

トシリズマブが著明な皮膚硬化に対して有効であった 抗 RNA ポリメラーゼ III 抗体陽性全身性強皮症

研究協力者 小寺雅也 社会保険中京病院皮膚科 医長
協力者 白田俊和 社会保険中京病院皮膚科 部長
協力者 稲葉由季 社会保険中京病院皮膚科
協力者 菅原京子 社会保険中京病院皮膚科
協力者 伊藤有美 社会保険中京病院皮膚科
協力者 大城宏治 社会保険中京病院皮膚科

研究要旨

52歳女性。初診4年前よりレイノー症状、皮膚硬化が出現。3年前に他院で強皮症と診断、皮膚硬化に対し少量ステロイドやエンドキサンパルス療法施行されるも奏功せず、皮膚硬化が全身に拡大。平成22年8月、当科初診時のm-TSSは44点と著明高値。ステロイドパルス療法、大量免疫グロブリン静注療法で皮膚硬化はやや改善するも、1ヶ月ごとに皮膚硬化の再燃とCRPの上昇を認めた。トシリズマブを定期的に投与し、皮膚硬化の改善と維持が得られている。

A. 研究目的

全身性強皮症の著明な皮膚硬化に対して、従来治療であるステロイド薬、免疫抑制剤、大量免疫グロブリン療法の不応例に対するトシリズマブの有効性について検討する。

B. 研究方法

症例報告。全身性強皮症における著明な皮膚硬化に対してトシリズマブ投与する際、患者に対してその利点および危険性に関して十分な説明を行い、同意を得た。

C. 研究結果

症例は52歳、女性

主訴：手指、足の動かしづらさ

既往歴：虫垂炎（20歳時、虫垂切除）

家族歴：特記すべきことなし

職業歴：元麻薬取締官

現病歴：初診の4年前よりレイノー症状、手指の浮腫が増悪した。3年半前に他大学病院で強皮症と診断された。皮膚硬化に対し、エンドキサンパルス療法、少量ステロイド投与などを行われるも皮膚硬化が徐々に進行した。3年前には皮膚硬化は全身の皮膚に拡大し、関節の可動域制限も出現した。治療を継続するも硬化が進行し、関節の可動域制限も高度で、日常生活に支障も生じたため、当科を受診した。初診時、現症として、m-TSS 44点と著明高値、仮面様顔貌、舌小帯短縮、手指屈曲拘縮、爪上皮出血点、指尖部虫食い状癬痕を認めた。血液生化学所見は、WBC 7300/ μ l、Hb 10.2 g/dl、Plt 30.2×10^4 / μ l、CRP 1.26 mg/dl、ESR 25/53 mm/h、AST 15 IU/ml、ALT 8 IU/ml、LDH 223 IU/ml、BUN 9 mg/dl、Cre 0.26 mg/dl、抗核抗体 640倍以上 Speckled pattern、抗 Scl70 抗体(-)、抗 RNP 抗体(-)、抗 SSA 抗体

(-)、抗セントロメア抗体<5、抗 CCP 抗体<0.6、抗 RNA Polymerase III 抗体>150、MPO-ANCA<10 EU、KL-6 261 U/ml、SP-D95 ng/ml、NT-proBNP 411.7 ng/ml であった。内臓合併症の検索では、胸腹部 CT：左下葉にわずかな非活動性間質性肺炎、食道の軽度拡張を認めた。

呼吸機能検査：% VC 84% %DLco55%

心電図：ST 低下 SVPC なし VPC なし

心臓超音波検査：EF 64%、推定右室圧 30 mmHg

心筋 SPECT (BMIPP)：取り込み低下なし

血清レニン活性：6.9 ng/ml/hr

クレアチンクリアランス：126 ml/min

尿検査所見：尿蛋白 0 g/day 尿潜血 (-)

上部消化管内視鏡：慢性胃炎

頭部 MRI：特記すべき異常なし

手指冷水負荷サーモグラフィーでは回復遅延著明であった。以上をまとめると、本症例は、抗 RNA ポリメラーゼ抗体陽性の全身性強皮症であり、Diffuse type で TSS44 点で皮膚硬化が非常に高度であった。抗 RNA ポリメラーゼ抗体陽性例であるが、心合併症や強皮症腎の合併は認めていない。また、皮膚硬化が著明なため、HAQ は、2.9 点と高値であり、日常生活動作が著しく制限され、QOL が低下していた。これまで少量ステロイド内服、エンドキサンパルス療法を施行されていたが、不応性であり、さらなる治療介入を要すると判断した。PSL 30 mg 内服再開したところ、炎症反応および m-TSS も改善した。しかし、PSL 減量とともに再燃した。m-PSL 1000 mg パルス療法施行し、小康を得るも、やはり後療法の PSL 減量に伴い、再燃した。大量および長期のステロイド薬は抗 RNA Polymerase III 抗体陽性例のため、強皮症腎のリスクが高いと判断し、患者へのインフォームドコンセントの後、IVIg 施行した。IVIg 後は速やかに炎症反応、m-TSS は低

下した。その効果は2ヶ月程度持続し、再燃が見られるため、3回施行した。3回終了後、エンドキサンパルス療法を試みるも不応であった。現在4回目のIVIg施行後であり、m-TSS 30点まで減少しており、HAQ 2.0と日常生活制限も改善が見られていた。しかし、IVIg施行後、約一ヶ月経過すると、炎症反応の増加とともに皮膚硬化の再燃を認めていた。皮膚硬化の悪化とともにHAQも増悪した。そこで、患者の同意を得た後、通常関節リウマチ治療と同用量、同間隔の8 mg/kg/month トシリズマブの投与を開始した。投与後、速やかにCRPは陰性化した。トシリズマブ投与直前 m-TSS 41点であったが、投与12ヶ月後には m-TSS 15点まで改善し、HAQ も1.375まで改善している。臨床経過を図1に示す。

D. 考案

全身性強皮症と IL-6 について

全身性強皮症患者血清では IL-6 値は上昇しており、スキンスコアとの相関がみられることが知られている^(1~5)。全身性強皮症患者の単核球や皮膚組織の培養上清には IL-6 が高濃度に認められることが報告されている^(6~10)。さらに In vitro の実験系では、IL-6 がコラーゲン増生を導くことで、線維化に寄与している可能性があること⁽¹¹⁾、IL-6 は、真皮の線維芽細胞に α -平滑筋アクチン (α -SMA) の発現を誘導する可能性があり、筋線維芽細胞への分化に導くと考えられている⁽¹²⁾。したがって IL-6 は SSc の病態形成に深く関与していると考えられる。

抗 IL-6 抗体の全身性強皮症治療への応用

前述の如く、IL-6 は SSc 患者の液性および細胞性免疫の異常に関与している。In vitro であるが、抗 IL-6 抗体は、SSc 患者由来の線維芽細胞において、プロコラーゲン type1 の産生を低下させることが示されている⁽¹³⁾。また、IL-6 によって修飾された全

全身性強皮症患者血清は、内皮細胞の活性化と内皮細胞と好中球の共培養下でのアポトーシスを誘導することがわかっている⁽¹⁴⁾。さらに、Topoisomerase I と完全フロイドアジュバントで免疫することで得られた強皮症のモデルマウスにおいて、IL-6 発現の欠損が、皮膚硬化と肺線維化の改善する可能性が示されている⁽¹⁵⁾。実臨床においても、全身性強皮症患者に対してトシリズマブの有効例の報告⁽¹⁶⁾ がなされており、今後も症例の蓄積が必要である。

E. 結 論

全身性強皮症の著明な皮膚硬化に対して、従来治療に不応性である場合、トシリズマブが有効である可能性がある。

F. 文 献

1. Hasegawa M, Sato S, Fujimoto M, Ihn H, Kikuchi K, Takehara K. Serum levels of interleukin 6 (IL-6), oncostatin M, soluble IL-6 receptor, and soluble gp130 in patients with systemic sclerosis. *Jof Rheumatol* 25: 308-13: 1998.
2. Sato S, Hasegawa M, Takehara K. Serum levels of interleukin-6 and interleukin-10 correlate with total skin thickness score in patients with systemic sclerosis. *J of Dermatol Sci* 27: 140-6: 2001.
3. Scala E, Pallotta S, Frezzolini A, et al. Cytokine and chemokine levels in systemic sclerosis: relationship with cutaneous and internal organ involvement. *Clinical & Experiment Immunol* 138: 540-6: 2004.
4. Matsushita T, Hasegawa M, Hamaguchi Y, Takehara K, Sato S. Longitudinal analysis of serum cytokine concentrations in systemic sclerosis: association of interleukin 12 elevation with spontaneous regression of skin sclerosis. *J of Rheumatol* 33: 275-84: 2006.

5. Gourh P, Arnett FC, Assassi S, et al. Plasma cytokine profiles in systemic sclerosis: associations with autoantibody subsets and clinical manifestations. *Arthritis Research & Therapy* 11: p. R147: 2009.
6. Feghali CA, Bost KL, Boulware DW, Levy LS. Mechanisms of pathogenesis in scleroderma. I. Overproduction of interleukin 6 by fibroblasts cultured from affected skin sites of patients with scleroderma. *J of Rheumatol* 19: 1207-11: 1992.
7. Koch AE, Kronfeld-Harrington LB, Szekanecz Z, et al. In situ expression of cytokines and cellular adhesion molecules in the skin of patients with systemic sclerosis. Their role in early and late disease. *Pathobiology* 61: 239-46: 1993.
8. Gurram M, Pahwa S, Frieri M. Augmented interleukin-6 secretion in collagen-stimulated peripheral blood mononuclear cells from patients with systemic sclerosis. *Ann of Allergy Asthma & Immunol* 73: 493-6: 1994.
9. Zurita-Salinas CS, Richaud-Patin Y, Krotzsch-Gomez E, et al. Spontaneous cytokine gene expression by cultured skin fibroblasts of systemic sclerosis. Correlation with collagen synthesis. *Revista de Investigacion Clinica* 50: 97-104: 1998.
10. Kadono T, Kikuchi K, Ihn H, Takehara K, Tamaki K. Increased production of interleukin 6 and interleukin 8 in scleroderma fibroblasts. *J of Rheumatol* 25: 296-301: 1998.
11. Duncan MR, Berman B. Stimulation of collagen and glycosaminoglycan production in cultured human adult dermal fibroblasts by recombinant human interleukin 6. *J of Invest Dermatol* 97: 686-92: 1991.
12. Gallucci RM, Lee EG, Tomasek JJ. IL-6 modulates alpha-smooth muscle actin expression in dermal fi-

broblasts from IL-6-deficient mice. J of Invest Dermatol 126: 561-8: 2006.

13. Kawaguchi Y, Hara M, Wright TM. Endogenous IL-1 α from systemic sclerosis fibroblasts induces IL-6 and PDGF-A. J of Clin Invest 103: 1253-60: 1999.

14. Barnes TC, Spiller DG, Anderson ME, Edwards SW, Moots RJ. Endothelial activation and apoptosis mediated by neutrophil-dependent interleukin 6 trans-signalling: a novel target for systemic sclerosis? Ann of the Rheum Diseases 70: 366-72: 2010.

15. Yoshizaki A, Yanaba K, Ogawa A, Asano Y, Kadono T, Sato S. Immunization with DNA topoisomerase I and complete Freund's adjuvant induces skin and lung fibrosis and autoimmunity via interleukin-6 sig-

naling. Arth Rheum 63: 3575-85: 2011.

16. Shima Y, Kuwahara Y, Murota H, et al. The skin of patients with systemic sclerosis softened during the treatment with anti-IL-6 receptor antibody tocilizumab. Rheumatol 49: 2408-12: 2010.

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

なし

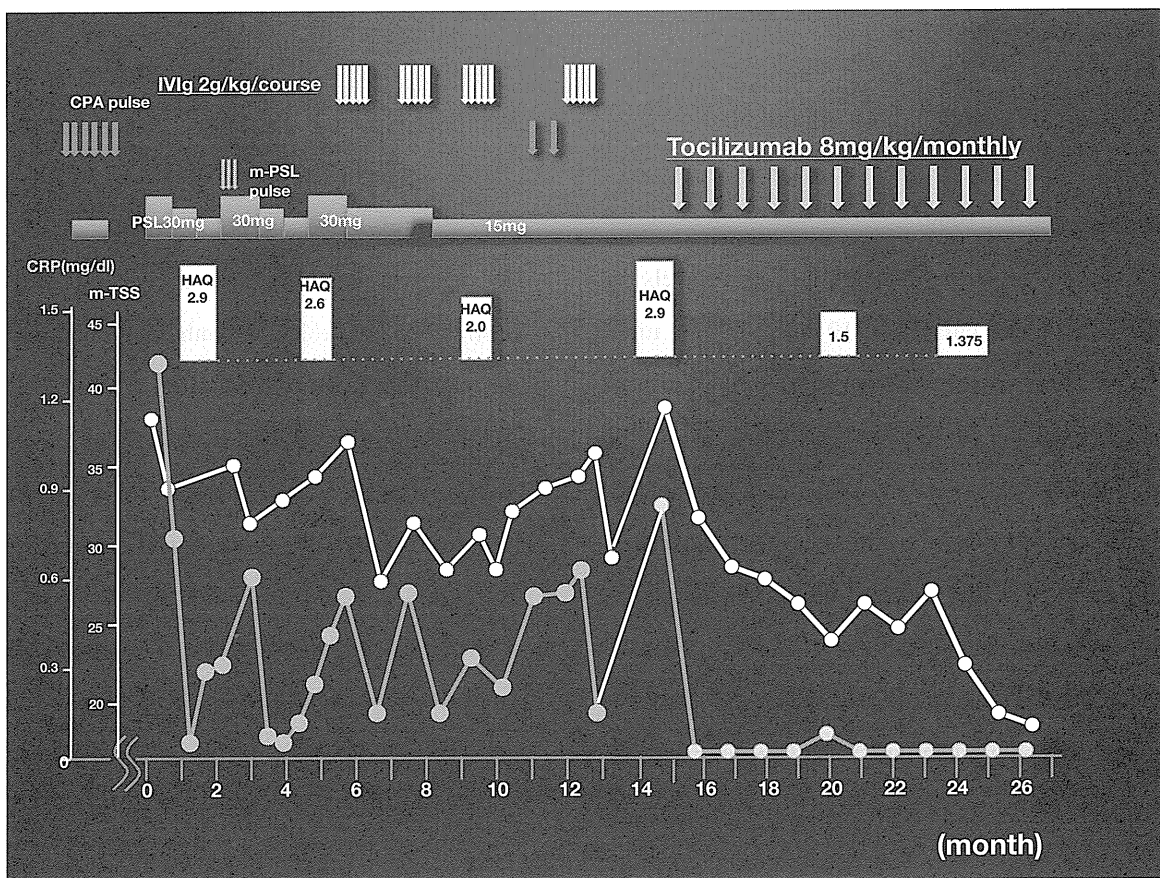


図1：初診時からの臨床経過

エクソーム解析による全身性強皮症原因変異の網羅的探索

研究分担者 猪子英俊 東海大学医学部分子遺伝学 教授

研究要旨

強皮症の原因遺伝子を探索する目的で、これまでにゲノムワイド関連解析 (GWAS) を含む種々の遺伝学的な解析が行われている。しかしながらこれらの研究で見出された変異はリスクが低いため、真の原因変異であっても、おそらく強皮症の遺伝的要因の数パーセントしか説明できないと考えられる。本研究では、強皮症の原因変異を直接同定する目的で、遺伝的マーカーに依存した探索方法ではなく、エクソン断片のキャプチャーならびに次世代シーケンサーを用いたりシーケンシングによるエクソーム解析を実施した。その結果、コントロール検体に存在しない、患者間で共有する、極めて稀な機能性変異を 18 個の遺伝子上に 18 個見出すことに成功した。また各患者 1 個体あたりにその変異は 2-13 個認められ、各患者において機能性変異総数に対する、1 個体あたりの共有する変異の割合は患者間で最大 5.5 倍異なっていた。

A. 研究目的

強皮症の原因遺伝子を探索する目的で、種々の遺伝学的な解析が実施されており、近年ではゲノムワイド関連解析 (GWAS) が行われているが、強皮症と関連があると報告された変異のオッズ比は、HLA 遺伝子を除くと 1.10-1.40 程度とあまりにも低く^[1]、それが真実であったとしても、おそらく遺伝的要因の数パーセントしか説明できないと考えられる。基本的にこの GWAS はそのマーカーのアリル頻度がコモンであるゆえに、基本的に高頻度の変異しか検出できない。しかしながら、有害な変異は人類進化の過程で、強い選択圧にさらされ、淘汰されるため、コモンな頻度で維持されることは極めて考えにくい^[2]。さらに強皮症はその発症頻度が 1 万人に 1 人前後と比較的稀な疾患である。したがって、強皮症の原因変異はおそらく集団中で極めて稀な変異であると想定される。これを検出するには、遺伝的マーカーに依存するのではなく、直接ゲノム配列をリシーケンシングするしかない。

そこで本研究は、この強皮症原因変異を同定する

目的で、エクソン断片のキャプチャーならびに次世代シーケンサーを用いたりシーケンシングによるエクソーム解析を行うものである。

B. 研究方法

2009 年 4 月～2011 年 3 月の間に、10 施設にて (長崎大学医学部歯学部附属病院・熊本大学医学部附属病院・筑波大学附属病院・慶應義塾大学病院・群馬大学附属病院・札幌医大病院・福島県立医大・東京女子医科大学膠原病リウマチ痛風センター・東京大学医学部附属病院・金沢大学附属病院) 約 300 症例の抗トポイソメラーゼ I 抗体陽性の全身性強皮症患者 (日本人) ゲノム DNA を収集した。この検体収集は各機関における倫理委員会の承認の元で実施されている。この検体の中から、さらに高度の皮膚硬化と治療抵抗性の間質性肺疾患を有している重症例を厳選し、以下の実験に供した。

今回は 7 検体の重症全身性強皮症の DNA ならびに同数の健常者コントロール DNA を SureSelect Human All Exon 50 Mb Kit (Agilent) によりエクソン断

片を濃縮および増幅し、Genome Analyzer IIx (Illumina) によりリシーケンシングを行った。データの解析はこの7検体のコントロールとすでに実験済みのデータを合わせて119個体のコントロールデータを使用した。

C. 研究結果

1個体あたりの平均シーケンシング数は約7,650万であった。このデータを50 Mbのヒトの全エクソン配列にマッピングしたところ、95%以上のゲノム配列をカバーし、さらにシーケンシング平均重複度は56.7回であった。

患者7個体において、公共データベース上の参照ゲノム配列に対する総変異数は44,787個であった。この膨大な数の変異から意義のある変異を見出さなければならぬ。そこで本研究では、いくつかの条件を設定し、これに沿ってスクリーニングを順次行うこととした。今回は「一般集団中では極めて稀な、アミノ酸組成に変化をもたらす機能性変異で、且つ患者間で共有するヘテロ接合の変異」の抽出を試みた。

その結果、19,268個の機能性変異の内、1,901個がコントロールデータにない、新規すなわち極めて稀な変異と考えられた。これは1個体あたり平均263個見出された。そしてこの中で患者間で共有している変異が18個見出され、それぞれ18個の異なる遺伝子上に位置していた。

一方、その18個の変異は各患者1個体あたり2-13個認められ、患者全員にいずれかの共有する機能性変異が認められた。また、各患者において、観察された極めて稀な機能性変異総数に対する、1個体あたりの共有するその変異の割合は患者間で最大5.5倍異なっていた(図1)。

D. 考案

エクソーム解析は遺伝的マーカーに依存せず、全エクソンをリシーケンシングするため、稀な変異であっても、網羅的に直接同定することが可能である。一方、見出された変異が疾患発症に寄与しているか否かを判断するには家族例を用いて、その変異と疾患の共伝達を追跡することが最も効率的な方法の一つである。しかしながら日本人における家族例の収集は極めて困難であることから、孤発症例とコントロールを用いて、変異と疾患の関係を推定するしかない。そこで今回は、「強皮症の原因変異は集団中で極めて稀な変異であり、さらに複数の変異、複数の遺伝子が相互作用を及ぼすことにより発症に至る」という仮説を立て、前述した変異のスクリーニングを実施した。すなわち、患者間で共有する、極めて稀な(コントロール119検体で存在しない)同一の変異を見出すことは、患者集団中でコントロールと比較して圧倒的に頻度の高い変異を見出すことであり、これがその変異と強皮症との関連を定義づけるものと期待したスクリーニング方法である。しかしながら、数十個の遺伝子を選抜する候補遺伝子アプローチと異なり、今回の実験は約25,000個の遺伝子を対象としたものであるため、極めて稀な変異であっても、その共有が偶然の一致である可能性は否定できない。そこで今後の実験課題として、全患者300検体ならびにコントロール500検体を用い、今回見出した18個の変異が実際に日本人集団中でどの程度の頻度を有するのかを、通常のサンガー法でのリシーケンシングにより明らかにする予定である。またさらに異なる仮説を立ててスクリーニングを合わせて実施する予定である。一方、機能性変異総数は各個体で偏りがなくともかわらず、共有する変異の割合が大きく異なることから(図1)、これが強皮症内の微細な表現型の違い

を反映している可能性も示唆され、今後合わせて検討していきたい。

derstanding of human genetics and genetic analysis of psoriasis. J Dermatol. 2012; 39(3): 231-41.

E. 結論

今回、重症全身性強皮症患者ならびにコントロールを用いたエクソーム解析により、一般集団中で極めて稀な機能性変異で、且つ患者間で共有する変異を18個の遺伝子上に18個見出すことに成功した。

G. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

F. 文献

1. Bossini-Castillo L, Martin JE, Broen J, et al.: A GWAS follow-up study reveals the association of the IL12RB2 gene with systemic sclerosis in Caucasian populations. Hum Mol Genet. 2012 15; 21(4): 926-33.
2. Oka A, Mabuchi T, Ozawa A, Inoko H.: Current un-

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

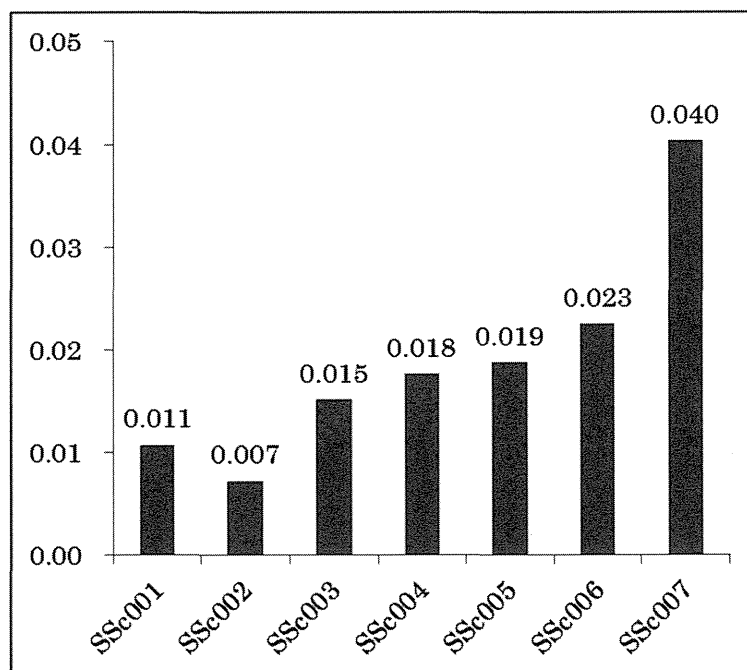


図1：患者間で共有する稀な機能性変異の頻度
縦軸に患者間で共有する稀な機能性変異の頻度（患者間で共有する稀な機能性変異数/稀な機能性変異総数）を示した。

全身性強皮症に合併する逆流性食道炎に対するエソメプラゾールの有用性

研究協力者 小川文秀 長崎大学病院皮膚科・アレルギー科 講師

研究要旨

全身性強皮症に合併する逆流性食道炎に対して、エソメプラゾールを投与し、その効果を FSSG スケールにて評価を行った。投与前後で評価を行ったところ、FSSG の総合スコアで有意な改善が認められ ($p<0.029$)、その中でも酸逆流関連症状スコアが改善していた ($p<0.013$)。一方、消化管運動不全症状スコアでは有意な改善は認められなかった。エソメプラゾールは全身性強皮症に合併する逆流性食道炎の酸逆流関連症状を改善する可能性が示唆された。

A. 研究目的

全身性強皮症 (SSc) は皮膚硬化のみならず、全身の諸臓器に線維化をきたす疾患である。SSc の臓器病変として軽度のものまで含めると肺病変は 70%、心病変は 30~80%、腎病変は 5~15% であるとされている。消化管病変は軽度の変化をみる造影検査まで行くと 90% 以上に認めるとされている。

SSc の消化管病変としては胃食道逆流 (GERD) を含む食道病変が 50~80%、小腸拡張が 40~60%、偽憩室を含む大腸病変が 15~50% 認められ、その他に吸収不良症候群、偽性腸閉塞などがあげられる。これらの症状は、粘膜下平滑筋の萎縮と置換性線維症によって生じると考えられ、その発症メカニズムとして小血管の循環障害、免疫異常、線維化システムの異常が考えられている。

GERD は内視鏡的に食道炎が認められたものを指すが、内視鏡的には食道炎がないにもかかわらず逆流症状をしめす endoscopy negative reflux disease (NERD) があり、SSc 患者でもかなりの頻度の患者が存在すると考えられる。

SSc 患者の GERD には PPI が有用であり、ラベプラゾールナトリウムやランソプラゾールがある。

2011 年に本邦でもエソメプラゾールが発売された。今回、SSc に伴う GERD に対してエソメプラゾールの効果を検討した。

B. 研究方法

当院通院中であり GERD 症状を呈する全身性強皮症患者 5 名。内訳として ISSc 患者 3 名、dSSc 患者 2 例。性別は前例が女性。年齢は 27~65 歳。エソメプラゾール投与前後の GERD 症状を FSSG スケールで評価。評価は投与前と 2 週間後、4 週間後に行った。FSSG スケールでは総合点数 8 点以上で GERD があると判断され、質問内容により、酸逆流症状と運動不全症状をわけて評価できるようになっている。

(倫理面への配慮)

データの評価にあたり、患者が特定できないように匿名化をおこなった。

C. 研究結果

投与 4 週間後まではデータの採取ができなかった患者が 3 名いたため、今回は投与前と投与 2 週後の評価をおこなった。

FSSG 総合評価では投与前は 15 点であったものが、投与 2 週後では 8 点まで低下し、GERD 症状の有意な改善が認められた (図 1. $p < 0.029$)。項目別に検討すると、酸逆流関連症状スコアでは有意な改善が認められたものの (図 2. $p < 0.013$)、消化管運動不全症状スコアでは有意改善は認められなかった。

D. 考案

エソメプラゾールは PPI であるため、SSc に伴う GERD の酸逆流関連スコアを有意に改善した可能性がある。消化管の運動改善に関しては、多剤との併用が必要になると思われる。

E. 結論

SSc に合併する GERD 症状はエソメプラゾール投与により改善する可能性が考えられた。

F. 文献

Gastrointestinal manifestations of scleroderma: recent progress in evaluation, pathogenesis, and management. Gyger G, Baron M. Curr Rheumatol Rep. 2012 Feb; 14(1): 22-9.

G. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

FSSG: 総合スコア

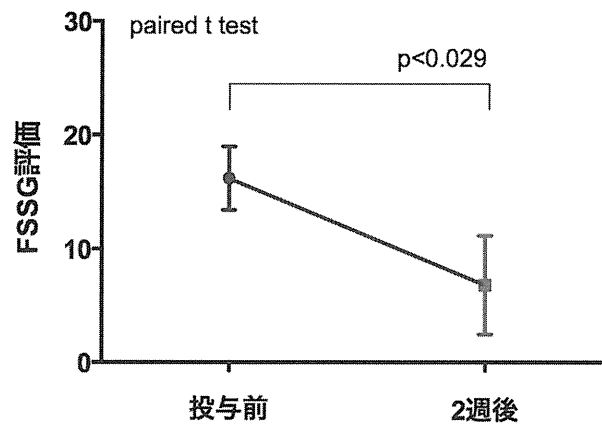


図1：FSSG スケール：総合評価

FSSG: 酸逆流関連症状スコア

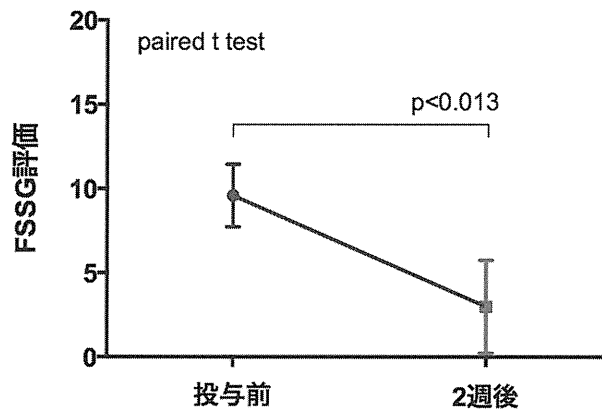


図2：FSSG スケール：酸逆流関連症状スコア

FSSG: 消化管運動不全症状スコア

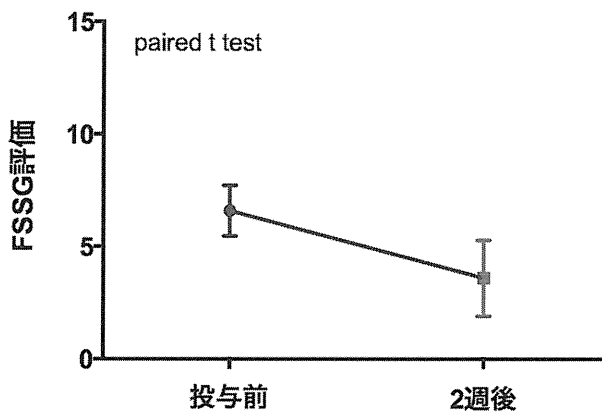


図3：FSSG スケール：消化管運動不全症状スコア

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

【書籍】

No.	著者氏名	論文タイトル	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
1	石川 治	レイノー現象と指尖部循環障害の治療の進歩	茂木精一郎, 石川 治	リウマチ科	科学評論社	東京	2012	394-399
2	遠藤平仁	好酸球性筋膜炎	山口 徹, 北原光夫	今日の治療指針	医学書院	東京	2013	754
3	遠藤平仁	Resolving Lipoxin	七川敬治	リウマチ病セミナー XXIII	永井書店	大坂	2012	77-81
4	遠藤平仁	強皮症、強皮症腎、強皮症腎クラーゼ	横野博史	腎臓症候群（第Ⅱ版）	南山堂	東京	2012	514-517
5	川口鎮司	膠原病にみられる間質性肺炎強皮症	宮坂信之	膠原病の肺合併症診療マニュアル	医薬ジャーナル社	東京	2012	80-85
6	川口鎮司	IL-1	矢田純一, 宮坂信之	サイトカインのすべて	科学評論社	東京	2012	7-12
7	桑名正隆	強皮症	門脇 孝, 永井良三（編）	カラー版 内科学	西村書店	東京	2012	1256-1259
8	桑名正隆	結合組織病に伴う肺高血圧症	中西宣文（編）	別冊・医学のあゆみ 肺高血圧症診療の進歩	医歯薬出版	東京	2012	77-82
9	桑名正隆	疾患各論；強皮症	慶應義塾大学薬学部（編）	慶應義塾大学薬学部薬剤師継続学習通信講座－第Ⅳ講座；外来で診る関節痛（リウマチ）・整形外科疾患	慶應義塾大学薬学部	東京		印刷中
10	桑名正隆	強皮症	小川 聡（編）	内科学書改訂第8版	中山書店	東京		印刷中
11	Shima Y, and Kuwana M	Therapeutic potentials of interleukin-6 inhibition for systemic sclerosis	Cutolo M	Novel Insights into Systemic Sclerosis Management	Future Science Group	London	2012	in press
12	藤本 学	皮膚硬化を主徴とする疾患	塩原哲夫, 宮地良樹, 渡辺晋一, 佐藤伸一編集	今日の皮膚疾患治療指針	医学書院	東京	2012	98-100
13	藤本 学	膠原病 最近の動向	塩原哲夫, 宮地良樹, 渡辺晋一, 佐藤伸一編集	今日の皮膚疾患治療指針	医学書院	東京	2012	437-439
14	長谷川稔	どんなとき全身性強皮症にステロイドを使う？	宮地良樹編	WHAT'S NEW in 皮膚科学 2012-2013	メディカルレビュー社	東京	2012	202-203

【雑誌】

No.	発表者氏名	論文タイトル	発表誌名	巻号	ページ	出版年
1	Taniguchi T, Asano Y, Hatano M, Tamaki Z, Tomita M, Kawashima T, Miyazaki M, Sumida H, Akamata K, Takahashi T, Ichimura Y, Toyama T, Sugita M, Noda S, Yao A, Kinugawa K, <u>Sato S</u>	Effects of bosentan on non-digital ulcers in patients with systemic sclerosis.	Br J Dermatol	166(2)	417-421	2012
2	Hasebe N, Kawasaki A, Ito I, Kawamoto M, Hasegawa M, Fujimoto M, Furukawa H, Tohma S, Sumida T, Takehara K, <u>Sato S</u> , Kawaguchi Y, Tsuchiya N	Association of UBE2L3 polymorphisms with diffuse cutaneous systemic sclerosis in a Japanese population.	Ann Rheum Dis	71(7)	1259-1260	2012
3	Masui Y, Asano Y, Shibata S, Noda S, Aozasa N, Akamata K, Yamada D, Tamaki Z, Tada Y, Sugaya M, <u>Sato S</u> , Kadono T	Serum adiponectin levels inversely correlate with the activity of progressive skin sclerosis in patients with diffuse cutaneous systemic sclerosis.	J Eur Acad Dermatol Venereol	26(3)	354-360	2012
4	Tamaki Z, Asano Y, Hatano M, Yao A, Kawashima T, Tomita M, Kinugawa K, Nagai R, <u>Sato S</u>	Efficacy of low dose imatinib mesylate for cutaneous involvements in systemic sclerosis—a preliminary report of three cases.	Mod Rheumatol	22(1)	94-99	2012
5	Taniguchi T, Asano Y, Akamata K, Noda S, Masui Y, Yamada D, Takahashi T, Ichimura Y, Toyama T, Tamaki Z, Tada Y, Sugaya M, Kadono T, <u>Sato S</u>	Serum levels of galectin-3: possible association with fibrosis, aberrant angiogenesis, and immune activation in patients with systemic sclerosis.	J Rheumatol	39(3)	539-544	2012
6	Yanaba K, Asano Y, Tada Y, Sugaya M, Kadono T, <u>Sato S</u>	Clinical significance of circulating platelet-activating factor acetylhydrolase levels in systemic sclerosis.	Arch Dermatol Res	304(3)	203-208	2012
7	Noda S, Asano Y, Akamata K, Aozasa N, Taniguchi T, Takahashi T, Ichimura Y, Toyama T, Sumida H, Yanaba K, Tada Y, Sugaya M, Kadono T, <u>Sato S</u>	A possible contribution of altered cathepsin B expression to the development of skin sclerosis and vasculopathy in systemic sclerosis.	PLoS One	7(2)	e32272	2012
8	Takahashi T, Asano Y, Amiya E, Hatano M, Tamaki Z, Ozeki A, Watanabe A, Kawarasaki S, Nakao T, Taniguchi T, Ichimura Y, Toyama T, Watanabe M, Hirata Y, Nagai R, <u>Sato S</u>	Improvement of endothelial function in parallel with the amelioration of dry cough and dyspnea due to interstitial pneumonia by intravenous cyclophosphamide pulse therapy in patients with systemic sclerosis: a preliminary report of 2 cases.	Mod Rheumatol	22(4)	598-601	2012
9	Aozasa N, Asano Y, Akamata K, Noda S, Masui Y, Tamaki Z, Tada Y, Sugaya M, Kadono T, <u>Sato S</u>	Clinical significance of serum levels of secretory leukocyte protease inhibitor in patients with systemic sclerosis.	Mod Rheumatol	22(4)	576-583	2012
10	Yanaba K, Asano Y, Tada Y, Sugaya M, Kadono T, <u>Sato S</u>	Clinical significance of serum growth differentiation factor-15 levels in systemic sclerosis: association with disease severity.	Mod Rheumatol	22(5)	668-675	2012
11	Miyagaki T, Sugaya M, Kamata M, Suga H, Morimura S, Tatsuta A, Uwajima Y, Yamamoto M, Shibata S, Fujita H, Asano Y, Kadono T, <u>Sato S</u> , Tada Y	Serum angiogenin levels are decreased in patients with psoriasis.	Clin Exp Dermatol	37(7)	792-793	2012
12	Yanaba K, Asano Y, Tada Y, Sugaya M, Kadono T, Hamaguchi Y, <u>Sato S</u>	Increased serum soluble CD147 levels in patients with systemic sclerosis : association with scleroderma renal crisis.	Clin Rheumatol	31(5)	835-839	2012
13	Yanaba K, Asano Y, Tada Y, Sugaya M, Kadono T, <u>Sato S</u>	A possible contribution of elevated serum clusterin levels to the development of digital ulcers and pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis.	Arch Dermatol Res	304(6)	459-463	2012
14	Yamada D, Asano Y, Takahashi T, Masui Y, Aozasa N, Akamata K, Noda S, Tamaki Z, Tada Y, Sugaya M, <u>Sato S</u> , Kadono T	Clinical significance of serum decoy receptor 3 levels in patients with systemic sclerosis.	Eur J Dermatol	22(3)	351-357	2012
15	Yanaba K, Asano Y, Noda S, Akamata K, Aozasa N, Taniguchi T, Takahashi T, Ichimura Y, Toyama T, Sumida H, Kuwano Y, Tada Y, Sugaya M, Kadono T, <u>Sato S</u>	Augmented production of soluble CD93 in patients with systemic sclerosis and clinical association with severity of skin sclerosis.	Br J Dermatol	167(3)	542-547	2012
16	Noda S, Asano Y, Akamata K, Aozasa N, Taniguchi T, Takahashi T, Ichimura Y, Toyama T, Sumida H, Yanaba Y, Tada Y, Sugaya M, Kadono T, <u>Sato S</u>	Constitutive activation of c-Abl/protein kinase C- δ /Fli pathway in dermal fibroblasts derived from patients with localized scleroderma.	Br J Dermatol	167(5)	1098-1105	2012

No.	発表者氏名	論文タイトル	発表誌名	巻号	ページ	出版年
17	Aozasa N, Asano Y, Akamata K, Noda S, Masui Y, Yamada D, Tamaki Z, Tada Y, Sugaya M, Kadono T, Sato S	Serum apelin levels: clinical association with vascular involvements in patients with systemic sclerosis.	J Eur Acad Dermatol Venereol	27(1)	37-42	2013
18	Yanaba K, Asano Y, Noda S, Akamata K, Aozasa N, Taniguchi T, Takahashi T, Ichimura Y, Toyama T, Sumida H, Kuwano Y, Tada Y, Sugaya M, Kadono T, Sato S	Increased production of soluble inducible costimulator in patients with diffuse cutaneous systemic sclerosis.	Arch Dermatol Res	305(1)	17-23	2013
19	Yanaba K, Asano Y, Noda S, Akamata K, Aozasa N, Taniguchi T, Takahashi T, Ichimura Y, Toyama T, Sumida H, Kuwano Y, Tada Y, Sugaya M, Kadono T, Sato S	Increased circulating fibrinogen-like protein 2 in patients with systemic sclerosis.	Clin Rheumatol	32(1)	43-47	2013
20	Hasegawa M, Asano Y, Endo H, Fujimoto M, Goto D, Ihn H, Inoue K, Ishikawa O, Kawaguchi Y, Kuwana M, Ogawa F, Takahashi H, Tanaka S, Sato S , Takehara K	Serum chemokine levels as prognostic markers in patients with early systemic sclerosis: a multicenter, prospective, observational study.	Mod Rheum		in press	2012
21	Toyama T, Asano Y, Takahashi T, Aozasa N, Akamata K, Noda S, Taniguchi T, Ichimura Y, Sumida H, Tamaki Z, Masui Y, Tada Y, Sugaya M, Sato S , Kadono T	Clinical significance of serum retinol binding protein-4 levels in patients with systemic sclerosis.	J Eur Acad Dermatol Venereol		in press	2012
22	Taniguchi T, Asano Y, Akamata K, Aozasa N, Noda S, Takahashi T, Ichimura Y, Toyama T, Sumida H, Kuwano Y, Yanaba K, Tada Y, Sugaya M, Kadono T, Sato S	Serum levels of ADAM12-S: possible association with the initiation and progression of dermal fibrosis and interstitial lung disease in patients with systemic sclerosis.	J Eur Acad Dermatol Venereol		in press	2012
23	Masui Y, Asano Y, Takahashi T, Shibata S, Akamata K, Aozasa N, Noda S, Taniguchi T, Ichimura Y, Toyama T, Tamaki Z, Sumida H, Yanaba K, Tada Y, Sugaya M, Sato S , Kadono T	Clinical significance of monitoring serum adiponectin levels during intravenous pulse cyclophosphamide therapy in interstitial lung disease associated with systemic sclerosis.	Mod Rheumatol		in press	2012
24	Takahashi T, Asano Y, Akamata K, Aozasa N, Taniguchi T, Noda S, Masui Y, Ichimura Y, Toyama T, Tamaki Z, Tada Y, Sugaya M, Kadono T, Sato S	The dynamics of serum angiopoietin-2 levels correlates with the efficacy of intravenous cyclophosphamide pulse for interstitial lung disease associated with systemic sclerosis.	Mod Rheumatol		in press	2012
25	Noda S, Asano Y, Takahashi T, Akamata K, Aozasa N, Taniguchi T, Ichimura Y, Toyama T, Sumida H, Kuwano Y, Yanaba K, Tada Y, Sugaya M, Kadono T, Sato S	A possible contribution of decreased cathepsin V expression caused by Fli deficiency to the development of dermal fibrosis and proliferative vasculopathy in systemic sclerosis.	Rheumatology		in press	2012
26	Noda S, Asano Y, Aozasa N, Akamata K, Taniguchi T, Takahashi T, Ichimura Y, Toyama T, Sumida H, Kuwano Y, Yanaba K, Tada Y, Sugaya M, Kadono T, Sato S	Clinical significance of serum soluble Tie1 levels in patients with systemic sclerosis.	Arch Dermatol Res		in press	2012
27	Tomita M, Kadono T, Yazawa N, Kawashima T, Tamaki Z, Ashida R, Ohmatsu H, Asano Y , Sugaya M, Kubo M, Ihn H, Tamaki K, Sato S	Serum levels of soluble CD21 in patients with systemic sclerosis.	Rheumatol Int	32(2)	317-321	2012
28	Yanaba K, Asano Y , Tada Y, Sugaya M, Kadono T, Sato S	Proteasome inhibitor bortezomib ameliorates intestinal injury in mice.	PLoS One	7(3)	e34587	2012
29	茂木精一郎, 石川 治	レイノー現象と指尖部循環障害の治療の進歩	リウマチ科	48(4)	394-399	2012
30	Nagai Y, Hasegawa M, Hattori T, Okada E, Tago O, Ishikawa O	Bosentan for digital ulcers in patients with systemic sclerosis.	J Dermatol	39(1)	48-51	2012
31	Abe M, Yokoyama Y, Ishikawa O	A possible mechanism of basic fibroblast growth factor-promoted scarless wound healing: the induction of myofibroblast apoptosis.	Eur J Dermatol	22(1)	46-53	2012

No.	発表者氏名	論文タイトル	発表誌名	巻号	ページ	出版年
32	Shiina T, Suzuki S, Ozaki Y, Taira H, Kikkawa E, Shigenari A, Oka A, Umemura T, Joshita S, Takahashi O, Hayashi Y, Paumen M, Katsuyama Y, Mitsunaga S, Ota M, Kulski JK, Inoko H	Super high resolution for single molecule-sequence-based typing of classical HLA loci at the 8-digit level using next generation sequencers.	Tissue Antigens	80(4)	305-16	2012
33	Mitsunaga S, Suzuki Y, Kuwana M, Sato S, Kaneko Y, Homma Y, Narita A, Kashiwase K, Okudaira Y, Inoue I, Kulski JK, Inoko H	Associations between six classical HLA loci and rheumatoid arthritis: a comprehensive analysis.	Tissue Antigens	80(1)	16-25	2012
34	Kirino Y, Bertsias G, Ishigatsubo Y, Mizuki N, Tugal-Tutkun I, Seyahi E, Ozyazgan Y, Sacli FS, Erer B, Inoko H , Emrence Z, Cakar A, Abaci N, Ustek D, Satorius C, Ueda A, Takeno M, Kim Y, Wood GM, Ombrello MJ, Meguro A, Gül A, Remmers EF, Kastner DL	Genome-wide association analysis identifies new susceptibility loci for Behçet's disease and epistasis between HLA-B*51 and ERAP1.	Nat Genet		Epub ahead of print	2013
35	Kajihara I, Jinnin M, Makino T, Toihata-Yonemitsu A, Sakai K, Masuguchi S, Fukushima S, Ihn H	Clinical significance of cobble stone appearance on the skin of patients with systemic sclerosis.	J Eur Acad Dermatol Venereol	26	123-125	2012
36	Hasegawa M, Asano Y, Endo H, Fujimoto M, Goto D, Ihn H , Inoue K, Ishikawa O, Kawaguchi Y, Kuwana M, Muro Y, Ogawa F, Sasaki T, Takahashi H, Tanaka S, Takehara K, Sato S	Investigation of prognostic factors for skin sclerosis and lung function in Japanese patients with early systemic sclerosis: a multicenter prospective observational study.	Rheumatology	51(1)	129-133	2012
37	Namikawa K, Yamazaki N, Nakai Y, Ihn H , Tomita Y, Uhara H, Takenouchi T, Kiyohara Y, Moroi Y, Yamamoto Y, Otsuka F, Kamiya H, Iizuka H, Hatta N, Kadono T	Prediction of additional lymph node positivity and clinical outcome of micrometastases in sentinel lymph nodes in cutaneous melanoma: A multi-institutional study of 450 patients in Japan.	J Dermatol	39	130-137	2012
38	Nakayama W, Jinnin M, Makino K, Kajihara I, Makino T, Fukushima S, Inoue Y, Ihn H	Serum levels of soluble CD163 in patients with systemic sclerosis.	Rheumatol Int	32	403-407	2012
39	Kajihara I, Jinnin M, Yamane K, Makino T, Honda N, Igata T, Masuguchi S, Fukushima S, Okamoto Y, Hasegawa M, Fujimoto M, Ihn H	Increased accumulation of thrombospondin-2 due to low degradation activity stimulates type I collagen expression in scleroderma fibroblasts.	Am J Pathol	180(2)	703-714	2012
40	Kudo K, Fukushima S, Masuguchi S, Sakai K, Jinnin M, Ihn H	Cutaneous type adult T-cell leukemia/lymphoma successfully treated with narrow-band ultraviolet B phototherapy.	Clin Exp Dermatol	37	183-184	2012
41	Ogata A, Endo M, Aoi J, Takahashi O, Kadomatsu T, Miyata K, Tian Z, Jinnin M, Fukushima S, Ihn H , Oike Y	The role of angiopoietin-like protein 2 in pathogenesis of dermatomyositis.	Biochem Biophys Res Commun	418	494-499	2012
42	Makino K, Jinnin M, Kajihara I, Honda N, Sakai K, Masuguchi S, Fukushima S, Inoue Y, Ihn H	Circulating miR-142-3p levels in patients with systemic sclerosis.	Clin Exp Dermatol	37	34-39	2012
43	Honda N, Jinnin M, Kajiwarai I, Makino T, Makino K, Masuguchi S, Fukushima S, Okamoto Y, Hasegawa M, Fujimoto M, Ihn H	TGF- β -mediated down-regulation of microRNA-196a contributes to the constitutive up-regulated type I collagen expression in scleroderma dermal fibroblasts.	J Immunol	188	3323-3331	2012
44	Ichihara A, Jinnin M, Oyama R, Yamane K, Fujisawa A, Sakai K, Masuguchi S, Fukushima S, Maruo K, Ihn H	Increased serum levels of miR-1266 in patients with psoriasis vulgaris.	Eur J Dermatol	22	68-71	2012
45	Nakajima T, Jinnin M, Honda N, Kajihara I, Makino T, Masuguchi S, Fukushima S, Okamoto Y, Hasegawa M, Fujimoto M, Ihn H	Impaired IL-17 signaling pathway contributes to the increased collagen expression in scleroderma fibroblasts.	J Immunol	188	3573-3583	2012
46	Oshikawa Y, Fukushima S, Miyake T, Kawaguchi T, Motomura K, Nakashima Y, Nakamura K, Jinnin M, Ihn H	Photosensitivity and acute liver insufficiency in late-onset erythropoietic protoporphyria with a chromosome 18q abnormality.	Case Rep Dermatol	4	144-149	2012
47	Kajihara I, Jinnin M, Makino T, Masuguchi S, Sakai K, Fukushima S, Maruo K, Inoue Y, Ihn H	Overexpression of hepatocyte growth factor receptor in scleroderma dermal fibroblasts is caused by autocrine transforming growth factor β signaling.	BioScience Trends	6	136-142	2012

No.	発表者氏名	論文タイトル	発表誌名	巻号	ページ	出版年
48	Sing T, Jinnin M, Yamane K, Honda N, Makino K, Kajihara I, Makino T, Sakai K, Mashuguchi S, Fukushima S, Ihn H	microR-92a expression in the sera and dermal fibroblasts increases in patients with scleroderma.	Rheumatology	51	1550-1556	2012
49	Yamashita J, Fukushima S, Jinnin M, Honda N, Makino K, Sakai K, Masuguchi S, Inoue Y, Ihn H	Kinase family member 20A as is a novel melanoma-associated antigen.	Acta Derm Venereol	92	593-597	2012
50	Nakayama W, Jinnin M, Makino K, Kajihara I, Makino T, Fukushima S, Sakai k, Inoue Y, Ihn H	CD163 expression is increased in the involved skin and sera of patients with systemic lupus erythematosus.	Eur J Dermatol	22	512-517	2012
51	Hayashi Y, Jinnin M, Makino T, Kajihara I, Makino K, Honda N, Nakayama W, Inoue K, Fukushima S, Ihn H	Serum angiopoietin-like protein 3 concentrations in rheumatic diseases.	Eur J Dermatol	22	500-504	2012
52	Takashio S, Izumiya Y, Jinnin M, Yamamuro M, Kojima S, Ihn H , Ogawa H	Diagnostic and prognostic value of subcutaneous tissue biopsy in patients with cardiac amyloidosis.	Am J Cardiol	110	1507-1511	2012
53	Niimori D, Kawano R, Felemban A, Niimori-Kita K, Tanaka H, Ihn H , Ohta K	Tsukushi controls the hair cycle by regulating TGF- β 1 signaling.	Dev Biol	372	81-87	2012
54	Aoi J, Ogata A, Makino T, Sakai K, Masuguchi S, Fukushima S, Jinnin M, Inoue Y, Ihn H	Case of blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm.	J Dermatol	39	1066-1067	2012
55	Kuwahara A, Jinnin M, Makino T, Kajihara I, Makino K, Honda N, Nakayama W, Inoue K, Fukushima S, Ihn H	Serum concentration of angiogenin in patients with rheumatic diseases.	BioScience Trends	6	229-233	2012
56	Inoue Y, Fukushima S, Nishi-Kogushi H, Miyashita A, Masuguchi S, Kageshita T, Ihn H	Dots/ granules on the Dermoscopy in nail-apparatus melanoma.	Int J Dermatol		in press	2012
57	Kajihara I, Jinnin M, Honda N, Makino K, Makino T, Masuguchi S, Sakai K, Fukushima S, Inoue Y, Ihn H	Scleroderma dermal fibroblasts overexpress vascular endothelial growth factor due to autocrine transforming growth factor β signaling.	Mod Rheumatol		in press	2012
58	Yamane K, Jinnin M, Etoh T, Kobayashi Y, Shimozono N, Fukushima S, Masuguchi S, Maruo K, Inoue Y, Ishihara T, Aoi J, Oike Y, Ihn H	Down-regulation of miR-124/ -214 in cutaneous squamous cell carcinoma mediates to abnormal cell proliferation via the induction of ERK.	J Mol Med		in press	2012
59	Makino K, Jinnin M, Aoi J, Hirano A, Kajihara I, Makino T, Sakai K, Fukushima S, Inoue Y, Ihn H	Dicoidin domain receptor 2 –micro RNA 196a –mediated negative feedback against excess type I collagen expression is impaired in scleroderma dermal fibroblasts.	J Invest Dermatol		in press	2012
60	Etoh M, Jinnin M, Makino K, Yamane K, Nakayama W, Aoi J, Honda N, Kajihara I, Makino T, Fukushima S, Ihn H	microRNA-7 down-regulation mediates excess collagen expression in localized scleroderma.	Arch Dermatol Res		in press	2012
61	Oshikawa Y, Jinnin M, Makino T, Kajihara I, Makino K, Nakayama W, Inoue K, Fukushima S, Ihn H	Decreased miR-7 expression in the skin and sera of patients with dermatomyositis.	Acta Derm Venereol		in press	2012
62	Sakaguchi A, Jinnin M, Makino T, Kajihara I, Makino K, Honda N, Nakayama W, Inoue K, Fukushima S, Ihn H	The miR-146a rs2910164G/C polymorphism is associated with telangiectasia in systemic sclerosis.	Clin Exp Dermatol		in press	2012
63	Maekawa T, Jinnin M, Ohtsuki M, Ihn H	Serum levels of interleukin-1 α in patients with systemic sclerosis.	J Dermatol		in press	2012
64	Matsuda M, Hoshino T, Yamakawa N, Tahara K, Adachi H, Sobue G, Maji D, Ihn H , Mizushima T	Suppression of UV-induced wrinkle formation by induction of HSP70 expression in mice.	J Invest Dermatol		in press	2012
65	Kudo H, Jinnin M, Yamane K, Makino T, Kajihara I, Makino K, Honda N, Nakayama W, Fukushima S, Ihn H	Intravenous immunoglobulin treatment recovers the down-regulated levels of Th1 cytokines in the sera and skin of scleroderma patients.	J Dermatol Sci		in press	2012
66	Shimada S, Jinnin M, Ogata A, Makino T, Kajihara I, Makino K, Honda N, Nakayama W, Inoue K, Fukushima S, Ihn H	Serum miR-21 levels in patients with dermatomyositis.	Clin Exp Rheumatol		in press	2012

No.	発表者氏名	論文タイトル	発表誌名	巻号	ページ	出版年
67	Honda N, Jinnin M, Kira-Etoh T, Makino K, Kajihara I, Makino T, Fukushima S, Inoue Y, Okamoto Y, Hasegawa M, Fujimoto M, <u>Ihn H</u>	microRNA-150 down-regulation contributes to the constitutive type I collagen overexpression in scleroderma dermal fibroblasts via the induction of integrin $\beta 3$.	Am J Pathol		in press	2012
68	Yamashita J, Iwakiri T, Fukushima S, Jinnin M, Miyashita A, Hamasaki T, Makino T, Aoi J, Masuguchi S, Inoue Y, <u>Ihn H</u>	The rs2910164 G>C polymorphism in microRNA-146a is associated with the incidence of malignant melanoma.	Melanoma Res		in press	2012
69	本多教稔, 青井 淳, 伊良波真子, 原田美穂, 福島 聡, 井上雄二, <u>尹 浩信</u>	黒子型 balloon cell melanoma の 1 例	臨皮	66	57-61	2012
70	為政大幾, 安部正敏, 中西健史, 松尾光馬, 山崎 修, 浅野善英, 石井貴之, 伊藤孝明, 井上雄二, 今福信一, 入澤亮吉, 大塚正樹, 大塚幹夫, 小川文秀, 門野岳史, 小寺雅也, 川上民裕, 川口雅一, 久木野竜一, 幸野健, 境 恵祐, 高原正和, 谷岡未樹, 中村泰大, 橋本 彰, 長谷川稔, 林 昌浩, 藤本 学, 藤原 浩, 前川武雄, 間所直樹, 吉野雄一郎, レバプー・アンドレ, 立花隆夫, <u>尹 浩信</u>	創傷・熱傷ガイドライン委員会報告-3: 糖尿病性潰瘍・壊疽ガイドライン。	日皮会誌	122	281-319	2012
71	牧野貴充, 神人正寿, 梶原一亨, 牧野雄成, 中山若菜, <u>尹 浩信</u>	Basic fibroblast growth factor による培養ヒト皮膚線維芽細胞増殖刺激における情報伝達経路の検討。	皮膚の科学	11	18-25	2012
72	池田 勇, 柴田雄司, 本田 泉, 牧野良造, <u>尹 浩信</u>	抗 EGFR 製剤による爪囲炎に対して陥入爪治療器具を試みた 4 例。	日皮会誌	122	1389-1394	2012
73	佐藤伸一, 藤本 学, 桑名正隆, 川口鎮司, 後藤大輔, 遠藤平仁, <u>尹 浩信</u> , 小川文秀, 浅野善英, 石川治, 高橋裕樹, 山本俊幸, 竹原和彦	全身性強皮症診療ガイドライン。	日皮会誌	122	1293-1345	2012
74	工藤英郎, 神人正寿, <u>尹 浩信</u>	皮膚筋炎との鑑別を要したサルコイドーシス。	Visual Dermatology	8	861-863	2012
75	牧野雄成, <u>尹 浩信</u>	強皮症の動物モデル。	リウマチ科	48	374-378	2012
76	<u>遠藤平仁</u>	強皮症に伴う腎障害の診断と治療	リウマチ科	47	496-501	2012
77	<u>遠藤平仁</u>	関節リウマチにおけるインスリン抵抗性とアデポカインの役割	リウマチ科	47	77-81	2012
78	<u>遠藤平仁</u>	免疫抑制薬をどう使うか	治療	94	72-82	2012
79	<u>遠藤平仁</u>	日本発のエビデンスから学ぶことは CHANGE vs SATORI	分子リウマチ治療	32	127-130	2012
80	橋本 篤, <u>遠藤平仁</u>	強皮症と悪性腫瘍	リウマチ科	48	379-384	2012
81	<u>遠藤平仁</u> , 山本竜大, 川合眞一, 瓜田純久	13C - 呼気試験を用いた全身性強皮症腸管病変の定量的評価	日本安定同位体・生体ガス医学応用学会誌	1	4-9	2012
82	Shikanai H, Imamitu Y, <u>Endo H</u> , Hirahata S	Factors associated with depression in patients with rheumatoid arthritis	Cin Rheumatol	24	20-28	2012
83	Hashimoto A, Arinuma Y, Nagai T, Tanaka S, <u>Endo H</u>	Incidence and the risk factor of malignancy in Japanese patients with systemic sclerosis	Intern Med	51	1683-1688	2012
84	Gono T, Sato S, Kawaguchi Y, Kuwana M, Hanaoka M, Katsumata Y, Takagi K, Baba S, Okamoto Y, Ota Y, Yamanaka H	Anti-MDA5 antibody, ferritin and IL-18 are useful for the evaluation of response to treatment in interstitial lung disease with Anti-MDA5 antibody-positive dermatomyositis	Rheumatology	51	1563-1570	2012
85	Sugiura T, Kawaguchi Y, Goto K, Hayashi Y, Tsuburaya R, Furuya T, Gono T, Nishino I, Yamanaka H	Positive association between STAT4 polymorphisms and polymyositis/dermatomyositis in a Japanese population	Ann Rheum Dis	71	1646-1650	2012
86	Gono T, Kawaguchi Y, Kuwana M, Sugiura T, Furuya T, Takagi K, Ichida H, Katsumata Y, Hanaoka M, Ota Y, Yamanaka H	HLA-DRB1*0101/*0405 is associated with susceptibility to anti-MDA5 antibody-positive dermatomyositis in the Japanese population	Arthritis Rheum	64	3736-3740	2012
87	Wakasugi D, Gono T, Kawaguchi Y, Hara M, Koseki Y, Katsumata Y, Hanaoka M, Yamanaka H	Frequency of ISN/RPS class III and IV nephritis in patients with SLE in the absence of proteinuria: analysis of predictive parameters	J Rheumatol	39	79-85	2012

No.	発表者氏名	論文タイトル	発表誌名	巻号	ページ	出版年
88	Nishimura K, Omori M, Sato E, Katsumata Y, Gono T, Kawaguchi Y, Harigai M, Yamanaka H, Ishigooka J	Risperidone in the treatment of corticosteroid-induced mood disorders, manic/mixed episodes, in systemic lupus erythematosus: A case series	Psychosomatics	53	289-293	2012
89	Katsumata Y, Kawachi I, Kawaguchi Y, Gono T, Ichida H, Hara M, Yamanaka H	Semiquantitative measurement of aquaporin-4 antibodies as a possible surrogate marker of neuromyelitis optica spectrum disorders with systemic autoimmune diseases	Mod Rheumatol	22	676-684	2012
90	Odani T, Yasuda S, Ota Y, Fujieda Y, Kon Y, Horita T, Kawaguchi Y, Atsumi T, Yamanaka H, Koike T	Up-regulated expression of HLA-DRB5 transcripts and high frequency of the HLA-DRB5*01:05 allele in scleroderma patients with interstitial lung disease	Rheumatology	51	1765-1774	2012
91	Kuwana M, Okazaki Y	Quantification of circulating endothelial progenitor cells in systemic sclerosis: a direct comparison of protocols.	Ann Rheum Dis	71(4)	617-620	2012
92	Tamura Y, Ono T, Kuwana M, Inoue K, Takei M, Yamamoto T, Kawakami T, Fujita J, Kataoka M, Kimura K, Sano M, Daida H, Satoh T, Fukuda K	Human pentraxin 3 (PTX3) as a novel biomarker for the diagnosis of pulmonary arterial hypertension.	PLoS One	7(9)	e45834	2012
93	Shirai Y, Yasuoka H, Okano Y, Takeuchi T, Satoh T, Kuwana M	Clinical characteristics and survival of Japanese patients with connective tissue disease and pulmonary arterial hypertension: a single-center cohort.	Rheumatology	51(10)	1846-1854	2012
94	Seta N, Okazaki Y, Izumi K, Miyazaki H, Kato T, Kuwana M	Fibronectin binding is required for human circulating monocytes to acquire the mesenchymal/endothelial differentiation potential.	Clin Dev Immunol	2012	820827	2012
95	Yamaguchi Y, Kuwana M	Proangiogenic hematopoietic cells of monocytic origin: roles in vascular regeneration and pathogenic processes of systemic sclerosis.	Histol Histopathol	28(2)	175-183	2013
96	Yasuoka H, Kuwana M	Combined interstitial lung disease and pulmonary hypertension in systemic sclerosis: pathophysiology and management.	CML-Pulmonary Hypertension	3(4)	105-115	2013
97	Terao C, Ohmura K, Kawaguchi Y, Nishimoto T, Kawasaki A, Takehara K, Furukawa H, Kochi Y, Ota Y, Ikari K, Sato S, Tohma S, Yamada R, Yamamoto K, Kubo M, Yamanaka H, Kuwana M, Tsuchiya N, Matsuda F, Mimori T	PLD4 as a novel susceptibility gene for systemic sclerosis in a Japanese population.	Arthritis Rheum		inpress	2012
98	桑名正隆	知っておきたい内科症候群；クレスト症候群	内科	109(6)	1460-1462	2012
99	桑名正隆	自己抗体研究の新たな展開；全身性強皮症：抗RNAポリメラーゼⅢ抗体測定	分子リウマチ治療	5(3)	153-156	2012
100	桑名正隆	膠原病 最近の動向 (Update 2012)：日常診療に役立つ膠原病診療；強皮症 (全身性硬化症：SSc)	成人病と生活習慣病	42(8)	958-961	2012
101	桑名正隆	肺動脈性肺高血圧症診療の診療の新展開；膠原病性肺動脈性肺高血圧症診療の新展開～早期介入・免疫抑制療法～	炎症と免疫	20(5)	504-507	2012
102	桑名正隆	強皮症－病態・診断・治療の進歩－；強皮症の皮膚硬化に対する治療－現状と将来展望－	リウマチ科	48(4)	385-393	2012
103	桑名正隆	肺高血圧診療の最前線；膠原病疾患に伴う肺高血圧：強皮症に合併する肺高血圧を中心に	Pharma Medica	30(11)	23-27	2012
104	桑名正隆	強皮症における血管内皮前駆細胞異常	日本臨床免疫学会誌	36(1)		印刷中
105	Yamamoto A, Tabeya T, Naishiro Y, Yajima H, Ishigami K, Shimizu Y, Obara M, Suzuki C, Yamashita K, Yamamoto H, Hayashi T, Sasaki S, Sugaya T, Ishida T, Takano KI, Himi T, Suzuki Y, Nishimoto N, Honda S, Takahashi H, Imai K, Shinomura Y	Value of serum IgG4 in the diagnosis of IgG4-related disease and in differentiation from rheumatic disease and other diseases.	Mod Rheumatol	22(3)	419-425	2012
106	Okazaki S, Nagoya S, Yamamoto M, Tateda K, Takahashi H, Yamashita T, Matsumoto H	High risk of osteonecrosis of the femoral head in autoimmune disease patients showing no immediate increase in hepatic enzyme under steroid therapy.	Rheumatol Int		E-pub	2012
107	鈴木知佐子, 清水悠以, 田邊谷徹也, 松井美琴子, 山本元久, 高橋裕樹, 篠村恭久	Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome を合併した全身性強皮症の一例	臨床リウマチ		in press	2012

No.	発表者氏名	論文タイトル	発表誌名	巻号	ページ	出版年
108	Imamura T, Kinugawa K, Shiga T, Kato N, Endo M, Inaba T, Maki H, <u>Hatano M</u> , Yao A, Hirata Y, Nishimura T, Kyo S, Ono M, Nagai R.	Correction of hyponatremia by tolvaptan before left ventricular assist device implantation.	Int Heart J	53(6)	391-393	2012
109	Ishida J, Kinugawa K, Shiga T, Imamura T, <u>Hatano M</u> , Maki H, Inaba T, Yao A, Hirata Y, Nishimura T, Kyo S, Ono M, Nagai R.	Rapidly progressive cardiac allograft vasculopathy in early onset regressed with everolimus treatment in an adult cardiac recipient.	Int Heart J	53(6)	388-390	2012
110	Inaba T, Yao A, Nakao T, <u>Hatano M</u> , Maki H, Imamura T, Shiga T, Yamazaki T, Sonoda M, Kinugawa K, Shiota T, Suzuki J, Takenaka K, Hirata Y, Nagai R	Volumetric and Functional Assessment of Ventricles in Pulmonary Hypertension on 3-Dimensional Echocardiography.	Circ J	77(1)	198-206	2012
111	Imamura T, Kinugawa K, <u>Hatano M</u> , Shiga T, Endo M, Kato N, Inaba T, Maki H,	Preoperative Levels of Bilirubin or Creatinine Adjusted by Age Can Predict Their Reversibility After Implantation of Left Ventricular Assist Device.	Circ J	77(1)	96-104	2012
112	Shiga T, Kinugawa K, Imamura T, <u>Hatano M</u> , Kato N, Endo M, Inaba T, Maki H, Yao A, Nishimura T, Hirata Y, Kyo S, Ono M, Nagai R.	Combination evaluation of preoperative risk indices predicts requirement of biventricular assist device.	Circ J	76(12)	2785-2791	2012
113	Imamura T, Kinugawa K, <u>Hatano M</u> , Mohri D, Shiga T, Endo M, Inaba T, Maki H, Isayama H, Yao A, Hirata Y, Koike K, Nagai R	A case of pancreatic cancer after heart transplantation.	Int Heart J	53(3)	205-207	2012
114	Imamura T, Shiga T, Kinugawa K, <u>Hatano M</u> , Kato N, Endo M, Inaba T, Maki H, Yao A, Hirata Y, Nagai R	Successful conversion to everolimus after cytomegalovirus infection in a heart transplant recipient.	Int Heart J	53(3)	199-201	2012
115	Imamura T, Kinugawa K, <u>Hatano M</u> , Shiga T, Endo M, Kato N, Inaba T, Maki H, Yao A, Nishimura T, Hirata Y, Kyo S, Ono M, Nagai R	An elevated ratio of early to late diastolic filling velocity recovers after heart transplantation in a time-dependent manner.	J Cardiol	60(4)	295-300	2012
116	Imamura T, Kinugawa K, <u>Hatano M</u> , Shiga T, Endo M, Inaba T, Maki H, Imai Y, Yao A, Hirata Y, Nishimura T, Kyo S, Ono M, Nagai R	Early decision for a left ventricular assist device implantation is necessary for patients with modifier A.	J Artif Organs	15(3)	301-304	2012
117	Imamura T, Kinugawa K, Shiga T, <u>Hatano M</u> , Endo M, Inaba T, Maki H, Yao A, Nishimura T, Hirata Y, Kyo S, Ono M, Nagai R	A case of late-onset right ventricular failure after implantation of a continuous-flow left ventricular assist device.	Journal of Artificial Organs	15(2)	200-203	2012
118	Imamura T, Kinugawa K, Shiga T, <u>Hatano M</u> , Endo M, Kato N, Inaba T, Maki H, Yao A, Nishimura T, Hirata Y, Kyo S, Ono M, Nagai R	Novel risk scoring system with preoperative objective parameters gives a good prediction of 1-year mortality in patients with a left ventricular assist device.	Circulation Journal.	76(8)	1895-1903	2012
119	Kato N, Kinugawa K, Shiga T, <u>Hatano M</u> , Takeda N, Imai Y, Watanabe M, Yao A, Hirata Y, Kazuma K, Nagai R	Depressive symptoms are common and associated with adverse clinical outcomes in heart failure with reduced and preserved ejection fraction.	Journal of Cardiology	60(1)	23-30	2012
120	Imamura T, Kinugawa K, Shiga T, <u>Hatano M</u> , Kato N, Muraoka H, Minatsuki S, Inaba T, Maki H, Yao A, Kyo S, Nagai R	Novel Criteria of Urine Osmolality Effectively Predict Response to Tolvaptan in Decompensated Heart Failure Patients.	Circ J		in press	2012
121	Kato N, Kinugawa K, Imamura T, Muraoka H, Minatsuki S, Inaba T, Maki H, Shiga T, <u>Hatano M</u> , Yao A, Komuro I, Nagai R.	Trend of Clinical Outcome and Surrogate Markers During Titration of β -Blocker in Heart Failure Patients With Reduced Ejection Fraction.	Circ J		in press	2012
122	Imamura T, Kinugawa K, <u>Hatano M</u> , Kato N, Minatsuki S, Muraoka H, Inaba T, Maki H, Shiga T, Yao A, Kyo S, Ono M, Nagai R	Bosentan improved persistent pulmonary hypertension in a case after implantation of a left ventricular assist device.	J Artif Organs		in press	2012
123	Imamura T, Kinugawa K, <u>Hatano M</u> , Shiga T, Kato N, Endo M, Inaba T, Maki H, Yao A, Hirata Y, Akahane M, Nishimura T, Kyo S, Ono M, Nagai R	How to demonstrate the reversibility of end-organ function before implantation of left ventricular assist device in INTERMACS profile 2 patients?	J Artif Organs		in press	2012

No.	発表者氏名	論文タイトル	発表誌名	巻号	ページ	出版年
124	Imura-Kumada S, Hasegawa M, Matsushita T, Hamaguchi Y, Encabo S, Shums Z, Norman GL, Takehara K, Fujimoto M	High prevalence of primary biliary cirrhosis and disease-associated autoantibodies in Japanese patients with systemic sclerosis	Mod Rheumatol	22	892-898	2012
125	Okamoto Y, Hasegawa M, Matsushita T, Hamaguchi Y, Huu DL, Iwakura Y, Fujimoto M, Takehara K	Potential roles of interleukin 17A in the development of skin fibrosis	Arth Rheum	64 (11)	3726-3735	2012
126	藤本 学	強皮症に対する生物学的製剤治療	リウマチ	47 (3)	311-316	2012
127	藤本 学	全身性強皮症の治療	日皮会誌	122 (6)	1543-1548	2012
128	藤本 学	強皮症の診療ガイドライン・リコメンデーション	リウマチ科	48 (4)	428-433	2012
129	Hasegawa M, Hatta Y, Matsushita T, Hamaguchi Y, Fujimoto M, Takehara K	Clinical and laboratory features dependent on the age at onset in Japanese systemic sclerosis.	Mod Rheumatol		in press	2012
130	Arai M, Ikawa Y, Chujo S, Hamaguchi Y, Ishida W, Shirasaki F, Hasegawa M, Mukaida N, Fujimoto M, Takehara K.	Chemokine receptors CCR2 and CX3CR1 regulate skin fibrosis in the mouse model of cytokine-induced systemic sclerosis.	J Dermatol Sci		in press	2012
131	Wakatsuki-Nakamura T, Oyama N, Yamamoto T	Local injection of latency-associated peptide (LAP), a linker propeptide specific for active form of transforming growth factor-beta1 (TGF-β1), inhibits dermal sclerosis in bleomycin-induced murine scleroderma	Exp Dermatol	21	189-194	2012
132	Nishibu A, Oyama N, Sakai E, Yamamoto T	A dramatical effect of endothelin receptor antagonist bosentan for dermal sclerosis in a patient with systemic sclerosis.	Austral J Dermatol	53	e32-33	2012
133	Yamamoto T	Updates in the pathophysiology in dermal sclerosis.	Expert Rev Dermatol	7	569-578	2012
134	Fujimoto M, Matsushita T, Hamaguchi Y, Kaji K, Asano Y, Ogawa F, Yamaoka T, Fujikawa K, Tsukada T, Sato K, Echigo T, Hasegawa M, Takehara K	Autoantibodies to small ubiquitin-like modifier activating enzymes in Japanese patients with dermatomyositis: comparison with a UK Caucasian cohort.	Ann Rheum Dis	72 (1)	151-153	2012
135	Fujimoto M, Hamaguchi Y, Kaji K, Matsushita T, Ichimura Y, Koder M, Ishiguro N, Ueda-Hayakawa I, Asano Y, Ogawa F, Fujikawa K, Miyagi T, Mabuchi E, Hirose K, Akimoto N, Hatta N, Tsutsui K, Higashi A, Igarashi A, Seishima M, Hasegawa M, Takehara K	Myositis-specific Anti-155/140 autoantibodies target transcription intermediary factor 1 family proteins.	Arthritis Rheum	64 (2)	513-522	2012
136	Shimizu K, Ogawa F, Yoshizaki A, Akiyama Y, Kuwatsuka Y, Okazaki S, Tomita H, Takenaka M, Sato S	Increased serum levels of soluble CD163 in patients with scleroderma.	Clin Rheumatol	31 (7)	1059-1064	2012
137	Hashimoto A, Arinuma Y, Nagai T, Tanaka S, Matsui T, Tohma S, Endo H, Hirohata S	Incidence and the risk factor of malignancy in Japanese patients with systemic sclerosis.	Intern Med	51 (13)	1638-1688	2012
138	田中住明	強皮症腎の診断と治療の進歩：強皮症腎クリエゼ。	リウマチ科	48 (4)	417-21	2012
139	Hasegawa M, Orito H, Yamamoto K, Matsushita T, Hamaguchi Y, Fujimoto M, Takehara K	Skin sclerosis as a manifestation of POEMS syndrome	J Dermatol	39	922-926	2012
140	Le Huu D, Matsushita T, Jin G, Hamaguchi Y, Hasegawa M, Takehara K, Fujimoto M	IL-6 Blockade Attenuates the Development of Murine Sclerodermatous Chronic Graft-Versus-Host Disease.	J Invest Dermatol	132	2752-2761	2012
141	長谷川稔	強皮症の皮膚病変：どう評価する？	医学のあゆみ	243 (10)	873-877	2012
142	Hasegawa M, Takehara K	Potential Immunologic Targets for Treating Fibrosis in Systemic Sclerosis: A Review Focused on Leukocytes and Cytokines.	Semin Arthritis Rheum		in press	2012
143	Hasegawa M, Fujimoto M, Matsushita T, Hamaguchi Y, Takehara K	Augmented ICOS expression in patients with early diffuse cutaneous systemic sclerosis.	Rheumatology		in press	2012
144	Fujiko Someya, Naoki Mugii, Tetsutarou Yahata, Takao Nakagawa	Exercise capacity in relation to autoantibodies in systemic sclerosis patients.	Rheumatol Int			2012
145	麦井直樹	強皮症のリハビリテーション	リウマチ科	48	434-441	2012