

2. 学会発表

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし



図1：全身性強皮症に対する手指のストレッチ
リハビリテーション室にて作業療法士が実施



図2：全身性強皮症に対する手指のストレッチ
自主トレーニング、右示指の PIP,DIP 関節の屈曲

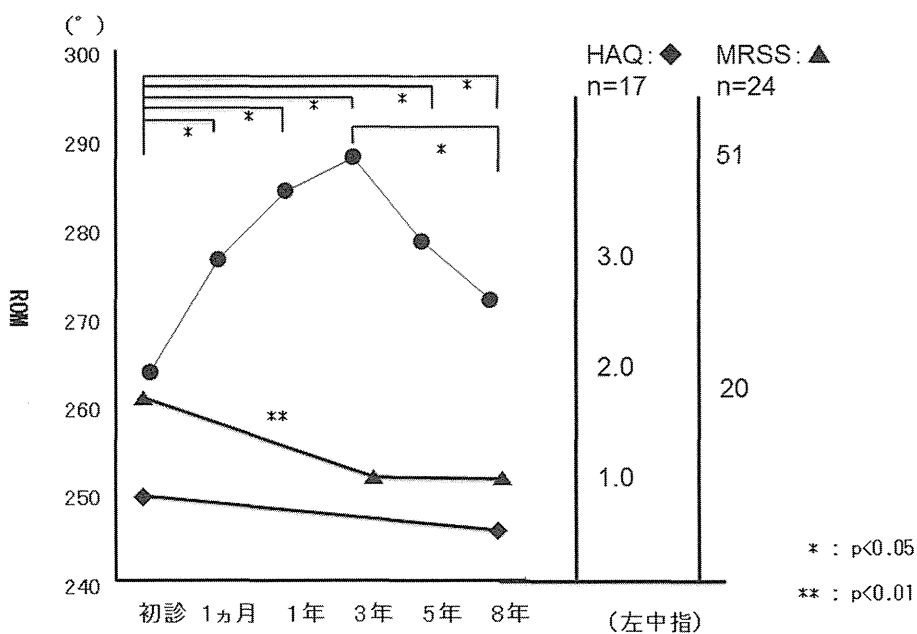


図3：初診時から8年までの手指機能の変化
平均値を黒丸、HAQを四角、MRSSを三角で示した。

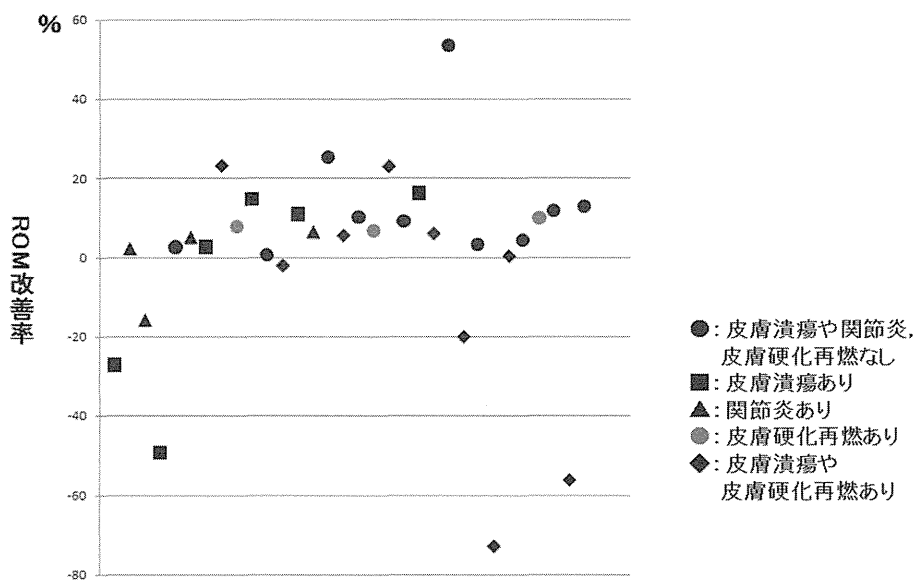


図4：ROM改善率と臨床症状の関係
各症例のROM改善率をプロットした。

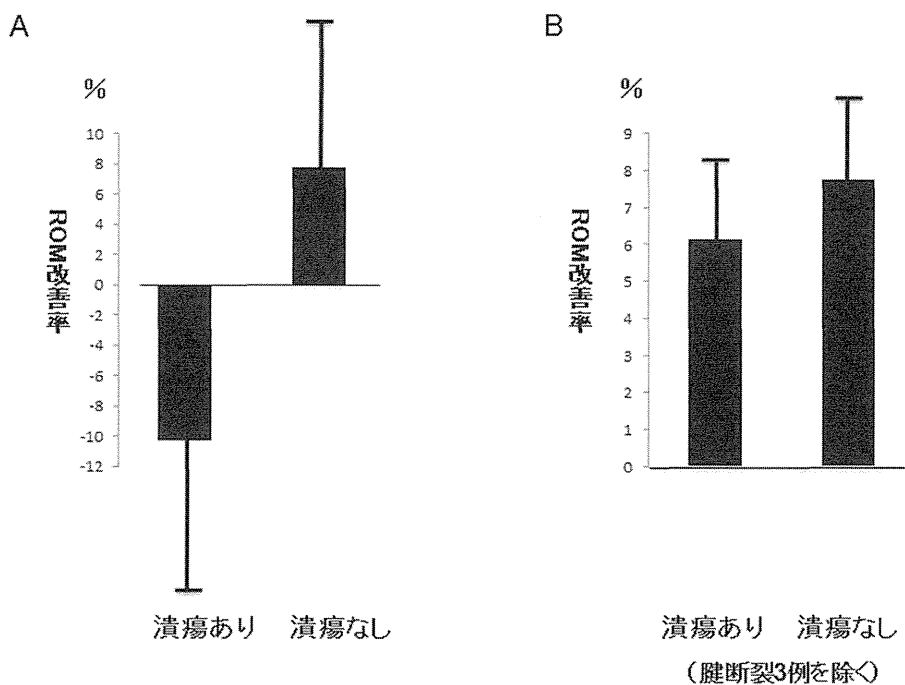


図5：ROM改善率と皮膚潰瘍との関係
Aは全例、Bは皮膚潰瘍ありで腱断裂3例を除く

色素レーザーが有効であった毛細血管拡張症を伴った 全身性強皮症の1例

研究分担者 尹 浩信 熊本大学大学院皮膚病態治療再建学 教授
協力者 牧野貴充 熊本大学大学院皮膚病態治療再建学 助教
協力者 神人正寿 熊本大学大学院皮膚病態治療再建学 講師
協力者 梶原一亨 熊本大学大学院皮膚病態治療再建学 特任助教

研究要旨

症例、31歳女性。8年前、手指の皮膚硬化が出現、抗トポイソメラーゼI抗体陽性のびまん皮膚硬化型全身性強皮症と診断した。皮膚硬化に対しプレドニゾロン 25 mg/day 内服を開始、間質性肺炎に対しシクロフォスファミド静注療法を施行した。顔面の毛細血管拡張に対し、V beam[®]、6 msec、9.0J/cm²にて2回施行し改善を認めた。V beam[®]は波長 595 nm のフラッシュランプ励起式パルスダイレーザーであり、単純性血管腫、莓状血管腫、毛細血管拡張症に保険適応がある。

A. 研究目的

全身性強皮症 (SSc) は皮膚をはじめとし肺や腎臓、心臓などの多臓器が障害される系統的疾患であり、その病態として、血管障害、線維化、自己免疫が考えられている。毛細血管拡張症は血管異常に基づいて発生していると考えられている[1]。毛細血管拡張は顔面や手掌に多く、特に女性患者のQOLを低下させている[2]。今回我々は、SScに伴う、毛細血管拡張に対し色素レーザー照射を行い、有効性を確認した。

B. 研究方法

症例報告。31歳女性。

既往歴：特記すべきことなし。

家族歴：膠原病なし。

現病歴：8年前より手指の皮膚硬化が出現。徐々に上腕、体幹へ皮膚硬化が拡大し、びまん皮膚硬化型SScと診断。抗トポイソメラーゼI抗体陽性。皮膚硬化に対しプレドニゾロン 25 mg/day 内服を開始し、

皮膚硬化の改善を認めた。3年前より間質性肺炎の増悪を認め、シクロフォスファミド静注療法6回を施行し、症状の改善を認めた。顔面の毛細血管拡張症に対し、治療希望があり、色素レーザー治療を計画した。

臨床検査所見：WBC 7800 /ul (Neut 76.2%, Lymp 15.2%, Mono 5.7%, Eosin 2.8%, Baso 0.1%)、Hb 12.0 g/dl, Plt 27.3 万 /ul, BUN 10.5 mg/dl, Crea 0.66 mg/dl, AST 18 U/l, ALT 12 U/l, LDH 145 U/l, CK 53 U/l, ミオグロビン 21.8 ng/ml, CRP 0.01 mg/dl, KL-6 334 U/ml, SP-D 102.3 ng/ml, 抗トポイソメラーゼI (Scl-70) 抗体 16.0 倍(+)、抗セントロメア抗体(-)、抗RNAポリメラーゼIII抗体(-)、抗U1 RNP抗体(-)、RF(-)、抗ds-DNA抗体(-)、抗SS-A抗体(-)、抗SS-B抗体(-)

色素レーザー機器として、V beam[®] (キャンデラ社)を使用した。V beam[®]はフラッシュランプ励起式パルスダイレーザーで、波長は595 nm、パルス幅は0.45-40 msecで調節可能な機器である。本

邦では単純性血管腫、莓状血管腫、毛細血管拡張症に対し保険適応となっている。

色素レーザー治療により期待される効果および副作用や照射後の遮光、外用処置について、また検体や臨床検査値、患者情報の管理、研究への利用について、十分な説明と文書での同意を得た。

C. 研究結果

左右頬部、下顎部にくも状血管腫様の毛細血管拡張を認めた。治療前に V beam[®], 6 msec, 8.0, 8.5, 9.0 J/cm² の出力でテスト照射を行い、副作用や照射時の痛みの有無を確認した。びらんや紫斑が生じないことを確認後に、V beam[®], 6 msec, 9.0 J/cm² で1回目の照射を行った。照射後約10日間の局所の発赤を生じたが、ベタメタゾン吉草酸エステル軟膏0.12%の外用にて徐々に消退した。1回の照射では毛細血管拡張は不変であった。3か月後の照射予定であったが、本人の希望で5か月後に同条件で2回目の照射を行った。同様にびらんや紫斑は生じず、発赤のみを生じた。治療開始から11か月後に毛細血管拡張の改善を認めた。

D. 考案

SScに伴う毛細血管拡張症は、血管障害を反映した皮膚症状と考えられている。好発部位は顔面、手掌であり、びまん皮膚硬化型SScでは顔面の斑状、くも状血管腫様の毛細血管拡張が多く、限局皮膚硬化型SScでは手掌、口唇、舌の鮮紅色から紫紅色の斑状毛細血管拡張症がみられる。治療に関しては海外では色素レーザー[3]のほかに、Intense pulsed light (IPL) の有効性が報告されている[4]。本邦では色素レーザー[5]、IPLのほかにロングパルスNd:YAGレーザー[6]の有効性が報告されている。

またHalachmiらは色素レーザー治療において、

特発性の毛細血管拡張症と比較し、SSc合併例では難治性であり、治療回数が多いと報告しており(特発性;平均1.90回、SSc;平均3.92回)、また、その原因として病理組織学的に毛細血管内皮の肥厚が観察されている[7]。本症例では色素レーザーの2回照射で改善を認めたが、従来の治療との優位性については症例数を蓄積し検討する必要がある。

E. 結論

全身性強皮症に伴う毛細血管拡張症に対し、色素レーザー治療は有効であった。治療回数や改善度については、今後症例を集積し解析することが重要であると思われる。

F. 文献

1. Walker JG, Stirling J, Beroukas D, Dharmapatri K, Haynes DR, Smith MD, Ahern MJ, Roberts-Thomson PJ: Histopathological and ultrastructural features of dermal telangiectasias in systemic sclerosis. *Pathology* 2005; 37: 220-225.
2. Ennis H, Herrick AL, Cassidy C, Griffiths CE, Richards HL: A pilot study of body image dissatisfaction and the psychological impact of systemic sclerosis-related telangiectases. *Clin Exp Rheumatol* 2013; 31: 12-17.
3. Ciatti S, Varga J, Greenbaum SS: The 585 nm flashlamp-pumped pulsed dye laser for the treatment of telangiectases in patients with scleroderma. *J Am Acad Dermatol* 1996; 35: 487-488.
4. Murray AK, Moore TL, Richards H, Ennis H, Griffiths CE, Herrick AL: Pilot study of intense pulsed light for the treatment of systemic sclerosis-related telangiectases. *Br J Dermatol* 2012; 167: 563-569.

5. 大城貴史ら：皮膚良性血管病変治療用レーザー装置 Vbeam について。日本レーザー医学会誌 2011; 32: 164-168
6. 加藤篤衛ら：1064 nm Nd: YAG レーザーによる顔面および下肢の皮膚血管拡張症の治療効果。Aesthetic Dermatology 2010; 20: 374-382
7. Halachmi S, Israeli H, Ben-Amitai D, Lapidoth M: Treatment of the skin manifestations of hereditary hemorrhagic telangiectasia with pulsed dye laser. Lasers Med Sci 2013

G. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
第 31 回美容皮膚科学会

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

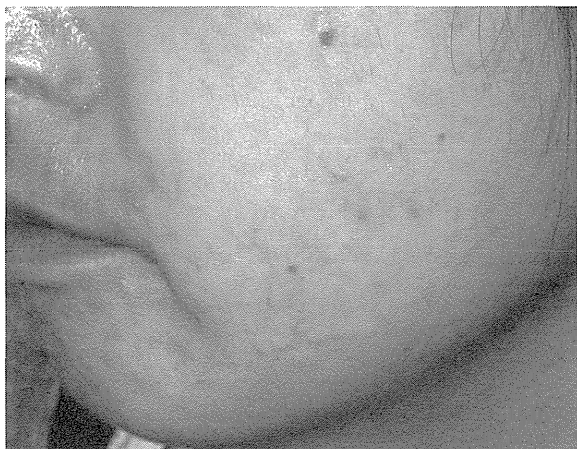


図 1：頬部に毛細血管の拡張と蛇行を認める。

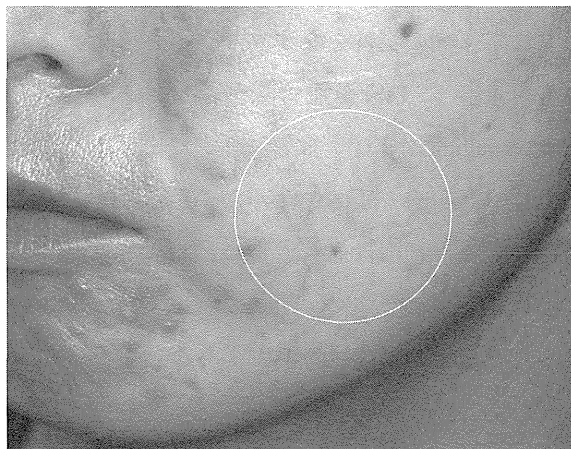


図 2：1 回目治療後（治療開始 5 か月後）。



図 3：2 回目治療後（治療開始 11 か月後）、頬部の毛細血管拡張の縮小、一部消失を認める。

全身性強皮症における血清 Flt-3 リガンド濃度の検討

研究分担者 尹 浩信 熊本大学大学院皮膚病態治療再建学 教授

協力者 中村香代 熊本大学大学院皮膚病態治療再建学 大学院生

研究要旨

Fms-like tyrosine kinase 3 (Flt-3) は血管新生や血球の分化を制御するレセプターである。全身性強皮症患者 36 例および正常人 12 例を対象として血清 Flt-3 リガンド (Flt3L) 濃度を ELISA 法にて測定したところ、患者群において有意な血清濃度の上昇を認めた。また、血清濃度高値を示す患者群では Nailfold bleeding を有する頻度が有意に低かった。血管病変との関連について若干の考察を加えて報告する。

A. 研究目的

免疫異常、血管障害は全身性強皮症をはじめとする様々な膠原病の根幹をなすファクターと考えられている [1, 2]。このうち血管障害はレイノー症状や、Nailfold bleeding (NFB)、血管拡張、皮膚潰瘍を呈し、本症患者の quality of life に深くかかわる病態である。それらの共通の特徴は血管構造の維持の異常による血管の欠損と制御不能な再生であるが [3]、本症における血管障害の病態は不明であり今後明らかにする必要がある。

Fms-like tyrosine kinase 3 (Flt-3) は CD135 としても知られるサイトカインレセプターである。造血幹細胞や骨髄前駆細胞の細胞膜上に発現し、血管形成や血球分化におけるシグナル伝達機構に関与している。例えば、悪性腫瘍における血管新生を誘導したり [4]、B 細胞の分化に寄与する [5] という報告がある。このことより、Flt-3 は本症においても、血管障害や免疫異常に関与している可能性がある。

一方、Flt-3 リガンド (Flt3L) は血清中に約 30 kDa の糖タンパクとして存在している。これまでに血液疾患では血清 Flt3L 濃度の検討の報告はある [6,7] が、本症との関連性を記したものは無い。血

清 Flt3L 濃度は本症において診断あるいは病勢のマーカーとなる可能性がある。

B. 研究方法

1) 対象

熊本大学病院皮膚科を受診した SSc 患者 36 例、強皮症関連病態患者 (SSD) 10 例および正常人 12 例を対象とした。SSc 患者のうち、diffuse type (dc-SSc) が 13 例、limited type (lcSSc) が 23 例で、全例が American College of Rheumatology の強皮症診断基準を満たしていた。臨床所見および検査所見は血清の採取時に得たものを使用した。本研究は、Declaration of Helsinki に基づき、倫理委員会の審査を経て、患者および正常人の同意を得て行った。

2) ELISA 法

血清 FL 濃度の測定には ELISA kit (R&D) を使用した。抗 FL モノクローナル抗体が被覆されたプレートに血清を加えて反応させ、さらに酵素標識抗体溶液を加えて反応させた。酵素基質溶液を加えて発色させ、450 nm における吸光度を測定、標準曲線を作成し検体中の Flt3L 濃度を算出した。

3) 解析方法

解析はマン-ホイットニー検定にて行い、P値が0.05以下のものを有意とした。

C. 研究結果

1) 血清 Flt3L 濃度

血清 FL 濃度の結果を図1に示す。SSc患者では、正常人に比較して有意に高値を示した（平均 144.7 ± 60.9 対 平均 94.4 ± 21.0 pg/ml, $p=0.00760$ ）。dcSSc患者とlcSSc患者とでは有意な差はみられなかった（平均 139.8 ± 69.1 対平均 147.6 ± 57.3 pg/ml, $p=0.71756$ ）。

SSD患者と正常人を比較すると、SSD患者で有意な上昇を認めた（平均 157.7 ± 65.9 対 94.4 ± 21.0 pg/ml, $p=0.00494$ ）。

カットオフ値を 136.4 pg/ml（正常人平均 $\pm 2SD$ ）とすると、すべての正常人はカットオフ値以下となり、SSc患者の38.9%、SSD患者の30%で血清FL濃度の上昇が見られた。

2) SSc患者における血清 TL 濃度と臨床所見および検査所見との相関

表2にSSc患者における血清FL濃度と臨床所見および検査所見のまとめを表2に示す。血清FL濃度が上昇している群では、正常血清Flt3L濃度の群に比較してNFBを有する頻度が有意に低かった（26.7対63.6%, $p<0.02718$ ）。pitting scarや毛細血管拡張といったその他の血管障害の頻度に有意な差は認めなかった。

D. 考案

本研究では、我々は下記の知見を得た。SSc患者およびSSD患者の血清FL濃度は正常人よりも有意に高値を示した。また、SSc患者のうち、NFBを有する群は有しない群に対してFL濃度が有意に低下

していた。NFBはSScにおける早期病変であり、SSDの診断の主要な因子である。SSD患者におけるFL濃度の上昇とNFBを有するSSc患者における低下から、早期の血管イベントによるネガティブフィードバックの結果、血清FL濃度が低下した可能性が考えられる。

E. 結論

血清Flt3L濃度は本症の血管障害の指標となることが示唆された。本症における血管病変の機序は不明であるが、Flt3Lの役割をの明らかにすることにより新しい治療法の開発に役立つ可能性がある。

F. 文献

1. Lyons R, Narain S, Nichols C, Satoh M, Reeves WH. (2005) Effective use of autoantibody tests in the diagnosis of systemic autoimmune disease. *Ann N Y Acad Sci* 1050: 217-22
2. Szekanecz Z, Koch AE (2008) Vascular involvement in rheumatic diseases: 'vascular rheumatology'. *Arthritis Res Ther* 10: 224
3. Mulligan-Kehoe MJ, Simons M (2008) Vascular disease in scleroderma: angiogenesis and vascular repair. *Rheum Dis Clin North Am* 34; 73-79
4. Wilhelm SM, Carter C, Tang L, Wilkie D, McNabola A, Rong H, Chen C, et al (2004) BAY 43-9006 exhibits broad spectrum oral antitumor activity and targets the RAF/MEK/ERK pathway and receptor tyrosine kinases involved in tumor progression and angiogenesis. *Cancer Res*, 64; 7099-7109
5. Li LX, Goetz CA, Katerndahl CD, Sakaguchi N, Farrar MA (2010) A Flt3- and Ras-dependent pathway primes B cell development by inducing a state of IL-7 responsiveness. *J Immunol* 184: 1728-1736

6. Papadaki HA, Damianaki A, Pontikoglou C et al. (2006) Increased levels of soluble flt-3 ligand in serum and long-term bone marrow culture supernatants in patients with chronic idiopathic neutropenia. *Br J Haematol* 132; 637-639
7. Tobon GJ, Renaudineau Y, Hillion S, et al (2010) The Fms-like tyrosine kinase 3 ligand, a mediator of B cell survival, is also a marker of lymphoma in primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 62: 3447-3456

G. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
H24 年度強皮症研究会議

H. 知的所有権の出願・登録状況

なし

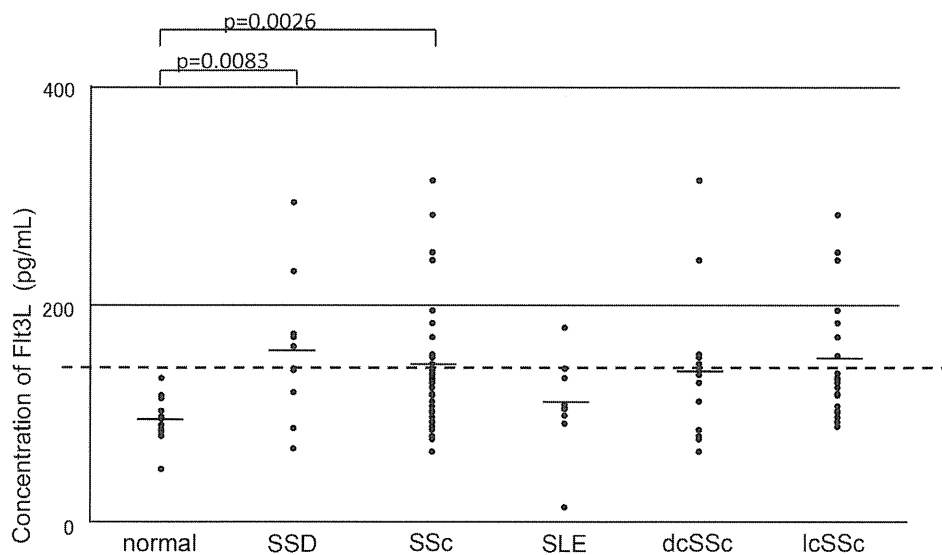


図1：SSc患者、SSD患者、正常人における血清 Flt3L 濃度

表 1. SSc 患者 36 名の臨床症状・検査所見のまとめ

Table 1. Summary of clinical/serological features in patients with systemic sclerosis (SSc, n = 36)

Age at the time of serum sampling (mean years)	62.2
Duration of disease (mean months)	75.0
Type (diffuse : limited)	13 : 23
m-TSS	11.0
CLINICAL FEATURES	
Pitting scars	43.8
Ulcers	32.0
Nailfold bleeding	48.7
Raynoud's phenomenon	90.3
Telangiectasia	23.1
Contracture of phalanges	85.7
Calcinosis	5. 9
Diffuse pigmentation	28.6
Short SF	75.0
Sicca symptoms	53.9
ORGAN INVOLVEMENT	
Pulmonary fibrosis	37.1
Mean %VC (%)	101.4
Mean %DLCO (%)	87.0
Pulmonary hypertension	28.1
Oesophagus	20.6
Heart	29.4
Kidney	0. 0
Joint	57.9
Thrombosis	0. 0
ANA SPECIFICITY	
Anti-topoI	27.8
Anti-centromere	38.9
Anti-U1 RNP	16.7
Anti-SS-A	30.6

Unless indicated, values are percentages. m-TSS, modified Rodnan's total skin thickness score; SF, sublingual frenulum;

VC, vital capacity; DLco, diffusion capacity for carbon monooxidase; ANA, antinuclear antibodies; Anti-topoI, anti-topoisomerase I antibody; Anti-centromere, anti-centromere antibodies; Anti-U1 RNP, anti-U1 RNP antibodies; Anti-SS-A, anti-SS-A antibodies.w

表 2. SSc 患者における FL 濃度と臨床症状・検査所見の比較

Table 2. Correlation of serum Flt-3 ligand levels with clinical/serological features in patients with systemic sclerosis (SSc, n = 36)

	Serum Flt-3 ligand	
	Patients with elevated Flt-3 levels (n = 14)	Patients with normal Flt-3 levels (n = 22)
Age at the time of serum sampling (mean years)	64.9	60.3
Duration of disease (mean months)	58.2	86.6
Type (diffuse : limited)	6 : 8	7 : 15
m-TSS	11.6	10.5
CLINICAL FEATURES		
Pitting scars	50.0	40.0
Ulcers	20.0	40.0
Nailfold bleeding	26.7*	63.6
Raynaud's phenomenon	100.0	84.2
Telangiectasia	18.2	26.7
Contracture of phalanges	100.0	77.8
Calcinosis	0. 0	10.0
Diffuse pigmentation	42.9	21.4
Short SF	85.7	70.6
Sicca symptoms	45.5	60.0
ORGAN INVOLVEMENT		
Pulmonary fibrosis	37.1	38.1
Mean %VC (%)	103.0	101.0
Mean %DLCO (%)	85.1	88.4
Pulmonary hypertension	27.0	29.0
Oesophagus	35.7	10.0
Heart	28.6	30.0
Kidney	0. 0	0. 0
Joint	71.4	50.0
Thrombosis	0. 0	0. 0
ANA SPECIFICITY		
Anti-topoI	21.4	31.8
Anti-centromere	50.0	31.8
Anti-U1 RNP	21.4	13.6
Anti-SS-A	57.1	13.6

Unless indicated, values are percentages. m-TSS, modified Rodnan's total skin thickness score; SF, sublingual frenulum; VC, vital capacity; DLco, diffusion capacity for carbon monooxidase; ANA, antinuclear antibodies; Anti-topoI, anti-topoisomerase I antibody; Anti-centromere, anti-centromere antibodies; Anti-U1 RNP, anti-U1 RNP antibodies; Anti-SS-A, anti-SS-A antibodies. *p<0.05 versus patients with normal Flt-3 ligand levels using Fisher's exact probability test.

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 岡 晃 東海大学総合医学研究所 講師

本研究は、強皮症の原因変異を直接同定する目的で、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リシーケンシングによるエクソーム解析を実施した。この解析により、見出された患者間で共有する極めて稀な 18 個の機能性変異の内、6 個の変異について全検体の遺伝子型を決定した。しかしながら、リスクの強い変異も見出されたものの、統計学的に有意な関連を示すものは認められなかった。すなわち患者間で一致する変異を探索する手法では、大きく強皮症発症に寄与するものが検出できたとはいえない。そこで次年度は、さらに稀、もしくは新規の変異を患者エクソームデータから抽出し、患者個体ごとの変異について種々の検討を行う予定である。

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リ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) 325 検体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 7 検体厳選した。続いて、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。

さらにエクソーム解析の結果を元に、任意に選抜した 6 個の変異について、325 検体を対象に通常のサンガーシーケンシングにて遺伝子型を決定した。

C. 研究結果

昨年度までに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結果、18個の変異見出された。今年度はこれら18個の内、機能的に関連が示唆される6個の変異を選抜し、患者325検体の遺伝子型を決定した。さらに2014年に新たに公開された日本人1,208検体のエクソームデータ (<http://www.genome.med.kyoto-u.ac.jp/SnpDB>) をコントロールとし、関連解析を実施した。その結果、オッズ比が3.15ならびに2.74の比較的リスクの強い変異がそれぞれ1個ずつ観察され、その他の4個の変異のオッズ比は2以下であった(表1)。しかしながら統計学的に有意な関連は示されなかった。

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」という仮説たて、前述した変異のスクリーニングを実施した。しかしながら、オッズ比2以上の変異を2個検出したものの、統計学的に有意な関連は示されなかった(表1)。この原因として、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ったことが考えられる。もしくは疾患との関連は真実であって、患者検体を増加させなければ統計学的な関連が示されない程度のものであるかもしれない。

患者検体数の増加は見込めないため、少なくとも、エクソーム解析に用いた7個体中で一致する変異の探索は概ね失敗と判断し、異なる解析方法を試みなければならない。そこで次年度は個体ごとの変異を検討する。すなわち前述した日本人1,208検体の情報をコントロールとして、さらに稀、もしくは新規の変異を患者エクソームデータから抽出し、プログラム VAAST (Genome Res. 21,1529-42, 2011) などにより、アミノ酸置換情報などを基に尤度比検定し、疾患候補遺伝子をランキングし、順次サンガーシーケンシングにより遺伝子型を同定し、患者集団での評価を行う予定である。

E. 結論

エクソーム解析により得られたデータから、患者間で一致する変異の探索する手法では、大きく強皮症発症に寄与するものが検出できたとは言いがたい。そこで次年度は、さらに稀、もしくは新規の変異を患者エクソームデータから抽出し、患者個体ごとの変異について種々の検討を行う予定である。

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 understanding of human genetics and genetic analysis

of psoriasis. *J Dermatol.* 2012; 39(3): 231-41.

G. 研究発表

1. 論文発表

- Oka A, Mabuchi T, Ikeda S, Terui T, Haida Y, Ozawa A, Yatsu K, Kulski JK, Inoko H. IL12B and IL23R gene SNPs in Japanese psoriasis. *Immunogenetics.* 2013 Nov; 65(11): 823-8.
- Haida Y, Ikeda S, Takagi A, Komiyama E, Mabuchi T, Ozawa A, Kulski JK, Inoko H, Oka A. Association analysis of the HLA-C gene in Japanese Alopecia Areata. *Immunogenetics.* 2013 Jul; 65(7): 553-7.
- Mitsunaga S, Shimizu S, Okudaira Y, Oka A, Tanaka M, Kimura M, Kulski JK, Inoue I, Inoko H. Improved loop-mediated isothermal amplification for HLA-DRB1 genotyping using RecA and a restriction enzyme for enhanced amplification specificity. *Immunogenetics.* 2013 Jun; 65(6): 405-15.
- Harkensee C, Oka A, Onizuka M, Middleton PG, Inoko H, Nakaoka H, Gennery AR, Ando K, Morishima Y; Japan Marrow Donor Programme (JMDP).

Microsatellite scanning of the immunogenome associates MAPK14 and ELTD1 with graft-versus-host disease in hematopoietic stem cell transplantation. *Immunogenetics.* 2013 Jun; 65(6): 417-27.

- Ozaki Y, Suzuki S, Shigenari A, Okudaira Y, Kikawa E, Oka A, Ota M, Mitsunaga S, Kulski JK, Inoko H, Shiina T. HLA-DRB1, -DRB3, -DRB4 and -DRB5 genotyping at a super-high resolution level by long range PCR and high-throughput sequencing. *Tissue Antigens.* 2014 Jan; 83(1): 10-6.

2. 学会発表

なし

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

表 1.

Candidate	Chr	AA Change	Functional predictions				Frequency		OR	95% CI		P
			PolyPhen2	LRT	PhyloP	MutationTaster	Case	Control		Lower	Upper	
1	1	R421Q	Possibly damaging	Deleterious	Non	Non	0.0081	0.0064	1.27	0.36	3.76	0.586
2	1	G559S	Probably damaging	Deleterious	Conserved	Disease-causing	0.0124	0.0068	1.83	0.67	4.63	0.207
3	1	V413M	Possibly damaging	Neutral	Conserved	Disease-causing	0.0063	0.0023	2.74	0.54	12.8	0.125
4	1	M581V	Benign	Neutral	Non	Non	0.0124	0.0068	1.83	0.67	4.63	0.207
5	12	E200A	Benign	Deleterious	Conserved	Disease-causing	0.0325	0.0314	1.06	0.62	1.74	0.801
6	16	S976A	Possibly damaging	Deleterious	Conserved	Non	0.0047	0.0015	3.15	0.25	166	0.363

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	尹 浩信	混合性結合組織病	瀧川雅浩, 渡辺晋一	皮膚疾患最近の話題2013-2014	南江堂	東京	2013	88
2	尹 浩信	皮膚科におけるステロイド内服療法。	五十嵐敦之, 宮地良樹, 清水 宏	一冊で分かる最新皮膚科治療	文光堂	東京	2013	73-75
3	遠藤平仁	全身性硬化症（強皮症）	永井良三, 大田健編	今日の治療と看護	南江堂	東京	2013	877-879
4	遠藤平仁	全身性強皮症、混合性結合組織病、多発性筋炎、皮膚筋炎	浦部晶夫, 大田健, 島田和幸, 菅野健太郎	今日の処方	南江堂	東京	2013	669-676
5	Shima Y, Kuwana M	Therapeutic potentials of interleukin-6 inhibition for systemic sclerosis.	Cutolo M	Novel Insights into Systemic Sclerosis Management	Future Science Group	London, UK	2013	doi: 10.2217/EBO.12.287
6	Kuwana M, Gabrielli A	Autoantibodies and autoimmunity	Hachulla E, Czirják L	Textbook on Systemic Sclerosis	BMJ	London, UK	2013	88-96
7	波多野 将	リウマチ・膠原病における重要臓器障害と難治性病態—病態と治療の進歩 トピックス 重要な臓器障害 心臓		日本内科学会雑誌102巻10号	日本内科学会	東京	2013	2543-2548
8	波多野 将	肺高血圧症の支持療法 肺血管拡張薬投与下でも支持療法は必要か	松原広己	Circulation3巻10号	医学出版	東京	2013	14-21
9	波多野 将	運動負荷エコーを肺高血圧症の診断に活かす	大門雅夫	心エコー 14(12)	文光堂	東京	2013	1172-1178
10	波多野 将	その他の肺動脈性肺高血圧症における最適治療	松原広己	Cardiovascular contemporary. 2013. vol 2, No.3.	メディシンラトル	東京	2013	22-27
11	藤本 学	限局性強皮症	山口 徹, 北原光夫, 福井次矢総編集	今日の治療指針 私はこう治療している TODEAY's THERAPY 2013	医学書院	東京	2013	1049-1050
12	藤本 学	全身性強皮症	瀧川雅浩, 渡辺晋一編集	皮膚疾患最新の治療 2013-2014	南江堂	東京	2013	83
13	藤本 学	全身性強皮症に皮膚潰瘍が生じる機序	古江増隆総編集	皮膚科臨床アセット 12 新しい創傷治療のすべて 褥瘡・熱傷・皮膚潰瘍のすべて	中山書店	東京	2013	176-177
14	長谷川稔	強皮症（誤診？）→好酸球性筋膜炎（本当は）	宮地良樹編	皮膚科+フォトクリニックスシリーズ 誤診されている皮膚疾患	メディカルレビュー社	東京	2013	222-225

【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	Takehara K, Ihn H, <u>Sato S</u>	A randomized, double-blind, placebo-controlled trial: intravenous immunoglobulin treatment in patients with diffuse cutaneous systemic sclerosis.	Clin Exp Rheumatol	31 (2 Suppl 76)	151-156	2013
2	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, <u>Sato S</u>	Clinical significance of serum soluble Tiel levels in patients with systemic sclerosis.	Arch Dermatol Res	305(4)	325-331	2013
3	Sumida H, Nakamura K, Yanagida K, Ohkawa R, Asano Y, Kadono T, Tamaki K, Igarashi K, Aoki J, <u>Sato S</u> , Ishii S, Shimizu T, Yatomi Y	Decrease in circulating autotaxin by oral administration of prednisolone.	Clin Chim Acta	415	74-80	2013
4	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>	Increased circulating fibrinogen-like protein 2 in patients with systemic sclerosis.	Clin Rheumatol	32(1)	43-47	2013
5	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>	Increased production of soluble inducible costimulator in patients with diffuse cutaneous systemic sclerosis.	Arch Dermatol Res	305(1)	17-23	2013
6	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, <u>Sato S</u>	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	52(5)	790-799	2013
7	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, <u>Sato S</u>	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	23(5)	884-890	2013
8	Shibata S, Tada Y, Asano Y, Yanaba K, Sugaya M, Kadono T, Kanda N, Watanabe S, <u>Sato S</u>	IL-27 activates Th1-mediated responses in imiquimod-induced psoriasis-like skin lesions.	J Invest Dermatol	133(2)	479-488	2013
9	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, <u>Sato S</u> , Kadono T	Clinical significance of monitoring serum adiponectin levels during intravenous pulse cyclophosphamide therapy in interstitial lung disease associated with systemic sclerosis.	Mod Rheumatol	23(2)	323-329	2013
10	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, <u>Sato S</u>	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	27(6)	747-753	2013
11	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, <u>Sato S</u> , Kadono T	Clinical significance of serum retinol binding protein-4 levels in patients with systemic sclerosis.	J Eur Acad Dermatol Venereol	27(3)	337-344	2013
12	Aozasa N, Asano Y, Akamata K, Noda S, Masui Y, Yamada D, Tamaki Z, Tada Y, Sugaya M, Kadono T, <u>Sato S</u>	Serum apelin levels: clinical association with vascular involvements in patients with systemic sclerosis.	J Eur Acad Dermatol Venereol	27(1)	37-42	2013
13	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, <u>Sato S</u> , Takehara K	Serum chemokine levels as prognostic markers in patients with early systemic sclerosis: a multicenter, prospective, observational study.	Mod Rheum	23(6)	1076-1084	2013
14	Kimura T, Sugaya M, Blauvelt A, Okochi H, <u>Sato S</u>	Delayed wound healing due to increased interleukin-10 expression in mice with lymphatic dysfunction.	J Leukoc Biol	94(1)	137-145	2013
15	Suga H, Sugaya M, Miyagaki T, Ohmatsu H, Okochi H, <u>Sato S</u>	CXCR3 deficiency prolongs Th1-type contact hypersensitivity.	J Immunol	190(12)	6059-6070	2013

No.	発表者氏名	論文タイトル	発表誌名	巻号	ページ	出版年
16	Kamata M, Tada Y, Mitsui A, Shibata A, Miyagaki T, Asano Y, Sugaya M, Kadono T, Sato S	ICAM-1 deficiency exacerbates sarcoid-like granulomatosis induced by Propionibacterium acnes through impaired IL-10 production by regulatory T cells.	Am J Pathol	183(6)	1731-1739	2013
17	Shibata S, Asano Y, Sato S	Cutaneous polyarteritis nodosa localized to the arm receiving infusion of abatacept.	Eur J Dermatol	23(5)	738-739	2013
18	Yanaba K, Kamata M, Ishiura N, Shibata S, Asano Y, Tada Y, Sugaya M, Kadono T, Tedder TF, Sato S	Regulatory B cells suppress imiquimod-induced psoriasis-like skin inflammation.	J Leukoc Biol	94(4)	563-573	2013
19	佐藤伸一	全身性強皮症の病態と治療	日本内科学会雑誌	102(5)	1226-1232	2013
20	佐藤伸一	全身性強皮症	最新医学	68	45(1237)-52(1244)	2013
21	佐藤伸一	リウマチ性疾患の皮膚症状・徴候	リウマチ科	50(3)	293-302	2013
22	Kamata M, Tada Y, Tatsuta A, Kawashima T, Shibata S, Mitsui H, Asano Y, Sugaya M, Kadono T, Kanda N, Watanabe S, Sato S	Cyclosporine A Inhibits Interleukin-12p40 and Interleukin-23 production by human monocyte cell line, THP-1 cells.	Clin Exp Dermatol		in press	2012
23	Hamaguchi Y, Matsushita T, Hasegawa M, Ueda-Hayakawa I, Sato S , Takehara K, Fujimoto M	High incidence of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis patients with anti-centriole autoantibodies.	Mod Rheumatol		[Epub ahead of point]	2013
24	Taniguchi T, Asano Y, Tamaki Z, Akamata K, Aozasa N, Noda S, Takahashi T, Ichimura Y, Toyama T, Sugita M, Sumida H, Kuwano Y, Miyazaki M, Yanaba K, Sato S	Histological features of localized scleroderma 'En coup de sabre': a study of 16 cases.	J Eur Acad Dermatol Venereol		[Epub ahead of point]	2013
25	Ichimura Y, Asano Y, Akamata K, Aozasa N, Noda S, Taniguchi T, Takahashi T, Toyama T, Sumida H, Kuwano Y, Yanaba K, Tada Y, Sugaya M, Sato S , Kadono T	Serum angiopoietin-like protein 3 levels: a possible correlation with progressive skin sclerosis, digital ulcers, and pulmonary vascular involvement in patients with systemic sclerosis.	Acta Derm-Venereol		[Epub ahead of point]	2013
26	Ichimura Y, Asano Y, Akamata K, Takahashi T, Noda S, Taniguchi T, Toyama T, Aozasa N, Sumida H, Kuwano Y, Yanaba K, Tada Y, Sugaya M, Sato S , Kadono T	Fli1 deficiency contributes to the suppression of endothelial CXCL5 expression in systemic sclerosis.	Arch Dermatol Res		[Epub ahead of point]	2013
27	Masui Y, Asano Y, Akamata K, Aozasa N, Noda S, Taniguchi T, Takahashi T, Ichimura Y, Toyama T, Sumida H, Kuwano Y, Yanaba K, Tada Y, Sugaya M, Sato S , Kadono T	Serum resistin levels: a possible correlation with pulmonary vascular involvement in patients with systemic sclerosis.	Rheumatol Int		[Epub ahead of point]	2013
28	Akamata K, Asano Y, Aozasa N, Noda S, Taniguchi T, Takahashi T, Ichimura Y, Toyama T, Sumida H, Kuwano Y, Yanaba K, Tada Y, Sugaya M, Kadono T, Sato S	Serum levels of mannose-binding lectin in systemic sclerosis: a possible contribution to the initiation of skin sclerosis in the diffuse cutaneous subtype.	Eur J Dermatol		in press	2013
29	Yanaba K, Asano Y, Akamata K, Noda S, Aozasa N, Taniguchi T, Takahashi T, Toyama T, Ichimura Y, Sumida H, Kuwano Y, Miyazaki M, Sato S	Circulating galectin-1 concentrations in systemic sclerosis: potential contribution to digital vasculopathy.	Int J Rheum Dis		in press	2014
30	Sumida H, Asano Y, Hatano M, Aozasa N, Toyama T, Akamata K, Miyazaki M, Taniguchi T, Takahashi T, Ichimura Y, Noda S, Kuwano Y, Yanaba K, Sato S	Effect of ambrisentan on peripheral circulation in patients with systemic sclerosis.	Mod Rheumatol		in press	2014
31	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 adhesion molecule levels as prognostic markers in patients with early systemic sclerosis: a multicentre, prospective, observational study.	PLoS ONE		in press	2014
32	Asano Y , Trojanowska M	Fli1 represses transcription of the human $\alpha 2(I)$ collagen gene by recruitment of the HDAC1/p300 complex.	PLoS One	8	e74930	2013

No.	発表者氏名	論文タイトル	発表誌名	巻号	ページ	出版年
33	Masui Y, <u>Asano Y</u> , Shibata S, Noda S, Akamata K, Aozasa N, Taniguchi T, Takahashi T, Ichimura Y, Toyama T, Sumida H, Yanaba K, Tada Y, Sugaya M, Sato S, Kadono T	A possible contribution of visfatin to the resolution of skin sclerosis in patients with diffuse cutaneous systemic sclerosis via a direct anti-fibrotic effect on dermal fibroblasts and Th1 polarization of the immune response.	Rheumatology (Oxford)	52	1239-1244	2013
34	Motegi S, Hattori T, Tago O, Shimizu A, <u>Ishikawa O</u>	Systemic sclerosis associated with silicone breast implantation.	European journal of dermatology			2013
35	Motegi S, Yamada K, Shimizu A, <u>Ishikawa O</u>	Tumoral calcinosis in systemic sclerosis associated with multicentric Castleman's disease.	The Journal of dermatology	40(11)	938-939	2013
36	Motegi S, <u>Ishikawa O</u>	Methotrexate-induced Accelerated Nodulosis in a Patient with Rheumatoid Arthritis and Scleroderma.	Acta dermato-venereologica			2013
37	新井美帆, 茂木精一郎, 永井弥生, <u>石川 治</u>	線状強皮症を伴った全身性強皮症の1例	臨床皮膚科	67(7)	497-500	2013
38	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>	miR-150 down-regulation contributes to the constitutive type I collagen overexpression in scleroderma dermal fibroblasts via the induction of integrin β 3.	Am J Pathol	182	206-216	2013
39	Sakoguchi A, Jinnin M, Makino T, Kajihara I, Makino K, Honda N, Nakayama W, Inoue K, Fukushima S, <u>Ihn H</u>	The miR-146a rs2910164G/C polymorphism is associated with telangiectasia in systemic sclerosis.	Clin Exp Dermatol	38	99-100	2013
40	Etoh M, Jinnin M, Makino K, Yamane K, Nakayama W, Aoi J, Honda N, Kajihara I, Makino T, Fukushima S, <u>Ihn H</u>	microRNA-7 down-regulation mediates excess collagen expression in localized scleroderma.	Arch Dermatol Res	305	9-15	2013
41	Kudo H, Jinnin M, Yamane K, Makino T, Kajihara I, Makino K, Honda N, Nakayama W, Fukushima S, <u>Ihn H</u>	Intravenous immunoglobulin treatment recovers the down-regulated levels of Th1 cytokines in the sera and skin of scleroderma patients.	J Dermatol Sci	69	77-80	2013
42	Makino K, Jinnin M, Aoi J, Hirano A, Kajihara I, Makino T, Sakai K, Fukushima S, Inoue Y, <u>Ihn H</u>	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	133	110-119	2013
43	Shimada S, Jinnin M, Ogata A, Makino T, Kajihara I, Makino K, Honda N, Nakayama W, Inoue K, Fukushima S, <u>Ihn H</u>	Serum miR-21 levels in patients with dermatomyositis.	Clin Exp Rheumatol	31	161-162	2013
44	Maekawa T, Jinnin M, Ohtsuki M, <u>Ihn H</u>	Serum levels of interleukin-1 α in patients with systemic sclerosis.	J Dermatol	40	98-101	2013
45	Makino K, Jinnin M, Hirano A, Yamane K, Eto M, Kusano T, Honda N, Kajihara K, Makino T, Sakai K, Masuguchi S, Fukushima S, <u>Ihn H</u>	The down-regulation of microRNA let-7a contributes to the excessive expression of type I collagen in systemic and localized scleroderma.	J Immunol	190	3905-3915	2013
46	Inoue K, Jinnin M, Yamane K, Makino T, Kajihara I, Makino K, Honda N, Nakayama W, Fukushima S, <u>Ihn H</u>	Down-regulation of miR-223 contributes to the formation of Gottron's eruption in dermatomyositis via the induction of PKC ϵ .	Eur J Dermatol	23	160-167	2013
47	Oshikawa Y, Jinnin M, Makino T, Kajihara I, Makino K, Honda N, Nakayama W, Inoue K, Fukushima S, <u>Ihn H</u>	Decreased miR-7 expression in the skin and sera of patients with dermatomyositis.	Acta Derm Venereol	93	273-276	2013
48	Koba S, Jinnin M, Inoue K, Nakayama W, Honda N, Makino K, Kajihara I, Makino T, Fukushima S, <u>Ihn H</u>	Expression analysis of multiple microRNAs in each patient with scleroderma.	Exp Dermatol	22	489-491	2013
49	Kajihara I, Jinnin M, Honda N, Makino K, Makino T, Masuguchi S, Sakai K, Fukushima S, Inoue Y, <u>Ihn H</u>	Scleroderma dermal fibroblasts overexpress vascular endothelial growth factor due to autocrine transforming growth factor β signaling.	Mod Rheumatol	23	516-524	2013
50	Inoue K, Jinnin M, Hara Y, Makino K, Kajihara I, Makino T, Sakai K, Fukushima S, Inoue Y, <u>Ihn H</u>	Serum levels of tenascin-C in collagen diseases.	J Dermatol	40	715-719	2013
51	尹 浩信	創傷・熱傷ガイドライン	Asahi Medical	42	71-73	2013
52	尹 浩信, 藤本 学, 佐藤伸一	実地医科のための強皮症早期診断とガイドラインの考え方	マルホ皮膚科セミナー	224	4-12	2013

No.	発表者氏名	論文タイトル	発表誌名	巻号	ページ	出版年
53	Takemoto R, Jinnin M, Wang Z, Kudo H, Inoue K, Nakayama W, Ichihara A, Igata T, Kajihara I, Fukushima S, Ihn H	Hair miR-29a levels are decreased in patients with scleroderma.	Exp Dermatol			in press
54	Kajihara I, Jinnin M, Yamada S, Ichihara A, Makino T, Igata T, Masuguchi S, Fukushima S, Ihn H	Successful treatment of skin fistulas in systemic sclerosis patients with the combination of topical negative pressure therapy and split-thickness skin grafting.	Mod Rheumatol			in press
55	Ohyoshi Y, Makino T, Nakayama W, Fukushima S, Inoue Y, Jinnin M, Ihn H	Serum levels of leptin receptor in patients with systemic sclerosis.	Rheumatol Int			in press
56	Okada Y, Jinnin M, Makino T, Kajihara I, Makino K, Honda N, Nakayama W, Inoue K, Fukushima S, Ihn H	MIRSNP rs2910164 of miR-146a is associated with the muscle involvement in polymyositis/ dermatomyositis.	Int J Dermatol			in press
57	Wang Z, Jinnin M, Kudo H, Inoue K, Nakayama W, Honda N, Makino K, Kajihara I, Fukushima S, Inoue Y, Ihn H	Detection of hair-microRNAs as the novel potent biomarker: Evaluation of the usefulness for the diagnosis of scleroderma.	J Dermatol Sci			in press
58	Miyashita A, Fukushima S, Makino T, Yoshino Y, Yamashita J, Honda N, Aoi J, Jinnin M, Ihn H	Lymphocytic inflammation with CD123 positive cells is a prognostic factor of lupus erythematosus profundus.	Acta Derm Venereol			in press
59	遠藤平仁	好酸球性筋膜炎の疫学診断と治療	リウマチ科	49(4)	443-447	2013
60	遠藤平仁	関節リウマチにおけるステロイドと消炎鎮痛剤	PROGRESS IN MEDICINE	33	1937-1940	2013
61	遠藤平仁	抗好中球細胞質抗体	内科	111(6)	1386	2013
62	Oka A , Mabuchi T, Ikeda S, Terui T, Haida Y, Ozawa A, Yatsu K, Kulski JK, Inoko H	IL12B and IL23R gene SNPs in Japanese psoriasis.	Immunogenetics	65(11)	823-828	2013
63	Haida Y, Ikeda S, Takagi A, Komiyama E, Mabuchi T, Ozawa A, Kulski JK, Inoko H, Oka A	Association analysis of the HLA-C gene in Japanese Alopecia Areata.	Immunogenetics	65(7)	553-557	2013
64	Mitsunaga S, Shimizu S, Okudaira Y, Oka A , Tanaka M, Kimura M, Kulski JK, Inoue I, Inoko H	Improved loop-mediated isothermal amplification for HLA-DRB1 genotyping using RecA and a restriction enzyme for enhanced amplification specificity.	Immunogenetics	65(6)	405-415	2013
65	Harkensee C, Oka A , Onizuka M, Middleton PG, Inoko H, Nakaoka H, Gennery AR, Ando K, Morishima Y; Japan Marrow Donor Programme (JMDP)	Microsatellite scanning of the immunogenome associates MAPK14 and ELTD1 with graft-versus-host disease in hematopoietic stem cell transplantation.	Immunogenetics	65(6)	417-427	2013
66	Ozaki Y, Suzuki S, Shigenari A, Okudaira Y, Kikkawa E, Oka A , Ota M, Mitsunaga S, Kulski JK, Inoko H, Shiina T	HLA-DRB1, -DRB3, -DRB4 and -DRB5 genotyping at a super-high resolution level by long range PCR and high-throughput sequencing.	Tissue Antigens	83(1)	10-16	2014
67	Ota Y, Kawaguchi Y , Takagi K, Ichida H, Gono T, Hanaoka M, Higuchi T, Yamanaka H	Ghrelin attenuates collagen production in lesional fibroblasts from patients with systemic sclerosis.	Clin Immunol	147	71-78	2013
68	Katsumata Y, Kawaguchi Y , Baba S, Hattori S, Tahara K, Ito K, Iwasaki T, Yamaguchi N, Hattori H, Nagata K, Okamoto Y, Yamanaka H, Hara M	Serum antibodies against the 70k polypeptides of the U1 ribonucleoprotein complex are associated with psychiatric syndromes in systemic lupus erythematosus: a retrospective study.	Mod Rheumatol	23	71-80	2013
69	Hanaoka M, Gono T, Kawaguchi Y , Uchida K, Koseki Y, Katsumata Y, Kaneko H, Takagi K, Ichida H, Nitta K, Yamanaka H	Urinary free light chain is a potential biomarker for ISN/RPS class III/IV lupus nephritis.	Rheumatology	52	2149-2157	2013
70	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	65	472-480	2013
71	Suzuki T, Ikari K, Kawaguchi Y , Yano K, Iwamoto T, Kawamoto M, Toyama Y, Taniguchi A, Yamanaka H, Momohara S	Non-synonymous variant (Gly307Ser) in CD226 is associated with susceptibility in Japanese rheumatoid arthritis patients.	Mod Rheumatol	23	200-202	2013
72	Masuda A, Yasuoka H, Satoh T, Okazaki Y, Yamaguchi Y, Kuwana M	Versican is upregulated in circulating monocytes in patients with systemic sclerosis and amplifies a CCL2-mediated pathogenic loop.	Arthritis Res Ther	15(4)	R74	2013

No.	発表者氏名	論文タイトル	発表誌名	巻号	ページ	出版年
73	<u>Kuwana M</u> , Watanabe H, Matsuoka N, Sugiyama N	Pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease: meta-analysis of clinical trials.	BMJ Open	3	e003113	2013
74	Seta N, Okazaki Y, Miyazaki H, Kato T, <u>Kuwana M</u>	Platelet-derived stromal cell-derived factor-1 is required for the transformation of circulating monocytes into multipotential cells.	PLoS One	8(9)	e74246	2013
75	Shirai Y, Yasuoka H, Takeuchi T, Satoh T, <u>Kuwana M</u>	Intravenous epoprostenol treatment of patients with connective tissue disease and pulmonary arterial hypertension at a single center.	Mod Rheumatol	23(6)	1211-1220	2013
76	白井悠一郎, 桑名正隆	肺高血圧症制圧のための完全ガイド；膠原病性肺高血圧症の治療も進歩し整理されてきました。	Heart View	17(7)	770-775	2013
77	<u>桑名正隆</u>	寛解を目指す膠原病診療；全身性強皮症。	内科	112(1)	61-66	2013
78	<u>桑名正隆</u>	膠原病診療の最新情報—診断と治療のトピックス—；全身性硬化症（強皮症）。	Mebio	30(10)	50-57	2013
79	<u>桑名正隆</u>	解説；強皮症の病態における血管内皮前駆細胞の役割。	臨床免疫・アレルギー科	60(3)	351-356	2013
80	<u>桑名正隆</u>	多方面からの肺高血圧症へのアプローチ；膠原病に伴う肺高血圧症。	呼吸と循環	61(12)	1117-1122	2013
81	<u>桑名正隆</u>	肺高血圧症—内科的治療の展開—；膠原病性肺動脈性肺高血圧症。	循環器内科	74(6)	563-569	2013
82	Kaji K, Noreen F, Medsger TA Jr, Satoh T, Hoshino K, Hamaguchi Y, Hasegawa M, Lucus M, Schnure A, Ogawa F, Sato S, Takehara K, Fujimoto M, <u>Kuwana M</u>	Autoantibodies to RuvBL1 and RuvBL2: a novel systemic sclerosis-related antibody associated with diffuse cutaneous and skeletal muscle involvement.	Arthritis Care Res			In press
83	<u>Kuwana M</u> , Okazaki Y	Impaired in vivo neovascularization capacity of endothelial progenitor cells in patients with systemic sclerosis.	Arthritis Rheum			In press
84	<u>桑名正隆</u>	膠原病における免疫抑制薬の適応と使い方；シクロホスファミド。	リウマチ科	51(1)		印刷中
85	Okazaki S, Nagoya S, Yamamoto M, Tateda K, <u>Takahashi H</u> , 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	33(1)	51-55	2013
86	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, 斉藤正樹	Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome を合併した全身性強皮症の一例。	臨床リウマチ	25(1)	34-39	2013
87	Imamura T, Kinugawa K, Kato N, Kagami Y, Endo M, Kaneko N, Minatsuki S, Muraoka H, Inaba T, Maki H, <u>Hatano M</u> , Doi K, Yao A, Takazawa Y, Ono M, Kyo S, Komuro I	Successful treatment of hemodynamic compromise caused by antibody-mediated and cellular rejection in a recipient 12 years after heart transplantation.	Int Heart J	54(5)	328-331	2013
88	Imamura T, Kinugawa K, Ono M, Kagami Y, Endo M, Minatsuki S, Muraoka H, Kato N, Inaba T, Maki H, <u>Hatano M</u> , Yao A, Kyo S, Komuro I	Everolimus-incorporated immunosuppressant strategy improves renal dysfunction while maintaining low rejection rates after heart transplantation in Japanese patients.	Int Heart J	54(4)	222-227	2013
89	Imamura T, Kinugawa K, Kato N, Minatsuki S, Muraoka H, Inaba T, Maki H, Shiga T, <u>Hatano M</u> , Hosoya Y, Takahashi M, Yao A, Kyo S, Ono M, Komuro I	A case with recovery of response to tolvaptan associated with remission of acute kidney injury and increased urine osmolality.	Int Heart J	54(2)	115-118	2013
90	Amiya E, Takata M, Watanabe M, Takahashi T, Asano Y, <u>Hatano M</u> , Ozeki A, Watanabe A, Kawarasaki S, Tamaki Z, Taniguchi T, Ichimura Y, Toyama T, Nagai R, Sato S, Komuro I	Presence of desaturated hemoglobin enhances the contribution of blood cells to flow-mediated dilation in subjects with systemic sclerosis.	Int J Cardiol	168(3)	3125-3127	2013
91	Imamura T, Kinugawa K, <u>Hatano M</u> , Kato N, Minatsuki S, Muraoka H, Inaba T, Maki H, Kimura M, Kinoshita O, Shiga T, Yao A, Kyo S, Ono M, Komuro I	Acute pulmonary vasoreactivity test with sildenafil or nitric monoxide before left ventricular assist device implantation.	J Artif Organs	16(3)	389-392	2013
92	Imamura T, Kinugawa K, Kato N, Minatsuki S, Muraoka H, Inaba T, Maki H, Shiga T, <u>Hatano M</u> , Yao A, Kyo S, Ono M, Komuro I	Successful conversion from thiazide to tolvaptan in a patient with stage d heart failure and chronic kidney disease before heart transplantation.	Int Heart J	54(1)	48-50	2013