

顎頭変形による骨格的不調和が大き
く関与している可能性が考えられた。

E:結論

過去の報告と同様に、当分野を受診し
た患者では下顎頭変形が女性に比較的
多く認められたため、矯正治療計画立案
においては慎重な対応が必要と考えられた。

F:健康危機情報

なし

G:研究発表

1. 学会発表

茂木和久、川元龍夫、東堀紀尚、森山啓
司 「東京医科歯科大学歯学部附属病院
顎顔面矯正学分野を受診し下顎頭変形を
認めた不正咬合患者に関する臨床統計学
的検討」 日本顎関節学会2011年7月、広
島

2. その他の業績

書籍等

なし

H:知的所有権の出願・取得状況（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

特記事項なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書
進行性下顎頭吸収の診断基準策定とその治療に関する研究

当科データベースに基づく関節リウマチ適正治療の調査研究

研究分担者 三森明夫（国立国際医療研究センター 副院長）
研究協力者 高橋裕子（同・膠原病科 医員）

研究要旨

当科に診療登録した、694人の関節リウマチ（RA）患者について、治療、合併症の時系列を検討した。標準的抗リウマチ薬、MTXの長期継続率が50%と低いことは、従来報告と一致した。一方、集計報告の少ない生物製剤についても、Kaplan-Meier継続率は2.7年で50%程度との結果が得られた。薬剤による差が乏しいことも新たな知見であった。RA治療薬の現状が不十分であることを示している。治療副作用としての感染症については、RAにおけるニューモシステイス肺炎の危険性（対照膠原病患者に比較して、少ない菌体量でも呼吸不全に陥り、RA肺の合併がみられた）、非結核性抗酸菌症の危険が少ないことの2つが、新規知見であった。

A.研究目的

関節リウマチ（RA）治療内容の変遷と合併症の発症をモニターする。

B.研究方法

当院膠原病科の、RA診療データベースを用いた。2006年から作成を開始し、通院者全員の病歴情報（発症日・DMARDs投与開始日・合併症発症）の入力システムを確立した。2011年末までの登録は694人であった。

（倫理面への配慮）

当科の後ろ向き病歴研究は、院内倫理審査会で承認されている。

C.研究結果

標準内服薬の使用状況：**methotrexate (MTX)**, **sulfasalazine (SSZ)**:SSZ・MTXの使用率は75%、77%で、使用薬の殆どを占めた。SSZは、2003年以後の生物製剤導入により中止例が増えた。MTX継続率は、Kaplan-Meier分析で1年間で75%、50%になるのが8.5年であった（1387観察人年）。したがって、内服抗リウマチ薬のみでは、関節リウマチをコントロールできない現状が知られた。

生物製剤の使用状況：上記の難点を克服するのが、近年導入された抗サイトカイン治療薬である。長期使用成績は、文献報告が少ないので、当科の追跡調査で継続率を検討した。延べ267人、観察505人年（infliximab/INF 125人 etanercept/ETA 86人 adalimumab/ADA 20人 tocilizumab/TCZ 19人 abatacept 17人）のKaplan-Meier継続率は、薬剤の違いによる有意差がなかった。生物製剤の変更はIFX→ETA（23人）が最も多く、2次無効が主因だった（平均MTX投与量は6mg/W）。

治療に伴う合併症：

ウイルス性肝炎：悪化例はなかった。現在、B型肝

炎の抗体検査を可能な限り多くの症例に実施し、免疫抑制治療による再活性化を警戒する体制をとっている。

結核：2004年1月までに3人発症した一方、INH予防内服を開始した2004年2月以降の発症はなかった。

非結核性抗酸菌症：発症リスクの高い慢性下気道炎症患者は、RA患者の13%を占め、その25%が喀痰PCRまたは培養陽性であることを報告した。以来、発症モニターを続けているが、生物製剤使用者、菌陽性者を含む全RAにおいて、発症者はない。

ニューモシステイス肺炎（PCP）：データベース上のRA患者のPCP全9例の診療情報を、当科の非関節リウマチ（対照膠原病）患者のPCP 13例と比較検討した。

・RA（6/7）：6例が呼吸不全による紹介搬送
全例にMTX \leq 12.5mg/週投与、うち4例に生物学製剤、IFX 2、ETN 1、TCZ 1

・対照膠原病（13）：ステロイド治療中

RA vs 膠原病での臨床情報
血清8D グルカン値：289 \pm 234 vs 1109 \pm 1031 pg/ml、
(p=0.02)

人工呼吸器使用率：4/7 vs 3/13、(NS)

死亡頻度：3/7 vs 0/13 (p=0.03)

RA-PCPでは、ニューモシステイス菌体量が少なく、RA肺の共存と考えられる広範な病変を認め、呼吸不全からの回復が遅れ、続発した細菌性肺炎による死亡が目立った。対照膠原病患者と明確に異なり、MTXおよび生物製剤の使用者における、重要な監視課題であることが知られた。

D.考察

標準的抗リウマチ薬、MTXの長期継続率が50%と低いことは、従来報告と一致した。一方、集計報告の少ない生物製剤についても、Kaplan-Meier継続率は2.7年で50%程度との結果が得られた。薬剤による差が乏

しいことも新たな知見であった。

RA 治療薬の現状が不十分であることを示している。治療副作用としての感染症については、RA における PCP の危険性が知られたこと、非結核性抗酸菌症の危険が少ないことの 2 つが、新規知見であった。

E. 結論

近年、使用頻度が増している生物製剤について、長期継続率が低いこと、ニューモシステイ肺炎に警戒すべきこと、非結核性抗酸菌の危険は低いことが知られた。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Yamashita H, Takahashi Y, Ishiura H, Kano T, Kaneko H, Mimori A: Hypertrophic pachymeningitis and tracheobronchial stenosis in immunoglobulin G4-related disease: case presentation and literature review. Intern Med 2012 (in press)
2. Yamashita H, Kubota K, Takahashi Y, Minamoto R, Morooka M, Ito K, Kano T, Kaneko H, Takashima H, Mimori A: Whole-body fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in patients with active polymyalgia rheumatica: evidence for distinctive bursitis and large-vessel vasculitis. Mod Rheumatol. 2011 Dec 29. [Epub ahead of print]
3. Mori S, Tokuda H, Sakai F, Johkoh T, Mimori A, Nishimoto N, Tasaka S, Hatta K, Matsushima H, Kaise S, Kaneko A, Makino S, Minota S, Yamada T, Akagawa S, Kurashima A and the NTM-BIORA (NTM infection in Biologic-treated RA patients) Study Investigators: Radiological features and therapeutic responses of pulmonary nontuberculous mycobacterial disease in rheumatoid arthritis patients receiving biological agents: a retrospective multicenter study in Japan. Mod Rheumatol. 2011 Dec 30. [Epub ahead of print]
4. Yoshida Y, Takahashi Y, Minemura N, Ueda Y, Yamashita H, Kaneko H, Mimori A. Prognosis of pneumocystis pneumonia complicated in patients with rheumatoid arthritis (RA) and non-RA rheumatic diseases. Mod Rheumatol. 2011, Oct 5. [Epub ahead of print]
5. Matsuki Y, Yamashita H, Takahashi Y, Kano T, Shimizu A, Itoh K, Kaneko H, Mimori A. Diffuse alveolar damage in patients with dermatomyositis: a six-case series. Mod Rheumatol. 2011, Sep 9. [Epub ahead of print]
6. Muto G, Takahashi Y, Yamashita H, Mimori A: A

patient with intravascular lymphoma presenting with cerebral infarction and a high serum MPO-ANCA level. Mod Rheumatol 2011 21(2):207-10.

7. Kobayashi M, Takahashi Y, Yamashita H, Kaneko H, Mimori A: Benefit and a possible risk of tocilizumab therapy for adult-onset Still's disease accompanied by macrophage-activation syndrome. Mod Rheumatol. 2011, 21(1):92-6.
8. Kubota K, Ito K, Morooka M, Minamoto R, Miyata Y, Yamashita H, Takahashi Y, Mimori A. FDG PET for rheumatoid arthritis: basic considerations and whole-body PET/CT. Ann N Y Acad Sci. 2011, 1228:29-38

和文誌

1. 高橋裕子、三森明夫、関谷文男、松平蘭、山路健、田村直人、高崎芳成：混合性結合組織病に対する初期ステロイド治療の意義：順天堂医学 2012, 58(1): 2月29日掲載予定
2. 津野宏隆、高橋裕子、吉田祐志、新井憲俊、中村洋介、八代成子、牧角祥美、山下裕之、金子礼志、狩野俊和、三森明夫：早期治療介入により寛解の得られた Cogan 症候群の 1 例。日臨免会誌 2012, (印刷中)
3. 山下裕之、高橋裕子、狩野俊和、金子礼志、三森明夫：不明熱・不明炎症の原因としての悪性リンパ腫の重要性。日臨免会誌 2012 (印刷中)
4. 上田 洋、高橋裕子、山下裕之、金子礼志、三森明夫：ループス腎炎に対する免疫抑制治療中に発症し、ボセンタンが有効であった SLE 肺動脈性高血圧症の一例。日臨免会誌 2011, 34(2):99-104
5. 上田洋、山下裕之、吉田裕志、高橋裕子、三森明夫：播種性トリコスポロン症を発症した関節リウマチの 1 例。感染症学会誌 2011, 85(5):532-536

2. 学会発表

1. Haga S, Takahashi Y, Ishizaka Y, Mimori A: Responsible epitopes of autoantibodies inhibiting angiotensin-converting enzyme 2 in patients of systemic lupus erythematosus with vasculopathies. European League of Rheumatoid Arthritis, Londn, May, 2011
2. Kawada H, Takahashi Y, Ishizaka Y, Mimori A: Novel autoantibodies to killer cell immunoglobulin-like receptor-3DL1 are prevalent in patients with rheumatic diseases. European League of Rheumatoid Arthritis, Londn, May, 2011

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）分担研究報告書

（平成 23 年度）

進行性下顎頭吸収の診断基準策定とその治療に関する研究

(H22-難治—一般-157)

基礎班：炎症性骨代謝異常の機序解明

分担研究者：松島綱治 東京大学大学院医学系研究科・分子予防医学 教授

分担研究者：上羽悟史 東京大学大学院医学系研究科・分子予防医学 助教

研究要旨

進行性下顎頭吸収 (Progressive Condylar Resorption : PCR) の病態形成には、物理的な要因に加え、骨および軟骨の代謝異常の関与も示唆されているが、その発症機序ならびに診断マーカーは確立していない。我々は最近、臨床的に骨粗鬆症と相関が報告されている同種造血幹細胞移植 (allo-HSCT) 後の移植片対宿主病 (GVHD) のモデルマウスでは、CD4 T 細胞依存的に骨形成を司る骨芽細胞が重度に障害されることを見出した。CD4 T 細胞依存的な骨芽細胞障害の発症機序が明らかになれば、炎症性の骨形成不全の診断マーカーならびに治療法の確立につながる可能性がある。本研究では、MHC 不適合マウス allo-HSCT モデルにおける、CD4 T 細胞による骨芽細胞の障害過程を詳細に検討するとともに、活性化ドナー CD4 T 細胞による骨芽細胞抑制機序について、*in vitro* での共培養系を用いて解析した。移植前日に致死量の X 線を照射したレシピエントマウスに、MHC I/II の異なるドナーマウスから調整した T 細胞除去骨髄 (TCD BM) のみ (BMT 群)、または TCD BM と共に脾臓 T 細胞を移植し (GVHD 群)、経時的に骨芽細胞障害を解析したところ、いずれの群においても移植後 4 日目に骨芽細胞の著明な減少を認めた。BMT 群では 4 日目から 7 日目にかけて骨芽細胞の回復を認めたが、GVHD 群では観察期間を通じて回復を認めず、また骨芽細胞分化に伴い誘導される *Osterix*, *Osteocalcin* 発現も BMT 群に比較し抑制されていた。さらに、正常または GVHD 発症マウス脾臓から T 細胞を調整し、前骨芽細胞株との共培養を行ったところ、GVHD 発症マウス由来 T 細胞との共培養で骨芽細胞の分化・成熟が抑制される事が明らかになった。これらの結果から、移植後の骨芽細胞障害には T 細胞依存的な骨芽細胞の分化抑制と、X 線照射依存的な非特異的障害が関与することが明らかになった。今後 CD4 T 細胞による骨芽細胞に対する分化抑制の分子機序を解明する事で、PCR にお

ける免疫系の関与を検証する診断マーカー、さらには治療法の開発に繋がるものと期待している。

A:研究目的

進行性下顎頭吸収(Progressive Condylar Resorption: PCR)は、進行性の下顎頭の形態吸収変化とそれに伴う著明な同部の体積の減少と定義される。その病態形成には物理的な要因に加え、骨および軟骨の代謝異常の関与も示唆されている。近年、炎症に伴う骨代謝異常、特に骨吸収を司る破骨細胞の増加、活性化による骨病変の分子機序が明らかにされ、これを標的とした分子標的薬が臨床応用されつつある。

一方、最近我々は、同種造血幹細胞移植(allogenic hematopoietic stem cell transplantation: allo-HSCT)の合併症である移植片対宿主病(Graft-versus-Host disease: GVHD)のモデルマウスを解析し、活性化ドナーCD4 T細胞が、骨形成を司る骨芽細胞の前駆細胞からの分化・成熟または増殖を抑制することを見出し、免疫学的な機序によって骨形成が抑制されうることを明らかにした。

本研究では、昨年度までにX線非照射GVHDモデルを用いて、活性化CD4 T細胞がX線照射非依存的に骨芽細胞を抑制しうることを明らかにした。今年度は、移植後の骨芽細胞障害について、前処置として行うX線照射の関与を検証するとともに、CD4 T細胞と前骨芽細胞株とのin vitro共培養系を用いた抑制機序の検討を行った。

B:研究方法

(1). GVHDモデル:11Gyまたは3GyのX線を移植前日に照射した(C57BL/6 x DBA2)F1マウス(BDF1: H2^{b x d})に、C57BL/6マウス(B6: H2^b)から調整したT細胞除去骨髄(TCD BM)のみ(BMT群)またはTCD BMとともに脾臓T細胞を移入し、X線照射GVHDモデルを作成した。また、未処置BDF1マウスにB6脾臓細胞を移植し、X線非照射GVHDモデルを作成した。

(2). フローサイトメトリー: レシピエントのリンパ節、末梢血、骨髄より細胞懸濁液を調整し、蛍光標識した抗マウスCD4, CD8, CD44, CD62L, CD45.1, CD45.2抗体で染色した後、ドナーT細胞の増殖および骨髄浸潤をLSR IIフローサイトメーターを用いて解析した。

(3). 病理学的解析: allo-HSCT後経時的にGVHDマウスまたはコントロールマウスの骨サンプルを採取し、HE染色および酵素発色法によるalkaline phosphatase (ALP)陽性骨芽細胞の検出を行った。

(4). RT-PCR: 凍結破砕した骨サンプルよりRNAを抽出し、cDNAへ逆転写後、骨芽細胞の分化に関わる遺伝子(*Runx2*, *Osterix*, *Osteocalcin*)発現をRT-PCRにより解析した。

(5). In vitro共培養系: X線非照射GVHDモデルにおいて、脾臓細胞移植後7日目の

レシピエント脾臓からドナーT細胞を磁気分離法により純化し、種々の比率で前骨芽細胞株 MC3T3-E1 細胞と骨芽細胞誘導培養条件下で共培養した。また、共培養の際に transwell を使う事で、細胞間接触依存性を検討した。

本研究で行った全ての動物実験は、各種法令および指針を遵守し、動物愛護を十分に配慮した上で遂行した。

C:研究結果

X線照射 GVHD モデルにおいて、ドナーT細胞の骨髄浸潤と骨芽細胞障害を経時的に解析した。フローサイトメトリーにより、GVHD 群ではドナーCD4 T細胞の骨髄浸潤は移植後4日目から認められ、その後14日目にかけて増加した(図示せず)。骨髄の組織学的解析では、BMT 群、GVHD 群、いずれも移植後4日目にかけてALP陽性骨芽細胞の著減を認めたが、BMT 群では7日目にかけて回復する一方、GVHD 群では観察期間を通じてALP陽性細胞の回復を認めなかった(図1)。

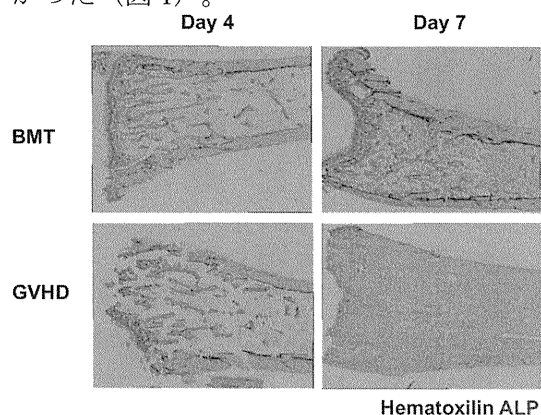


図1 移植後早期の骨芽細胞障害

Real-time RT-PCRにより移植後14日目における骨芽細胞マーカーの遺伝子発現を解析したところ、GVHD 群では特に骨芽細胞の分化過程(前駆細胞 → 未成熟 → 成熟)において、未成熟以降に発現する *Osterix*、成熟骨芽細胞に発現する *Osteocalcin* の発現が減少している一方、前駆細胞以降に発現する *Runx2* の発現はBMT 群と同程度であった。また、X線照射線量の骨芽細胞マーカーへの影響を検討したところ、*Runx2* の発現はGVHDの有無に関わらず、X線照射線量が多いほど抑制されていたが、*Osterix*、*Osteocalcin* についてはGVHD 群において著明な減少を認めた(図2)。これらの結果から、X線照射 all-HSCT モデルにおけるT細胞依存的な骨芽細胞障害は、骨芽細胞前駆細胞から未成熟骨芽細胞への分化抑制であり、重症度にはX線照射量が関与することが示唆された。

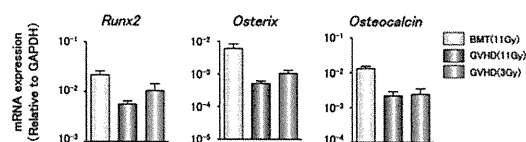


図2 X線照射による骨芽細胞抑制の重症化

GVHD 発症マウスにおけるT細胞依存的な骨芽細胞の分化抑制を *in vitro* で検証するため、X線非照射GVHDモデルにおいて誘導されたドナーT細胞または未処置T細胞を前骨芽細胞株 MC3T3-E1 と種々の細胞比率で共培養した。T細胞: MC3T3-E1 = 60:1 の比率において、骨芽細胞分化マーカーの発現がドナーT細胞の添加により未処置T細胞に比較し有意に抑制されていた。この分

化抑制は transwell を使用した条件下では解除されていた (図 3)。

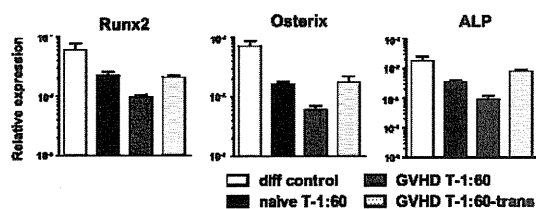


図 3 Allo-T 細胞による骨芽細胞分化抑制

D:考察

これまでに炎症性の骨代謝異常を呈する GVHD マウスモデルを解析し、活性化 CD4 T 細胞が骨芽細胞の分化過程を抑制することで、骨形成が抑制される事を明らかにしてきた。この骨芽細胞障害には X 線照射と CD4 T 細胞による骨芽細胞の分化抑制という、2つの機序が関与する。今回、X 線照射 GVHD モデルにおける骨芽細胞障害を経時的に解析する事で、allo-HSCT の前処置として行う放射線照射が、Runx2 陽性骨芽細胞前駆細胞を重度に障害していることが明らかになった。X 線非照射 GVHD モデルでは骨芽細胞の減少が一過性であるのに対し、X 線照射 GVHD モデルでは骨芽細胞の減少は不可逆的であり、X 線照射による非特異的な間葉系細胞の傷害が骨芽細胞障害の重症化に重要なステップとなっていることが明らかになった。また、CD4 T 細胞依存的な骨芽細胞障害を再現すべく、in vitro 共培養系を検討したところ、GVHD マウスから調整したドナー T 細胞が骨芽細胞分化を抑制する一方、ナイーブタイプを主体とする未処置 T 細胞ではこの抑制は認

めなかった。In vitro 共培養系におけるドナー T 細胞による骨芽細胞分化抑制は細胞間接触依存的であることから、これまで骨髄 GVHD への関与が示唆されている FasL が主体となっている可能性がある。一方、FasL を T 細胞から機能的に欠損させても骨髄 GVHD は完全には回避出来ないことから、FasL 非依存的な骨芽細胞障害経路が存在することが示唆されており、今後その分子実態を明らかにする必要がある。CD4 T 細胞依存的な骨形成不全の分子機序の全容を明らかにすることで、免疫異常に起因する骨形成抑制の診断マーカーと治療法を確立し、PCR の機序解明に貢献出来ると期待している。

E:結論

活性化 CD4 T 細胞が、骨前駆細胞から未成熟骨芽細胞への分化を細胞間接触依存的に抑制することで、骨形成を抑制する可能性を明らかにした。

F:健康危機情報

なし

G:研究発表

1. 論文発表

1. Abe J, Ueha S, Yoneyama H, Shono Y, Kurachi M, Goto A, Fukayama M, Tomura M, Kakimi K and Matsushima K, B cells regulate antibody responses through the

- medullary remodeling of inflamed lymph nodes. *Int Immunol.* 2011. In press
2. Kurachi M, Kurachi J, Suenaga F, Tsukui T, Abe J, Ueha S, Tomura M, Sugihara K, Takamura S, Kakimi K, Matsushima K. Chemokine receptor CXCR3 facilitates CD8(+) T cell differentiation into short-lived effector cells leading to memory degeneration. *J Exp Med.* 2011. 208(8):1605-20.
 3. Ueha S, Shand FH, Matsushima K. Myeloid cell population dynamics in healthy and tumor-bearing mice. *Int Immunopharmacol.* 2011. 11(7):783-8.
2. 学会発表
1. UEHA Satoshi, SHONO Yusuke, WANG Yong, MATSUSHIMA Kouji. Bone marrow graft-versus-host disease: immune attack to osteoblastic hematopoietic niche after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. 19th International Symposium on Molecular Cell Biology of Macrophages. May 25, 2011. Osaka
 2. Yong Wang, Satoshi Ueha, Akihiro Yokoyama, Yusuke Shono, Fumiko Suenaga, Jun Abe, Makoto Kurachi and Kouji Matsushima. Pre-conditioning and the Immune Response Cooperatively Impair the Osteoblastic Hematopoietic Niche in Murine Bone Marrow Graft-versus-host Disease. 第32回炎症・再生医学会. 6月2日、東京
 3. MATSUSHIMA Kouji. Delayed and aberrant immune reconstitution due to destruction of hematological and immunological niches in the acute and chronic phases of GVHD. 40th *The annual Meeting of the Japanese Society for Immunology. Nov 27 Chiba, Japan.*
 4. Yong Wang, Satoshi Ueha, Akihiro Yokoyama, Yusuke Shono, Fumiko Suenaga, Jun Abe, Makoto Kurachi and Kouji Matsushima. Pre-conditioning and the Immune Response Cooperatively Impair the Osteoblastic Hematopoietic Niche in Murine Bone Marrow Graft-versus-host Disease. *The annual Meeting of the Japanese Society for Immunology. Nov 27 Chiba, Japan.*
3. その他の業績 書籍等
- なし
- H:知的所有権の出願・取得状況(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

進行性下顎頭吸収の診断基準策定とその治療に関する研究

(H22-難治—一般-157)

進行性下顎頭吸収の発症・進展のメカニズム解明に関する研究

分担研究者：馬目佳信・東京慈恵会医科大学・教授

藤岡宏樹・東京慈恵会医科大学・助教

研究要旨

進行性下顎頭吸収（Progressive Condylar Resorption: PCR）は下顎頭に進行性の骨吸収変化がおきる原因不明の疾患である。この病態には様々な因子の関与が考えられるが我々は炎症性のケモカイン産生が発症の引き金になっており、その原因として下顎頭の運動による機械的刺激が関与していると考えている。下顎には咀嚼など日常的に繰り返される機械的外力が負荷されている。発症には骨組織のマクロファージである破骨細胞がケモカインシグナルを介して活性化されて骨吸収が促進されている可能性が指摘されているが、破骨細胞は骨芽細胞からの刺激のみならずミネラル代謝や炎症など様々な要因で刺激を受ける。この細胞は他の組織マクロファージと同様、周囲の環境や細胞からシグナルを受け活動することから、骨吸収される下顎骨頭に直接接する細胞、特に軟骨細胞からのシグナルについても調べる必要がある。関節内面を形成している軟骨細胞は実際には慢性的に繰り返し機械的刺激を受けており、軟骨細胞では圧力などの外からの刺激で様々な因子を産生する。そこで本年度、硝子軟骨組織から細胞を得て初代培養し、機械的刺激である圧力を負荷して応答性を調査した。

A:研究目的

骨基質の産生と吸収は骨組織を造る骨芽細胞と組織マクロファージとして知られる破骨細胞の活動のバランスにより調整されており、健常では骨形成と骨吸収が釣り合っている。一方、進行性下顎頭吸収では骨吸収が骨産生に比べて優位となり、下顎頭の骨吸収に加えて顎の変性が徐々に進行する。骨芽細胞と破骨細胞の活性化には炎症などで放出されるやケモカイン、特に RANTES と

その受容体である CCR1 が大きな役割を持ち、お互いの細胞からのケモカインシグナルが相互にこれらの細胞を活性化して骨量を調整する。破骨細胞は RANTES 以外にも様々なケモカインに反応する。モデルマウスの解析により本疾患の病態にはケモカインレセプター CCR5 との関連が疑われてきた。前年度は CCR5 ノックアウトマウスの脳に存在する組織マクロファージの炎症、特に Th1 への刺激による活性化のメカニズムに

について研究を行った。本年度は組織マクロファージへの刺激がまずどのようなメカニズムで惹起されるかについて関節に負荷される機械的な圧力が与える影響を考慮しながら調査することとした。組織や細胞にとって体外で培養されている環境と生体内とで大きく異なる点は、体内では変動する生理学的範囲内の物理的な外力に常に曝されている点である。これらの物理的外力には静水圧、浸透圧、ずれ応力などがあるが、いずれも組織局所で細胞を刺激し、組織の増殖や反応に影響を及ぼしている。顎関節では発声による開口や咀嚼などで日常数えきれない程、運動を反復しているためこれらの刺激が関節面に慢性的に負荷されて、そこに存在する細胞に影響を与えている可能性が強い。そこで関節内面に存在して直接関節の運動が負荷される関節軟骨細胞に着目して、外力、特に噛み合わせで生じる圧力刺激が細胞にどのような影響を与えるかについて解析を進めることとした。軟骨細胞を生体から取り出し圧力を負荷できる培養装置の中で圧力刺激を行いながら培養し、刺激を行わない状態で培養した群と比較して転写が亢進される遺伝子を同定した。

B:研究方法

細胞に培養下で圧力を負荷する装置についてはこれまで報告したシステムを一部改変して使用した (Manome Y, Saeki N, Yoshinaga H, Watanabe M, Mizuno S. A culture device demonstrates that hydrostatic pressure increases mRNA of RGS5 in neuroblastoma and CHC1-L in lymphocytic cells. Cells Tissues Organs, 174, 155-161, 2003.)。この装置

では軟骨細胞が入った培養チャンバーに培養液をポンプで送出して培養を行ういわゆる灌流培養を利用して、出口に圧制御弁を設置して加圧する方法を基本原理としている。軟骨細胞は膝関節のものをモデルとして使用、手術時に摘出した硝子軟骨をチャンバー内で予備培養した後、システムの圧力負荷培養装置の中で6時間加圧した。細胞を並行してそれぞれ加圧群、非加圧群に分けて培養、後培養を行った後、試料から酸性グアニジン-フェノール-クロロホルム法 (AGPC法) を用いてRNAを抽出、得られたRNA (total RNA) から3'プライマーを用いて相補鎖DNAを合成、さらに2nd鎖のDNA鎖を合成した後、DNA/RNAハイブリッドプライマーを使用してRNA分解酵素の存在下でcDNAを増幅し、得られた配列をロシユ454ジュニア型シーケンサーで決定した (ハーバード医科大学整形外科学水野秀一氏との研究成果)。

(倫理面への配慮) 本研究で軟骨細胞の採取および培養に関してハーバード医科大学より治験審査委員会で承認を受けた手術の廃棄サンプルを用いた。また遺伝子について組み換え等の実験は行われていない。

C:研究結果

軟骨への負荷が最も高いと考えられる関節内面の軟骨細胞を試料とした。軟骨細胞に0.5~3.5 MPa, 0.001 to 1 Hzの変動圧を負荷し、細胞で転写される産物の解析を行った。細胞への圧力負荷はシリンダ型ポンプで培養液を持続的に培養用チャンバーに注入する方法を用い、培養はチャンバー内に設置された細胞を5% CO₂, 37°Cの細胞培養用インキュベーター内で行った。実

際にはチャンバーから培養液が排出されるようチュービングを用いて排出部に外部から操作できる圧力弁を設置し圧力を負荷しながらモニター下に圧力の負荷を行った。加圧後 RNA を抽出して遺伝子の転写がどの程度変動するのかについて調べたところ、圧負荷により RNA の量は急増し 72 時間で約 3 倍程度に転写が上昇することが判明した。次に得られた RNA について相補鎖 DNA を合成して塩基配列を決定し、得られた配列をヒト染色体とマッピングさせてコンティグ配列とアノテーションを得、最終的に代表とする非加圧群 22655 本、加圧群 54611 本についての解析を行った。ユニークマッチを示したコンティグ配列について

Reference	% Unique Matches	Reference	% Unique Matches
chr4	9.41	chr2	9.10
chr2	9.41	chr4	8.22
chr3	7.93	chr1	7.90
chr1	7.69	chr3	7.58
chr5	7.51	chr5	7.01
chr6	6.72	chr6	6.47
chr8	5.86	chr7	5.51
chr7	5.76	chr8	5.34
chr12	5.25	chr12	4.81
chr11	4.64	chr11	4.56
chr13	4.39	chr10	4.34
chr10	4.29	chr13	4.32
chr9	4.17	chr9	3.89
chr18	3.11	chr14	3.28
chrX	3.04	chrX	3.18
chr15	2.63	chr18	2.84
chr17	1.85	chr15	2.62
chr16	1.79	chr16	1.93
chr20	1.43	chr20	1.53
chr21	1.31	chr21	1.28
chr19	0.95	chr19	1.11
chr22	0.44	chr22	0.71
chrY	0.30	chrY	0.31
chrUn_g1000220	0.03	chrM	0.04
chr17_g1000205_random	0.01	chrUn_g1000220	0.04
chrM	0.01	chr7_g1000195_random	0.02
chr1_g1000192_random	0.01	chrUn_g1000219	0.01
chr4_g1000193_random	0.01	chr17_g1000205_random	0.01
chr7_g1000195_random	0.01	chr17_g1000205_random	0.01
chr17_ctg5_hap1	0.01	chrUn_g1000214	0.01
chr9_g1000198_random	0.01	chrUn_g1000224	0.01
chrUn_g1000214	0.01	chrUn_g1000218	0.01
chrUn_g1000218	0.01	chrUn_g1000212	0.01
chrUn_g1000219	0.01	chr9_g1000198_random	0.01
chrUn_g1000224	0.00	chr4_g1000194_random	0.01
		chrUn_g1000241	0.00
		chrUn_g1000230	0.00
		chr6_ctg_hap6	0.00
		chrUn_g1000225	0.00
		chrUn_g1000234	0.00
		chrUn_g1000233	0.00
		chr6_ctg_hap2	0.00
		chr6_ctg_hap3	0.00
		chr6_ctg_hap5	0.00
		chrUn_g1000211	0.00
		chr18_g1000208_random	0.00
		chr4_g1000192_random	0.00
		chr6_mafin_hap4	0.00
		chrUn_g1000216	0.00
		chr6_pp1_hap1	0.00
		chrUn_g1000232	0.00
		chr6_pp2_hap7	0.00
		chr4_g1000193_random	0.00
		chr17_ctg5_hap1	0.00

の染色体分布を図に示す(左:非加圧、右:加圧群)。得られた配列を解析したところ成長因子受容体やタンパク輸送関連の遺伝子、転写因子や転写因子制御因子、リン酸化関連遺伝子など多数のシグナル伝達に関連するものが含まれていた。

D:考察

下顎頭では繰り返し咬合による圧力が関節面に負荷されている。関節面の軟骨について外部からの刺激の影響を調べるため、軟骨細胞に圧力を負荷して培養による *in vitro* の影響を調査した。軟骨にとって圧力の存在は分化や基質の誘導に重要で、単純に圧力を負荷するだけでも collagen type-2, keratan sulfate, や integrin 抗体に反応する軟骨基質が増加する。今回の結果からも 6 時間という短時間、生理的範囲内の圧力負荷でも RNA の転写量の上昇が認められた。今回行ったシーケンサーで RNA を解析するいわゆる RNA-seq 法では定量性には欠けるため、上昇した遺伝子量は非負荷時に転写されている遺伝子のリード数のみなのか新規に転写が行われた遺伝子の数なのかを厳密に区別することはできない。しかしマッピングしたコンティグ配列の数が増えていたので新たに転写される遺伝子が多く存在することが窺えた。一般に圧力などの物理的ストレスを細胞に負荷すると多くの細胞で刺激直後からストレス関連の急性相反応タンパクの発現が上昇する。骨代謝に関してこれらの急性相の反応の影響を除くため、本研究では 72 時間後の時点で転写量が変化している遺伝子に的を絞って解析を行ったが得られた塩基配列についてはリン酸化タンパクや脱リン酸化タ

ンパク、転写因子などが含まれていた。この点について破骨細胞の組織マクロファージとしての役割を含めた時間経過や細胞間刺激を考慮した解析が必要になろう。またリード数が多かった遺伝子の染色体座は非加圧群、加圧群で全体として大きな差が認められなかったが負荷により第4染色体のものが減少するなど若干の変動が認められた。変動するもののなかにY染色体のものが少なかったことは男女での反応にあまり差が無いことを示唆しているのかもしれない。ミトコンドリアの遺伝子関与が少なかったがこれは関与が少ないタイミングを図って実験がなされたからである。骨芽細胞や破骨細胞活性化のシグナルについてはまだ十分に解明されていない面もあるが今回の研究から少なくとも破骨細胞の活性化について軟骨への圧力が影響している可能性が示唆された。関節面の軟骨が関節の直下にある破骨細胞や骨吸収に及ぼす影響についてケモカインやケモカイン受容体の発現やシグナル伝達と共にさらに調べていく必要がある。

E:結論

進行性下顎頭吸収の病態を解明するにあたり、最初にどのような刺激が入って骨吸収に至るのかという原因を明らかにすることは重要である。今回の結果から関節軟骨への咀嚼等による日常的な外力刺激が関節軟骨での遺伝子転写を亢進させ、軟骨細胞が骨組織マクロファージの活動に影響を与えている可能性が示唆された。下顎では日常的に咀嚼などによる圧力が軟骨細胞に加わるため骨そのものの形成や吸収に関わる細胞への影響を局所のケモカインシグナル

伝達とともに調べることが肝要だと思われる。

F:健康危機情報

特になし。

G:研究発表

1. 論文発表

Watanabe, M. Fujioka, K. Akiyama, N. Takeyama, H. Manabe, N. Yamamoto, K. Manome, Y. Conjugation of Quantum Dots and JT95 IgM Monoclonal Antibody for Thyroid Carcinoma Without Abolishing the Specificity and Activity of the Antibody. *IEEE Trans Nanobioscience* 10:30-5, 2011.

Funamizu N, Kamata Y, Misawa T, Uwagawa T, C. R. Lacy, Yanaga K, and Manome Y. Hydroxyurea decreases gemcitabine resistance in pancreatic carcinoma cells with highly expressed ribonucleotide reductase. *Pancreas*. 2011 Sep 7. [Epub ahead of print]

K Fujoka, S Hanada, F Kanaya, A Hoshino, K Sato, S Yokosuka, Y Takigami, K Hirakuri, A Shiohara, R D Tilley, N Manabe, K Yamamoto and Y Manome, Toxicity test: Fluorescent silicon nanoparticles, *Journal of Physics: Conference Series* 304 (2011) 012042 doi:10.1088/1742-6596/304/1/012042

2. 学会発表

Kouki Fujioka, Michiko Watanabe,
Hiroshi Takeyama, Yoshinobu
Manome. Biochemical Application of
Thyroid Carcinoma Specific
Antibody (JT95). Conference for
biosignal and medicine (CBSM)
2011. 2011年6月24日長野.

Kouhei Akiyoshi, Kouki Fujioka,
Keiichi Ikeda, Yuriko Inoue,
Nobuharu Inaba, Yoshinobu
Manome. Effect of modulations of
intracellular signals on sensitivity to
antineoplastic agent. Conference for
biosignal and medicine (CBSM)
2011. 2011年6月24日長野.

池田恵一、東條克能、馬目佳信 心筋
細胞へのストレスによる urocortin の
発現調節 第84回日本内分泌学会学
術総会 2011年4月22日神戸

3. その他の業績

書籍等 なし

**H:知的所有権の出願・取得状況（予定を
含む）**

1. 特許取得

なし

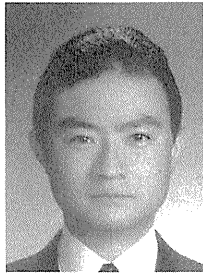
2. 実用新案登録

なし

3. その他

特記事項なし

Ⅲ. 論文別刷



Study on osteo-/chondropenia caused by impaired chemokine receptors and for progressive/idiopathic condylar resorption

Yutaka Maruoka

Dentistry/oral and Maxillofacial surgery, National Center for Global Health Medicine Hospital, Japan

So-called Progressive Condylar Resorption (PCR) is defined as diminishing condylar head volume with changes in condylar shape, often discussed with decreased mandibular ramus height, the mandibular retrusion and counter clockwise rotation resulting in progressive Angle's Class II basal bone in relation with anterior open bite. PCR patient are known to have relatively small and retruded mandible. Because of it, those patients often undergo inappropriate treatment or unnecessary orthodontic procedures under misdiagnosis with maxillary protrusion and/or mandibular retrusion. Another discussion for the cause of condylar resorption is as post orthognathic surgery complication, following excessive traumatic burden to the temporomandibular joint known as TMJ. Other complication can be progressing malocclusion pain and jaw joint pain because PCR patients have difficulties in biting properly with front teeth, thus their molar region receive excess mechanical stress in periodontal tissues.

ICR, known as idiopathic condylar resorption, might be indicated similar word, however, progressive condylar resorption (PCR) has been thought a more general term describing conditions, including those of known etiology (eg, juvenile rheumatoid arthritis, lupus erythematosus, trauma, steroid use). It is thought very hard to distinguish between PCR and ICR. There is no established mechanism known to cause these conditions yet. Some say aging and underlying ongoing systemic co-morbidity, and another known discussion is host adaptive capacity of the temporo-mandibular joint. Others argue that condylar resorption can be initiated by traction compression from joint orthognathic surgery with excessive force load on TMJ. There also are a few reports on young onset cases that had low mandibular growth rate to start with. There can be multiple mechanisms that result in these conditions. For clinical diagnosis, many confused concepts have been mixed and used in dealing with those symptoms, thus appropriate diagnostic criteria need to be established, and its pathogenesis has to be elucidated.

Whereas, being advanced chemotherapy for HIV infection remarkably, the newly developed anti-HIV drug, that is chemokine receptor antagonists, are well investigated. Among them, CCR5, CC chemokine receptor 5, is known as the co-receptor for HIV virus with CD4. In a process to elucidate the secondary effect of the drug, we revealed in the CCR5-deficient mice, and CCR1-deficient mice an osteopenia due to impaired functions of osteoclasts and osteoblasts. *Ccr1*^{-/-} mice have fewer and thinner trabecular bones and low mineral bone density in cancellous bones. The lack of CCR1 affects the differentiation and function of osteoblasts. Furthermore, there are something striking about both anterior open bite and deformity of the condyle in *Ccr1*^{-/-} mice and *Ccr5*^{-/-} mice. That is how this study all started. So, it was for that purpose that we established the research unit for the establishment for the criteria of the progressive condylar resorption, for pathogenesis, and for the effective and authorized therapy.

First of all, we begun to have Japanese oral surgeons fill in a questionnaire about PCR/ICR: age, gender, chief complaint, disease sides, clinical diagnosis, physical complications, and therapy. Our research showed the female/male prevalence rate to be approximately 10 times higher for female, indicating the similar results as previous reports from Europe/United States and that at least 1000 patients are estimated to exist in Japan. The patients classified in two groups: idiopathic cases without any systemic complications in their teens and twenties in age and cases with autoimmune diseases above age 50. There were many reports that supported the effectiveness of stabilizing occlusion. In order to achieve it, occlusal splint therapy and orthognathic surgery can be selected. Our

surveys found each agency employed in various different ways treating patients presenting these conditions in Japan. It was pretty safe to conclude there has never been treatment standard guidelines for PCR/ICR.

Then, for the patients benefit we made attempt to establish the biomarker. Biomarkers from our patients' blood and urine tests suggested strong indication of osteoporosis. In younger patient, the marker both bone metabolism and bone resorption is relatively high; indicate increased bone turnover. While, in senior patients, value indicated decreased bone turnover. And it strongly indicates non-inflammatory cases can be one significant piece of the entire PCR/ICR picture. To our surprise, in some kinds of chemokine ligands, the value indicated apparently different from standard.

Thus, we found the possibility to characterize PCR/ICR. We are in progress for increasing the case not only in Japan but also in the foreign agency in order to verify the results.

<Curriculum Vitae>

Education:

1994 Ph.D. Tokyo Medical and Dental University Graduate School
1990 DDS, Tohoku University, School of Dentistry

Professional Training and Employment:

2010-present

Head

Dentistry/Oral and Maxillofacial Surgery,
National Center for Global Health and Medicine Hospital, Tokyo.

2007 Chief

Dentistry/Oral Surgery, The National Hospital,
International Medical Center of Japan, Tokyo.

2004 Senior Assistant Professor and Lecturer

Oral and Maxillofacial Surgery,
Graduate School, Tokyo Medical and Dental University, Tokyo.

2000 Assistant Professor,

Oral Surgery,
Graduate School, Tokyo Medical and Dental University, Tokyo.

1997 Research Fellow

Department of Cell Biology,
Vanderbilt University Medical School, TN, USA

1996 Research Fellow

Japan Society for the Promotion of Sciences

1994 Clinical Staff in Oral and Maxillofacial Surgery,
Tokyo Medical and Dental University Dental Hospital

1990 Passed the Examination of National Board

Study of Relations between Progressive / Idiopathic Condylar Resorption and Impaired Bone / Cartilage Metabolism Associated with Chemokine Receptor Disorder

MARUOKA, Y.,^{1,2,8} KANAYA, F.,^{2,3} HOSHINO, A.,^{2,3} IIMURA, T.,^{1,2,8} IMAI, H.,^{1,2,6,10} OTSUKA, R.,^{1,2,8,11} UEHA, S.,^{1,2,8} FUJIOKA, K.,^{1,2,8} KATSURAGAWA, Y.,^{1,2,8} SHIMBO, T.,^{1,2,8} MIMORI, A.,^{1,2,8} YAMAZAKI, T.,^{1,2,8} MANOME, Y.,^{1,2,8} MORIYAMA, K.,^{1,2,8} OMURA, K.,^{1,2,8} MATSUSHIMA, K.,^{1,2,8} YAMAMOTO, K.,^{1,2,8}

Japanese Ministry of Health, Labour and Welfare Research Unit to establish diagnostic criteria and effective intervention guidelines for Progressive Condylar Resorption

*1: Div. Dent./Oral Maxillofac. Surg., *2: Research Institute, *3: AIDS Clinical Center, *4: Div. Orthopaedics, *5: Div. Rheumatology, National Center for Global Health and Medicine, Tokyo; *6: Div. Oral Surg., *7: Div. Oral Pathology, *8: Div. Maxillofacial Orthognatics, Graduate Sch., Tokyo Med.&Dent. Univ. Tokyo; *9: Graduate Sch. Med., Nagoya Univ., Aichi; *10: Dept. Dent./Oral Maxillofac. Surg., Hitachinaka General Hosp., Ibaraki; *11: Familia Orthodontic Clinic, Saitama; *12: Dept. Mol. Preventive Medicine, Graduate Sch. Med., *13: Dept. Clinical Epidemiol. & Systems Grad. Sch. Med., The Univ. of Tokyo, Tokyo; *14: Dept. Microbiology, Jikei Univ. Sch. Med., Tokyo, JAPAN

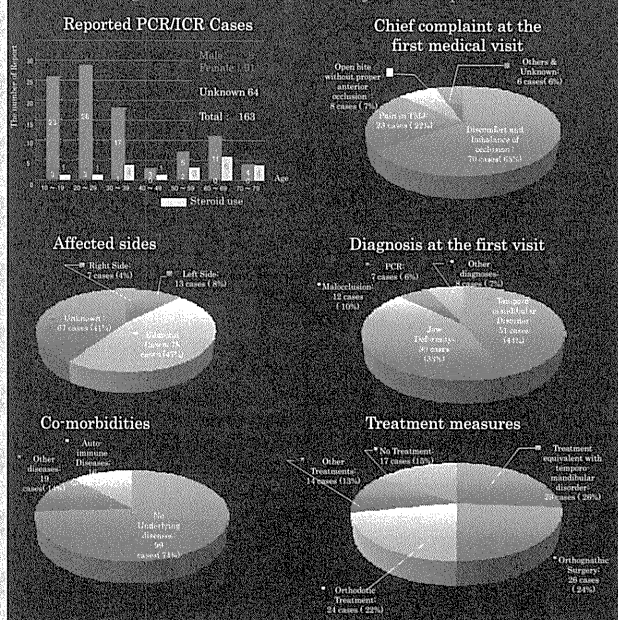
Aim of this study

1. Standardize definition of PCR/ICR criteria including its name by reviewing sizable cases in Japan and abroad, propose treatment measures for each class of cases and predict future prognosis.
2. Translate outcomes between basic research of *Homo sapiens* disease-model mice that might present systemic disorders and our clinical study of patients to investigate the origin of PCR/ICR in human.
3. Develop diagnostic indexes for active PCR/ICR and future onset risks, using less invasive procedures such as simple blood and urine tests.

PCR / ICR Survey in Japan

To capture current state of PCR/ICR a nation-wide survey was conducted; we contacted all publicly known agencies that perform oral surgery.

The survey was sent out to total 546 agencies with oral surgery clinics. 93 agencies answered the survey (17% response rate).

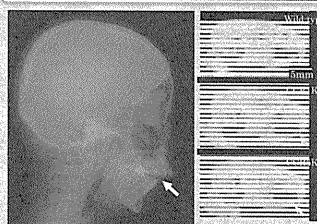


The survey results supported the previous international studies that reported predominantly female patients of PCR/ICR. Age distribution of the patients showed two classes of disorders in two-phases. Young patients' PCR/ICR tend to showed idiopathic development, whereas many cases of over fifty patients were had other underlying co-morbidities such as autoimmune diseases and many patients were under medications including steroid for a prolonged period. Standardized diagnosis and treatment measures for PCR/ICR have not been established. Thus, patients presenting with discomfort in occlusion were often misdiagnosed as temporomandibular disorders or jaw deformities.

CCR1-, CCR5- knockout (KO) mice

- CCR5 is known as a co-receptor of HIV with CD4.
- CCR5 antagonist is now on the market as a novel class of treatment drug for HIV infection.
- CCR1 shares mutual ligands with CCR5.
- In our earlier studies, these two chemokine receptors played integral roles in bone and cartilage metabolism (Hoshino, A. *et al.* J Biol Chem. 2010)

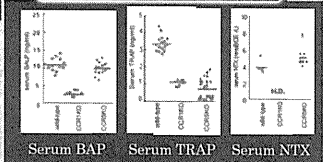
KO mice with anterior open bite



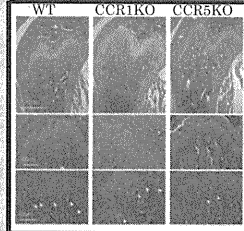
In the *Ccr1*^{-/-} mice and *Ccr5*^{-/-} mice, osteopenia due to impaired functions of osteoclasts/blasts was observed.

Significant resemblance of anterior open bite and condyle deformity in *Ccr1*^{-/-} mice and *Ccr5*^{-/-} mice.

Analysis of peripheral blood in KO mice



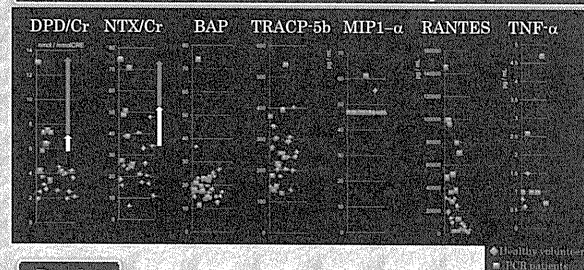
Histological Photograph of the end of tubular bone



Cross-section of Condylar Head of KO mice Alkaline blue Staining (frontal section x10)



Marker candidates from blood and urine samples in human



Results

- Bone-metabolism marker results indicated cases of osteoporosis in PCR/ICR patients. In addition, levels of a chemokine, RANTES were observed with higher fluctuation among patients than healthy volunteers.
- These results characterize pathology of PCR and can be diagnostic biomarker candidates to detect active PCR/ICR and to predict future onset.
- The clinical symptoms of PCR/ICR in young patients showed indications of a high-turnover bone disorder, presenting with both high bone formation and resorption rates.
- However, patients older than in fifty indicated a low-turnover bone disorder, showing both lower bone formation and resorption rates. This two-class turn-over phenotype distribution from clinical observations was correlated with in vitro analysis of bone formation and resorption markers from the patients' peripheral blood.

Discussion

A clinical application of our study is to develop tangible diagnostic indexes for existence and future onset of PCR/ICR, using easy methods such as simple blood and urine tests.

The future goal of this study is to improve awareness of PCR/ICR among dentists, including its diagnostic name, as one of refractory diseases by standardizing clinical diagnosis of PCR/ICR that is currently often misdiagnosed and not detected.

IV. 研究成果の刊行に関する業績一覧

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
Iimura T, Nakane A, Sugiyama M, Sato H, Makino Y, Watanabe T, Takagi Y, Numano R, Yamaguchi A.	A fluorescence spotlight on the clockwork development and metabolism of bone.	J Bone Miner Metab.		Epub ahead of print	2011
Cao L, Moriishi T, Miyazaki T, Iimura T, Hamagaki M, Nakane A, Tamamura Y, Komori T, Yamaguchi A.	Comparative morphology of the osteocyte lacunocanalicular system in various vertebrates.	J Bone Miner Metab.	29(6)	662-70	2011
Yamashita T., Inoue H., Okumura K., Kodama I., Aizawa Y., Atarashi H., Ohe T., Ohtsu H., Kato T., Kamakura S., Kumagai K., Kurachi Y., Koretsune Y., Saikawa T., Sakurai M., Sato T., Sugi K., Nakaya H., Hirai M., Hirayama A., Fukatani M., Mitamura H., Yamazaki T., Watanabe E., and Ogawa S., on behalf of the J-RHYTHM II Investigators:	Randomized trial of angiotensin II-receptor blocker vs. dihydropyridine calcium channel blocker in the treatment of paroxysmal atrial fibrillation with hypertension (J-RHYTHM II Study).	Europace	13	473-479	2011
Yamamoto K., Ozaki H., Takayasu K., Akehi N., Fukui S., Sakai A., Kodama M., Shimonagata T., Kobayashi K., Ota M., Horiguchi Y., Ebisuno S., Yamazaki T., Ohtsu H., Hori M.:	The Effect of losartan and amlodipine on left ventricular diastolic function and atherosclerosis in Japanese patients with mild-to-moderate hypertension J-ELAN study.	Hypertens Res.	34(3)	325-330	2011
Yamazaki T., Kishimoto J., Ito C., Noda M., Odawara M., Terauchi Y., Shiba T., Kitazato H., Iwamoto Y., Akanuma Y., Kadowaki T., for the J-PREDICT study investigators	Japan prevention trial of diabetes by pitavastatin in patients with impaired glucose tolerance (the J-PREDICT study): rationale, study design, and clinical characteristics of 1269 patients.	Diabetol Int.	2(3)	134-140	2011
Kohro T., Yamazaki T., Izumi T., Daida H., Kurabayashi M., Miyauchi K., Tojo T., Nagai R., on behalf of the JCAD II Investigators:	Intensively lowering both low-density lipoprotein cholesterol and blood pressure does not reduce cardiovascular risk in Japanese coronary artery disease patients.	Circ J	75	2062-70	2011
Suzuki T., Yamazaki T., Ogawa S., Nagai R., Yamashita T., and the J-RHYTHM II Investigators:	Echocardiographic predictors of frequency of paroxysmal atrial fibrillation (AF) and its progression to persistent AF in hypertensive patients with paroxysmal AF: Results from the Japanese rhythm management trial II (J-RHYTHM II) for atrial fibrillation study.	Heart Rhythm		published on line	2011
丸岡 豊	「がん患者さんの口腔ケア」歯科口腔外科の立場から	日本骨髄腫研究会誌	1(1)	36-41	2011
興梠貴英、山崎力	日本の疫学研究の最新話題 5.JCAD－日本人の二次予防患者の実態－	Lipid	22(1)	45-51	2011
山崎力	サブグループ分析の真の目的とは	日本醫事新報	4529	91-93	2011
山崎力	臨床疫学 ロシグリタゾンの心血管リスク	日本醫事新報	4530	95-96	2011
山崎力	脂質異常症UPDATE～最Evidenceを考察する～	室医会報 (平成20・21年度)	14	75-77	2011
山崎力	特集レニン-アンジオテンシン系阻害薬の新しい話題 ACE阻害薬	Angiol Front	10(1)	19-23	2011
山崎力	脂質異常症 ACCORD Lipid. 心・腎血管疾患臨床・トライアル	Annual Overview	2011	36-37	2011
山崎力	脂質異常症 Alpha Omega. 心・腎血管疾患臨床・トライアル	Annual Overview	2011	38-39	2011
山崎力	Late-Breaking Clinical Trials III: Late-Breaking Clinical Trials III AHA	Highlights	2010	18-20	2011
山崎力	JUPITER試験から打ち切り症例について考える.	日本醫事新報	4547	90-93	2011
山崎力	積極的脂質低下療法の現状と今後の展望	大津市医師会誌	34	20-22	2011
小出大介、山崎力	臨床試験登録の国際状況 Publication Biasに対する取り組みはどこまで進んだか.	心不全ON-SITE	4	18-19	2011
山崎力、桑島巖、村川祐二、内山真一郎、後藤信哉	J-CLEARシンポジウム Xa阻害薬の登場とAblation普及で脳卒中は激減するか？	Ther Res	32(8)	987-1004,	2011
水野由子、相澤健一、山崎力、鈴木亨	冠動脈疾患(上)－診断と治療の進歩－人間ドック・健診の結果と対応－東京大学検診部における循環器疾患/動脈硬化性疾患の取り組み－	日本臨床	69(7)	638-644	2011

研究成果の刊行に関する一覧表

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
山崎力	各種ガイドライン(慢性心不全、急性心筋梗塞、心筋梗塞二次予防、高血圧)ファーマナビゲーターβ遮断薬編	メディカルビュー		118-128	2011
山崎力	大規模臨床試験の結果を実地臨床に活かすためのABC	Heart View	15(12):		2011
Abe J, Ueha S, Yoneyama H, Shono Y, Kurachi M, Goto A, Fukayama M, Tomura M, Kakimi K and Matsushima K	B cells regulate antibody responses through the medullary remodeling of inflamed lymph nodes	Int Immunol.	in press		2011
Kurachi M, Kurachi J, Suenaga F, Tsukui T, Abe J, Ueha S, Tomura M, Sugihara K, Takamura S, Kakimi K, Matsushima K.	Chemokine receptor CXCR3 facilitates CD8(+) T cell differentiation into short-lived effector cells leading to memory degeneration.	J Exp Med.	208(8)	1605-20	2011
Ueha S, Shand FH, Matsushima K.	Myeloid cell population dynamics in healthy and tumor-bearing mice	Int Immunopharmacol.	11(7)	783-8	2011
Yamashita H, Takahashi Y, Ishiura H, Kano T, Kaneko H, Mimori A	Hypertrophic pachymeningitis and tracheobronchial stenosis in immunoglobulin G4-related disease: case presentation and literature review.	Intern Med		in press	2012
Yamashita H, Kubota K, Takahashi Y, Minamoto R, Morooka M, Ito K, Kano T, Kaneko H, Takashima H, Mimori A	Whole-body fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in patients with active polymyalgia rheumatica: evidence for distinctive bursitis and large-	Mod Rheumatol.		Epub ahead of print	2011
Mori S, Tokuda H, Sakai F, Johkoh T, Mimori A, Nishimoto N, Tasaka S, Hata K, Matsushima H, Kaize S, Kaneko A, Makino S, Minota S, Yamada T, Akagawa S, Kurashima A and the NTM-BIORA (NTM infection in Biologic-treated RA patients) Study	Radiological features and therapeutic responses of pulmonary nontuberculous mycobacterial disease in rheumatoid arthritis patients receiving biological agents: a retrospective multicenter study in Japan.	Mod Rheumatol.		Epub ahead of print	2011
Yoshida Y, Takahashi Y, Minemura N, Ueda Y, Yamashita H, Kaneko H, Mimori A.	Prognosis of pneumocystis pneumonia complicated in patients with rheumatoid arthritis (RA) and non-RA rheumatic diseases.	Mod Rheumatol.		Epub ahead of print	2011
Matsuki Y, Yamashita H, Takahashi Y, Kano T, Shimizu A, Itoh K, Kaneko H, Mimori A.	Diffuse alveolar damage in patients with dermatomyositis: a six-case series.	Mod Rheumatol.		Epub ahead of print	2011
Muto G, Takahashi Y, Yamashita H, Mimori A	A patient with intravascular lymphoma presenting with cerebral infarction and a high serum MPO-ANCA level.	Mod Rheumatol	21(2)	207-10	2011
Kobayashi M, Takahashi Y, Yamashita H, Kaneko H, Mimori A	Benefit and a possible risk of tocilizumab therapy for adult-onset Still's disease accompanied by macrophage-activation syndrome.	Mod Rheumatol.	21(1)	92-6	2011
Kubota K, Ito K, Morooka M, Minamoto R, Miyata Y, Yamashita H, Takahashi Y, Mimori	FDG PET for rheumatoid arthritis: basic considerations and whole-body PET/CT.	Ann N Y Acad Sci.	1228	29-38	2011
高橋裕子、三森明夫、関谷文男、松平蘭、山路健、田村直人、高崎芳成	混合性結合組織病に対する初期ステロイド治療の意義	順天堂医学	58(1)		2012
津野宏隆、高橋裕子、吉田祐志、新井憲俊、中村洋介、八代成子、牧角祥美、山下裕之、金子礼志、狩野俊和、三森明夫	早期治療介入により寛解の得られたCogan症候群の1例.	日臨免会誌		印刷中	2012
山下裕之、高橋裕子、狩野俊和、金子礼志、三森明夫	不明熱・不明炎症の原因としての悪性リンパ腫の重要性	日臨免会誌		印刷中	2012
上田 洋、高橋裕子、山下裕之、金子礼志、三森明夫	ループス腎炎に対する免疫抑制治療中に発症し、ボセンタンが有効であったSLE肺動脈性高血圧症の1例.	日臨免会誌	34(2)	99-104	2011
上田洋、山下裕之、吉田裕志、高橋裕子、三森明夫	播種性トリコスポロン症を発症した関節リウマチの1例	感染症学会誌	85(5)	532-536	2011
Watanabe, M. Fujioka, K. Akiyama, N. Takeyama, H. Manabe, N. Yamamoto, K. Manome, Y.	Conjugation of Quantum Dots and JT95 IgM Monoclonal Antibody for Thyroid Carcinoma Without Abolishing the Specificity and Activity of the Antibody	IEEE Trans Nanobioscience	10	30-5	2011
Funamizu N, Kamata Y, Misawa T, Uwagawa T, C. R. Lacy, Yanaga K, and Manome Y.	Hydroxyurea decreases gemcitabine resistance in pancreatic carcinoma cells with highly expressed ribonucleotide reductase.	Pancreas		Epub ahead of print	2011
K Fujoka, S Hanada, F Kanaya, A Hoshino, K Sato, S Yokosuka, Y, Takigami, K Hirakuri, A Shiohara, R D Tilley, N Manabe, K Yamamoto and Y Manome	Toxicity test: Fluorescent silicon nanoparticles	Journal of Physics :Conference Series	304		