

200906257A

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患克服研究事業

高 VEGF 血症を特徴とする RS3PE
症候群関連新疾患概念の確立と普及

平成21年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 折 口 智 樹

平成22(2010)年3月

— 目 次 —

I. 構成員名簿	1
II. 総括研究報告書	
高 VEGF 血症を特徴とする RS3PE 症候群関連新疾患概念の確立と普及 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科保健学専攻 折口智樹	3
III. 分担研究報告書	
i) 高 VEGF 血症の成因に関する研究 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科医療科学専攻展開医療科学講座 リウマチ免疫病態制御学 江口勝美	11
ii) RS3PE 症候群患者数算定に関する研究 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科保健学専攻 折口智樹	18
iii) RS3PE 症候群患者に伴う高 VEGF 血症の推移に関する研究 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科医療科学専攻展開医療科学講座 リウマチ免疫病態制御学 川上 純	24
iv) VEGF アイソタイプに関する研究 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科医療科学専攻展開医療科学講座 消化器病態制御学 中尾一彦	30
v) VEGF を対象とする血液学的検査の基礎検討に関する研究 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科附属原爆後障害医療研究施設 分子医療部門分子治療研究分野 宮崎泰司	40
vi) VEGF 以外の血小板由来マーカーサイトカインに関する研究 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科附属原爆後障害医療研究施設 分子医療部門分子設計学研究分野 有馬和彦	47
IV. 研究成果の刊行に関する一覧表	53
V. 研究成果の刊行物・別冊（主なもの）	79

I. 構成員名簿

平成 21 年度 難治性疾患克服研究事業
高 VEGF 血症を特徴とする RS3PE 症候群関連新疾患概念の確立と普及
構成員名簿

	氏 名	職名	所 属	所属施設の所在地
代表	折口智樹	教授	長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 保健学専攻	〒852-8501 長崎市坂本 1-7-1
分担	江口勝美	教授	長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 医療科学専攻展開医療科学講座 リウマチ免疫病態制御学	〒852-8501 長崎市坂本 1-7-1
	川上 純	准教授	長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 医療科学専攻展開医療科学講座 リウマチ免疫病態制御学	〒852-8501 長崎市坂本 1-7-1
	中尾一彦	教授	長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 医療科学専攻展開医療科学講座 消化器病態制御学	〒852-8501 長崎市坂本 1-7-1
	宮崎泰司	教授	長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 附属原爆後障害医療研究施設 分子医療部門分子治療研究分野 (原研内科)	〒852-8523 長崎市坂本 1-12-4
	有馬和彦	助教	長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 附属原爆後障害医療研究施設 分子医療部門分子設計学研究分野 (原研分子)	〒852-8523 長崎市坂本 1-12-4

Ⅱ. 総括研究報告書

高 VEGF 血症を特徴とする RS3PE 症候群関連新疾患概念の確立と普及

研究代表者：折口 智樹

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科保健学専攻 教授

研究要旨

Remitting Seronegative Symmetrical Synovitis with Pitting Edema (RS3PE) 症候群は McCarty らが 1985 年に提唱した、高率に悪性腫瘍を伴うために、患者生命予後を脅かす難治性疾患である。関節炎と著明な四肢の浮腫を特徴とするが、その病態機序は原因不明であった。我々は RS3PE 症候群患者の血清中において、関節リウマチをはじめとする他の関節炎疾患群と比較して容易に鑑別診断が可能なほど、VEGF 濃度が極めて高い値を示すことを世界で初めて明らかにした。また、その病態に VEGF が関与し、古典的 RS3PE 症候群の全てか少なくとも一部に、高 VEGF 血症を特徴とする新症候群が存在すると提唱した。

今回我々は本研究期間内に「健常者に比較して遥かに強く、血小板から VEGF を強制的に放出させる因子」や「健常者に比較して遥かに強く、VEGF を放出する血小板」の存在を検証し、特徴的な高 VEGF 血症の病態原因が患者血小板成分によるものか、血小板成分以外の血漿成分によるものかを明らかにすることを目的とした。

以下に今回の代表及び分担研究者のテーマをそれぞれ記載した。

1. 高 VEGF 血症の成因に関する研究(江口)

2 段階遠心分離法を用いて血小板を含まない血漿 (Platelet Poor Plasma: PPP) と血小板を分離・混合することで、一例ではあるが、高 VEGF 血症を特徴とする RS3PE 症候群関連新疾患の症例において世界で初めて「健常者に比較してはるかに強く、VEGF を放出する血小板」が存在することを明らかにした。

2. RS3PE 症候群患者数算定に関する研究(折口)

高 VEGF 血症を特徴とする RS3PE 症候群関連新疾患概念の確立と普及研究班班会議において、専門者による RS3PE 症候群を対象とした診断基準作成会議を行ない、西九州地区を中心とする膠原病内科施設にアンケート調査を行い、RS3PE 症候群患者数を概算した。稀少疾患を見逃さない高い専門疾患診断能力を活かした研究協力者体制、長崎県は本学しか医学部がないために良質の症例情報の継続的集積を可能とする僻地特有の地理的優位性から、RS3PE 症候群の実態解明と同症候群に関連する高 VEGF 血症を特徴とする新疾患の実態解明に近づいた。RS3PE 症候群の暫定診断基準(案)を作成した。算出された RS3PE 症候群患者数は 3,600 人であった。ホームページを創設した。厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業「高 VEGF 血症を特徴とする RS3PE 症候群関連新疾患概念の確立と普及」研究班ホームページアドレス <http://square.umin.ac.jp/RS3PE/>である。

3. RS3PE 症候群患者に伴う高 VEGF 血症の推移に関する研究(川上)

一般臨床の面から、リウマチ因子、抗 CCP 抗体、血清 MMP-3、血清アミロイド A 蛋白、IL-6 と血清 VEGF を含めた血清学的検査と関節エコー検査、MRI 検査、ガリウムシンチ検査を含む

画像的検査を治療前後に於いて経時的に行なった。RS3PE 症候群関連新疾患の診断と治療効果判定に関して血清学的検査と画像的検査は有用であると考えられた。

4. VEGF アイソタイプに関する研究(中尾)

平成 21 年 12 月時点で NCBI Data base に登録のある VEGF の transcript variant は 7 種類であった。我々は VEGF121, VEGF165, VEGF189 の 3 種類を対象として増幅プライマーを設計した。VEGF のアイソタイプである VEGF121, VEGF165, VEGF189 をそれぞれ独立的に定量することが可能となった。

5. VEGF を対象とする血液学的検査の基礎検討に関する研究(宮崎)

一般臨床の場を想定して、関連施設からの血液検体輸送・保存の条件が極めて高い VEGF 濃度検体に与える影響に関して基礎的検討を行った。高 VEGF 血症の患者血液を異なる条件下で室温にて 72 時間静置した後に VEGF 濃度を測定した。活性化前の血小板を解析する場合やトロンビン添加による血小板活性化反応を検討する際、なるべく活性化されていない血小板を得ることが肝要となる。活性化していない血小板を輸送する際には、当研究班の基礎的な研究対象である「高濃度 VEGF 放出現象」を解析する目的に限り、血液検体はクエン酸ナトリウムを抗凝固剤として選択することが望ましい。

6. VEGF 以外の血小板由来マーカーサイトカインに関する研究(有馬)

血清・血小板を含まない血漿・活性化された血小板の上清に含まれる 27 種類のサイトカイン濃度を測定した。「VEGF 以外の血小板から活性化により放出されるマーカーサイトカイン」として RANTES が候補として考えられた。

本研究は個人情報保護の精神を尊び、長崎大学ヒトゲノム・遺伝子解析研究計画の承認を受けている。(長崎大学ヒトゲノム・遺伝子解析研究委員会許可番号：第 091224171 号、平成 21 年 12 月 24 日承認)

西九州地域内での高 VEGF 血症を特徴とする新疾患概念は一步一步ではあるが着実に確立され、普及をしている。今後全国的な RS3PE 症候群の実態調査を通じて新疾患概念の確立と普及が必要である。

研究分担者

江口勝美：長崎大学大学院医歯薬学総合研究科
医療科学専攻展開医療科学講座
リウマチ免疫病態制御学
教授

川上 純：長崎大学大学院医歯薬学総合研究科
医療科学専攻展開医療科学講座
リウマチ免疫病態制御学
准教授

中尾一彦：長崎大学大学院医歯薬学総合研究科
医療科学専攻展開医療科学講座
消化器病態制御学
教授

宮崎泰司：長崎大学大学院医歯薬学総合研究科
附属原爆後障害医療研究施設
分子医療部門分子治療研究分野
教授

有馬和彦：長崎大学大学院医歯薬学総合研究科
附属原爆後障害医療研究施設
分子医療部門分子設計学研究分野
助教

A. 研究目的

Remitting Seronegative Symmetrical Synovitis with Pitting Edema (RS3PE)症候群は McCarty らが 1985 年に提唱した、高率に悪性腫瘍を伴うために、患者生命予後を脅かす難治性疾患である。関節炎と著明な四肢の浮腫を特徴とするが、その病態機序は原因不明であった。我々は RS3PE 症候群患者の血清中において、関節リウマチをはじめとする他の関節炎疾患群と比較して容易に鑑別診断が可能なほど、VEGF 濃度が極めて高い値を示すことを世界で初めて明らかにした。また、その病態に VEGF が関与し、古典的 RS3PE 症候群の全てか少なくとも一部に、高 VEGF

血症を特徴とする新症候群が存在すると提唱した。

今回我々は本研究期間内に「健常者に比較して遥かに強く、血小板から VEGF を強制的に放出させる因子」や「健常者に比較して遥かに強く、VEGF を放出する血小板」の存在を検証し、特徴的な高 VEGF 血症の病態原因が患者血小板成分によるものか、血小板成分以外の血漿成分によるものかを明らかにすることを目的とした。

以下に今回の代表及び分担研究者のテーマをそれぞれ記載した。

1. 高 VEGF 血症の成因に関する研究(江口)
2. RS3PE 症候群患者数算定に関する研究(折口)
3. RS3PE 症候群患者に伴う高 VEGF 血症の推移に関する研究(川上)
4. VEGF アイソタイプに関する研究(中尾)
5. VEGF を対象とする血液学的検査の基礎検討に関する研究(宮崎)
6. VEGF 以外の血小板由来マーカーサイトカインに関する研究(有馬)

B. 研究方法

I. 高 VEGF 血症の成因に関する研究

3%クエン酸を抗凝固剤として血液を採取し、2 段階遠心分離法を用いて上清として血小板を含まない血漿 (Platelet Poor Plasma: PPP) と沈降物として血小板が得られる。

- A: 患者 PPP と患者血小板
B: 患者 PPP と健常者血小板
C: 健常者 PPP と患者血小板
D: 健常者 PPP と健常者血小板
E: 患者 Platelet Rich Plasma (PRP)
F: 健常者 PRP (陰性対照)

の 6 種類の検体を作成し、ウシ由来トロンビン(10U/ml)と塩化カルシウム

イオン(10mM)を添加して血小板の活性化操作後の上清中 VEGF 濃度を ELISA にて測定した。

II. RS3PE 症候群患者数算定に関する研究

- 1) 高 VEGF 血症を特徴とする RS3PE 症候群関連新疾患概念の確立と普及研究
班班会議において、専門者による RS3PE 症候群を対象とした診断基準作成会議を行なった。
- 2) 西九州地区を中心とする膠原病内科施設にアンケート調査を行い、RS3PE 症候群患者数を概算した。
- 3) 全国アンケート調査を計画した。
- 4) 高 VEGF 血症を特徴とする RS3PE 症候群関連新疾患概念を広く普及させるための研究班ホームページの作成を計画した。

III. RS3PE 症候群患者に伴う高 VEGF 血症の推移に関する研究

症例は 59 歳の女性。典型的な RS3PE 症候群の臨床症状を呈し当院へ来院した。リウマチ因子、抗 CCP 抗体、血清 MMP-3、血清アミロイド A 蛋白、IL-6 と血清 VEGF を含めた血清学的検査と関節エコー検査、MRI 検査、ガリウムシンチ検査を含む画像的検査を治療前後に於いて経時的に行なった。

IV. VEGF アイソタイプに関する研究

平成 21 年 12 月時点で NCBI Data base に登録のある VEGF の transcript variant は 7 種類であった。我々は VEGF121, VEGF165, VEGF189 の 3 種類を対象として、他のバリエーションを増幅しないプライマーをそれぞれ、VEGF121 はエクソン 4 とエクソン 5-8 の接合部、VEGF165 はエクソン 5-7 の接合部とエクソン 7-8 の接合部、VEGF189 はエクソン 4 とエクソン 6-

7の接合部に設計し、HepG2, Huh7 と Huh1 の肝癌細胞株3種類の培養細胞を用いて検討を行った。

V. VEGFを対象とする血液学的検査の基礎検討に関する研究

高 VEGF 血症の患者血液を①凝固促進剤・血清分離剤入り採血管を使用して得た血清、②抗凝固剤として3%クエン酸ナトリウムを含有した採血管にて分離した血漿、③抗凝固剤としてヘパリンナトリウムを含有した採血管で分離した血漿、4抗凝固剤としてEDTA2Naを含有した採血管にて分離した血漿の4検体を室温にて72時間静置した後に15,000rpm5分間遠心し得られた上清のVEGF濃度を測定した。

VI. VEGF以外の血小板由来マーカーサイトカインに関する研究

典型的な高 VEGF 血症を呈する RS3PE 症候群関連新疾患患者5名と、健常者4名を検討対象とした。血清検討に関しては一般臨床現場で頻用される凝固促進剤を含む採血管を用いて血液を採取し、30分以上血液凝固を行なって遠心操作にて血清検体を得た。

血漿検討に関しては3%クエン酸を抗凝固剤として血液を採取し、低速遠心操作(x180g)後に血小板を含む血漿(Platelet Rich Plasma: PRP)が上清として得られる。PRPを中速遠心操作(x360g)後に上清として血小板を含まない血漿(Platelet Poor Plasma: PPP)と沈降物として血小板が得られる。この血小板を血漿体積と等量のリン酸緩衝生理食塩水にて回収した。ウシ由来トロンビン(10U/ml)と塩化カルシウムイオン(10mM)を追加して血小板活性化操作後の上清検

体を得た。

27種類(IL-1 β , IL-1 α , IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, IL-12, IL-13, IL-15, IL-17, basic FGF, eotaxin, G-CSF, GM-CSF, IFN- γ , IP-10, MCP-1, MIP-1 α , MIP-1 β , PDGF-BB, RANTES, TNF- α , VEGF)のサイトカイン濃度はELISA法を原理とする方法にて測定した。

(倫理面への配慮)

個人情報保護の精神を尊んだ。

長崎大学ヒトゲノム・遺伝子解析研究計画の承認を受けている。(長崎大学ヒトゲノム・遺伝子解析研究委員会許可番号: 第091224171号、平成21年12月24日承認)

C. 研究結果

I. 高 VEGF 血症の成因に関する研究

血小板活性化処理後の上清中に含まれる VEGF は以下の濃度であった

A: 患者 PPP と患者血小板 1847 pg/ml

B: 患者 PPP と健常者血小板 605 pg/ml

追加: 患者 PPP のみ 520 pg/ml

追加: 患者血小板と PBS 1421 pg/ml

C: 健常者 PPP と患者血小板 1434 pg/ml

D: 健常者 PPP と健常者血小板 142 pg/ml

追加: 健常者 PPP のみ 40 pg/ml

追加: 健常者血小板と PBS: 112 pg/ml

E: 患者 PRP, (陽性対照) 2606 pg/ml

F: 健常者 PRP (陰性対照) 200 pg/ml

II. RS3PE 症候群患者数算定に関する研究

- 1) 平成21年11月30日(月)長崎大学医学部良順会館多目的室において12名の参加者により、「高 VEGF 血症を特

徴とした RS3PE 症候群関連新疾患概念の確立と普及」研究班第 1 回班会議を開催し、RS3PE 症候群の暫定診断基準（案）を作成した。

- 2) 有病率約 1 % 総患者数、約 70 万人の関節リウマチ患者に比較して、RS3PE 症候群患者は 0.489% の頻度であった。算出された RS3PE 症候群患者数は 3,600 人であった。
- 3) 全国アンケート調査項目を選出し、詳細な二次アンケート項目を含めて調査用紙を作成した。
- 4) ホームページが創設された。厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業「高 VEGF 血症を特徴とする RS3PE 症候群関連新疾患概念の確立と普及」研究班ホームページアドレス <http://square.umin.ac.jp/RS3PE/>

III. RS3PE 症候群患者に伴う高 VEGF 血症の推移に関する研究

血清学的検査項目は高 VEGF 血症を含め回復し、悪性腫瘍検索の結果明らかなものは今回の検査では見つからなかった。

血清学的検査では、リウマチ因子と抗 CCP 抗体は陰性であった。血清 MMP-3、血清アミロイド A 蛋白、IL-6 と血清 VEGF はいずれも著しい高値を示したが、ステロイドによる治療後低下した。

画像的検査では、関節 MRI ならびにエコー検査にて著明な血流増加を伴う滑膜炎と腱鞘滑膜炎、そして皮下浮腫の所見が得られた。また、ガリウムシンチ検査において左右対称性の関節部位への取り込みを認めた。

IV. VEGF アイソタイプに関する研究

CYBR Green 法を用いて 3 種類の主要

VEGF アイソタイプの mRNA は良好な単峰の解離曲線をもつ増幅曲線が得られた。

V. VEGF を対象とする血液学的検査の基礎検討に関する研究

測定された VEGF 濃度は

- ①凝固促進剤・血清分離剤入り採血管を使用して得た血清 3744.3 pg/ml
- ②抗凝固剤として 3 % クエン酸ナトリウムを含有した採血管にて分離した血漿 810.0 pg/ml
- ③抗凝固剤としてヘパリンナトリウムを含有した採血管で分離した血漿 1220.9 pg/ml
- ④抗凝固剤として EDTA2Na を含有した採血管にて分離した血漿 3088.0 pg/ml であった。

VI. VEGF 以外の血小板由来マーカーサイトカインに関する研究

測定を試みた 27 種類のサイトカインのうち血清検討において検出感度に達し、RS3PE 症候群関連新疾患患者血清中で健常者血清よりも 4 倍以上濃度が上昇していたのは、IL-6 82.1 倍、VEGF 7.84 倍、IP-10 7.36 倍、IL-8 5.32 倍、MCP-1 4.97 倍、IL-12 4.11 倍、であった。

血清と血漿の検討において解析の可能であった全てのサイトカインは血清中の濃度が血漿中の濃度よりも高値を示した。

血漿と活性化血小板の上清との比較においては、VEGF が 13.0 倍、RANTES が 3.8 倍の高濃度で血小板の上清に存在した。IL-1 β , IL-4, IL-5, IL-7, IL-10, IL-12, IL-15, IL-17, basic FGF, G-CSF, GM-CSF, IFN- γ , MIP-1 α , PDGF-BB, TNF- α は血漿では検出

限界以下であるが、活性化血小板の上清中には検出された。

D. 考 察

I. 高 VEGF 血症の成因に関する研究

本症例の血小板と健常者 PPP とを混合して凝固処理した検体と本症例の血小板と本症例の PPP を混合して凝固処理した検体では同様に高濃度の VEGF が観察された。

II. RS3PE 症候群患者数算定に関する研究

稀少疾患を見逃さない高い専門疾患診断能力を活かした研究協力者体制、長崎県は本学しか医学部がないために良質の症例情報の継続的集積を可能とする僻地特有の地理的優位性から、RS3PE 症候群の実態解明と同症候群に関連する高 VEGF 血症を特徴とする新疾患の実態解明に近づいている。全国アンケート調査による実測患者数計測が必要である。

III. RS3PE 症候群患者に伴う高 VEGF 血症の推移に関する研究

ステロイド薬による治療により高 VEGF 血症をはじめとする血清学的異常所見は改善を認め、これらは治療効果判定に寄与すると考えられた。ガリウムシンチ検査は全身の検索を可能とし、炎症の主座が左右対称性の関節であることの確認と、悪性腫瘍検索の意義を兼ね備えた有用な検査と考えられた。

IV. VEGF アイソタイプに関する研究

今回設計した 3 ペアの増幅プライマーは、理論的に対象の VEGF variant のみを増幅するように設計された。特異性が乏しい場合のために配列特異的プローブをデザインし TaqMan

probe 法による検出も可能である。今回特異性が TaqMan probe 法よりも比較的低い、増幅プライマーのみによる CYBR Green 法を用いた検出法でも良好な特異性を持って、目的遺伝子の発現を検出可能であった。

V. VEGF を対象とする血液学的検査の基礎検討に関する研究

①の血清中には、凝固促進剤により活性化された血小板からの豊富な VEGF が含まれていた。

②、③、④の何れの血漿分離方法に於いても血小板は血液凝固による活性化を受けること無く取り除かれるために、①の血清と比較して②、③、④で得られた血漿中には低い濃度の VEGF が検出された。

72 時間室温の過酷な条件に於いて、クエン酸ナトリウムを抗凝固剤として使用した条件が、ヘパリンナトリウム・EDTA2Na を使用した条件と比較して最も低い VEGF 濃度を呈した。つまり、最も血小板から VEGF 放出を誘導しない、血小板を活性化させない条件であったと考えられた。

VI. VEGF 以外の血小板由来マーカーサイトカインに関する研究

健常者血清に比較して本疾患患者血清では多数の炎症に伴うサイトカイン濃度が上昇していた。

今回用いた簡便な血小板分離方法（二段階遠心分離）では、末梢血中の単核球の混入は否定できない。そのため、活性化操作後の血小板上清中に多量に含まれるサイトカインの判断は慎重を要する。

RANTES は VEGF と同様に血小板から放出されるとする報告があり、血清・血

漿更には活性化血小板の上清中にも測定可能範囲内にその濃度を変化させることが判明した。このことは、「VEGF 以外の血小板から活性化により放出されるマーカーサイトカイン」として、RANTES は期待の持てる候補の一つである。

今回得られた候補サイトカインに関して、疾患対照を含めた臨床的疾患特異性の有無を検討する必要がある。また、サイトメトリーを用いた血小板単離精製法がより明らかな知見を得る可能性がある。

E. 結 論

- 一例ではあるが、高 VEGF 血症を特徴とする RS3PE 症候群関連新疾患の症例において世界で初めて「健常者に比較してはるかに強く、VEGF を放出する血小板」が存在することが明らかとなった。
- 平成 21 年 11 月 30 日（月）長崎大学医学部良順会館多目的室において 12 名の参加者により、「高 VEGF 血症を特徴とした RS3PE 症候群関連新疾患概念の確立と普及」研究班第 1 回班会議を開催し、RS3PE 症候群の暫定診断基準（案）を作成した。
- 有病率約 1 % 総患者数、約 70 万人の関節リウマチ患者に比較して、RS3PE 症候群患者は 0.489% の頻度であった。算出された RS3PE 症候群患者数は 3,600 人であった。
- ホームページが創設された。厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業「高 VEGF 血症を特徴とする RS3PE 症候群関連新疾患概念の確立と普及」研究班ホームページアドレス <http://square.umin.ac.jp/RS3PE/>
- 西九州地域内での高 VEGF 血症を特徴とする新疾患概念は一步一步ではあるが着実に確立され、普及をしている。今後全国的な RS3PE 症候群の実態調査を通じて新疾患概念の確立と普及が必要である。
- RS3PE 症候群関連新疾患の診断と治療効果判定に関して血清学的検査と画像的検査は有用であると考えられた。
- VEGF のアイソタイプである VEGF121, VEGF165, VEGF189 をそれぞれ独立的に定量することが可能となった。
- 活性化前の血小板を解析する場合や、トロンビン添加による血小板活性化反応を検討する際、未活性化血小板を得ることが肝要となる。活性化していない血小板を輸送する際には、当研究班の基礎的な研究対象である「高濃度 VEGF 放出現象」を解析する目的に限り、血液検体はクエン酸ナトリウムを抗凝固剤として選択することが望ましい。
- 「VEGF 以外の血小板から活性化により放出されるマーカーサイトカイン」として RANTES が候補として考えられた。

F. 健康危機情報

特記すべきことなし

G. 研究発表

1. 論文発表

リストのごとく発表を行なった。

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

特記すべきことなし

2. 実用新案登録

特記すべきことなし

3. その他

特記すべきことなし

Ⅲ. 分担研究報告書

高 VEGF 血症の成因に関する研究

研究分担者：江口勝美

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科医療科学専攻展開医療科学講座
リウマチ免疫病態制御学 教授

研究要旨

RS3PE 症候群は McCarty らが 1985 年に提唱した、高率に悪性腫瘍が発生するとされており、患者生命予後を脅かす希少疾患である。その定義は以下の 4 項目である。

- ①急性発症の対称性多発滑膜関節炎
- ②リウマトイド因子陰性
- ③手足の圧痕を残す浮腫を伴う
- ④ステロイドに対する反応性は良好。

我々は世界で初めて、RS3PE 症候群患者血清において VEGF 濃度が極めて高い値を示すことを明らかにし(Arima K, Origuchi T, et al. Ann Rheum Dis, 2006)、RS3PE 症候群の定義の①急性発症の対称性多発滑膜関節炎、③手足の圧痕を残す浮腫、は VEGF が関与しており、同症候群の全てか、もしくは一部に、高 VEGF 血症を特徴とする新しい症候群が存在すると提唱した。

今回我々は、特徴的な高 VEGF 血症の病態原因が患者血小板成分によるものか、血小板成分以外の血漿成分によるものかを明らかにすることを目的とした。

健常者に比較して本症例では高濃度の VEGF が観察され、血小板と血小板を含まない血漿 (Platelet Poor Plasma: PPP) ではそのほとんどが血小板成分由来であった。本症例の血小板と健常者の PPP を混合して活性化処理した検体と本症例の血小板と本症例の PPP を混合して処理した検体では同様に高濃度の VEGF が観察された。しかし、健常者血小板と本症例の PPP を混合しても本症例の PPP のみの検体と同様に低濃度の VEGF しか観察されなかった。

一例ではあるが、高 VEGF 血症を特徴とする RS3PE 症候群関連新疾患の症例において世界で初めて「健常者に比較してはるかに強く、VEGF を放出する血小板」が存在することが明らかとなった。しかし、「健常者に比較して遥かに強く、血小板から VEGF を強制的に放出させる因子」の存在が完全に否定されておらず、更なる症例数を増やした検索が必要である。

A. 研究目的

RS3PE 症候群は McCarty らが 1985 年に提唱した、高率に悪性腫瘍が発生するとされており、患者生命予後を脅かす希少疾患である。その定義は以下の 4 項目である。

- ①急性発症の対称性多発滑膜関節炎
- ②リウマトイド因子陰性
- ③手足の圧痕を残す浮腫を伴う
- ④ステロイドに対する反応性は良好。
血管内皮増殖因子 Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)の発見は、1983 年腫

瘍細胞が産生する血管透過性亢進因子 Vascular Permeability Factor として発見され (Senger.D.R, Science 1983)、腹水発生に関する主要な因子とされた。その後血管内皮細胞の増殖作用を有することから、血管再生の遺伝子治療に応用されたが、関節炎と四肢の浮腫が合併症として認められた。また、様々な悪性腫瘍の栄養血管新生過程に於いて、重要な働きを担っている事が明らかになった。

我々は世界で初めて、RS3PE 症候群患者血清において VEGF 濃度が極めて高い値を示すことを明らかにし (Arima K, Origuchi T, et al. Ann Rheum Dis, 2006)、RS3PE 症候群の定義の①急性発症の対称性多発滑膜関節炎、③手足の圧痕を残す浮腫、は VEGF が関与しており、同症候群の全てか、もしくは一部に、高 VEGF 血症を特徴とする新しい症候群が存在すると提唱した。

今回我々は、特徴的な高 VEGF 血症の病態原因が患者血小板成分によるものか、血小板成分以外の血漿成分によるものかを明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

3%クエン酸を抗凝固剤として血液を採取し、低速遠心操作 (x180g) 後に血小板を含む血漿 (Platelet Rich Plasma: PRP) が上清として得られる。PRP を中速遠心操作 (x360g) 後に上清として血小板を含まない血漿 (Platelet Poor Plasma: PPP) と沈降物として血小板が得られる。

A : 患者 PPP と患者血小板

B : 患者 PPP と健常者血小板

C : 健常者 PPP と患者血小板

D : 健常者 PPP と健常者血小板

E : 患者 PRP, (陽性対照)

F : 健常者 PRP (陰性対照)

の 6 種類の検体を作成し、ウシ由来トロンビン(10U/ml)と塩化カルシウムイオン (10mM)を添加して血小板の活性化操作

後の上清中 VEGF 濃度を ELISA にて測定した。

(倫理面への配慮)

長崎大学ヒトゲノム・遺伝子解析研究計画の承認を受けている。(長崎大学ヒトゲノム・遺伝子解析研究委員会許可番号 : 第 091224171 号、平成 21 年 12 月 24 日承認)

C. 研究結果

凝固処理後の上清中に含まれる VEGF は以下の濃度であった

A : 患者 PPP と患者血小板 1847 pg/ml

B : 患者 PPP と健常者血小板 605 pg/ml

追加 : 患者 PPP のみ 520 pg/ml

追加 : 患者血小板と PBS 1421 pg/ml

C : 健常者 PPP と患者血小板 1434 pg/ml

D : 健常者 PPP と健常者血小板 142 pg/ml

追加 : 健常者 PPP のみ 40 pg/ml

追加 : 健常者血小板と PBS : 112 pg/ml

E : 患者 PRP, (陽性対照) 2606 pg/ml

F : 健常者 PRP (陰性対照) 200 pg/ml

D. 考 察

健常者に比較して本症例では高濃度の VEGF が観察された。

血小板とそれ以外の PPP ではそのほとんどが血小板成分由来であった。

本症例の血小板と健常者 PPP とを混合して凝固処理した検体と本症例の血小板と本症例の PPP を混合して凝固処理した検体では同様に高濃度の VEGF が観察された。

健常者血小板と本症例の PPP を混合しても本症例の PPP のみの検体と同様に低濃度の VEGF しか観察されなかった。

E. 結 論

一例ではあるが、高 VEGF 血症を特徴とする RS3PE 症候群関連新疾患の症例において世界で初めて「健常者に比較して

はるかに強く、VEGF を放出する血小板」が存在することが明らかとなった。

F. 健康危機情報

特記すべきことなし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Nakamura H, Okada A, Kawakami A, Yamasaki S, Ida H, Masuda T, Fukuda T, Satoh K, Yoshimura T, Nakashima M, Hayashi T, **Eguchi K**. Rheumatoid vasculitis of crural muscles confirmed by muscle biopsy in the absence of inflammatory myopathy: histologic and MRI study. *Rheumatol Int*, 2009. Accept.
- 2) Kawashiri S, Kawakami A, Iwamoto N, Fujikawa K, Aramaki T, Tamai M, Arima K, Ichinose K, Kamachi M, Yamasaki S, Nakamura H, Origuchi T, Ida H, **Eguchi K**. Switching to the anti-interleukin-6 receptor antibody tocilizumab in rheumatoid arthritis patients refractory to antitumor necrosis factor biologics. *Mod Rheumatol*, 2009. Accept.
- 3) Aramaki T, Kawakami A, Iwamoto N, Fujikawa K, Kawashiri S, Tamai M, Arima K, Kamachi M, Yamasaki S, Nakamura H, Nakashima M, Mizokami A, Furuyama M, Matsuoka N, Ueki Y, Ida H, Origuchi T, Aoyagi K, **Eguchi K**. Prediction of DAS28-CRP remission in patients with rheumatoid arthritis treated with tacrolimus at 6 months by baseline variables. *Mod Rheumatol*, 2009. Accept.
- 4) Ida H, Aramaki T, Nakamura H, Fujikawa K, Arima K, Tamai M, Kamachi M, Satoh K, Origuchi T, Kawakami A, Furuichi I, Kawabe Y, **Eguchi K**. Different expression levels of TNF receptors on the rheumatoid synovial macrophages derived from surgery and a synovectomy as detected by a new flow cytometric analysis. *Cytotechnology*, 2009. Accept.
- 5) Kawashiri SY, Nakano M, Kawakami A, **Eguchi K**. Monitoring of therapeutic efficacy in a patient with RS(3)PE syndrome by serologic variables and radiographic methods. *Rheumatol Int*. 2009. Accept.
- 6) Tamai M, Kawakami A, Uetani M, Takao S, Arima K, Iwamoto N, Fujikawa K, Aramaki T, Kawashiri S, Ichinose K, Kamachi M, Nakamura H, Origuchi T, Aoyagi K, **Eguchi K**. A prediction rule for disease outcome in patients with undifferentiated arthritis using MRI of wrists and finger joints and serologic autoantibodies. *Arthritis Rheum* 61 (6): 772-778, 2009.
- 7) Tateishi Y, Iguchi Y, Kimura K, Kobayashi K, Shibasaki K, **Eguchi K**. Right-to-left shunts may be not uncommon cause of TIA in Japan. *J Neurol Sci* 277 (1-2): 13-16, 2009.
- 8) Iwamoto N, Kawakami A, Tamai M, Fujikawa K, Arima K, Aramaki T, Kawashiri S, Ichinose K, Kamachi M, Nakamura H, Origuchi T, Ida H, **Eguchi K**. Determination of the subset of Sjögren's syndrome with articular manifestations by anticyclic citrullinated peptide antibodies. *J Rheumatol* 36 (1): 113-115, 2009.
- 9) Miyaaki H, Zhou H, Ichikawa T, Nakao K, Shibata H, Takeshita S, Akiyama M, Ozawa E, Miuma S, **Eguchi K**. Study of liver-targeted regulatory T cells in hepatitis B and C virus in chronically infected patients. *Liver Int* 29 (5):

- 702-707, 2009.
- 10) Kawasaki E, Awata T, Ikegami H, Kobayashi T, Maruyama T, Nakanishi K, Shimada A, Uga M, Kurihara S, Kawabata Y, Tanaka S, Kanazawa Y, **Eguchi K**. Genetic association between the IL2RA and mode of onset of type 1 diabetes in the Japanese population. *J Clin Endocrinol Metab* 94 (3): 947-952, 2009.
 - 11) Iwamoto N, Kawakami A, Tamai M, Fujikawa K, Arima K, Aramaki T, Kawashiri S, Ichinose K, Kamachi M, Nakamura H, Origuchi T, Ida H, **Eguchi K**. Determination of the subset of Sjögren's syndrome with articular manifestations by anticyclic citrullinated peptide antibodies. *J Rheumatol* 36 (1): 113-115, 2009.
 - 12) Fujikawa K, Kawakami A, Tamai M, Uetani M, Takao S, Arima K, Iwamoto N, Aramaki T, Kawashiri S, Ichinose K, Kamachi M, Nakamura H, Origuchi T, Ida H, Aoyagi K, **Eguchi K**. High serum cartilage oligomeric matrix protein determines the subset of patients with early-stage rheumatoid arthritis with high serum C-reactive protein, matrix metalloproteinase-3, and MRI-proven bone erosion. *J Rheumatol* 36 (6): 1126-1129, 2009
 - 13) Iwamoto N, Kawakami A, Fujikawa K, Aramaki T, Kawashiri SY, Tamai M, Arima K, Ichinose K, Kamachi M, Yamasaki S, Nakamura H, Nakashima M, Mizokami A, Goto A, Fukuda T, Matsuoka N, Ueki Y, Tsukada T, Migita K, Shoumura F, Kawabe Y, Shibatomi K, Mine M, Ida H, Origuchi T, Aoyagi K, **Eguchi K**. Prediction of DAS28-ESR remission at 6 months by baseline variables in patients with rheumatoid arthritis treated with etanercept in Japanese population. *Mod Rheumatol* 19 (5): 488-492, 2009.
 - 14) Kawashiri S, Kawakami A, Iwamoto N, Fujikawa K, Aramaki T, Tamai M, Arima K, Kamachi M, Yamasaki S, Nakamura H, Tsurumoto T, Kono M, Shindo H, Ida H, Origuchi T, **Eguchi K**. Proinflammatory cytokines synergistically enhance the production of chemokine ligand 20 (CCL20) from rheumatoid fibroblast-like synovial cells in vitro and serum CCL20 is reduced in vivo by biologic disease-modifying antirheumatic drugs. *J Rheumatol* 36 (11): 2397-2402, 2009.
 - 15) 江口勝美. 関節リウマチの活動性評価と寛解評価. *Rheumatology Clinical Update* 16: 14-19, 2009.
 - 16) 江口勝美, 玉井慎美, 川上 純, 藤川敬太, 有馬和彦, 山崎聡士, 荒牧俊幸, 折口智樹, 宇佐俊郎. リウマチ(膠原病)・アレルギー学. 日本医事新報 4425: 63-73, 2009.
 - 17) 江口勝美. 関節リウマチの早期診断. *カレントセラピー* 27 (6): 485-490, 2009.
 - 18) 江口勝美, 宇佐俊郎, 上谷雅孝. 非造影 1.5T MRI 画像により関節リウマチ発症を早期に予測できるのか? *分子リウマチ治療* 2 (1): 27-33, 2009.
 - 19) 江口勝美. リウマチ発症を早期に予測する手段とは? *Mebio* 26 (7): 71-85, 2009.
 - 20) 江口勝美. 関節リウマチの早期診断による発症及び重症化予防. 平成 20 年度 厚生労働科学研究費補助金 免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業 研究報告書 : 1-28, 2009.
 - 21) 江口勝美. 関節リウマチの早期診断、早期治療、病態解析に関する研究. 平成 20 年度 厚生労働科学研究費補助

- 金 免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業 研究報告書：52-65, 2009.
- 22) 江口勝美. 関節リウマチの早期診断による発症及び重症化予防. 厚生労働科学研究費補助金 免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業 平成 20 年度 総括・分担研究報告書：3-38, 2009.
- 23) 江口勝美. 関節リウマチの早期診断、早期治療、病態解析に関する研究. 厚生労働科学研究費補助金免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業 平成 19 年度総括・分担研究報告書：65-78, 2009.
- 24) 江口勝美. 5. 早期診断予測と早期治療. 医薬ジャーナル 45 (10): 105-113, 2009.
- 25) 川上 純, 玉井慎美, 川尻真也, 岩本直樹, 江口勝美. 【内科医が診る関節リウマチ State of Art】 診断に必要な知識とは? 内科医が知っておくべきポイント 早期診断に必要な検査とは? 内科 103 (4): 641-644, 2009.
- 26) 川上 純, 川尻真也, 玉井慎美, 岩本直樹, 藤川敬太, 荒牧俊幸, 江口勝美. 関節リウマチの寛解導入に関するマーカーの抽出に関する研究. 平成 20 年度厚生労働科学研究費補助金免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業 研究分担報告書：50-57, 2009.
- 27) 川上 純, 玉井慎美, 中島宗敏, 安部恵代, 青柳 潔, 江口勝美. ELISA 法による抗 CCP 抗体測定キット(コスミック社)の臨床的評価. 医学と薬学 61(4): 647-650, 2009.
- 28) 川上 純, 玉井慎美, 岩本直樹, 川尻真也, 藤川敬太, 江口勝美. 【関節リウマチ 治癒を目指す治療の新時代へ】 治療に直結する病因・病態研究最前線 治療反応性と関連する予後因子. 最新医学 64 (5): 974-980, 2009.
- 29) 川上 純, 江口勝美. 【新たな生物学
- 的製剤によるリウマチ性疾患の治療】 Abatacept による RA の治療. リウマチ科 41 (3): 246-251, 2009.
- 30) 玉井慎美, 川上 純, 藤川敬太, 有馬和彦, 山崎聡士, 荒牧俊幸, 折口智樹, 宇佐俊郎, 江口勝美. 【臨床医学の展望 2009 診断および治療上の進歩】 リウマチ(膠原病)・アレルギー学 1. RA (2) RA における画像診断. 日本医事新報 4425: 65-66, 2009.
- 31) 川尻真也, 川上 純, 岩本直樹, 藤川敬太, 荒牧俊幸, 一瀬邦弘, 蒲池 誠, 玉井慎美, 有馬和彦, 中村英樹, 喜多雅子, 井田弘明, 折口智樹, 江口勝美. 肺胞出血および急速進行性糸球体腎炎により再燃した顕微鏡的多発血管炎の一例. 日本臨床免疫学会会誌 32 (3): 189-194, 2009.
- 32) 川上 純, 川尻真也, 玉井慎美, 岩本直樹, 藤川敬太, 荒牧俊幸, 江口勝美. 関節リウマチの寛解導入に関するマーカーの抽出に関する研究. 免疫アレルギー医療分野, 平成 20 年度厚生労働科学研究費補助金(免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業)研究分担報告書第 2 分冊：119-126, 2009.
- 33) 川上 純, 玉井慎美, 喜多潤子, 川尻真也, 岩本直樹, 江口勝美. Undifferentiated arthritis におけるアウトカム予測と治療法の決定. リウマチ科 42 (1): 60-64, 2009.
- 34) 川上 純, 玉井慎美, 喜多潤子, 川尻真也, 岩本直樹, 江口勝美. 特集 膠原病・リウマチ性疾患診察のより深い理解を目指して トピックス I. 診断を的確に下すために 1. 診断不明の関節炎を如何に診断するか. 日本内科学会雑誌 98 (10): 2414-2420, 2009.
- 35) 江口勝美. 特集 関節リウマチの治療目標～寛解と QOL の向上を目指し

- て～ 5. 早期診断予測と早期治療. 医薬ジャーナル 45 (10): 105-113, 2009.
- 36) 川上 純, 玉井慎美, 江口勝美, 青柳 潔, 上谷雅孝. 関節リウマチに進展する診断未確定関節炎の特徴. 九州リウマチ 29 (2): 69-73, 2009.
- 37) 上谷雅孝, 川上 純, 玉井慎美, 江口勝美. 【早期リウマチ】 早期関節リウマチの MRI 診断. 整形・災害外科 52 (10): 1169-1177, 2009.
2. 学会発表
- 1) Iwamoto N, Kawakami A, Arima K, Nakamura H, Tamai M, Kawashiri S, Fujikawa K, Aramaki T, Kamachi M, Yamasaki S, Origuchi T, Ida H, **Eguchi K**. Monocyte chemoattractic protein-1 (MCP-1) is important for mononuclear cell infiltration of salivary glands in patients with primary sjogren's syndrome (PSS). *Annual European Congress of Rheumatology EULAR 2009*, Copenhagen, Denmark.
- 2) Tamai M, Kawakami A, Uetani M, Takao S, Arima K, Iwamoto N, Fujikawa K, Aramaki T, Kawashiri S, Ichinose K, Kamachi M, Nakamura H, Origuchi T, Ida H, Aoyagi K, **Eguchi K**. A prediction rule for disease outcome in patients with undifferentiated arthritis using mri of wrists and finger joints and serologic autoantibodies. *Annual European Congress of Rheumatology EULAR 2009*, Copenhagen, Denmark.
- 3) Tamai M, Kawakami A, Uetani M, Arima K, Fujikawa K, Iwamoto N, Kawashiri S, Kita J, Okada A, Koga T, Aramaki T, Kamachi M, Yamasaki S, Nakamura H, Ida H, Origuchi T, Aoyagi K, **Eguchi K**. A Prediction Rule for Disease Outcome in Patients with Undifferentiated Arthritis by MRI of the Wrists and Finger Joints and Serologic Autoantibodies: Second Report Regarding to the Utility of Plain MRI. *ACR/ARHP Scientific Meeting, 2009*, Philadelphia.
- 4) Koga T, Migita K, Yamasaki S, Tamai M, Kawashiri S, Iwamoto N, Nakamura H, Origuchi T, Ida H, Kawakami A, **Eguchi K**. Serum Amyloid A Protein Stimulates Th17-Related Cytokines Production in Rheumatoid Synoviocytes. *ACR/ARHP Scientific Meeting 2009*, Philadelphia.
- 5) 中浦美江, 荒牧俊幸, 川尻真也, 岩本直樹, 藤川敬太, 中村英樹, 井田弘明, 川上 純, 江口勝美. シェーグレン症候群に合併した組織球性壊死性リンパ節炎(菊池病)の 1 例. 第 284 回日本内科学会九州地方会, 2009, 福岡.
- 6) 川上 純, 玉井慎美, 岩本直樹, 川尻真也, 藤川敬太, 荒牧俊幸, 一瀬邦弘, 有馬和彦, 蒲池 誠, 中村英樹, 井田弘明, 折口智樹, 上谷雅孝, 青柳 潔, 江口勝美. 関節リウマチを早期に予測するには? 第 53 回日本リウマチ学会総会・学術集会, 2009, 東京.
- 7) 川上 純, 玉井慎美, 岩本直樹, 川尻真也, 藤川敬太, 荒牧俊幸, 一瀬邦弘, 蒲池誠, 中村英樹, 井田弘明, 折口智樹, 有馬和彦, 山崎聡士, 上谷雅孝, 青柳 潔, 江口勝美. MRI 骨変化と自己抗体が陽性の UA に対する DMARDs 治療の評価. 第 53 回日本リウマチ学会総会・学術集会, 2009, 東京.
- 8) 玉井慎美, 川上 純, 上谷雅孝, 有馬和彦, 岩本直樹, 藤川敬太, 山崎聡士, 川尻真也, 荒牧俊幸, 一瀬邦弘, 蒲池 誠, 中村英樹, 井田弘明, 折口智樹, 青柳 潔, 江口勝美. 診

- 断未確定関節炎(UA)における非造影手関節 MRI の有用性の検討. 第 53 回 日本リウマチ学会総会・学術集会, 2009, 東京.
- 9) 有馬和彦, 岩本直樹, 玉井慎美, 折口智樹, 川尻真也, 藤川敬太, 荒牧俊幸, 蒲池 誠, 山崎聡士, 中村英樹, 井田弘明, 川上 純, 江口勝美. 早期関節リウマチ患者での MRI 骨髄浮腫と MMP-1 遺伝子多型. 第 53 回 日本リウマチ学会総会・学術集会, 2009, 東京.
 - 10) 右田清志, 古賀智裕, 鳥越雅史, 本川 哲, 宮下賜一郎, 江口勝美. 急性期蛋白による RA 滑膜からの CCL-20 の産生. 第 53 回 日本リウマチ学会総会・学術集会, 2009, 東京.
 - 11) 玉井慎美, 川上 純, 上谷雅孝, 有馬和彦, 岩本直樹, 藤川敬太, 川尻真也, 荒牧俊幸, 一瀬邦弘, 蒲池 誠, 山崎聡士, 中村英樹, 井田弘明, 折口智樹, 青柳 潔, 江口勝美. 診断未確定関節炎の評価. 第 53 回 日本リウマチ学会総会・学術集会, 2009, 東京.
 - 12) 岩本直樹, 藤川敬太, 玉井慎美, 中村英樹, 折口智樹, 井田弘明, 上谷雅孝, 江口勝美. 関節リウマチにおける生物学的製剤投与前後の手関節 MRI の検討. 第 53 回 日本リウマチ学会総会・学術集会, 2009, 東京.
 - 13) 川尻真也, 川上 純, 岩本直樹, 藤川敬太, 荒牧俊幸, 江口勝美. 関節リウマチにおける末梢血 CD4+CD25+CD127lo/- 制御性 T 細胞の検討. 第 53 回 日本リウマチ学会総会・学術集会, 2009, 東京.
 - 14) 江口勝美. 診断未確定関節炎の診断と治療. 第 53 回 日本リウマチ学会総会・学術集会, 2009, 東京.
 - 15) 玉井慎美, 川上 純, 上谷雅孝, 岩本直樹, 藤川敬太, 有馬和彦, 高尾正一郎, 折口智樹, 青柳 潔, 江口勝美. Leiden score と Nagasaki score を用いた診断未確定関節炎の評価. 第 106 回 日本内科学会講演会, 2009, 東京.
 - 16) 玉井慎美, 川上 純, 上谷雅孝, 有馬和彦, 喜多潤子, 岡田覚丈, 川尻真也, 古賀智裕, 岩本直樹, 山崎聡士, 中村英樹, 井田弘明, 折口智樹, 青柳 潔, 江口勝美. 早期関節リウマチにおける抗 CCP 抗体価と骨破壊予測. 第 24 回 日本臨床リウマチ学会, 2009, 岩手.
 - 17) 川尻真也, 岩本直樹, 折口智樹, 川上 純, 江口勝美. 当科の関節リウマチ診療における関節超音波検査の活用. 第 24 回 日本臨床リウマチ学会, 2009, 岩手.
 - 18) 川尻真也, 川上 純, 江口勝美. 関節リウマチにおける末梢血 CD4+CD25+CD127low/- 制御性 T 細胞の検討. 第 37 回 日本臨床免疫学会総会, 2009, 東京.
 - 19) 岩本直樹, 岡田覚丈, 喜多潤子, 古賀智裕, 川尻真也, 蒲池誠, 玉井慎美, 有馬和彦, 山崎聡士, 中村英樹, 折口智樹, 井田弘明, 川上 純, 上谷雅孝, 江口勝美. 関節リウマチにおける生物学的製剤投与前後の手関節 MRI の検討. 第 37 回 日本臨床免疫学会総会, 2009, 東京.
- H. 知的財産権の出願・登録状況
1. 特許取得
特記すべきことなし
 2. 実用新案登録
特記すべきことなし
 3. その他
特記すべきことなし