

表1 <当科 RA 全例データベース；SSZ と MTX の使用状況と副作用率>
524 人 (F 414、M 110)；罹患；11.5 ± 11.5 年、median 7 年

使用歴 (使用率)	脱落 (脱落率)	副作用 (発生率)
SSZ 376 (72 %)	139 (37 %)	75 (20 %) 皮疹 46、肝障害 9、骨髄抑制 3 胃腸 3、その他 17
MTX 381 (73 %)	133 (35 %)	94 (25 %)
	副作用で中止 68 (18 %) 無効 24 (6 %)、不明 41	発生時期：230 ± 200 日、med 77 日 減量で継続可能；26 (28%) MTX 肺炎 4 (1%)、骨髄抑制 5

表に含まれない紹介入院例：MTX 肺炎：11、骨髄抑制 3
(副作用による紹介例は、統計に算入していない)

表2 SSZ の副作用率と Nat2 ハプロタイプの関係

282	481	590	857	副作用率	haplotype 名称と患者の diplotype
C/T	・	G/A	・	9/26	C...C...A...G *5E と *13、または *6A と *4 のヘテロ
C/T	・	・	G/A	2/10	*7B と *4 のヘテロ
C/T	・	・	・	0/1	T...C...G...G *13 と *4 のヘテロ
・	C/T	・	・	0/2	C...T...G...G *5B と *4 のヘテロ
T/T	・	・	A/A	0/1	T...C...G...A *7B ホモ
T/T	・	A/A	・	0/3	T...C...A...G *6A ホモ
・	・	・	・	2/31	C...C...G...G *4 ホモ (・は mutation なし)

表3 MTX 副作用と MTHFR 遺伝子 677SNP の関係：

SNP 解析した MTX 使用者 78 人、副作用；17/78 (22%)

677	副作用率	肝障害	倦怠	皮疹	口内炎	悪心 (MTX 肺炎)
C/C	5/28 (18%)	2 (7%)	2		1	(1)
C/T	4/32 (13%)	2 (6%)	1	1		(2)
T/T	5/18 (28%)	2 (11%)	1			2

副作用率は、T/T > C/C の傾向があるが、有意でなかった

表4 MTX 処方量と、MTHFR 遺伝子 1298 SNP

SNP 解析した MTX 使用者 78 人

1298	n	使用量/w	継続者	副作用	脱落	無効
C/C	2	5 mg	2 (100%)	0	0	0
C/A	19	6.4 ± 1.8 mg	17 (90%)	4 (21%) →	2	0
A/A	57	6.0 ± 1.8 mg	52 (91%)	13 (21%) →	5	1

(22%) (9%) 副作用例の多くは減量で継続可能だった

表 5 血清反応陰性脊椎関節炎 (SNSA)、3種の診断基準を満たした例：

PET/CT 所見追加あり・なしで比較

case	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
	Usa	Usa	Usa	Usa	ReA	ReA	ReA	AS	AS	AS
ESSG	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Amor	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
NY/AS	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+

Usa; undifferentiated spondyloarthritis, ReA; reactive arthritis, AS; ankylosing spondylitis

ESSG; 欧州脊椎関節炎研究グループ、Amor の基準、NY/AS; 強直性脊椎炎・改訂ニューヨーク基準

+: 臨床所見と骨 X 線による判定 (従来法) で、基準を満たした

+: 従来法では基準を満たさないが、PET/CT 所見を加えると満たした

関節リウマチ治療における新しい低分子化合物と個別化治療に関する研究

研究分担者 高崎 芳成 順天堂大学医学部 膠原病内科 教授
研究協力者 田村 直人 順天堂大学医学部 膠原病内科 准教授

研究要旨

新しい低分子化合物 phosphoinositide 3-kinase (PI3K)阻害薬の抗リウマチ作用について検討した。PI3K 阻害薬 ZSTK474 は、明らかな毒性を示すことなくコラーゲン誘発性関節炎マウスにおいて関節炎抑制作用を示した。また *in vitro*にて、関節リウマチの病態に深く関与していると考えられるT細胞・B細胞活性化、滑膜細胞増殖、破骨細胞誘導などを濃度依存的に阻害した。以上のことからPI3K 阻害薬は関節リウマチの新たな治療薬となり得る可能性があると考えられた。最近、生物学的製剤に加え様々な新しい低分子化合物の臨床応用が進んでおり、今後さらに関節リウマチ治療の個別化が必要になると考えられた。

A.研究目的

関節リウマチは関節滑膜を主座とする慢性の全身性炎症性疾患である。最近、様々な新しい低分子化合物が登場し、臨床応用されつつある。

PI3キナーゼは、様々な細胞において種々の刺激により活性化し、細胞内シグナル伝達を行う重要なシグナル分子で、細胞の活性化や増殖、抗アポトーシス、炎症に強く関与する。PI3キナーゼは、関節リウマチの滑膜組織でも活性化していることが報告されている。以前より、抗炎症治療のターゲットとして注目されていたが、既存の阻害薬は動物実験で副作用が強く、使用が困難であった。

本研究では、PI3キナーゼ阻害薬の抗リウマチ作用を検討するため、コラーゲン誘発性関節炎モデルマウスに新しいPI3キナーゼ阻害薬であるZSTK474を投与し、関節炎抑制効果を検討した。また、PI3キナーゼ阻害薬の特に破骨細胞に対する作用について *in vitro*での解析を行った。

B.研究方法

コラーゲン誘発性関節炎モデルマウスに新た

に合成されたトリアジン系化合物である PI3 キナーゼ阻害薬(ZSTK474)を投与し、その効果を検討した。オスDBA/1 マウスに day 1 と day 22 で II 型コラーゲンを皮下注射にて投与し、約半数のマウスが関節炎を発症した day28 に、ランダムに 4 群に分け、各群それぞれ、溶媒のみ、ZSTK474 25, 50, 100 mg/kg を連日経口投与した。関節炎スコアおよび関節の病理所見を評価し、関節炎抑制効果を検討した。day 50 に抗コラーゲン抗体を ELISA 法にて測定した。また、flow cytometry 法を用いて、脾細胞の解析を行った。さらに、*in vitro* にて同阻害薬の脾リンパ球の増殖・活性化に対する影響をそれぞれ検討した。ヒト関節リウマチ患者由来の滑膜細胞を platelet-derived growth factor (PDGF) で刺激し ZSTK474 添加の影響を検討した。また、破骨細胞誘導への影響を検討するため、ZSTK474 および PI3K サブタイプ選択的阻害薬の存在下・非存在下に骨髄細胞を vitamin D 存在下で骨芽細胞と共培養し、TRAP 染色陽性細胞数を測定した。骨吸収抑制作用を検討するため、コラーゲンゲル上で誘導した成熟破骨細胞を骨片上で 2 日間培養し、骨吸収された面積を測定した。

(倫理面への配慮)

関節リウマチ患者滑膜細胞の採取は、順天堂大学倫理委員会での承認の後に、手術時に従来は破棄するものを、患者から文書によるインフォームド・コンセントを得て行った。

C. 研究結果

コラーゲン誘発性関節炎モデルマウスにおいて、溶媒のみ投与群に比べ、ZSTK474 100mg/kg 投与群では、体重減少や重篤な臓器障害なしに明らかな関節炎の抑制が認められた。また、病理学的にも炎症細胞浸潤、滑膜増殖および軟骨・骨破壊の抑制が認められた。投与群では、非投与群と比べて抗コラーゲン抗体価の有意な低下は認められなかった。脾細胞を、*in vitro* でコンカナバリンAにより刺激した時のT細胞増殖はZSTK474 添加により濃度依存性に抑制された。またZSTK474は、T細胞を抗CD3抗体および抗CD28抗体で刺激した時の、活性化マーカーであるCD69およびCD40 ligandの発現を抑制し、LPS刺激時のB細胞増殖を抑制した。また、滑膜細胞をPDGFで刺激時にZSTK474を添加したところ、細胞数の減少が認められた。

さらに、低濃度ZSTK474によるPI3キナーゼ阻害により、破骨細胞誘導抑制が認められた。この作用はサブタイプ選択的阻害薬を用いた結果から、主にPI3 δ 阻害によるものと考えられた。また破骨細胞誘導の主要な経路であるNFAT1cの発現抑制がみられた。成熟破骨細胞を骨片上で培養し骨吸収を検討したところ、ZSTK474による著明な骨吸収抑制が認められた。

D. 考察

PI3キナーゼは、種々の刺激により活性化し細胞増殖や炎症に関与する重要なシグナル分子である。本研究では、関節炎モデルマウスにおける関節炎抑制効果を、新たに合成されたPI3キナーゼ阻害薬であるZSTK474を用いて検討した。PI3キナーゼ阻害により関節炎は抑制がみられたことから、PI3キナーゼの関節炎の病態形成への関与が考えられた。抗コラーゲン抗体価

は投与群・非投与群で差がなかったが、*in vitro*での結果からPI3K阻害によりT細胞活性化あるいは関節滑膜増殖、破骨細胞形成など関節リウマチの病態形成に重要な様々なステップが阻害されることが推察された。また投与群において、体重減少や明らかな臓器障害などの副作用は認められなかった。

最近では、JAK3、MEK、Sykなど細胞内シグナル伝達タンパク特異的阻害薬による関節リウマチ治療が試みられている。実際に一部の低分子化合物は他疾患の治療薬として使用されており、関節リウマチでも複数の薬剤で治験が開始されている。

現在の関節リウマチ治療はメトトレキサートを中心とする抗リウマチ薬およびTNF阻害薬をはじめとする生物学的製剤が中心である。今後はこれらに新しい低分子化合物が加わり、治療の選択肢が増える半面、適切な薬剤選択が必要になる。そのためには、臨床的背景からの治療の個別化に加え、薬理遺伝学的な解析により副作用、必要量、効果など予測し治療を個別化していくことがより必要になると考えられた。

E. 結論

PI3キナーゼ阻害薬による関節リウマチ治療の可能性が示唆された。今後は新しい低分子化合物に対する薬理遺伝学的解析がより重要になると考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Nakano S, Morimoto S, Suzuki J, Nozawa K, Amano H, Tokano Y, Takasaki Y. Role of pathogenic auto-antibody production by Toll-like receptor 9 of B cells in active systemic lupus erythematosus. *Rheumatology* 47: 145-149, 2008.
2. Watanabe T, Suzuki J, Mitsuo A, Nakano S, Tamayama Y, Katagiri A, Amano H,

- Morimoto S, Tokano Y, Takasaki Y. Striking alteration of some populations of T/B cells in systemic lupus erythematosus: relationship to expression of CD62L or some chemokine receptors. *Lupus* 17: 26-33, 2008.
- Nozawa K, Fritzler MJ, Ikeda K, Takasaki Y, Satoh M, Chan EKL. Differential Anti-Golgi Complex Autoantibody Production Following Murine Lactate Dehydrogenase-Elevating Virus Infection. *Immunopharmacol Immunotoxicol* 30: 13-25, 2008.
 - Kawasaki A, Kyogoku C, Ohashi J, Miyashita R, Hikami K, Kusaoi M, Tokunaga K, Takasaki Y, Hashimoto H, Behrens TW, Tsuchiya N. Association of IRF5 polymorphisms with systemic lupus erythematosus in a Japanese population: Support for a crucial role of intron 1 polymorphisms. *Arthritis Rheum* 58: 826-834, 2008.
 - Mamegano K, Kuroki K, Miyashita R, Kusaoi M, Kobayashi S, Matsuta K, Maenaka K, Colonna M, Ozaki S, Hashimoto H, Takasaki Y, Tokunaga K, Tsuchiya N. Association of LILRA2 (ILT1, LIR7) splice site polymorphism with systemic lupus erythematosus and microscopic polyangiitis. *Genes Immun* 9: 214-223, 2008.
 - Katagiri A, Morimoto S, Nakiri Y, Nakano S, Mitsuo A, Suzuki J, Amano H, Nozawa K, Asano M, Tokano Y, Hashimoto H, Takasaki Y. Decrease in CD4+CD25+ and CD8+CD28+ T cells in interstitial pneumonitis associated with rheumatic disease. *Mod Rheumatol* 18: 562-569, 2008.
 - 高崎芳成. リウマチ・膠原病の疫学. *からだの科学* 256:6-9, 2008.
 - 高崎芳成. 血清反応陰性脊椎関節症の治療. *日内会誌* 97: 2437-2443, 2008.
 - 松下雅和, 高崎芳成. 抗プロテアソーム抗体. *リウマチ科* 40: 255-263, 2008.
- ## 2. 学会発表
- Takasaki Y, Matsushita M, Matsudaira R, Nawata M. Autoimmune response to proteasome in patients with Sjögren's syndrome (SjS). 10th International Workshop on Autoantibodies and Autoimmunity, Guadalajara, Mexico, 2008, March 6.
 - 頭山尚子, 田村直人, 春田和彦, 田嶋美智子, 高崎芳成: ホスファチジルイノシトール 3 キナーゼ阻害薬の破骨細胞に対する作用. 第52回日本リウマチ学会総会・学術集会, ロイトン札幌/北海道厚生年金会館/札幌市教育文化会館, 札幌, 平成20年4月21日, 2008 (第52回日本リウマチ学会総会・学術集会プログラム・抄録集 355, 2008)
 - 高崎芳成: 膠原病—難治性炎症病態とその治療の進歩(シンポジウム3: 炎症病態の臨床研究:最近の動向). 第29回日本炎症・再生医学会, 都市センターホテル, 東京, 平成20年7月9日, 2008
 - Takasaki Y. Treatment of Intractable Organ Involvement. 13th Congress of the Asia Pacific League of Associations for Rheumatology, Yokohama, Japan, 2008, September 24
 - Toyama S, Tamura N, Haruta K, Mori S, Watanabe T, Yaguchi S, Tajima M, Ishiyama K, Yamori Y, Takasaki Y. Anti-rheumatic effect of ZSTK474 a novel phosphoinositide 3-kinase inhibitor, by inhibiting osteoclast formation. *Ann Rheum Dis* 67(Suppl. II):294, 2008.
 - Ito I, Kawasaki A, Hayashi T, Matsumoto I, Ito S, Tsutsumi A, Ohashi J, Hom G, Graham RR, Takasaki Y, Hashimoto H, Behrens TW, Sumida T, Tsuchiya N: Replication of the Association between C8orf13-BLK Region and Systemic Lupus Erythematosus in a Japanese Population. 72nd Annual Scientific Meeting of American College of Rheumatology, San Francisco, USA, 2008, Oct 26. (Abstract S220).

7. Kawasaki A, Ito I, Hikami K, Hayashi T, Matsumoto I, Ito S, Tsutsumi A, Koga M, Arinami T, Graham RR, Hom G, Ohashi J, Takasaki Y, Hashimoto H, Behrens TW, Sumida T, Tsuchiya N: Association of STAT4 Polymorphisms with Systemic Lupus Erythematosus in a Japanese Population. 72nd Annual Scientific Meeting of American College of Rheumatology, San Francisco, USA, 2008, Oct 26 . (Abstract S221).
(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

診療所における関節リウマチのオーダーメイド医療の実現性に関する検討

研究分担者 上田 寛之 上田診療所 所長

研究要旨

テーラーメイド医療を一般診療所レベルで行うことができるかどうかの実証研究は有用である。前年度は神奈川県山前クリニックにおいてこれを試みたが、さまざまな障害が明らかになった。それらの経験の上、本年度は都心の品川駅近くにある本診療所でテーラーメイド医療が可能かどうかを考察した。その結果、検査センターなどの十分な協力とビデオ素材などが提供されれば診療所でもテーラーメイド医療が可能であると考えられた。

A. 研究目的

テーラーメイド医療を一般診療所レベルで行うことができるかどうかの実証研究は有用である。前年度は神奈川県山前クリニックにおいてこれを試みたが、さまざまな障害が明らかになった。例えば、忙しい臨床の中でインフォームドコンセントを取ったり、場合によっては遺伝カウンセリングを行わなければならないとすると通常の診療署では不可能である。また、検体の輸送についても小規模な検体の輸送には経費がかかりすぎると言う問題があった。それらの経験の上、本年度は都心の品川駅近くにある本診療所でテーラーメイド医療が可能かどうかを考察した。

B. 研究方法

本診療所の視察、スタッフへの聞き取り、検体等の輸送システムなどを通じ、診療所におけるテーラーメイド医療実施の問題点を明らかにする。ただし、本年度は費用の発生するような研究は行わず、十分な視察と聞き取り、更にはディスカッションなどにより問題点を洗い出す方法を取った。また、検体等の輸送については、ルートや交通費、それにかかる時間などについて詳細な考察を行った。

(倫理面への配慮)

・診療所の患者に迷惑がかからないようにする。

C. 研究結果

診療所の視察、スタッフへの聞き取り、検体輸送の道筋やコストなどを検討した。その結果、検査センターなどの十分な協力とビデオ素材などが提供されれば診療所でもテーラーメイド医療が可能であると考えられた。本診療所は品川駅近傍にあり、スペースにかかる費用は大きい。従って、例えばインフォームドコンセントに専用のスペースを確保することは不可能である。しかし、ビデオなどを作製し、それを患者に渡して家で見るように指導することにより時間を節約することが可能である。検体の輸送に関しては、品川から虎ノ門のオーダーメイド創薬、あるいは若松河田の東京女子医科大学膠原病リウマチ痛風センターまでの輸送は問題なく行うことが出来る。ただし、一日に多くの検体が出るわけではないので、複数の診療所からオーダーが出る必要があると考えられる。

D. 考察

一般診療所においてテーラーメイド医療を行うことは困難ではあるが、検査センターなどの十分な協力とビデオ素材などが提供されれば診療所でもテーラーメイド医療が可能であると考えられた。

E. 結論

関節リウマチのテーラーメイド医療の実現のためには、検査センターなどの十分な協力とビデオ素材などの提供が不可欠である。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

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

3. その他

なし

研究成果の刊行に関する一覧表・平成 20 年度(2008)

鎌谷 直之

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表雑誌名	巻	頁	出版年
Furuya T, Urano T, Ikari K, Kotake S, Inoue S, Hara M, Momohara S, <u>Kamatani N</u> , Yamanaka H.	A1330V polymorphism of low-density lipoprotein receptor-related protein 5 gene and self-reported incident fractures in Japanese female patients with rheumatoid arthritis.	Mod Rheumatol			2008
Tsukahara S, Ikari K, Sato E, Yamanaka H, Hara M, Tomatsu T, Momohara S, <u>Kamatani N</u> .	A polymorphism in the gene encoding the Fcγ ₃ receptor is a possible genetic marker to predict the primary response to infliximab in Japanese patients with rheumatoid arthritis.	Ann Rheum Dis.	67 (12)	1791- 1792	2008
Ichikawa N, Kotake S, Hakoda M, Higami K, Kawasaki A, Furuya T, Nanke Y, Tsuchiya N, Tokunaga K, <u>Kamatani N</u> .	Combining effects of polymorphism of tumor necrosis factor alpha 5'-flanking region and HLA-DRB1 on radiological progression in patients with rheumatoid arthritis.	Mod Rheumatol.			2008
Suzuki A, Yamada R, Kochi Y, Sawada T, Okada Y, Matsuda K, Kamatani Y, Mori M, Shimane K, Hirabayashi Y, Takahashi A, Tsunoda T, Miyatake A, Kubo M, <u>Kamatani N</u> , Nakamura Y, Yamamoto K.	Functional SNPs in CD244 increase the risk of rheumatoid arthritis in a Japanese population.	Nat Genet.	40 (10)	1224- 1229	2008
Kobayashi S, Momohara S, <u>Kamatani N</u> , Okamoto H.	Molecular aspects of rheumatoid arthritis: role of environmental factors.	FEBS J.	275 (18)	4456- 4462	2008
Okamoto H, Cujec TP, Yamanaka H, <u>Kamatani N</u> .	Molecular aspects of rheumatoid arthritis: role of transcription factors.	FEBS J.	275 (18)	4463- 4470	2008
Sai K, Saito Y, Itoda M, Fukushima-Uesaka H, Nishimaki-Mogami T, Ozawa S, Maekawa K, Kurose K, Kaniwa N, Kawamoto M, <u>Kamatani N</u> , Shiraio K, Hamaguchi T, Yamamoto N, Kunitoh H, Ohe Y, Yamada Y, Tamura T, Yoshida T, Minami H, Matsumura Y, Ohtsu A, Saijo N, Sawada J.	Genetic variations and haplotypes of ABC2 encoding MRP2 in a Japanese population.	Drug Metab Pharmacokin.	23 (2)	139- 147	2008

Soejima M, Kawaguchi Y, Hara M, <u>Kamatani N</u> .	Prospective study of the association between NAT2 gene haplotypes and severe adverse events with sulfasalazine therapy in patients with rheumatoid arthritis.	J Rheumatol	35 (4)	724	2008
Nishimoto K, Ikari K, Mochizuki T, Tomatsu T, Toyama Y, Hara M, Yamanaka H, <u>Kamatani N</u> , Momohara S.	Lack of association between PADI4 and functional severity in Japanese rheumatoid arthritis patients.	Ann Rheum Dis.	67 (3)	431- 432	2008
Tsukahara S, Shinozaki M, Ikari K, Mochizuki T, Inoue E, Tomatsu T, Hara M, Yamanaka H, <u>Kamatani N</u> , Momohara S.	Effect of matrix metalloproteinase-3 functional SNP on serum matrix metalloproteinase-3 level and outcome measures in Japanese RA patients.	Rheumatology (Oxford).	47 (1)	41-44	2008

山中 寿

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表雑誌名	巻	頁	出版年
Iikuni N, Sato E, Hoshi M, Inoue E, Taniguchi A, Hara M, Tomatsu T, Kamatani N, <u>Yamanaka H</u> .	The Influence of Sex on Patients with Rheumatoid Arthritis in a Large Observational Cohort.	J Rheumatol.			2009
Furuya T, Urano T, Ikari K, Kotake S, Inoue S, Hara M, Momohara S, Kamatani N, <u>Yamanaka H</u> .	A1330V polymorphism of low-density lipoprotein receptor-related protein 5 gene and self-reported incident fractures in Japanese female patients with rheumatoid arthritis.	Mod Rheumatol.			2008
Furuya T, Kotake S, Inoue E, Nanke Y, Yago T, Hara M, Tomatsu T, Kamatani N, <u>Yamanaka H</u> .	Risk factors associated with incident fractures in Japanese men with rheumatoid arthritis: a prospective observational cohort study.	J Bone Miner Metab.	26 (5)	499- 505	2008
Iikuni N, Inoue E, Tanaka E, Hara M, Tomatsu T, Kamatani N, <u>Yamanaka H</u> .	Low disease activity state with corticosteroid may not represent 'true' low disease activity state in patients with rheumatoid arthritis.	Rheumatology (Oxford).	47 (7)	519- 521	2008
Tanaka E, Mannalithara A, Inoue E, Hara M, Tomatsu T, Kamatani N, Singh G, <u>Yamanaka H</u> .	Efficient management of rheumatoid arthritis significantly reduces long-term functional disability.	Ann Rheum Dis.	67 (8)	1153- 1158	2008

谷口 敦夫

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表雑誌名	巻	頁	出版年
谷口敦夫、浦野和子、田中栄一	トトレキサートおよびスルファサラジンの薬理遺伝学	リウマチ科	40	575-582	2008
谷口敦夫	抗リウマチ薬と核酸代謝-薬理遺伝学からのアプローチ	痛風と核酸代謝	32	113-120	2008
谷口敦夫、鎌谷直之	関節リウマチにおけるオーダーメイド医療	感染・炎症・免疫	印刷中		2009

三森 明夫

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表雑誌名	巻	頁	出版年
三森明夫	膠原病の治療薬、最近の進歩	医道の日本	67	31-35	2008
伊藤健司、三森明夫	進行性多巣性白質脳症(PML)	リウマチ科	40	504-508	2008

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名・出版地	頁	出版年
高橋裕子 三森明夫	側頭動脈炎	橋本博史	専門医を目指すケースメソッドアブ ローチ4. 膠原病・リウマチ	日本医事新報社	262- 268	2008
三森明夫 秋葉正文	関節リウマチ	渡辺明治 福井富穂	今日の病態栄養療法	南光堂	359- 362	2008
三森明夫	免疫異常による病気	野田光彦	新検査のすべてが分かる本	時事通信社	280- 283	2008

高崎 芳成

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表雑誌名	巻	頁	出版年
Nakano S, Morimoto S, Suzuki J, Nozawa K, Amano H, Tokano Y, Takasaki Y	Role of pathogenic auto-antibody production by Toll-like receptor 9 of B cells in active systemic lupus erythematosus.	Rheumatology	47	145-149	2008
Watanabe T, Suzuki J, Mitsuo A, Nakano S, Tamayama Y, Katagiri A, Amano H, Morimoto S, Tokano Y, Takasaki Y	Striking alteration of some populations of T/B cells in systemic lupus erythematosus: relationship to expression of CD62L or some chemokine receptors.	Lupus	17	26-33	2008
Nozawa K, Fritzier MJ, Ikeda K, Takasaki Y, Satoh M, Chan EKL	Differential Anti-Golgi Complex Autoantibody Production Following Murine Lactate Dehydrogenase-Elevating Virus Infection.	Immunopharmacol Immunotoxicol	30	13-25	2008
Kawasaki A, Kyogoku C, Ohashi J, Miyashita R, Hikami K, Kusaoi M, Tokunaga K, Takasaki Y, Hashimoto H, Behrens TW, Tsuchiya N	Association of IRF5 polymorphisms with systemic lupus erythematosus in a Japanese population: Support for a crucial role of intron 1 polymorphisms.	Arthritis Rheum	58	826-834	2008
Mamegano K, Kuroki K, Miyashita R, Kusaoi M, Kobayashi S, Matsuta K, Maenaka K, Colonna M, Ozaki S, Hashimoto H, Takasaki Y, Tokunaga K, Tsuchiya N	Association of LILRA2 (ILT1, LIR7) splice site polymorphism with systemic lupus erythematosus and microscopic polyangiitis.	Genes Immun	9	214-223	2008
Katagiri A, Morimoto S, Nakiri Y, Nakano S, Mitsuo A, Suzuki J, Amano H, Nozawa K, Asano M, Tokano Y, Hashimoto H, Takasaki Y	Decrease in CD4+CD25+ and CD8+CD28+ T cells in interstitial pneumonitis associated with rheumatic disease.	Mod Rheumatol	18	562-569	2008
高崎芳成	リウマチ・膠原病の疫学.	からだの科学	256	6-9	2008
高崎芳成	血清反応陰性脊椎関節症の治療.	日内会誌	97	2437-2443	2008
松下雅和, 高崎芳成	抗プロテアソーム抗体.	リウマチ科	40	255-263	2008

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名・出版地	頁	出版年
<u>高崎芳成</u>	関節リウマチのパラダイムシフト—生物学的製剤時代の最新治療動向。	宮坂信之編	別冊・医学のあゆみ	医歯薬出版・東京	5-9	2008
<u>高崎芳成</u>	ステロイド薬・生物製剤	宮崎東洋, 北出利勝 編	慢性疼痛の理解と医療連携	真興交易株式会社 出版部・東京	129- 140	2008
<u>高崎芳成</u>	ステロイド剤と免疫抑制剤との使い分けは？。	宮坂信之編	正しいステロイド剤の使い方 1. 内用剤編 改訂版	(株) 医薬ジャーナル社・大阪	45-5 0	2008

厚生労働科学研究補助金（創薬基盤推進研究事業）
関節リウマチにおけるテーラーメイド医療実証研究

日時：平成21年3月6日（金）16：00～19：00

場所：東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センター
2階 会議室

プログラム

司会：鎌谷 直之（16：00～19：00）

1. 《研究分担者》 谷口 敦夫 東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センター 教授
《発表者》 市川 奈緒美 東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センター 准講師
・・・16：00～16：30
2. 《発表者・研究分担者》 高崎 芳成 順天堂大学 膠原病内科 教授
・・・16：30～17：00
3. 《発表者・研究分担者》 三森 明夫 国立国際医療センター 膠原病科 教授
・・・17：00～17：30
- ～ 休憩 ～
4. 《発表者・研究分担者》 斎藤 加代子 東京女子医科大学附属遺伝子医療センター 教授
・・・18：00～18：30
5. 《発表者》 オーダーメイド創薬株式会社
・・・18：30～19：00