

を含め、複数回のePAP測定が行われている55例を対象とした。

PH合併状況の変化は、PHが疑われる（ePAPが30mmHg未満）19例（今回調査で未回答2例を含む）中3例でePAPが30mmHg以上となり、PH例は70例（今回調査で未回答の11例を含む）となった（表1）。

表1. 肺高血圧症の合併状況の変化および転帰

	H19年度調査	H21年度調査
肺高血圧症例	67例	70例（未回答11例を含む）
死亡	5例	7例
転院	4例	4例
不明	0例	4例
肺高血圧症が疑われる症例	19例	16例（未回答2例を含む）
死亡	0例	1例
転院	0例	1例

転帰に関してはPH症例で新たに2例の死亡が確認され死亡は合計7例となり、転院は4例で不変、新たに不明が4例生じた。一方、PHが疑われる症例においても1例の死亡が確認され、転院も1例生じた。

ePAPの推移を図1に示す。初回調査でのePAP高値症例はその後も高値を示す症例と低下を示す症例を認めた。また、ePAPが40mmHg未満の症例ではそのまま経過を通して40mmHg以下で推移する症例が多かったが、34例中8例は40mmHg以上となった

（図2）。初回調査でePAPが40mmHg未満であった34例に関して①35mmHg以上40mmHg未満の13例、②30mmHg以上35mmHg未満の11例、③30mmHg未満の10例の3群に分けてさらに検討した。①の群では13例中4例でePAPが40mmHg以上となっていた（図3）。②の群では11例中3例でePAPが40mmHgとなっていた（図4）。③の群ではePAPが40mmHgになったのは10例中1例のみであった（図5）。

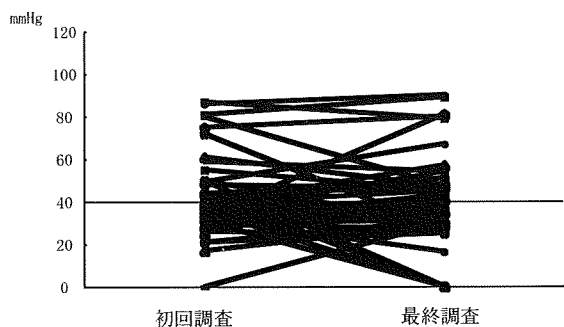


図1. 推定肺動脈収縮期圧の推移

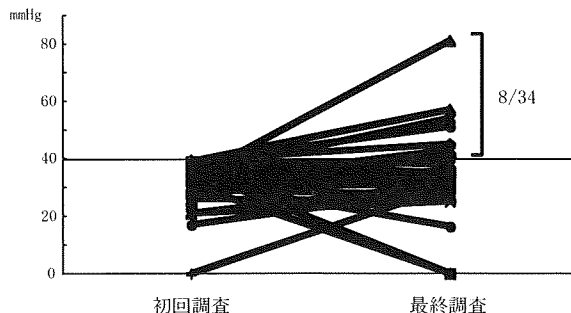


図2. 推定肺動脈収縮期圧の推移  
(初回調査40mmHg未満)

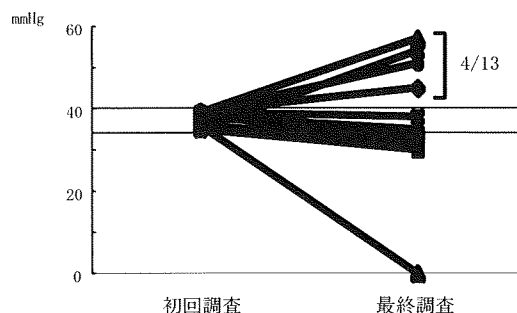


図3. 推定肺動脈収縮期圧の推移  
(初回調査35 mmHg以上40mmHg未満)

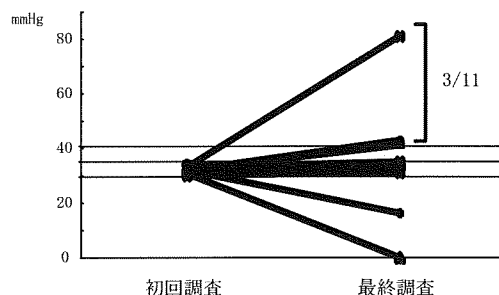


図4. 推定肺動脈収縮期圧の推移  
(初回調査30 mmHg以上35mmHg未満)

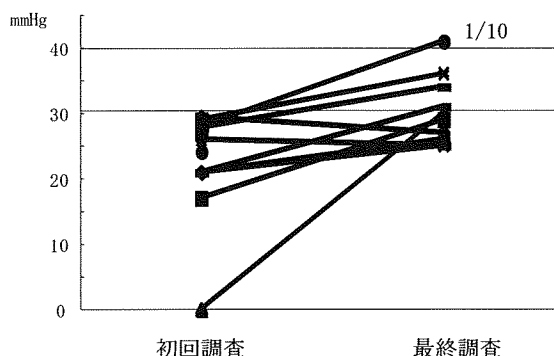


図5. 推定肺動脈収縮期圧の推移  
(初回調査30mmHg未満)

## D. 考察

PH合併状況の変化に関しては、平成19年度の調査時にePAPが30mmHg未満であった19例（未回答2例を含む）中3例が30mmHg以上となり、MCTDでは定期的なPHに関するスクリーニングの必要性が示唆された。

ePAPの推移については、初回調査で高値を呈した症例で高値が持続する症例と低下する症例とを認めた。個々の症例における治療の詳細が明らかでなく、ePAPの高値が持続する症例ではPHに対する治療が不十分である可能性は否定できないが、種々の治療への反応性が悪く治療に難渋する症例の存する可能性も考えられた。今回の調査の対象がPH合併患者も含めたMCTD患者を専門的に治療している本研究班の臨床系分担研究者が所属する施設に通院中の患者であることを考えると、後者の可能性の方が高いと思われる。ePAPの低下が必ずしもPHの重症度を表しているわけではないが、その重要な指標の一つであり、PHに対する治療のさらなる検討が望まれる。

平成16年度の本研究班において、PH由来の臨床所見を呈するePAPは40mmHg以上であること、ePAPが40mmHg未満の患者では少なくとも1年間の観察ではePAPの悪化は認めないことを報告した。そこで、初回調査時にePAPが40mmHg未満であった34症例に注目しその経過を検討した。34例中8例（23.5%）でePAPが40mmHg以上となっていた。さらに詳細に検討すると、ePAPが35mmHg以上40mmHg未満の13例中4例、30mmHg以上35mmHg未満の11例中3例でePAPが40mmHg以上となっていたのに対し、30mmHg未満では10例中1例のみであり、ePAPが30mmHg以上の患者ではPHの増悪に十分な注意が必要であることが判明した。

## E. 結論

ePAPの経時的推移を中心にPH合併状況の変化を併せて検討した。MCTDでは調査ごとに新たなPH患者が見いだされ、定期的なPHに関するスクリーニング検査が必要と考えられた。また、ePAPが高値でとどまる症例も見られ、PHに対する治療のさらなる検討が必要と考えられた。初回調査でePAPが40mmHg未満の症例のうち、30mmHg以上の患者24例中7例が40mmHg以上となり、30mmHg未満の患者では10例中1例が40mmHg以上になっただけであり、特にePAP30mmHg以上の患者ではPHの悪化に注意が必要と考えられた。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) 吉田俊治：膠原病に伴う肺動脈性肺高血圧症。呼吸器科 16(3):192-8,2009.
- 2) 吉田俊治：ステロイドの使い方 ステロイドの投与法と中止のしかた。日本医師会雑誌138(4):736-7,2009.
- 3) 西野譲、加藤賢一、吉田秀雄、片山雅夫、深谷修作、吉田俊治：強直性脊椎炎にInfliximabを使用した2例。日本臨床免疫学会会誌 32(1):61-5,2009.

## H. 知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む）

### 1. 特許取得

なし

### 2. 実用新案登録

なし

### 3. その他

なし

## 肺高血圧症の合併した膠原病症例における治療と予後に関する研究

研究分担者： 高崎 芳成 順天堂大学医学部膠原病内科・教授

研究研究者： 松下 雅和1)、小笠原 倫大1)、建部 一夫2)、天野 浩文2)、森本 真司2)、  
山路 健2)、田村 直人3)

1) 順天堂大学医学部膠原病内科・助教、2) 同・准教授、3) 同・専任准教授

### 研究要旨

肺高血圧症は混合性結合組織病や強皮症に多くみられる重篤な合併症の一つで、患者の日常生活動作および生命予後を大きく左右する病態である。本研究では膠原病に合併した肺高血圧症の臨床的特徴、治療法およびその反応性を検討し、予後改善が可能な治療法・介入時期の確立を目的とする。本年度は基礎疾患別に臨床的特徴や治療法などを分析し、主に生命予後に関しレトロスペクティブに検討した。結果、基礎疾患の違いや間質性肺炎、レイノー現象や抗U1-RNP抗体の有無にかかわらずステロイド剤やベラプロスト、ワルファリン、Ca拮抗剤などによる治療は生命予後に対して統計学的に有意な効果は得られなかった。ボセンタンは心臓超音波検査による推定右室圧を低下させる作用は得られなかったが、生命予後改善効果が期待できる薬剤であった。来年度はタダラフィルなども積極的に用いて、適切な治療介入時期や他剤との併用効果なども検討し、ADLや予後の改善が期待できる治療法を確立する。

### A. 研究目的

膠原病は様々な臓器に障害をきたしうる疾患であるが、なかでも肺高血圧症(PH)は患者のActivities of Daily Living (ADL)や生命予後を大きく左右する重篤な臓器合併症の一つである。本疾患はまだまだ根本的な治療法は確立されていないのが現状であり、特に混合性結合組織病(MCTD)においては大きな予後決定因子となりうる病態で、早急な治療法の確立が望まれる。本研究ではMCTDを中心としたPH合併膠原病を抽出してレトロスペクティブにその臨床的特徴や治療法などの評価を行い、生命予後を改善しうる治療法や治療介入時期の確立を目的とする。

### B. 研究方法

過去15年間で当院に受診歴のあるMCTDを始めとした膠原病症例のうち心臓超音波検査(UCG)で安静時推定右室収縮期圧が40mmHg以上を示した症例をPH合併例とした。MCTDの診断には厚生省特定疾患混合性結合組織病調査研究班、平成7年度研究報告書の診断基準を用いた。これらの症例を基礎疾患、発症年齢、性別、PH発症年齢、投与薬剤、推定右室圧、

抗U1-RNP抗体や間質性肺炎の有無などにより分類し、それぞれの因子が予後に与える影響について主にKaplan-Meier法を用いて生命予後を比較検討した。

### (倫理面への配慮)

すべてのデータ集計は匿名化し個人の特長は不可能な状態で検討した。

### C. 研究結果

総数116例のPH合併膠原病患者が抽出された(表1)。基礎疾患はMCTDが40例(34.4%)、強皮症(SSc)が24例(20.7%)、全身性エリテマトーデス(SLE)が20例(17.2%)、多発性筋炎/皮膚筋炎(PM/DM)が8例(6.9%)、関節リウマチ(RA)が8例(6.9%)、血管炎症候群が7例(6.0%)、慢性血栓塞栓性肺高血圧症(CTEPH)が3例(2.6%)、シェーグレン症候群(SjS)が2例(1.7%)でありリウマチ性多発筋痛症(PMR)や自己免疫性肝炎などを含む、その他の疾患が4例(3.4%)であった。平均年齢はそれぞれMCTDが51.6歳、SScが66.0歳、SLEが50.9歳、PM/DMが57.1歳、RAが66.9歳、血管炎症候群が66.6歳、CTEPHが57.7歳、SjSが34.5歳、その他の

疾患は71.0歳でありSSc、RA、血管炎症候群症例においては高齢である傾向にあった。間質性肺炎の合併はPM/DMが87.5%と最も多くSSc、MCTDが58.3%、32.5%であった。表2に示したように、基礎疾患発症年齢はMCTD、SLEが30歳代であったがSScは50歳代とやや高齢発症である傾向が見られた。基礎疾患発症からPH診断までの期間はMCTD、SSc、SLEがそれぞれ7.0年、6.9年、11.0年であり疾患によるPH診断までの期間に有意差は見られなかった。

各疾患でPH合併例と非合併例において疾患初発症状に特徴的な徴候が存在するか否かを検討した。結果、経過中にPHの合併したMCTDおよびSScではレイノー現象、SLEおよびRAでは関節痛が最も多い初発症状で、PHが見られない各疾患の初発症状とほぼ同様であり、PH合併例に特徴的な疾患初発症状は見られなかった(表3)。さらにPHは動悸や呼吸苦が初発症状の中心であったが、経過中にスクリーニングで行ったUCGや胸部レントゲン所見で偶発的に発見される症例が多数を占めていた。

次に調査時の推定平均右室圧、治療法や予後などについて検討した。UCGによる推定平均右室圧はMCTDが47.5mmHg、SScが52.1mmHg、SLEが48.9mmHgと各疾患間に差は見られなかった。また死亡例における推定右室圧は図に示したごとく疾患を問わず有意に高値であった(図1)。

PHの合併したMCTD、SSc、SLEの死亡症例について検討した結果、SLEやSScでは腎不全や脳出血、間質性肺炎の増悪が主たる死因でありPHが直接の死因と考えられた症例はそれぞれ1例ずつであった。一方MCTDにおいては疾患自体の予後は良いとされているが、PHを合併したMCTDにおいては予後良好とはいえず、PHを直接の死亡原因とした症例が他の膠原病に比して有意に多く見られた(表4)。

PHの合併したMCTD、SSc、SLEに対しては、疾患を問わず高率にステロイド剤の投与が行われていた。平均投与量はプレドニゾン換算でそれぞれMCTDが13.9mg、SScが9.3mg、SLEでは15.0mgであった。

SScではベラプロストが85.0%とステロイド剤を上回り最も多く投与されている薬剤であり、MCTDおよびSLEにおいても高頻度に投与されていた。さらにアンジオテンシン受容体拮抗剤(ARB)、アンジオテンシン変換酵素阻害剤(ACE-I)はそれぞれの疾患の20-30

%に投与されており、ボセンタンとシルденаフィンはMCTDにおいて、それぞれ20.0%および2.5%に使用されていた(表5)。なお調査時点でタダラフィル、エボプロステノールの投与例は見られなかった。一般的に膠原病を基礎疾患に持たないPH症例ではCa拮抗剤やワルファリン、ボセンタン、シルденаフィルが高頻度に用いられることが多いが、膠原病症例では他臓器の合併症に対する治療も必要であるため、今回の結果となったことが予測された。

次に臨床的特徴や治療薬の生命予後や推定右室圧に与える影響について検討した。図2に示したように、PHの合併したMCTD、SSc、SLEについて生命予後を判定した結果、疾患間で予後に差はなく、さらにPH発症年齢と寿命を考慮し比較したが、生存率に有意差は見られなかった。また間質性肺炎の合併、レイノー現象および抗U1-RNP抗体の有無も予後には影響を与えないことが明らかとなった( $P=0.0589$ 、 $p=0.7919$ 、 $p=0.5258$ )。

次に近年、PHの予後改善に効果が示されているボセンタンについて検討した。UCGによる推定右室圧はボセンタン投与群においては投与前後も非投与群に比して有意に高値であった( $p<0.05$ )。この結果はボセンタンの適応がWHOの機能分類III以上となっていることが大きな要因であると考えられた。本薬剤は患者の6分間歩行距離を有意に低下させることが知られているが、推定右室圧の低下作用に関しては、統計学的な有意差は得られなかった( $p=0.5922$ )。尿酸値やBNP値はPH合併の予測になるとされているが、両者とも絶対的な値とPHの重症度とは相関が見られなかった。しかし個々の症例において、UA値およびBNP値の変動は推定右室圧との有意な相関があることが示され( $p<0.05$ )膠原病を基礎疾患に有するPH症例においても治療効果の判定には有用であることが示された。ボセンタンは経過期間が短く統計学的な有意差は得られなかったが、予後改善効果が期待できる薬剤であった。しかしベラプロスト、ワルファリン、ステロイド剤など他の治療薬に関しては前年度の報告同様、生命予後の有意差を持つての改善効果は見られなかった。

#### D. 考察

MCTDはPHの合併が他の膠原病に比して高率であり

患者のADLや予後を大きく左右する病態である。現在PHに対する効果的な治療薬としてシルデナフィルやボセンタン、エポプロステノールなどが使用されている。当院でのMCTDをはじめとした膠原病に併発したPH症例に対する治療状況を検討したところ、基礎疾患や発症年齢に関係なくステロイド剤やベラプロストが多く使用される傾向にあった。これらの要因としては基礎疾患が膠原病であり、PH以外に肺病変や腎病変さらには皮膚潰瘍やレイノー現象などをはじめとした血流異常が併存することが主たる要因であると思われた。

しかしシルデナフィルやボセンタン、ワルファリン使用における検査値の変動や治療効果は膠原病を基礎疾患に有しないPH症例群と特徴的な差は見られなかった。

PHの合併したMCTDの生命予後は他の膠原病と比較し有意な差は見られなかったが、SLEやSScの死亡原因が肺炎などの感染症や心不全、腎不全が主であったことに対しMCTDではPH自体による死亡例が比較的多く見られ、MCTDにおけるPHは患者予後を左右する最大の要因であることが改めて示された。

前年度はボセンタンやシルデナフィルの投与例が少数であり、その効果や特徴を判定するには至らなかった。本年度はボセンタンを投与した症例が増加したためその臨床効果と検査値などについて考察することが可能であった。ボセンタンはMCTDを基礎疾患に有するPH症例においても患者予後を改善する効果が期待できることが示された。本剤の投与が重症例に限れていることも一因であると思われるが、UCGで推定右室圧低下作用は得られなかった。現在、早期のPHに対するボセンタンの効果を検討中であるが、この結果もふまえ、さらなる予後の改善と適切な治療介入時期を明確にする必要がある。またボセンタンは皮膚硬化や指尖潰瘍潰などに対する効果も報告が見られている。MCTDのこれらの症状に対する効果も合わせて評価を行う必要がある。

本年度は、昨年度より症例数を増やし臨床症状の特徴と治療に対する反応性などについて検討した。しかしステロイド剤やワルファリン、Ca拮抗剤ではPH合併膠原病の生命予後を改善することは不可能であった。次年度はボセンタンやシルデナフィルさらには近年、本邦でも認可されたタダラフィルなどに

関して、単剤およびその併用効果、PHの進行抑制さらには発症抑制効果などについても検討を行い患者のADLをはじめ生命予後を確実に改善させる治療法を確立させることを目標とする。

## E. 結論

PHは予後不良の疾患である。特にMCTDでは他の膠原病に比しPHの合併は高率で、さらには主要な予後決定因子となる。ボセンタンはMCTDに併発したPHにおいても有効である可能性が高い。しかしUCGでの評価では推定右室圧を改善させる作用は見られなかった。

今後はシルデナフィルやタダラフィルなど他剤との併用効果、開始時期なども評価する必要がある。

## F. 健康危険情報

特記すべきことなし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Nozawa K, Ikeda K, Satoh M, Reeves WH, Stewart CM, Li YC, Yen TJ, Rios RM, Takamori K, Ogawa H, Sekigawa I, Takasaki Y, Chan EK: Autoantibody to NA14 is an independent marker primarily for Sjogren's syndrome. *Front Biosci* 14: 3733-3739, 2009
- 2) Morimoto S, Tokano Y, Nakano S, Watanabe T, Tamayama Y, Mitsuo A, Suzuki J, Kaneko H, Sekigawa I, Takasaki Y: Chemoattractant mechanism of Th1 cells in class III and IV lupus nephritis. *Autoimmunity* 42: 143-149, 2009
- 3) Ito I, Kawasaki A, Ito S, Hayashi T, Goto D, Matsumoto I, Tsutsumi A, Hom G, Graham RR, Takasaki Y, Hashimoto H, Ohashi J, Behrens TW, Sumida T, Tsuchiya N: Replication of the association between the C8orf13-BLK region and systemic lupus erythematosus in a Japanese population. *Arthritis Rheum* 60: 553-558, 2009
- 4) Ogasawara M, Oda K, Yamaji K, Takasaki Y: Polyarticular septic arthritis with bilateral psoas abscesses following acupuncture. *Acupunct Med* 27: 81-82, 2009

5) Santiago-Raber ML, Amano H, Amano E, Baudino L, Otani M, Lin Q, Nimmerjahn F, Verbeek JS, Ravetch JV, Takasaki Y, Hirose S, Izui S: Fcγ receptor-dependent expansion of a hyperactive monocyte subset in lupus-prone mice. *Arthritis Rheum* 60: 2408-2417, 2009

6) Matsushita M, Matsudaira R, Ikeda K, Nawata M, Tamura N, Takasaki Y: Anti-proteasome activator 28α is a novel anti-cytoplasmic antibody in patients with systemic lupus erythematosus and Sjögren's syndrome. *Mod Rheumatol* 19: 622-628, 2009

7) Nozawa K, Fujishiro M, Kawasaki M, Kaneko H, Iwabuchi K, Yanagida M, Suzuki F, Miyazawa K, Takasaki Y, Ogawa H, Takamori K, Sekigawa I: Connective tissue growth factor promotes articular damage by increased osteoclastogenesis in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Research & Therapy* 11: R174, 2009

8) Kawasaki M, Sekigawa I, Nozawa K, Kaneko H, Takasaki Y, Takamori K, Ogawa H: Changes in the gene expression of peripheral blood mononuclear cells during the menstrual cycle of females is associated with a gender bias in the incidence of systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol* 27: 260-266, 2009

## 2.学会発表

1) 天野浩文, 天野恵理, 仲野総一郎, 安藤誠一郎, 箕輪健太郎, 渡邊崇, 森本真司, 林青順, 広瀬幸子, 戸叶嘉明, 高崎芳成: Toll-like receptor (TLR) とリウマチ性疾患 (シンポジウムS4: リウマチ性疾患の病因・病態解明の進歩). 第53回日本リウマチ学会総会・学術集会, 東京, 平成21年4月24日, 2009

2) 仲野総一郎, 天野浩文, 田嶋美智子, 安藤誠一郎, 箕輪健太郎, 渡邊崇, 森本真司, 戸叶嘉明, 高崎芳成: 全身性エリテマトーデスにおけるUNC93B発現の検討 (ワークショップ W09: SLEの病因・病態). 第53回日本リウマチ学会総会・学術集会, 東京, 平成21年4月23日, 2009

3) 関谷文男, 山路健, 高崎芳成: 全身性エリテマトーデス再燃症例におけるステロイド増量後の大腿骨頭壊死症発生についての解析 (ワークショップ

W16: SLEの臨床1). 第53回日本リウマチ学会総会・学術集会, 東京, 平成21年4月24日, 2009

4) 川崎綾, 伊東郁恵, 林太智, 川口鎮司, 長谷川稔, 後藤大輔, 松本功, 伊藤聡, 堤明人, 川本学, 藤本学, 竹原和彦, 佐藤伸一, 原まさ子, 高崎芳成, 橋本博史, 住田孝之, 土屋尚之: STAT4多型と全身性エリテマトーデスおよび全身性強皮症の関連. 第53回日本リウマチ学会総会・学術集会, 東京, 平成21年4月23日, 2009

5) 渡邊崇, 仲野総一郎, 満尾晶子, 鈴木淳, 森本真司, 戸叶嘉明, 高崎芳成: 急性期SLEを中心とする異所性リンパ組織の産生及び免疫反応の有無についての検討. 第53回日本リウマチ学会総会・学術集会, 東京, 平成21年4月23日, 2009

6) 金子礼志, 川崎美紀子, 藤城真樹, 野澤和久, 関川巖, 高崎芳成: マイクロアレイを用いた全身性エリテマトーデスの発症及び活動性に関わる遺伝子の網羅的解析. 第53回日本リウマチ学会総会・学術集会, 東京, 平成21年4月23日, 2009

7) 森本真司, 渡邊崇, 仲野総一郎, 天野浩文, 高崎芳成: 増殖性ループス腎炎におけるタクロリムスの効果の検討<寛解維持療法における有用性を中心に>. 第53回日本リウマチ学会総会・学術集会, 東京, 平成21年4月24日, 2009

8) 箕輪健太郎, 安藤誠一郎, 渡邊崇, 仲野総一郎, 名切裕, 満尾晶子, 天野浩文, 森本真司, 戸叶嘉明, 高崎芳成: 橋本脳症を合併したSLE患者の1例. 第53回日本リウマチ学会総会・学術集会, 東京, 平成21年4月24日, 2009

9) 高橋裕子, 関谷文男, 松平蘭, 山路健, 田村直人, 高崎芳成, 三森明夫: 混合性結合組織病に対する初期ステロイド治療の意義(第2報). 第53回日本リウマチ学会総会・学術集会, 東京, 平成21年4月25日, 2009

10) 野沢和久, 藤城真樹, 川崎美紀子, 金子礼志, 高崎芳成, 関川巖: LDVウイルス感染マウスにおける抗ゴルジ自己抗体産生について. 第53回日本リウマチ学会総会・学術集会, 東京, 平成21年4月25日, 2009

11) 森本真司, 玉山容碩, 仲野総一郎, 渡邊崇, 天野浩文, 戸叶嘉明, 小暮敏明, 高崎芳成: コラーゲン誘発性関節炎における補中益気湯のIL-17抑制に

よる関節炎抑制効果の検討. 第53回日本リウマチ学会総会・学術集会, 東京, 平成21年4月25日, 2009

12) 渡邊崇, 仲野総一郎, 天野浩文, 森本真司, 戸叶嘉明, 高崎芳成: 急性期SLE を中心とする異所性リンパ組織の産生及び免疫反応の有無についての検討. 第37回日本臨床免疫学会総会, 東京, 平成21年11月13日, 2009

13) 小笠原均, 峯木礼子, 高ひかり, 藤村務, 山路健, 上野隆, 高崎芳成: SLE におけるユビキチン-プロテアソーム関連タンパク質の発現異常について. 第37回日本臨床免疫学会総会, 東京, 平成21年11月13日, 2009

14) 土屋尚之, 古賀農人, 川崎綾, 大橋順, 伊東郁恵, 古谷匠, 京極千恵子, 松下正毅, 岡孝紀, 伊藤聡, 林太智, 後藤大輔, 松本功, 高崎芳成, 橋本博史, 住田孝之: 5個の疾患感受性遺伝子におけるリスクアリル数と全身性エリテマトーデス発症リスクの関連. 第37回日本臨床免疫学会総会, 東京, 平成21年11月13日, 2009

15) Takasaki Y: Autoantibodies in Connective Tissue Diseases—Its Mechanism of Production and Clinical Significance. Asia Pacific League of Associations for Rheumatology with the Philippine Rheumatology Association, APLAR REVIEW COURSE, Manila, Philippine, 2009, November 27

16) 小笠原均, 峯木礼子, 高ひかり, 山路健, 藤村務, 上野隆, 高崎芳成: SLEにおけるユビキチン-プロテアソーム関連分子の発現亢進について / Over expression of Ubiquitine-Proteasome related molecule in SLE subjects. 第39回日本免疫学会総会・学術集会, 大阪, 平成21年12月3日, 2009

17) 川崎美紀子, 野澤和久, 金子礼志, 高崎芳成, 関川巖: 末梢血CD3陽性T細胞を用いたSLE活動性に関与する遺伝子の探索 / Comparative Analysis of Gene Expression Profiles of the Peripheral Blood CD3+ Cells between Active and Inactive Phase of SLE Patients. 第39回日本免疫学会総会・学術集会, 大阪, 平成21年12月4日, 2009

18) Kawasaki A, Ito S, Hayashi T, Goto D, Matsumoto I, Takasaki Y, Hashimoto H, Sumida T, Tsuchiya N: TNFAIP3 遺伝子多型と全身性エリテマ

トーデスの関連 / Association of TNFAIP3

polymorphism with susceptibility to systemic lupus erythematosus. 第39回日本免疫学会総会・学術集会, 大阪, 平成21年12月4日, 2009

19) Takasaki Y: Management of Lupus Erythematosus—Intractable Organ Involvement in Lupus Patients. National Congress of Indonesia Rheumatism Association, First Indonesia-Japan Rheumatology Forum & Indonesian Autoimmunity Forum, Bali, Indonesia, 2009, December 17

#### H.知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

##### 1.特許取得

なし

##### 2.実用新案登録

なし

##### 3.その他

特記すべきことなし

表1

**PH合併膠原病**

基礎疾患	人数 (%)	男:女 (人)	年齢 (range)	IP (%)	Raynaud (%)
MCTD	40 (34.4)	3:37	51.6 (22-90)	32.5	50.0
SSc	24 (20.7)	4:20	66.0 (32-92)	58.3	45.8
SLE	20 (17.2)	3:17	50.9 (29-89)	0	10
PM/DM	8 (6.9)	0:8	57.1 (43-78)	87.5	37.5
RA	8 (6.9)	2:6	66.9 (57-80)	12.5	12.5
血管炎	7 (6.0)	3:4	66.6 (28-80)	28.6	14.3
CTE	3 (2.6)	2:1	57.7 (41-83)	0	0
SjS	2 (1.7)	0:2	34.5 (24-45)	50	0
Others	4 (3.4)	1:3	71.0 (60-81)	0	0
Total	116	18:98	58.3 (24-92)		

P<0.05

図1

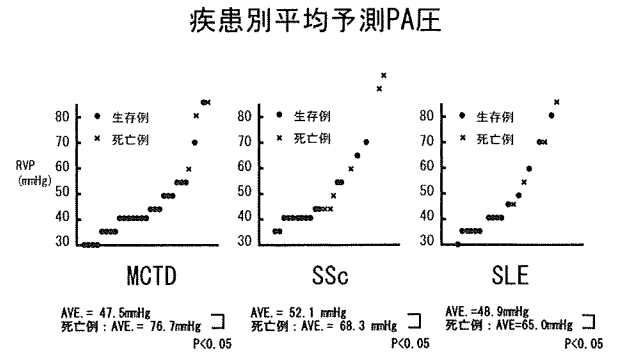


表2

**疾患別発症年齢**

基礎疾患	発症平均年齢 (歳)	PH発症平均年齢 (歳)
MCTD	39.6	46.6
SSc	55.5	62.4
SLE	33.5	44.5
PM/DM	46.0	53.1
RA	54.9	61.0

表4

**死亡例**

原疾患	症例数	平均年齢 (歳)	死因・例数
MCTD	13	42.0	肺高血圧症 9例 心不全 1例 感染症 1例 その他 2例
SSc	9	59.5	肺高血圧症 1例 間質性肺炎 2例 その他 6例
SLE	4	48.8	肺高血圧症 1例 腎不全 1例 その他 2例

表3

**基礎疾患初発症状**

基礎疾患	レイノー	関節炎	筋力低下	発熱	IP	腎病変	その他
MCTD	68.0%	20.0%	0.0%	12.0%	4.0%	0.0%	4.0%
PH(-)	70.0%						6.0%
SLE	7.7%	61.5%	0.0%	15.4%	0.0%	15.4%	15.4%
PH(-)		50.0%					25.0%
SSc	58.3%	25.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	41.7%
PH(-)	50.0%						40.0%
RA	0.0%	100.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
PH(-)		90.0%					10.0%
PM/DM	14.3%	28.6%	42.9%	0.0%	28.6%	0.0%	14.3%
PH(-)		25.0%	50.0%		12.5%		

表5

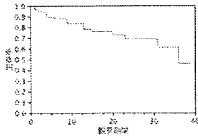
**治療状況**

薬剤	MCTD (%)	SSc (%)	SLE (%)
プレドニゾロン	80.0 (13.9mg)	70.8 (9.3mg)	85.0 (15.0mg)
ボセンタン	20.0	4.2	5.0
シルデナフィル	2.5	4.2	5.0
ワーファリン	7.5	12.5	5.0
ベラプロスト	62.5	85.0	40.0
Ca拮抗薬	20.0	16.7	30.0
低用量アスピリン	25.0	8.3	30.0
リマプロスタアルファデクス	10.0	12.5	0.0
エポプロステノール	0.0	0.0	0.0
ARB or ACE-I	20.0	16.7	20.0
利尿剤	15.0	37.5	25.0
免疫抑制剤	12.5	12.5	40.0

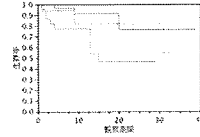


## 患者背景と予後 (1)

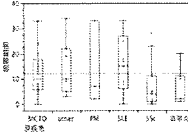
CTD-PAH n=105  
Kaplan-Meier survival estimate



MCTD, SLE, SSc n=73  
Kaplan-Meier survival estimate



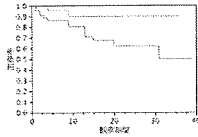
基礎疾患別  
PH発症後予後



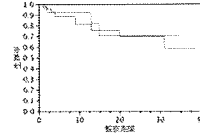
p=0.0163  
p=0.0267

有意差なし

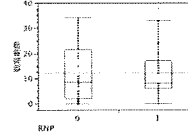
Raynaud症状と予後  
(MCTD, SLE, SSc) n=73  
Kaplan-Meier survival estimate



IPと予後  
(MCTD, SLE, SSc) n=73  
Kaplan-Meier survival estimate



抗U1-RNP抗体と予後  
(全疾患)

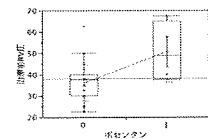


p=0.5258

— With Raynaud n=27  
— Without Raynaud n=46 p=0.0589

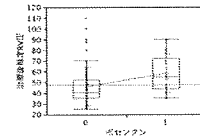
— With IP n=27  
— Without IP n=46 p=0.7919

Bosentan開始前RVP  
(MCTD, SLE, SSc) n=31



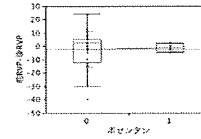
0 without bosentan  
1 with bosentan p=0.0435

Bosentan投与後RVP  
(MCTD, SLE, SSc) n=31



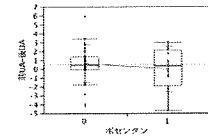
0 without bosentan  
1 with bosentan p=0.0185

Bosentan投与前後RVP圧差  
(MCTD, SLE, SSc) n=31



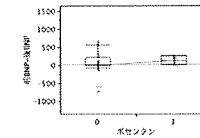
0 without bosentan  
1 with bosentan p=0.5922

Bosentan投与前後UA値差  
(MCTD, SLE, SSc) n=43



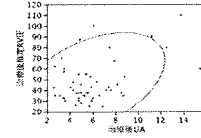
0 without bosentan  
1 with bosentan p=0.662

Bosentan投与前後BNP値差  
(MCTD, SLE, SSc) n=23



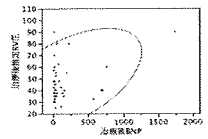
0 without bosentan  
1 with bosentan p=0.441

Bosentan投与後RVPとUA値の相関  
(MCTD, SLE, SSc) n=55



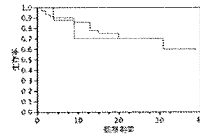
p=0.0006

Bosentan投与後RVPとBNP値の相関  
(MCTD, SLE, SSc) n=41



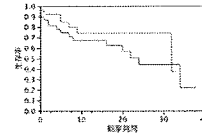
p=0.0001

Bosentan  
Kaplan-Meier survival estimate



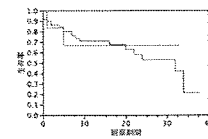
— With Bosentan  
— Without Bosentan p=0.8567

Beraprost  
Kaplan-Meier survival estimate



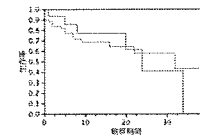
— With Beraprost  
— Without Beraprost p=0.3001

Warfarin  
Kaplan-Meier survival estimate



— With Warfarin  
— Without Warfarin p=0.9696

Steroid  
Kaplan-Meier survival estimate



— With Steroid  
— Without Steroid p=0.9463

肺動脈性肺高血圧症に対するタダラフィルの効果に関する研究

研究分担者： 京谷 晋吾 国立循環器病センター・客員研究員

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。こうした症例に対しフォスフォジエステラーゼ阻害剤であるシルデナフィルが有効であることが示されてきたが、その効果は十分ではなかった。タダラフィルは作用持続時間が24時間以上と長く、副作用も軽減されており、より多くの症例に優れた効果を発揮する事が期待されている。タダラフィルは肺動脈性肺高血圧症に対し、用量依存性に優れた効果が見られ、おそらく体内半減期が長いために薬物濃度変化が緩徐で副作用症状が軽微であった。その為に安全に高用量を用い易く、現在比較的広く用いられているボセンタンとの併用において相互作用としての問題がなく、有用性は高いと考えられる。

A. 研究目的

肺高血圧症を合併した膠原病患者を含む肺動脈性肺高血圧症においては生命予後が著しく不良であることが知られている。こうした症例に対しフォスフォジエステラーゼ阻害剤であるシルデナフィルが有効であることが示されてきたが、その効果は十分ではなかった。新たに開発されたタダラフィルは作用持続時間が24時間以上と長く、副作用も軽減されており、より多くの症例に優れた効果を発揮する事が期待されており、その効果について研究した。

B. 研究方法

対象は肺動脈性肺高血圧症患者9名で、男3名、女6名であった。これらの症例をプラセボ群、少用量群（2.5または10mg）、高用量群（20または40mg）の3群に二重盲験法により分類した。投与方法は一日一回朝食後に内服投与することとし、効果は4ヶ月後に判定した。評価項目はNYHA分類の重症度、6分間歩行距離、血中脳性利尿ホルモン（BNP）濃度、および血行動態とした。なおタダラフィルにおいてはボセンタンと体内薬物動態における干渉が見られないとされているので、併用を可とした。

C. 研究結果

プラセボ群、少用量群、高用量群において6分間歩

行距離はそれぞれ315mから387m、288mから301m、351mから481mへ、BNPは37 pg/mlから65pg/mlへ、198 pg/mlから287 pg/mlへ、192 pg/mlから135 pg/mlへと変化した。高用量群において6分間歩行距離の改善、BNP値の低減がみられた。血行動態においては肺動脈平均圧は66 mmHgから60mmHgへ、34 mmHgから35mmHgへ、57 mmHgから52mmHgへ、心拍出量は3.4 l/分から2.8 l/分へ、2.6 l/分から2.6 l/分へ、3.6l/分から3.8 l/分へ、肺血管抵抗は2,100 dynes・sec/cm<sup>5</sup> から1,900 dynes・sec/cm<sup>5</sup>、680 dynes・sec/cm<sup>5</sup>から680 dynes・sec/cm<sup>5</sup>、1,300 dynes・sec/cm<sup>5</sup>から1,000 dynes・sec/cm<sup>5</sup>へと変化したし、やはり高用量群において肺動脈圧の低下、心拍出量の増加、肺血管抵抗の低減がみられた。

投与開始後数日間、顔面紅潮や頭痛、筋肉痛をきたした症例が見られたが、その程度は軽微で、服薬を続けても数日内に消失した。ボセンタン治療患者にシルデナフィルを投与すると肝障害が見られることがあるが、そうした例はなかった。

D. 考察

タダラフィルには肺動脈性肺高血圧症例において用量依存性の肺高血圧改善効果がみられた。薬物血中濃度の変化が緩やかであるので、高いピークを作らず、おそらくその為に副作用の程度は軽微で、高

用量群においても脱落者はみられず、臨床現場でも十分量の投与が容易であると考えられる。

#### E. 結論

肺動脈性肺高血圧症に対し経口フォスフォジエステラーゼ阻害剤であるタダラフィルは、用量依存性に優れた効果が見られ、副作用が軽微なために安全に高用量を用い易く、現在比較的広く用いられているボセンタンとの併用において相互作用としての問題がなく、有用性は高いと考えられる。

#### F. 健康危険情報

今回の検討では中止を余儀なくされるような副作用はみられなかった。

#### 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

特になし。

混合性結合組織病生体試料バンクの構築およびそれを利用した疾患関連遺伝子の全ゲノム解析

研究代表者： 三森 経世 京都大学大学院医学研究科内科学講座臨床免疫学・教授

研究協力者： 大村浩一郎 京都大学大学院医学研究科内科学講座臨床免疫学・院内講師

研究要旨

混合性結合組織病（MCTD）の病因および病態研究に供するために、研究代表者および分担研究者の所属施設のMCTD患者より文書によるインフォームド Consentのもとに末梢血DNA、血清、および生検材料などの生体試料を採取し保存する生体試料バンクの構築を開始した。研究分担を行う希望者にはそれらの一部ずつを提供する予定である。また、集められた資料のうちDNA検体を用いて全ゲノムSNP解析によるMCTDの疾患関連遺伝子検索を行う準備を開始した。個々の研究で患者生体試料を用いる場合に単独施設では検体数が限られるばかりでなく、患者の偏在や診断のバイアスがかかりがちであり、生体試料バンクはかかる研究の遂行に有用と考えられる。全ゲノムSNPタイピングと関連解析によりMCTDの発症や肺高血圧症合併に関係する遺伝子多型（SNP）を見つけ出すことができれば、将来のテーラーメイド医療や新規治療開発の基礎を作ることができる可能性がある。

A. 研究目的

混合性結合組織病（MCTD）は臨床的に全身性エリテマトーデス（SLE）、強皮症（SSc）、筋炎（PM）様症状を合わせ持ち、血清中の抗U1RNP抗体高力価陽性を特徴とする疾患である。

以前の近藤班（混合性結合組織病の病態、治療と関連する遺伝的因子、自己抗体の研究。平成11-16年度）において、班のプロジェクト研究として抗U1RNP抗体陽性で無治療の膠原病患者188例を登録し、その臨床症状、検査所見、自己抗体、HLAのDNAタイピングを含むデータベースを構築させた。うち142例については、血清とDNAを一括して保存し、研究班で使用できるように整備されている。その142例は混合性結合組織病（MCTD）基準に合致するMCTD確診例82例と非診断例（全身性エリテマトーデスなど他の抗U1RNP抗体陽性例が含まれる）60例であり、平成17年度からの本研究班でも活用されている。

しかし、このデータベースと生体試料は、主に抗U1RNP抗体陽性の初診患者から得られたものであり、特にMCTDの予後規定因子である肺動脈性肺高血圧症（PAH）を合併した症例については必ずしも

充分でない。本研究班では、多施設共同プロジェクト研究として「抗U1RNP抗体陽性膠原病患者の肺動脈性肺高血圧症に対する副腎皮質ステロイド療法の検討」を行っている。本研究は最新のPAH治療ガイドライン作成のための前向き研究であるが、患者により必ずしも治療反応性は一定していない。そのために、いかなる患者サブセットで治療反応性がよいのかなどを明確にする目的で血清学的・遺伝的指標を追加検討することは重要と考えた。すなわち本プロジェクト研究をより充実させるため積極的に生体試料を採取することは難治性病態の研究を行う上で必要である。また京都大学では、MCTDで認められることが多い無菌性髄膜炎などの中枢神経症状を呈した患者の急性期血清と脳脊髄液を患者同意のもとに保存し、これらの試料を用いた研究成果を示してきた（研究分担者：藤井隆夫）。さらに、分担研究にはNOS2遺伝子多型によるMCTDのPAH発症予測（川口）、HEXIM1によるPAHおよび右心肥大進展の分子機構（田中）、血管関連マーカーによるPAHの診断と病態解析（岡田）、新たな自己抗体の探索（澤井、三森）など生体試料を必要とする研究が多く、単独施設での生体試料採取には限界がある。今

後、当初の計画で想定していた目的に到達するためには、これらのMCTD予後に関連する難治性病態を多施設で研究・検討するための患者生体試料バンクの構築は重要と考え、その整備を開始することとした。また、集められた資料のうちDNA検体を用いてMCTDの病因としての疾患関連遺伝子検索を行うことを目的とした。

## B. 方法

### 1. MCTD生体試料バンクの整備

研究代表者および分担研究者の所属施設のMCTD患者より文書によるインフォームドコンセントのもとに末梢血DNA、血清、髄液、胸水、および生検材料などの生体試料を採取し、冷凍保存する。試料の採取に当たっては連結可能匿名化を行う。試料は研究代表者（京都大学大学院医学研究科臨床免疫学）の専用の冷凍庫に保管し、管理者が施錠する。臨床データはやはり匿名化し、管理者が外部と接続していない専用のコンピューターを使用し外部記憶装置に記録させ、そのメディアは鍵をかけて厳重に保管する。研究分担を行う希望者には試料の一部ずつを提供する。

### 2. MCTDの疾患関連遺伝子の検索

MCTD患者および抗U1RNP抗体陽性膠原病患者のDNAを用い、DNAチップ（Illumina Human610-Quad<sup>®</sup>）を用いる予定）を用いて全ゲノムSNPタイピングを行う。DNAのSNPタイピングおよび得られたデータの関連解析は京都大学疾患ゲノムセンターと共同で行う。絞られた候補遺伝子の関連確認を別コホートの検体を用いてTaqMan allelic discrimination法でタイピングを行い、Fisher正確検定などによる関連解析を行う。

また、既に我々が行った計990例のRAと1241例の健常人による全ゲノム関連解析のデータを対象として、MCTD固有の疾患関連遺伝子の検索を行う。

## C. 結果

研究代表者が所属する京都大学医学部医の倫理委員会に本研究計画を申請し、承認を得た（第G351号、平成22年4月26日承認）。この承認を受けてMCTD検体の収集に着手したところである。今後順次、分担研究施設における倫理委員会を通していただき、

MCTDとして200例以上の生体試料収集を目指す。

以前の近藤班（混合性結合組織病の病態、治療と関連する遺伝的因子、自己抗体の研究。平成11-16年度）において収集し保存されていた抗U1RNP抗体陽性膠原病患者のDNA157検体と血清139検体は、北里大学より当研究班へ移管を行い、生体試料バンクに統合した。

本年度は研究班全体としてDNA検体を利用したMCTDの疾患関連遺伝子検索の計画立案とその準備を行うに留まった。今後、検体が集まり次第、全ゲノム関連解析（GWAS）によるMCTDの疾患関連遺伝子の解析を遂行する予定である。

## D. 考察

本年度よりMCTDの病因および病態研究に役立てるための生体試料バンクの構築を開始した。個々の分担研究で患者生体試料を用いる場合には、単施設では検体数が限られるばかりでなく、患者の偏在や診断のバイアスがかかりがちであり、生体試料バンクはかかる研究の遂行に有用と考えられる。

近年、ヒトの全ゲノム配列が解読されたのち、遺伝子多型情報の蓄積とテクノロジーの急速な進歩により、全ゲノム一塩基多型（SNP）をもちいた関連解析（Genome-wide association analysis: GWAS）を比較的容易に行うことが可能となり、関節リウマチ（RA）や全身性エリテマトーデス（SLE）の原因遺伝子が数多く見つかってきている。これらの中には予想された遺伝子も含まれるが、免疫と一見無関係に見える予想外の遺伝子も多く含まれ、そこから新たな原因究明につながる発見も少なくない。そこで、我々はMCTDやその合併症に関連する遺伝子の検索を行うため、MCTD患者のGWASを行うことを計画した。本研究はMCTDのDNAを含む生体試料バンクを設立することで、比較的稀な疾患であるMCTDの患者検体を全国規模で収集し、健常人や他の膠原病を対照としたGWASを行うことによりMCTDおよびその合併症の原因究明をゲノムレベルで行うものである。MCTDの遺伝的要因においては、これまでHLAとの関連が報告されているが、非MHC遺伝子との関連の報告はほとんどない。また、家族性肺高血圧症の原因遺伝子は報告されているが、孤発性または膠原病性肺高血圧症における関連遺伝子も報告は少なく、

これまでGWAS解析はなされていない。

GWASによりMCTDおよびその合併症の原因が明らかとなる可能性があり、その結果としてより深い病態の理解、新規治療法につながる可能性がある。

#### E. 結論

MCTDの病因および病態研究に役立てるための生体試料バンクの構築を開始した。全ゲノムSNPタイピングと関連解析によりMCTDの発症やPAH合併に関係する遺伝子多型を見つけ出すことができれば、より深い病態の理解につながるとともに、将来のテーラーメイド医療や新規治療開発の基礎を作ることができる可能性がある。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Yamaguchi H, Fujimoto T, Nakamura S, Ohmura K, Mimori T, Matsuda F, Nagata S. Aberrant splicing of milk fat globule EGF factor 8 gene in human systemic lupus erythematosus. *Eur J Immunol.* 2010 Mar 8. [Epub ahead of print]
- 2) Nakashima R, Imura Y, Kobayashi S, Yukawa N, Yoshifuji H, Nojima T, Kawabata D, Ohmura K, Usui T, Fujii T, Okawa K, Mimori T: The RIG-I-like receptor IFIH1/MDA5 is a dermatomyositis-specific autoantigen recognized by anti-CADM-140 antibody. *Rheumatology (Oxford)* 49(3):433-40, 2010.
- 3) Satoh T, Ishikawa O, Ihn H, Endo H, Kawaguchi Y, Sasaki T, Goto D, Takahashi K, Takahashi H, Misaki Y, Mimori T, Muro Y, Yazawa N, Sato S, Takehara K, Kuwana M: Clinical usefulness of anti-RNA polymerase III antibody measurement by enzyme-linked immunosorbent assay. *Rheumatology (Oxford)* 48(12):1570-4, 2009.
- 4) Fujii T, Okada M, Fujita Y, Sato T, Tanaka M, Usui T, Umehara H, Mimori T: Vaccination with autoreactive CD4(+)Th1 clones in lupus-prone MRL/Mp-Fas(lpr/lpr) mice. *J Autoimmun.* 33(2):125-34, 2009.
- 5) Ito Y, Usui T, Kobayashi S, Iguchi-Hashimoto M, Ito

H, Yoshitomi H, Nakamura T, Shimizu M, Kawabata D, Yukawa N, Hashimoto M, Sakaguchi N, Sakaguchi S, Yoshifuji H, Nojima T, Ohmura K, Fujii T, Mimori T: Gamma/delta T cells are the predominant source of interleukin-17 in affected joints in collagen-induced arthritis, but not in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 60(8):2294-303, 2009.

6) Kyogoku C, Morinobu A, Nishimura K, Sugiyama D, Hashimoto H, Tokano Y, Mimori T, Terao C, Matsuda F, Kuno T, Kumagai S. Lack of association between tyrosine kinase 2 (TYK2) gene polymorphisms and susceptibility to SLE in a Japanese population. *Mod Rheumatol.* 19(4):401-6, 2009.

7) Kochi Y, Okada Y, Suzuki A, Ikari K, Terao C, Takahashi A, Yamazaki K, Hosono N, Myouzen K, Tsunoda T, Kamatani N, Furuichi T, Ikegawa S, Ohmura K, Mimori T, Matsuda F, Iwamoto T, Momohara S, Yamanaka H, Yamada R, Kubo M, Nakamura Y, Yamamoto K: A regulatory variant in *CCR6* is associated with rheumatoid arthritis susceptibility. *Nat Genet* 2010, in press.

##### 2. 学会発表

- 1) C. Terao, K. Ohmura, R. Yamada, K. Shimada, K. Takasugi, N. Kamatani, K. Nakagome, M. Lathrop, T. Mimori, F. Matsuda: Identification of a novel genetic determinant of rheumatoid arthritis at chromosome 18q by a genome-wide association study (GWAS) approach using large-scale Japanese cohorts. *EULAR2009*, Copenhagen, 2009.6.
- 2) K. Takano, K. Ohmura, Y. Imura, Y. Ono, N. Kawaguchi, A. Shima, N. Yukawa, D. Kawabata, T. Nojima, T. Fujii, N. Ohashi, H. Umehara, M. Saito, R. Nishikomori, T. Mimori: Two cases of adult TRAPS (tumor necrosis factor-associated periodic syndrome) treated with etanercept. *International Conference on Inflammation*, Tokyo, 2009.7.8.
- 3) 片山昌紀、大村浩一郎、三森経世ほか：SLE病態におけるTNFRSF1A遺伝子変異（T611）の関与。第37回日本臨床免疫学会、東京、2009.11.

#### G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

### III. 研究成果の刊行に関する一覧表

## 研究成果の刊行に関する一覧表(平成 21 年度)

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
Ichikawa Y, Saito T, Yamanaka H, Akizuki M, Kondo H, Kobayashi S, Oshima H, Kawai S, Hama N, Yamada H, <u>Mimori T</u> , Amano K, Tanaka Y, Matsuoka Y, Yamamoto S, Matsubara T, Murata N, Asai T, Suzuki Y.	Clinical Activity After 12 Weeks of Treatment with Nonbiologics in Early Rheumatoid Arthritis May Predict Articular Destruction 2 Years Later.	J Rheumatol	37(4)	723-9	2010
Ishikawa Y, Yukawa N, Ohmura K, Hosono Y, Imura Y, Kawabata D, Nojima T, Fujii T, Usui T, <u>Mimori T</u> .	Etanercept-induced anti-Jo-1-antibody-positive polymyositis in a patient with rheumatoid arthritis: a case report and review	Clin Rheumatol	29(5)	563-6	2010
Higashi T, Nakayama T, Fukuhara S, Yamanaka H, <u>Mimori T</u> , Ryu J, Yonenobu K, Murata N, Matsuno H, Ishikawa H, Ochi T	Opinions of Japanese rheumatology physicians regarding clinical practice guidelines.	Int J Qual Health Care	22(2)	78-85	2010
Nakashima R, Imura Y, Kobayashi S, Yukawa N, Yoshifuji H, Nojima T, Kawabata D, Ohmura K, Usui T, Fujii T, Okawa K, <u>Mimori T</u>	The RIG-I-like receptor IFIH1/MDA5 is a dermatomyositis-specific autoantigen recognized by anti-CADM-140 antibody	Rheumatology (Oxford)	49(3)	433-40	2010
Satoh T, Ishikawa O, Ihn H, Endo H, Kawaguchi Y, Sasaki T, Goto D, Takahashi K, Takahashi H, Misaki Y, <u>Mimori T</u> , Muro Y, Yazawa N, Sato S, Takehara K, Kuwana M	Clinical usefulness of anti-RNA polymerase III antibody measurement by enzyme-linked immunosorbent assay	Rheumatology (Oxford)	48(12)	1570-4	2009
<u>Mimori T</u>	Mechanisms of production and pathogenesis of autoantibodies	Sysmex Journal International	19 (suppl.1)	19-24	2009
Kobayashi K, Okamoto Y, Inoue H, Usui T, Ihara M, Kawamata J, Miki Y, <u>Mimori T</u> , Tomimoto H, Takahashi R:	Leukoencephalopathy with cognitive impairment following tocilizumab for the treatment of rheumatoid arthritis (RA)	Intern Med	48(15)	1307-9	2009
Fujii T, Okada M, Fujita Y, Sato T, Tanaka M, Usui T, Umehara H, <u>Mimori T</u>	Vaccination with autoreactive CD4(+)Th1 clones in lupus-prone MRL/Mp-Fas(lpr/lpr) mice.	J Autoimmun	33(2)	125-34	2009
Ito Y, Usui T, Kobayashi S, Iguchi-Hashimoto M, Ito H, Yoshitomi H, Nakamura T, Shimizu M, Kawabata D, Yukawa N, Hashimoto M, Sakaguchi N, Sakaguchi S, Yoshifuji H, Nojima T, Ohmura K, Fujii T, <u>Mimori T</u>	Gamma/delta T cells are the predominant source of interleukin-17 in affected joints in collagen-induced arthritis, but not in rheumatoid arthritis	Arthritis Rheum	60(8)	2294-303	2009
Kyogoku C, Morinobu A, Nishimura K, Sugiyama D, Hashimoto H, Tokano Y, <u>Mimori T</u> , Terao C, Matsuda F, Kuno T, Kumagai S.	Lack of association between tyrosine kinase 2 (TYK2) gene polymorphisms and susceptibility to SLE in a Japanese population	Mod Rheumatol	19(4)	401-6	2009
Kitaori T, Ito H, Yoshitomi H, Aoyama T, Fujii T, <u>Mimori T</u> , Nakamura T	Severe erosive arthropathy requiring surgical treatments in systemic lupus erythematosus	Mod Rheumatol.	19(4)	431-6	2009
Kondo T, Inoue H, Usui T, <u>Mimori T</u> , Tomimoto H, Vernino S, Takahashi R	Autoimmune autonomic ganglionopathy with Sjögren's syndrome: significance of ganglionic acetylcholine receptor antibody and therapeutic approach.	Auton Neurosci	146(1-2)	33-5	2009
Yokoyama T, Usui T, Kiyama K, Terao C, Nakashima R, Yukawa N, Kawabata D, Nojima T, Ohmura K, Fujii T, Mimori T	Two cases of late-onset drug-induced lupus erythematosus caused by ticlopidine in elderly men.	Mod Rheumatol. [Epub ahead of print].			2010
Fujimura T, Yukawa N, Nakashima R, Imura Y, Kawabata D, Nojima T, Ohmura K, Fujii T, Usui T, Mimori T	Periodic fever and erythema nodosum associated with MDS with trisomy 8: Report of two cases and review of the literature.	Mod Rheumatol. [Epub ahead of print].			2010
Tanaka Y, Takeuchi T, Mimori T, Saito K, Nawata M, Kameda H, Nojima T, Miyasaka N, Koike T; for the RRR study investigators.	Discontinuation of infliximab after attaining low disease activity in patients with rheumatoid arthritis: RRR (remission induction by Remicade in RA) study.	Ann Rheum Dis. [Epub ahead of print]			2010
Yamaguchi H, Fujimoto T, Nakamura S, Ohmura K, Mimori T, Matsuda F, Nagata S.	Aberrant splicing of milk fat globule EGF factor 8 gene in human systemic lupus erythematosus.	Eur J Immunol. [Epub ahead of print]			2010



Shoji T, Bando T, Fujinaga T, Okubo K, Yukawa N, Mimori T, Date H.	Living-donor lobar lung transplantation for interstitial pneumonia associated with dermatomyositis. Eur J Immunol. 2010 Mar 8. [Epub ahead of print]	Eur J Immunol. [Epub ahead of print]			2010
川端大介、三森経世	最近の膠原病学の発展	Clinical Neuroscience	28(2)	146-148	2010
伊藤能永、三森経世	$\gamma$ $\delta$ T細胞によるIL-17の産生とその意義	臨床免疫・アレルギー科	52(6)	664-668	2009
三森経世、井村嘉孝	自己免疫疾患とRNA	PNE 蛋白質 核酸 酵素	54(16)	2233-2238	2009
三森経世	関節破壊抑制のために生物学的製剤をどう使いますか？	Arthritis—運動器疾患と炎症—	7(3)	195-201	2009
三森経世	全身性エリテマトーデス	Cefiro	10	15-18	2009
三森経世	核抗原に対する自己抗体	医学のあゆみ	230(9)	698-703	2009
藤井隆夫、三森経世、小林民雄、山下雅樹、恒川伸二、藤井義久、清水喜久男	抗UIRNP抗体と抗Sm抗体—改良型ELISAについて—	リウマチ科	41(5)	459-463	2009
三森経世	関節リウマチ—薬物療法 DMARDs	臨床と研究	86(6)	717-720	2009
藤井隆夫、岡本洋子、小林勝哉、井上治久、高橋良輔、三森経世	生物学的製剤は進行性多巣性白質脳症(PML)を誘発するか？	内科	103(4)	725-728	2009
三森経世	ステロイド	臨床研修プラクティス	6(6)	26-31	2009
湯川尚一郎、三森経世	寛解・治癒を目指すための診断法—特に関節リウマチの早期診断における抗CCP抗体の有用性について—	最新医学	64(5)	981-987	2009
三森経世	関節リウマチ	薬局増刊号「病氣と薬 パーフェクトBOOK2009」	60(4)	670-677	2009
三森経世	関節リウマチ薬物療法のガイドラインとその検証	日本内科学会雑誌	98(3)	491-495	2009
湯川尚一郎、三森経世	抗リウマチ薬の関節破壊抑制効果	CLINICAL CALCIUM	19(3)	395-403	2009
三森経世	免疫抑制薬	日本臨床	67(3)	582-587	2009
Sumiyuki Mii, Ritsuko Kobayashi, Toshiaki Nakano, Harumi Harada, Masato Okada, Yukio Matsui, Takao Fujii, Hikaru Eto.	A histopathologic study of mechanic's hands associated with dermatomyositis: a report of five cases.	Int J Dermatol	48	1117-1182	2009
藤井 隆夫	膠原病・リウマチ性疾患診療のより深い理解を目指して。I. 診断を下すために。4. 持続する炎症所見への対応。	日本内科学会誌	98	2440-2445	2009
Yamashita M, Iwama N, Date F, Chiba R, Ebina M, Miki H, Yamauchi K, Sawai T, Nose M, Sato S, Takahashi T, Ono M	Characterization of idiopathic diffuse alveolar damage.	Hum Pathol.	40	542~551	2009
Yoshida W, Uzuki M, Nishida J, Shimamura T, Sawai T	Examination of in vivo gelatinolytic activity in rheumatoid arthritis synovial tissue using newly developed in situ zymography and image analyzer.	Clin Exp Rheumatol.	27	587~593	2009
Sato Y, Kurose A, Ogawa A, Ogasawara K, Traganos F, Darzynkiewicz Z and Sawai T	Diversity of DNA damage response of astrocytes and glioblastoma cell lines with various p53 status to treatment with etoposide and temozolomide.	Cancer Biol Ther.	8	1~6	2009
鎌滝章央、佐々木信人、澤井高志	MCTD患者に合併する肺高血圧症の病変とその発症機序の解析。	自己抗体と自己免疫2009		31~35	2009
佐々木信人、鎌滝章央、澤井高志	全身性強皮症および類似疾患、肺病理。	日本胸部臨床	69	224~233	2010
Yoshikawa N, Nagasaki M, Sano M, Tokudome S, Ueno K, Shimizu N, Imoto S, Miyano S, Suematsu M, Fukuda K, Morimoto C, Tanaka H.	Ligand-based gene expression profiling identifies critical role of glucocorticoid receptor in rat neonatal cardiomyocytes.	Am J Physiol Endocrinol Metab.	296(6)	E1363-1373	2009

Tokudome S, Sano M, Shimura K, Matsuhashi T, Morizane S, Moriyama H, Tamaki K, Hayashida K, Nakanishi H, Yoshikawa N, Shimizu N, Endo J, Katayama T, Murata M, Yuwasa S, Kaneda R, Tomita K, Eguchi N, Urade Y, Asano K, Utsunomiya Y, Suzuki T, Taguchi R, <u>Tanaka H</u> , Fukuda K.	Glucocorticoid protects rodent hearts from ischemia/reperfusion injury by activating lipocalin-type prostaglandin D synthase-derived PGD2 biosynthesis.	J Clin Invest	119(6)	1477-1488	2009
Yo K, Iwata S, Hashizume Y, Kondo S, Nomura S, Hosono O, Kawasaki H, <u>Tanaka H</u> , Dang NH, Morimoto C.	SHP-2 inhibits tyrosine phosphorylation of Cas-L and regulates cell migration.	Biochem Biophys Res Commun.	382(1)	210-214	2009
Fukazawa T, Maeda Y, Matsuoka J, Naomoto Y, <u>Tanaka H</u> , Durbin ML, Tanaka N.	Drug-regulatable cancer cell death induced by BID under control of the tissue-specific, lung cancer targeted TTS promoter system.	Int J Cancer	125(8)	1975-1984	2009
Satoh T, Pandey JP, Okazaki Y, Asahi A, Kawakami Y, Ikeda Y, <u>Kuwana M</u> .	Single nucleotide polymorphism of interleukin-1 $\beta$ associated with <i>Helicobacter pylori</i> infection in immune thrombocytopenic purpura.	Tissue Antigens	73(4)	353-357	2009
Takada T, Hirakata M, Suwa A, Kaneko Y, <u>Kuwana M</u> , Ishihara T, Ikeda Y.	Clinical and histopathological features of myopathies in Japanese patients with anti-SRP autoantibodies.	Mod Rheumatol	19(2)	156-164	2009
Kawaguchi Y, Nakamura Y, Matsumoto I, Nishimaki, E, Satoh T, <u>Kuwana M</u> , Sumida T, Hara M.	Muscarinic-3 acetylcholine receptor autoantibody in patients with systemic sclerosis: contribution to severe gastrointestinal tract dysmotility.	Ann Rheum Dis	68(5)	710-714	2009
Nagata E, Hattori H, Kato M, Ogasawara S, Suzuki S, Shibata M, Shimizu T, Hamada J, Osada T, Takaoka R, <u>Kuwana M</u> , Tsunoda T, Aiso S, Takizawa S, Suzuki N, Takagi S.	Identification of biomarkers associated with migraine with aura.	Neurosci Res	64(1)	104-110	2009
Fujikawa K, Kawakami A, Kaji K, Fujimoto M, Kawashiri S, Iwamoto N, Aramaki T, Ichinose K, Tamai M, Kamachi M, Nakamura H, Ida H, Origuchi T, Ishimoto H, Mukae H, <u>Kuwana M</u> , Kohno S, Takehara K, Sato S, Eguchi K.	Association of distinctive clinical subsets with myositis-specific autoantibodies toward anti-155/140kD polypeptides, anti-140kD polypeptides, and anti-aminoacyl tRNA synthetases in patients with dermatomyositis of Japanese population: a single-center, cross-sectional study.	Scand J Rheumatol	38(4)	1-5	2009
Arnold DM, Bernotas A, Nazi I, Stasi R, <u>Kuwana M</u> , Liu Y, Kelton JG, Crowther M.	Platelet count response to <i>H. pylori</i> treatment in patients with immune thrombocytopenic purpura with and without <i>H. pylori</i> infection: a systematic review.	Haematologica	94(6)	850-856	2009
Sato S, Hoshino K, Satoh T, Fujita T, Kawakami Y, Fujita T, <u>Kuwana M</u> .	RNA helicase encoded by melanoma differentiation-associated gene 5 is a major autoantigen in patients with clinically amyopathic dermatomyositis: association with rapidly progressive interstitial lung disease.	Arthritis Rheum	60(7)	2193-2200	2009
Fertig N, Domsic RT, Rodriguez-Reyna T, <u>Kuwana M</u> , Lucus M, Medsger TA Jr, Feghali-Bostwick CA.	Anti-U11/U12 RNP antibodies in systemic sclerosis: A new serologic marker associated with pulmonary fibrosis.	Arthritis Rheum	61(7)	958-965	2009
Matsuyama T, <u>Kuwana M</u> , Matsumoto M, Isonishi A, Inokuma S, Fujimura Y.	Heterogeneous pathogenic processes of thrombotic microangiopathies in patients with connective tissue diseases.	Thromb Haemost	102(2)	371-378	2009
Yoshida H, Ishida H, Yoshihara T, Kamesaki T, <u>Kuwana M</u> , Imamura T, Morimoto A.	Complication of Evans' syndrome in an infant with hereditary spherocytosis: a case report.	J Hematol Oncol	2	40	2009
<u>Kuwana M</u> , Okazaki Y, Kaburaki J.	Long-term beneficial effects of statins on vascular manifestations in patients with systemic sclerosis.	Mod Rheumatol	19(5)	530-535	2009
Suzuki S, Utsugisawa K, Yoshikawa H, Motomura M, Matsybara S, Yokoyama K, Nagae Y, Maruta T, Satoh T, Sato H, <u>Kuwana M</u> , Suzuki N.	Autoimmune targets to heart and skeletal muscles in myasthenia gravis.	Arch Neurol	66(11)	1334-1338	2009
Kawaguchi Y, Ota Y, Kawamoto M, Ito I, Tsuchiya N, Sugiura T, Katsumata Y, Soejima M, Sato S, Hasegawa M, Fujimoto M, Takehara K, <u>Kuwana M</u> , Yamanaka H, Hara M.	Association study of a polymorphism of the <i>CTGF</i> gene and susceptibility to systemic sclerosis in the Japanese population.	Ann Rheum Dis	68(12)	1921-1924	2009
Seta N, Kobayashi S, Hashimoto H, <u>Kuwana M</u> .	Characterization of autoreactive T-cell clones to myeloperoxidase in patients with microscopic polyangiitis and healthy individuals.	Clin Exp Rheumatol	27(5)	826-829	2009
Satoh T, Ishikawa O, Ihn H, Endo H, Kawaguchi Y, Sasaki T, Goto D, Takahashi K, Takahashi H, Misaki Y, Mimori T, Muro Y, Yazawa N, Sato S, Takehara K, <u>Kuwana M</u> .	Clinical usefulness of anti-RNA polymerase III antibody measurement by enzyme-linked immunosorbent assay.	Rheumatology	48(12)	1570-1574	2009

Kaneko Y, Suwa A, Hirakata M, Ikeda Y, <u>Kuwana M</u>	Clinical associations with autoantibody reactivities to individual components of U1 small nuclear ribonucleoprotein.	Lupus	In press		2010
Koreeda Y, Higashimoto I, Yamamoto M, Takahashi M, Kaji K, Fujimoto M, <u>Kuwana M</u> , Fukuda Y, Arimura K.	Clinical and pathological findings of interstitial lung disease patients with anti-aminoacyl-tRNA synthetase autoantibodies.	Intern Med	In press		2010
桑名正隆	話題の疾患と治療: 特発性血小板減少性紫斑病(ITP)と <i>H.pylori</i> 除菌療法.	感染・炎症・免疫	39(1)	68-70	2009
桑名正隆	特発性血小板減少性紫斑病(ITP)の成因と治療の新展開: ITP診療の新たなステージ.	血液フロンティア	19(6)	859-861	2009
佐藤隆司, 桑名正隆	特発性血小板減少性紫斑病(ITP)の成因と治療の新展開: ITPのゲノム解析.	血液フロンティア	19(6)	873-881	2009
桑名正隆	抗リン脂質抗体症候群, 抗リン脂質抗体症候群の免疫学.	BIO Clinica	24(6)	21-26	2009
白井悠一郎, 桑名正隆	解説, SAPHO症候群—病因としての <i>Propionibacterium acnes</i> の関与.	リウマチ科	41(5)	540-544	2009
桑名正隆	検査法の進歩: 抗血小板抗体.	日本内科学会雑誌	98(7)	1580-1585	2009
桑名正隆	自己免疫疾患の免疫学: 血小板特異的自己抗体.	医学のあゆみ	230(9)	692-697	2009
濱口儒人, 藤本学, 長谷川稔, 小村一浩, 松下貴史, 加治賢三, 植田郁子, 竹原和彦, 佐藤伸一, 桑名正隆	抗U3RNP抗体陽性全身性強皮症8例の臨床的特徴について.	日本皮膚科学会雑誌	119(9)	1837-1843	2009
桑名正隆	臨床: 肺動脈性肺高血圧症と膠原病.	血栓と循環	17(3)	69-74	2009
桑名正隆	診断を的確に下すために: 自己免疫疾患を示す検査異常とその対処.	日本内科学会雑誌	98(10)	2446-2452	2009
桑名正隆	専門医へのコンサルタント—私のタイミングとコツ: 紫斑.	内科	104(6)	1182-1187	2009
桑名正隆	リウマチ性疾患と妊娠・出産: 強皮症と妊娠・出産.	リウマチ科	42(6)	616-622	2009
桑名正隆	研修医のための膠原病診療ガイド(各論: 頻度の高い膠原病): 強皮症. 臨床研修プラクティス	臨床研修プラクティス	7(3)	38-44	2010
桑名正隆	神経膠原病各論: 神経内科医から, 膠原病科医から, 抗リン脂質抗体症候群, 膠原病科から.	Clinical Neuroscience	28(2)	215-218	2010
桑名正隆	総説: TNF阻害療法と悪性腫瘍.	中部リウマチ	印刷中		2010
桑名正隆	関節リウマチ(第2版) - 関節リウマチの類縁疾患とその鑑別診断; RS3PE.	日本臨床	印刷中		2010
桑名正隆	広範囲 血液・尿化学検査, 免疫学的検査(3) - その数値をどう読むか -: 自己抗体; 抗RNAポリメラーゼ抗体.	日本臨床	印刷中		2010
桑名正隆	広範囲 血液・尿化学検査, 免疫学的検査(3) - その数値をどう読むか -: 自己抗体; 抗トポイソメラーゼI抗体(抗Sc1-70抗体).	日本臨床	印刷中		2010
桑名正隆	強皮症の新たな治療戦略.	瘢痕・ケロイド治療ジャーナル	印刷中		2010
桑名正隆	抗TNF $\alpha$ 療法の適応拡大-関節リウマチ以外の疾患治療に向けて-; ペーチェット病.	分子リウマチ治療	印刷中		2010
Takayama Y, Hikawa S, <u>Okada J</u> , Sunakawa K, Akahoshi T.	A foodborne outbreak of a group A streptococcal infection in a Japanese university hospital.	Eur J Clin Microbiol Infect Dis	28	305-8	2009
<u>Kawaguchi Y</u> , Nakamura Y, Matsumoto I, Nishimagi E, Kamatani N, Satoh T, Kuwana M, Sumida T, Hara N	Muscarinic-3 Acetylcholine Receptor Autoantibody in Patients with Systemic Sclerosis: Contribution to Severe Gastrointestinal Tract Dysmotility.	Ann Rheum Dis	68	710-714	2009
<u>Kawaguchi Y</u> , Ota Y, Kawamoto M, Ito I, Tsuchiya N, Sugiura T, Katsumata Y, Soejima M, Sato S, Hasegawa M, Fujimoto M, Takehara K, Kuwana M, Yamanaka H, Hara M	Association study of a polymorphism of the CTGF gene and susceptibility to systemic sclerosis in the Japanese population	Ann Rheum Dis	68	1921-1924	2009
Ito I, <u>Kawaguchi Y</u> , Kawasaki A, Hasegawa M, Ohashi J, Hikami K, Kawamoto M, Fujimoto M, Takehara K, Sato S, Hara M, Tsuchiya N	Association of a functional polymorphism in IRF5 region with systemic sclerosis in a Japanese population	Arthritis Rheum	60	1845-1850	2009
Tsuchiya N, Kawasaki A, Hasegawa M, Fujimoto M, Takehara K, <u>Kawaguchi Y</u> , Kawamoto M, Hara M, Sato S	Association of STAT4 polymorphism with systemic sclerosis	Ann Rheum Dis	68	1375-1376	2009
Katsumata Y, Harigai M, <u>Kawaguchi Y</u> , Fukasawa C, Soejima M, Kanno T, Takagi K, Ichida H, Tochimoto A, Nishimura K, Yamada T, Yamanaka H, Hara M	Diagnostic reliability of magnetic resonance imaging for central nervous system syndromes in systemic lupus erythematosus: a prospective cohort study	BMC Musculoskeletal Disorders	11	13	2010

Nishimoto K, Kochi Y, Ikari K, Yamamoto K, Suzuki A, Shimane K, Nakamura Y, Yano K, Iikuni N, Tsukahara S, Kamatani N, Okamoto H, Kaneko H, Kawaguchi Y, Hara M, Toyama Y, Horiuchi T, Tao K, Yasumoto K, Hamada D, Yasui N, Inoue H, Itakura M, Yamanaka H, Momohara S	Association study of TRAF1-C5 polymorphisms with susceptibility to rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus in Japanese	Ann Rheum Dis	69	368-373	2010
Takahashi Y, Mizoue T, Suzuki A, Yamashita H, Kunimatsu J, Itoh K, Mimori A	Time of initial appearance of renal symptoms in the course of systemic lupus erythematosus as a prognostic factor for lupus nephritis.	Modern Rheumatol	19	293-301	2009
Kubota K, Ito K, Morooka M, Mitsumoto T, Kurihara K, Yamashita H, Takahashi Y, Mimori A	Whole-body FDG-PET/CT on rheumatoid arthritis of large joints.	Ann Nucl Med.	23	783-91	2010
高橋裕子、越智久さこ、柳井敦、山下裕之、伊藤健司、三森明夫	10年間持続した活動性がTocilizumab治療で寛解した成人発症Still病の1例	日内会誌	99	130-132	2010
三森明夫	Editorial: 膠原病・リウマチ性疾患	日内会誌	98	2411-13	2009
三森明夫	SLEの臨床	医学の歩み	230	732-736	2009
三森明夫	関節リウマチ	Clinica; Neuroscience	28	181-183	2010
川畑仁人	間質性肺炎合併時のリウマチ治療薬選択	リウマチ科	41(6)	584-588	2009
川畑仁人	タクロリムスはどう使いますか?	Arthritis-運動器疾患と炎症-	7(1)	55-58	2009
川畑仁人	膠原病における制御性T細胞	アレルギー・免疫	16(5)	652-658	2009
川畑仁人	関節リウマチ発症・病態のメカニズム	Clinical Calcium	19(3)	303-309	2009
川畑仁人	膠原病研究の歴史・現況・今後の展望	日本臨床	67(3)	445-457	2009
神崎健仁, 川畑仁人	成人Still病と不明熱	成人病と生活習慣病	39(11)	1216-1220	2009
Nozawa K, Fritzler MJ, Takasaki Y, Wood MR, Chan EKL	Co-clustering of Golgi complex and other cytoplasmic organelles to crescentic region of half-moon nuclei during apoptosis	Cell Biol Int	33	148-157	2009
Nozawa K, Ikeda K, Satoh M, Reeves WH, Stewart CM, Li YC, Yen TJ, Rios RM, Takamori K, Ogawa H, Sekigawa I, Takasaki Y, Chan EK	Autoantibody to NA14 is an independent marker primarily for Sjogren's syndrome	Front Biosci	14	3733-3739	2009
Morimoto S, Tokano Y, Nakano S, Watanabe T, Tamayama Y, Mitsuo A, Suzuki J, Kaneko H, Sekigawa I, Takasaki Y	Chemoattractant mechanism of Th1 cells in class III and IV lupus nephritis	Autoimmunity	42	143-149	2009
Ito I, Kawasaki A, Ito S, Hayashi T, Goto D, Matsumoto I, Tsutsumi A, Hom G, Graham RR, Takasaki Y, Hashimoto H, Ohashi J, Behrens TW, Sumida T, Tsuchiya N	Replication of the association between the C8orf13-BLK region and systemic lupus erythematosus in a Japanese population	Arthritis Rheum	60	553-558	2009
Ogasawara M, Oda K, Yamaji K, Takasaki Y	Polyarticular septic arthritis with bilateral psoas abscesses following acupuncture	Acupunct Med	27	81-82	2009
Santiago-Raber ML, Amano H, Amano E, Baudino L, Otani M, Lin Q, Nimmerjahn F, Verbeek JS, Ravetch JV, Takasaki Y, Hirose S, Izui S	Fcγ receptor-dependent expansion of a hyperactive monocyte subset in lupus-prone mice	Arthritis Rheum	60	2408-2417	2009
Matsushita M, Matsudaira R, Ikeda K, Nawata M, Tamura N, Takasaki Y	Anti-proteasome activator 28α is a novel anti-cytoplasmic antibody in patients with systemic lupus erythematosus and Sjögren's syndrome	Mod Rheumatol	19	622-628	2009
Nozawa K, Fujishiro M, Kawasaki M, Kaneko H, Iwabuchi K, Yanagida M, Suzuki F, Miyazawa K, Takasaki Y, Ogawa H, Takamori K, Sekigawa I	Connective tissue growth factor promotes articular damage by increased osteoclastogenesis in patients with rheumatoid arthritis	Arthritis Research & Therapy	11	R174	2009
Kawasaki M, Sekigawa I, Nozawa K, Kaneko H, Takasaki Y, Takamori K, Ogawa H	Changes in the gene expression of peripheral blood mononuclear cells during the menstrual cycle of females is associated with a gender bias in the incidence of systemic lupus erythematosus	Clin Exp Rheumatol	27	260-266	2009
Morimoto S, Watanabe T, Lee S, Amano H, Kanmaru Y, Ohsawa I, Tomino Y, Takasaki Y	Improvement of rapidly progressive lupus nephritis associated MPO-ANCA with tacrolimus	Mod Rheumatol	In press		2010
Nozawa K, Kaneko H, Itoh T, Katsura Y, Noguchi M, Suzuki F, Takasaki Y, Ogawa H, Takamori K, Sekigawa I	Synchronous malignant B-cell lymphoma and gastric tubular adenocarcinoma associated with paraneoplastic cutaneous vasculitis: hypereosinophilic syndrome with mixed cryoglobulinemia is an important sign of paraneoplastic syndrome	Rare Tumors	In press		2010