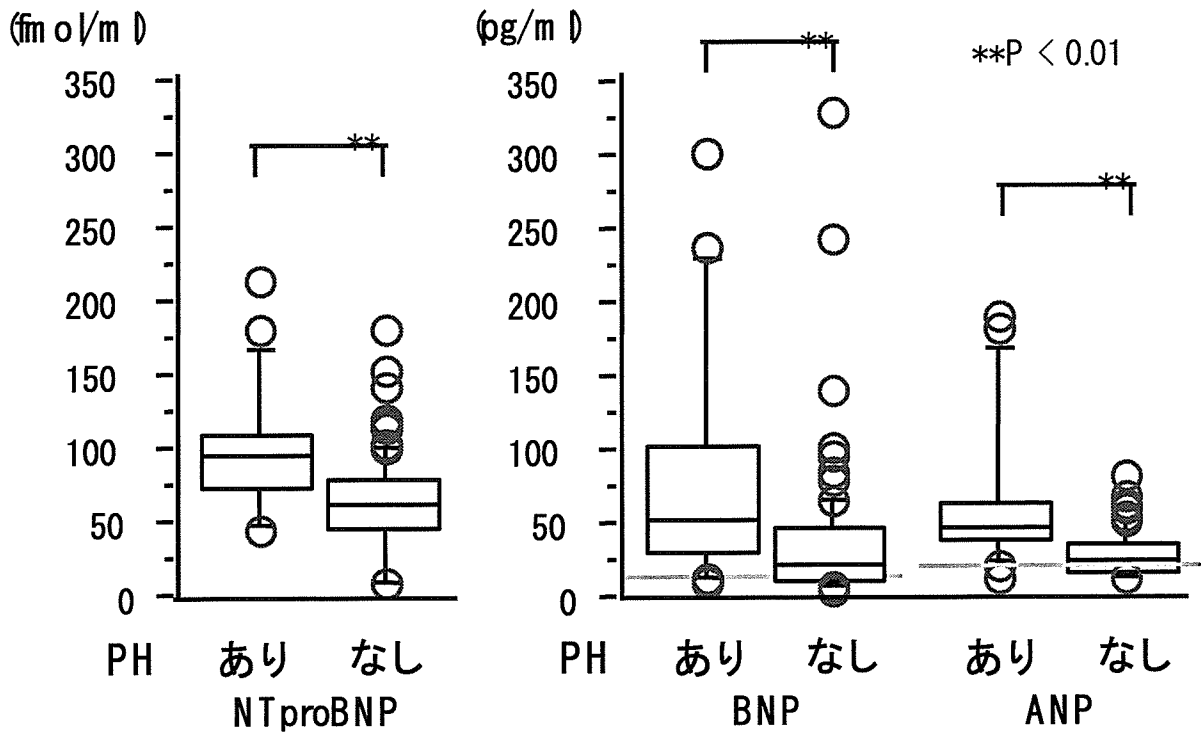


図 1(A) PHと各液性因子

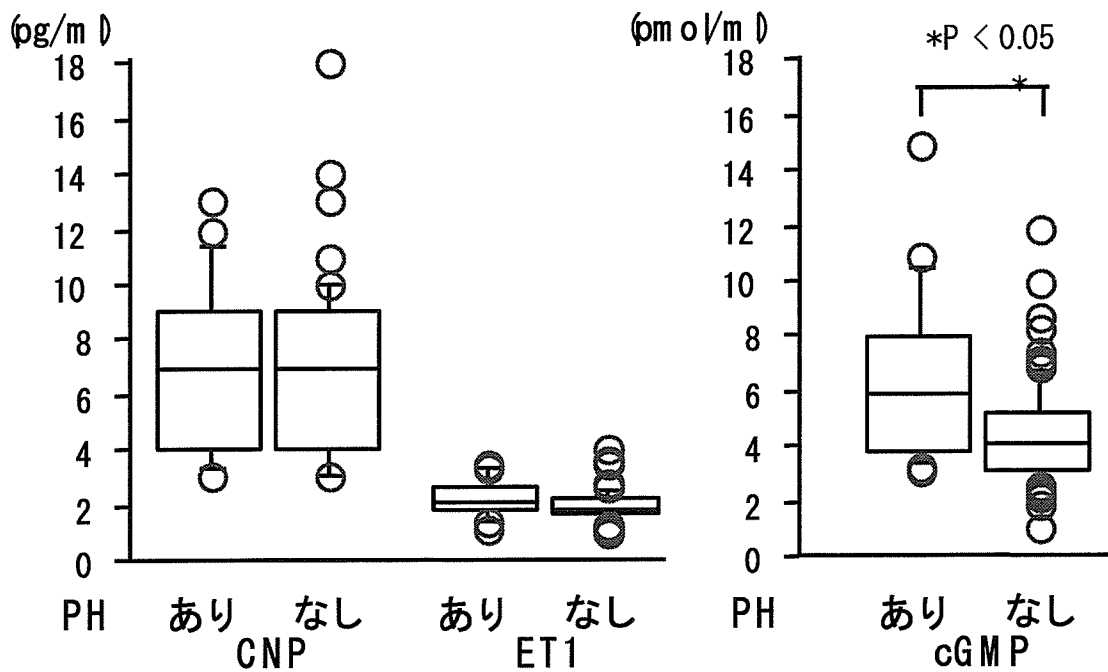


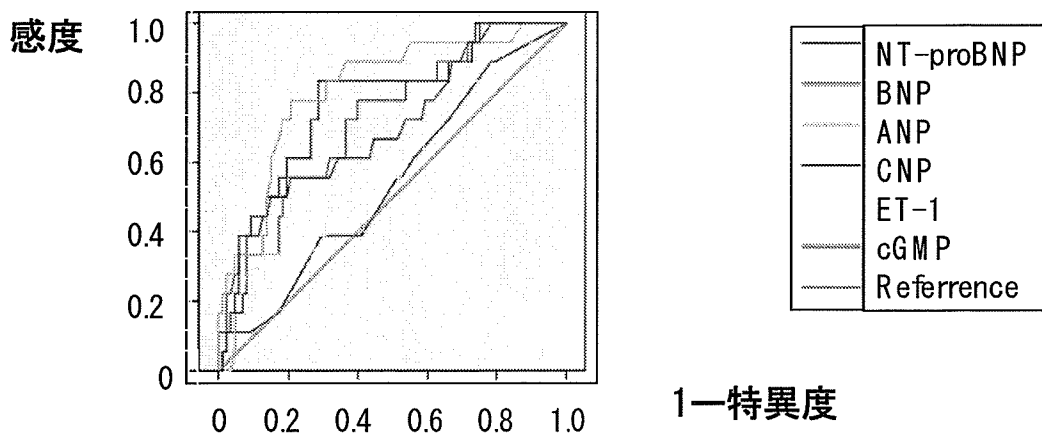
図 1(B) PHと各液性因子

表 1 各液性因子の相関

Spearmanの順位相関順位調整p値

| | NT-proBNP | BNP | ANP | CNP | ET1 | cGMP |
|-----------|-----------|----------|----------|--------|----------|----------|
| NT-proBNP | 1.000 | 0.270 ** | 0.296 ** | -0.049 | 0.230 * | 0.149 |
| BNP | 0.270 | 1.000 | 0.739 ** | 0.105 | 0.287 ** | 0.503 ** |
| ANP | 0.296 | 0.739 | 1.000 | 0.017 | 0.323 ** | 0.576 ** |
| CNP | -0.049 | 0.105 | 0.017 | 1.000 | 0.016 | 0.105 |
| ET1 | 0.230 | 0.287 | 0.323 | 0.016 | 1.000 | 0.331 ** |
| cGMP | 0.149 | 0.503 | 0.576 | 0.105 | 0.331 | 1.000 |

p<0.001*, p<0.005**



| 検定結果変数 | 面積 | a 標準誤差 | b 漸近有意確率 | 漸近 95% 信頼区間 | |
|-----------|------|-----------|-------------|-------------|------|
| | | | | 下限 | 上限 |
| NT-proBNP | .769 | .061 | .000 | .650 | .888 |
| BNP | .725 | .063 | .003 | .601 | .849 |
| ANP | .813 | .056 | .000 | .704 | .922 |
| CNP | .542 | .072 | .576 | .401 | .683 |
| ET1 | .590 | .078 | .229 | .438 | .743 |
| cGMP | .700 | .069 | .008 | .565 | .836 |

a.ノンパラメトリックの
仮定のもとで
b. 帰無仮説:
真の面積 = 0.5

図 2 ROC 曲線を用いた各液性因子の検定

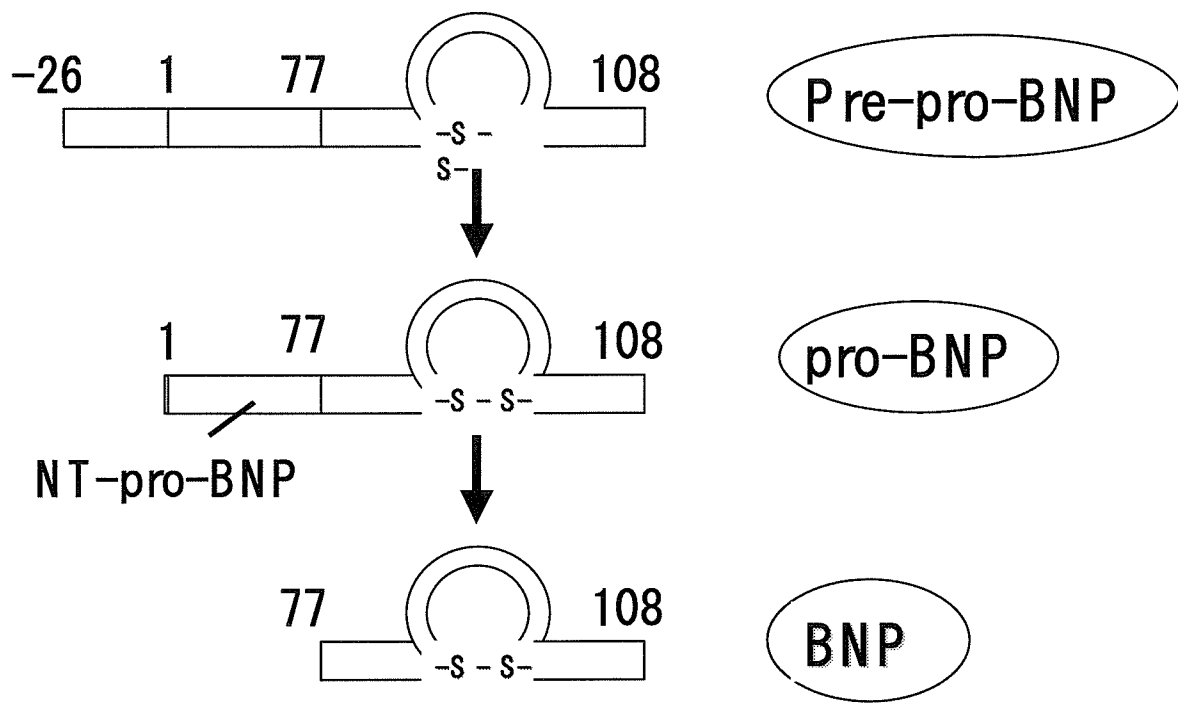
表 2 各液性因子の感度と特異度

| NT-proBNP | | | BNP | | | ANP | | | cGMP | | |
|----------------|-----------|------------|--------------|-----------|------------|--------------|-----------|------------|----------------|-----------|------------|
| 境界値 fmol/ml | 感度 (%) | 特異度 (%) | 境界値 pg/ml | 感度 (%) | 特異度 (%) | 境界値 pg/ml | 感度 (%) | 特異度 (%) | 境界値 pmol/ml | 感度 (%) | 特異度 (%) |
| 8 | 100 | 0 | 3.2 | 100 | 0 | 9 | 100 | 0 | 0.1 | 100 | 0 |
| ... | ... | ... | ... | ... | ... | ... | ... | ... | ... | ... | ... |
| 44.2 | 94 | 27 | 11.2 | 94 | 28 | 19.5 | 94 | 45 | 3.3 | 94 | 28 |
| 53.1 | 89 | 34 | 13.2 | 89 | 37 | 28.5 | 89 | 64 | 3.5 | 89 | 31 |
| 72.2 | 83 | 72 | 18.4 | 83 | 46 | 31.5 | 83 | 69 | 3.6 | 83 | 34 |
| 75.7 | 72 | 74 | 31.4 | 72 | 64 | 35.5 | 78 | 80 | 4.1 | 72 | 47 |
| 80.1 | 61 | 81 | 38.3 | 61 | 68 | 38.5 | 72 | 82 | 4.8 | 61 | 66 |
| ... | ... | ... | ... | ... | ... | ... | ... | ... | ... | ... | ... |
| 215 | 0 | 100 | 328 | 0 | 100 | 191 | 0 | 100 | 128 | 0 | 100 |

表 3 CPHにおける各液性因子の診断価値

| | | NT-proBNP | BNP | ANP | cGMP | | | | |
|-----------|-------------|---------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------------|------|------|------|------|
| | | 境界値72.2 fmol/ml 感度83% 特異度72% | 境界値18.4 pg/ml 感度83% 特異度46% | 境界値31.5 pg/ml 感度83% 特異度69% | 境界値3.6 pmol/ml 感度83% 特異度34% | | | | |
| 疾患 | 事前確率 (%) | 事後確率 (%) | | | | | | | |
| | | PV+ | PV- | PV+ | PV- | PV+ | PV- | PV+ | PV- |
| MCTD/OL | 26.7 | 52.0 | 72.0 | 35.9 | 87.1 | 49.4 | 91.8 | 31.4 | 84.7 |
| SSc | 11.4 | 27.7 | 97.1 | 16.6 | 95.6 | 25.7 | 97.0 | 14.0 | 94.1 |
| PM/DM | 6.8 | 17.7 | 98.2 | 10.0 | 97.3 | 16.2 | 98.2 | 8.3 | 96.4 |
| SLE | 3.8 | 10.6 | 99.1 | 5.8 | 98.7 | 9.7 | 99.1 | 4.8 | 98.1 |
| CTD total | 6.5 | 17.1 | 98.4 | 9.7 | 97.5 | 15.7 | 98.2 | 7.1 | 95.4 |

PV+ 陽性的中度) PV- 陰性的中度)



(Makao :Curr Opin Nephrol Hyp, 1996, 一部改変)

図3 BNP 前駆体のプロセッシング

肺高血圧症を合併した膠原病患者に対するエンドセリン受容体拮抗剤ボセンタンの効果に関する研究

分担研究者 京谷 晋吾

国立循環器病センター心臓血管内科 医長

研究要旨

肺高血圧症を合併した膠原病患者は生命予後が著しく不良であることが知られている。こうした肺動脈性肺高血圧症症例に対しエンドセリン受容体拮抗剤ボセンタンの有効性について研究した。対象は重症の肺動脈性肺高血圧症症例で、エンドセリン受容体拮抗剤ボセンタンを投与した。3ヶ月後の評価では血行動態は有意に改善し、6分間歩行距離も向上した。エンドセリン受容体拮抗剤ボセンタンは肺動脈性肺高血圧症において有効であり、経口投与可能なところから適応対象症例は多数であると予想される。

A. 研究目的

肺高血圧症を合併した膠原病患者は生命予後が著しく不良であることが知られている。プロスタサイクリン注射用製剤エポプロステノールはこうした症例の症状を改善し長期生命予後も改善するが、中心静脈カテーテルを長期に渡り留置して治療するために、患者の負担が大きく、またこうした治療法に基づく事故や合併症もみられる。エンドセリン受容体拮抗剤ボセンタンは経口剤であり、投与法に起因する合併症の危険はない。膠原病性肺高血圧では肺動脈性肺高血圧がみられる。肺動脈性肺高血圧はいくつかの基礎疾患に合併して生じるが、その病理像や病態は共通すると考えられている。こうした重症の肺動脈性肺高血圧症症例に対しエンドセリン受容体拮抗剤ボセンタンの有効性について研究した。

B. 研究方法

対象は膠原病患者を含む重症の肺動脈性肺高血圧症患者17例である。男性6名、女性11名で、平均年齢は 40.6 ± 11.5 歳であった。ボセンタン内服治療においては頭痛、顔面紅潮などの副作用症状と肝障害がみられるので、全例入院の上62.5mgより開始し、忍容されれば漸増し、維持

量は病状と副作用の程度により62.5mg、125mg、250mgとした。評価項目は肺高血圧の随伴症状、心臓カテーテル検査により測定した肺動脈平均圧、心拍出量、肺血管抵抗、6分間歩行距離、血清脳性利尿ホルモン（BNP）値とした。それぞれの項目について内服治療開始前と3ヶ月後に評価した。

（倫理面への配慮）

ボセンタン以外の治療法も存在することを説明し、本人の同意を得て治療を行った。

C. 研究結果

3ヶ月後評価時に労作時の息切れや倦怠感は軽減していた。血行動態では肺動脈平均圧は 57.1 ± 16.8 mmHgから 58.1 ± 18.2 mmHgと微増したが、心拍出量は 3.0 ± 0.8 l/分から 3.9 ± 1.2 l/分へと著明に増加し、肺血管抵抗は 1510 ± 750 dynesec/cm⁵から 1200 ± 810 dynesec/cm⁵へと減少していた。6分間歩行距離は 400 ± 90 mから 420 ± 86 mと増加した。BNPは 172 ± 151 pg/mlから 185 ± 210 pg/mlと有意な変化を認めなかった。

D. 考察

エンドセリン受容体拮抗剤ボセンタンは肺動

脈性肺高血圧症において、肺高血圧の随伴症状である息切れや倦怠感を改善し、肺血管抵抗を約20%も低下させた。生命予後との相関が示されている6分間歩行距離も有意に改善した。肺動脈圧や、BNPにおいては有意な改善がみられず、肺血管抵抗の低下を含む臨床所見と解離した結果となった。肺高血圧症に高い有効性を認められてきたエポプロステノール投与においても肺動脈圧の減少は乏しい症例が多く、共通する機序が関与した結果と考えられる。BNPは肺高血圧症重症度と相関するとされてきたが、ボセンタン投与においては他の指標との解離がみられ、本剤の薬理学的効果の特徴である可能性が示唆された。

E. 結論

エンドセリン受容体拮抗剤ボセンタンは肺動脈性肺高血圧症に対し良好な長期効果を認めた。従来こうした症例に対して用いられてきたエポプロステノール持続静注療法が中心静脈カテーテルを長期に渡り留置して治療するために、患者本人にとって煩雑であったり、合併症の危険を伴った。一方本剤は経口剤であり患者にとって負担の少ない治療法であり、対象となる症例を幅広く捕らえることができ有用である。

F. 健康危険情報

今回の検討では3ヶ月間の治療継続が果たせた症例のみを解析したが、当院でボセンタンを用いた77名中9名（11.7%）に肝障害（ALT/AST上昇）がみられ、5名（6.5%）においては中止を余儀なくされた。

G. 研究発表

1.論文発表

特になし

2.学会発表

Kyotani S. Diagnosis and treatment for chronic thromboembolic pulmonary hypertension . 11th congress of the asian pacific society of respirology, 2006

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

特許取得

特になし

実用新案登録

特になし

その他

特になし

III. 研究成果の刊行に関する一覧表

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 |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|--------|-----------|------|
| Yoshifuji H, Fujii T, Kobayashi S, Imura Y, Fujita Y, Kawabata D, Usui T, Tanaka M, Nagai S, Umehara H, <u>Mimori T</u> | Anti-aminoacyl- tRNA synthetase antibodies in clinical course prediction of interstitial lung disease complicated with idiopathic inflammatory myopathies. | Autoimmunity | 39(3) | 233-241 | 2006 |
| Miyachi K, Hosaka H, Nakamura N, Miyakawa H, <u>Mimori T</u> , Shibata M, Matsushima S, Chinoh H, Horigome T, Hankins RW, Zhang M, Fritzler MJ | Anti-p97/VCP antibodies: an autoantibody marker for a subset of primary biliary cirrhosis patients with milder disease? | Scand J Immunol | 63(5) | 376-382 | 2006 |
| Asanuma Y, Koichihara R, Koyama S, Kawabata Y, Kobayashi S, <u>Mimori T</u> , Moriguchi M | Antisynthetase syndrome associated with sarcoidosis. | Intern Med | 45(18) | 1065-1068 | 2006 |
| Tokunaga M, Saito K, Kawabata D, Imura Y, Fujii T, Nakayamada S, Tsujimura S, Nawata M, Iwata S, Azuma T, <u>Mimori T</u> , Tanaka Y | Efficacy of rituximab (anti-CD20) for refractory systemic lupus erythematosus involving the central nervous system. | Ann Rheum Dis | 66(4) | 470-475 | 2007 |
| Fujita Y, Fujii T, Takeda N, Tanaka M, <u>Mimori T</u> | Successful treatment of primary Sjogren's syndrome with chronic natural killer lymphocytosis by high-dose prednisolone and indomethacin farnesil. | Intern Med | 46(5) | 251-254. | 2007 |
| Murakami K, Fujii T, Yoshifuji H, Ohmura K, Usui T, <u>Mimori T</u> | Successful treatment of a patient with refractory adult Still's disease by tacrolimus | Mod Rheumatol | | in press | 2007 |
| Itoh Y, Kawabata D, Yoshifuji H, Tanaka M, Usui T, Fujii T, <u>Mimori T</u> | Severe subcutaneous generalized edema in a patient with dermatomyositis: report and review of the literature | Mod Rheumatol | | in press | 2007 |
| <u>三森経世</u> , 橋本求 | 抗シトルリン化蛋白抗体 | 内科 | 97(4) | 721-723 | 2006 |
| <u>三森経世</u> | 治療薬の使い方とピットフォール 免疫抑制薬. | 内科 | 97(4) | 641-645 | 2006 |
| <u>三森経世</u> | 関節リウマチの早期診断とその有用性. | 日本医師会雑誌 | 135(5) | 1038-1042 | 2006 |
| <u>三森経世</u> | 関節リウマチと抗シトルリン化蛋白抗体. | BIO Clinica | 21(10) | 901-907 | 2006 |
| <u>三森経世</u> | 関節リウマチの最新治療ガイドライン | Mebio | 23(12) | 16-21 | 2006 |
| <u>三森経世</u> | 抗リウマチ薬 (DMARDs) の種類と選び方 | 治療 | 89(2) | 272-276 | 2007 |

| | | | | | |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|---------|-----------|------|
| 野島崇樹, <u>三森経世</u> | 自己抗体 | Medical Practice | 23(4) | 605-609 | 2006 |
| 大村浩一郎, <u>三森経世</u> | 抗シトルリン化蛋白抗体 (抗CCP抗体) | リウマチ科 | 35(1) | 8-15 | 2006 |
| 川端大介, <u>三森経世</u> | 抗リウマチ薬の現状 | 治療学 | 40(7) | 765-768 | 2006 |
| 吉藤元, <u>三森経世</u> | 関節リウマチの血清学的検査の進歩 | Current Therapy | 24(5) | 406-410 | 2006 |
| <u>三森経世</u> | 関節リウマチ | 薬局 (病氣と薬の説明ガイド) | 57(増刊号) | 1035-1043 | 2006 |
| Hajime Yoshifuji, <u>Takao Fujii</u> , et al | Anti-aminoacyl-tRNA synthetase antibodies in clinical course prediction of interstitial lung disease complicated with idiopathic inflammatory myopathies. | Autoimmunity | 39 | 233-241 | 2006 |
| Yoshimasa Fujita, <u>Takao Fujii</u> , et al | Successful treatment of primary Sjögren's syndrome with chronic natural killer lymphocytosis by high-dose prednisolone and indomethacin farnesil. | Internal Medicine | 46 | 251-254 | 2007 |
| 藤井隆夫 | 膠原病における抗核抗体の産生機序とその病原性 | 日本臨床免疫学会誌 | 29 | 57-64 | 2006 |
| 藤井隆夫 | 膠原病のプライマリ・ケア-早期診断と治療方針-混合性結合組織病 | 総合診療 | 56 | 518-523 | 2007 |
| Yoshimura F, Kanno H, Uzuki M, Tajima K, Shimamura T and <u>Sawai T</u> | Downregulation of inhibitor of apoptosis proteins in apoptotic human chondrocytes treated with tumor necrosis factor-alpha and actinomycin D. | Osteoarthritis Cartil. | 14 | 435-441 | 2006 |
| Watanabe T, Sato A, <u>Sawai T</u> , Uzuki M, Goto H, Yamashita H, Akamatsu D, Sato H, Shimizu T, Miyama N, Nakano Y, Satomi S | The elevated level of circulating matrix metalloproteinase-9 in patients with abdominal aortic aneurysms decreased to levels equal to those of healthy controls after an aortic repair. | Ann Vasc Surg. | 20(3) | 317-21 | 2006 |
| Sasaki N, Yamauchi K, Sato R, Masuda T, <u>Sawai T</u> , Inoue H | Klinefelter's syndrome associated with systemic lupus erythematosus and autoimmune hepatitis. | Mod Rheumatol. | 16 | 305-308 | 2006 |
| 菅野祐幸、渡部大輔、清水則夫、駒井悦子、 <u>澤井高志</u> | Epstein-Barr virus(EBV) 陽性NK細胞の血管内皮細胞への接着能の検討. | 日病理会誌. | 95(1) | 228 | 2006 |
| 渡部大輔、菅野祐幸、吉田亜希、赤坂俊英、 <u>澤井高志</u> | 尋常性乾癬患者リンパ球の培養血管内皮細胞への接着能の検討. | 日病理会誌. | 95(1) | 242 | 2006 |
| 佐々木信人、黒瀬 顕、鎌滝章央、 <u>澤井高志</u> | 混合性結合組織病に合併する肺高血圧症に対する抗内皮細胞抗体の関与について. | Ther Res. | 27(10) | 1940-41 | 2006 |

| | | | | | |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|-----|-----------|------|
| Shigetake Sasayama, Toru Satoh, Tohru Izumi, <u>Shunji Yoshida</u> , Shingo Kyotani, Nobuhiro Tahara | Long-term trial of bosentan monotherapy for pulmonary arterial hypertension in Japanese patients. | Curr Med Res Opin | 23 | 395-400 | 2007 |
| Mihara T., Ueda A., Hirayama M., Takeuchi T., <u>Yoshida S.</u> , Naito K., Yamamoto H., Mutoh T. | Detection of new anti-neutral glycosphingolipids antibodies and their effects on Trk neurotrophin receptors. | FEBS Lett | 580 | May-91 | 2006 |
| <u>吉田俊治</u> | ステロイドの新しい使い方 | Mebio | 23 | 102-9 | 2006 |
| 小野田覚、西野譲、吉田秀雄、長澤英治、大竹智子、小松八千代、加藤浩二、加藤賢一、深谷修作、 <u>吉田俊治</u> | ANCA関連血管炎に血球貪食症候群を合併し剖検で肺胞蛋白症が明らかとなった1例 | 日内会誌 | 95 | Sep-87 | 2006 |
| 深谷修作、小松八千代、 <u>吉田俊治</u> | 膠原病に合併する肺高血圧症 | Heart View | 10 | 866-9 | 2006 |
| 小松八千代、深谷修作、 <u>吉田俊治</u> | 混合性結合組織病 特に肺高血圧症の診断と治療を中心に | Medical Practice | 23 | 691-6 | 2006 |
| Mahler M, Kessenbrock K, Szmyrka M, <u>Takasaki Y</u> , Garcia-De La Torre I, Shoenfeld Y, Hiepe F, Shun-le C, von Muhlen CA, Loch H, Hopfl P, Wiik A, Reeves W, Fritzler MJ | International multicenter evaluation of autoantibodies to ribosomal P proteins | Clin Vaccine Immunol | 13 | 77-83 | 2006 |
| Suzuki J, Nakano S, Nakairi Y, Mitsuo A, Amano H, Morimoto S, Tokano Y, <u>Takasaki Y</u> | CD19/22 balance relates to improvement of disease activity in systemic lupus erythematosus | Mod Rheumatol | 16 | 235-238 | 2006 |
| Akagawa M, Ito S, Toyoda K, Ishii Y, Tatsuda E, Shibata T, Yamaguchi S, Kawai Y, Ishino K, Kishi Y, Adachi T, Tsubata T, <u>Takasaki Y</u> , Hattori N, Matsuda T, Uchida K | Bispecific abs against modified protein and DNA with oxidized lipids | Proc Natl Acad Sci U S A | 103 | 6160-6165 | 2006 |
| Mitsuo A, Morimoto S, Nakiri Y, Suzuki J, Kaneko H, Tokano Y, Tsuda H, <u>Takasaki Y</u> , Hashimoto H | Decreased CD161+CD8+ T cells in the peripheral blood of patients suffering from rheumatic diseases | Rheumatology | 45 | 1477-1484 | 2006 |
| Morita Y, Fukazawa T, Hirashima M, Kaga K, Kusaoi M, Morita T, Touyama S, Morita K, <u>Takasaki Y</u> , Hashimoto H | The effect of methotrexate (MTX) on expression of signalling lymphocytic activation molecule (SLAM) in patients with rheumatoid arthritis (RA) and its role in the regulation of cytokine production | Scand J Rheumatol | 35 | 268-272 | 2006 |

| | | | | | |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|-----|-----------|------|
| Yoshidome Y, Morimoto S, Tamura N, Kobayashi S, Tsuda H, Hashimoto H, Takasaki Y | A case of polymyositis complicated with myasthenic crisis | Clin Rheumatol | | in press | 2006 |
| Nakano S, Morimoto S, Suzuki J, Mitsuo A, Nakiri Y, Katagiri A, Nozawa K, Amano H, Tokano Y, Hashimoto H, Takasaki Y | Down-regulation of CD72 and increased surface IgG on B cells in patients with lupus nephritis | Autoimmunity | | in press | 2007 |
| Kawasaki A, Tsuchiya N, Ohashi J, Murakami Y, Fukazawa T, Kusaoi M, Morimoto S, Matsuta K, Hashimoto H, Takasaki Y, Tokunaga K | Role of <i>APRIL (TNFSF13)</i> polymorphisms in the susceptibility to systemic lupus erythematosus in Japanese | Rheumatology | | in press | 2007 |
| Yoshidome Y, Morimoto S, Tamura N, Kobayashi S, Tsuda H, Hashimoto H, Takasaki Y | A case of primary antiphospholipid antibody syndrome presenting dysfunctional uterine bleeding and cerebral infarction | Modern Rheumatol | | in press | 2007 |
| Morimoto S, Nakano S, Watanabe T, Tamayama Y, Mitsuo A, Nakiri Y, Suzuki J, Nozawa K, Amano H, Tokano Y, Kobata T, Takasaki Y | Expression of B-cell activating factor of the tumor necrosis factor family (BAFF) in T cells in Active Systemic Lupus Erythematosus. The Role of BAFF in T cell-dependent B cell Pathogenic Autoantibody Production. | Rheumatology | | in press | 2007 |
| Sekigawa I, Kawasaki M, Ogasawara H, Kaneda K, Kaneko H, Takasaki Y, Ogawa H | DNA methylation: its contribution to systemic lupus erythematosus | Clin Exp Med | 6 | 99-106 | 2006 |
| 吉留嘉人, 森本真司, 田村直人, 小林茂人, 津田裕士, 高崎芳成, 橋本博史 | 発症時に多発性筋炎所見を伴った筋無力症クレーゼの一例 | 関東リウマチ | 39 | 194-199 | 2006 |
| 高崎芳成 | 非ステロイド系抗炎症薬 (NSAIDs) | 内科 | 4 | 631-635 | 2006 |
| 高崎芳成 | 膠原病の新たな治療戦略とその実態 | Medical Practice | 23 | 549 | 2006 |
| 高崎芳成, 和田 攻, 安藤聡一郎, 稲田進一 | 膠原病の日常診療のポイントとコツ | Medical Practice | 23 | 577-599 | 2006 |
| 高崎芳成 | この症例から何を学ぶか—治療抵抗性Wegener肉芽腫症の1例 | Medical Practice | 23 | 712-718 | 2006 |
| 高崎芳成 | ステロイドをどのように考えるか | Current Therapy | 24 | 57-61 | 2006 |
| 高崎芳成 | 全身性エリテマトーデス | Medicina | 44 | 929-931 | 2006 |
| 高崎芳成 | 関節リウマチに対する治療法 | 日医会誌 | 135 | 1047-1051 | 2006 |

| | | | | | |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|------------|---------|------|
| 高崎芳成 | 抗U1 RNP抗体 | リウマチ科 | 36 | 326-330 | 2006 |
| 高崎芳成 | 抗U1 RNP抗体 | 日医会誌 | 135 (特別号2) | S 299 | 2006 |
| 高崎芳成 | 抗ガラクトース欠損IgG抗体 | 日医会誌 | 135 (特別号2) | S 309 | 2006 |
| 高崎芳成 | 抗セントロメア抗体 | 日医会誌 | 135 (特別号2) | S 310 | 2006 |
| 高崎芳成 | 若年者におけるステロイド誘発性骨粗鬆症のマネージメント ビタミンKその他の立場から | 内科 | 98 | 901-904 | 2006 |
| 石塚修悟, 小林茂人, 高崎芳成 | リウマトイド因子 | リウマチ科 | 36 | 1-7 | 2006 |
| 高崎芳成 | A murine model of mixed connective tissue disease induced with U1 small nuclear RNP autoantigen | 分子リウマチ | 3 | 358 | 2006 |
| 高崎芳成 | Endogenous adjuvant activity of the RNA components of lupus autoantigens Sm/RNP and Ro60 | 分子リウマチ | 3 | 358 | 2006 |
| 高崎芳成 | 関節リウマチのLCAP療法とは？ | クリニックQ&A | 第539号 | 12-13 | 2007 |
| 高崎芳成 | ステロイドの使い方と注意すべき副作用 | 治療 | 89 | 267-271 | 2007 |
| Takuya Fukazawa, Yutaka Maeda, Mary L. Durbin, Toru Nakai, Junji Matsuoka, <u>Hiroto</u> Tanaka, Yoshio Naomoto, and Noriaki Tanaka | Pulmonary adenocarcinoma-targeted gene therapy by a cancer- and tissue-specific promoter system. | Mol. Cancer Ther. | 6(1) | 244-252 | 2007 |
| Inamoto S, Iwata S, Inamoto T, Nomura S, Sasaki T, Urasaki Y, Hosono O, Kawasaki H, <u>Tanaka H</u> , Dang NH, Morimoto C. | Crk-associated substrate lymphocyte type regulates transforming growth factor-beta signaling by inhibiting Smad6 and Smad7 | Oncogene | 26(6) | 893-904 | 2007 |
| Sano M, Izumi Y, Helenius K, Asakura M, Rossi DJ, Xie M, Taffet G, Hu L, Pautler RG, Wilson CR, Boudina S, Abel ED, Taegtmeyer H, Scaglia F, Graham BH, Kralli A, Shimizu N, <u>Tanaka H</u> , Makela TP, Schneider MD | Menage-a-Trois 1 Is Critical for the Transcriptional Function of PPARgamma Coactivator 1 | Cell Metab | 5(2) | 129-142 | 2007 |

| | | | | | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|---------|-------------|------|
| Kei Ohnuma, Masahiko Uchiyama, Tadanori Yamochi, Kunika Nishibashi, Osamu Hosono, Nozomu Takahashi, Shinichiro Kina, <u>Hirotohi Tanaka</u> , Xin Lin, Nam H. Dang, and Chikao Morimoto | Caveolin-1 triggers T-cell activation via CD26 in association with CARMA1 | J. Biol. Chem. | | in press | 2007 |
| M.Kawamoto, M.Harigai, <u>M.Hara</u> , et al. | Expression and function of inducible co-stimulator in patients with systemic lupus erythematosus: possible involvement in excessive interferon-g and anti-double stranded DNA antibody production | Arthritis Research & Therapy | 8(3) | | 2006 |
| Y.Kawaguchi, A.Tochimoto, <u>M.Hara</u> , et al. | Nos2 polymorphisms associated with the susceptibility to pulmonary arterial hypertension with systemic sclerosis: contribution to the transcriptional activity | Arthritis Research & Therapy | 8(3) | R104 | 2006 |
| T.Sugiura, N.Maeno, <u>M.Hara</u> , et al. | A promotor haplotype of the interleukin-18 gene is associated with juvenile idiopathic arthritis in the Japanese population | Arthritis Research & Therapy | 8 | R60 | 2006 |
| Y.Kawaguchi, E.Nishimagi, <u>M.Hara</u> , et al. | Intracellular IL-1 α -binding proteins contribute to biological functions of endogenous IL-1 α in systemic sclerosis fibroblasts | PNAS | 103(39) | 14501-14506 | 2006 |
| S.Hirata, H.Okamoto, <u>M.Hara</u> , et al. | Deficient activity of von Willebrand factor-cleaving protease in thrombotic thrombocytopenic purpura in the setting of adult-onset Still's disease | Rheumatology | 45 | 1046-1047 | 2006 |
| H.Kajiyama, H.Akama, H.Yamanaka, <u>M.Hara</u> , et al. | One third of Japanese patients with rheumatoid arthritis use complementary and alternative medicine | Mod Rheumatol | 16 | 355-356 | 2006 |
| M.Iwatani, E.Inoue, T.Nakamura, <u>M.Hara</u> , et al. | Efficacy profile of bucillamine in rheumatoid arthritis patients in large observational cohort study, IORRA. | Mod Rheumatol | 16 | 376-380 | 2006 |
| 原まさ子 | 全身性エリテマトーデス | Medical Practice | 23(4) | 663-668 | 2006 |
| 原まさ子 | ベリムマブ (抗BlyS抗体) と IDEC-131 (抗CD40L抗体) | 最新医学 | 61 | 969-974 | 2006 |