

令和元年6月13日現在

機関番号：17301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2018

課題番号：15K09531

研究課題名(和文) CTLA-4-Igの新たな作用を解析し次世代の治療標的の探索に繋げる基盤研究

研究課題名(英文) Basic research for searching of new therapeutic targets of rheumatoid arthritis through investigation of novel action of CTLA-4-Ig

研究代表者

川上 純 (KAWAKAMI, Atsushi)

長崎大学・医歯薬学総合研究科(医学系)・教授

研究者番号：90325639

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：ACPA陽性RA患者末梢血単球はM1サブセット優位で破骨細胞分化も活性化し、CTLA-4-Ig刺激はこれを抑制し関連する遺伝子発現パターンを示した。コラーゲン誘発関節炎の破骨細胞活性化はCaMK4のchemical inhibitorにより顕著に抑制され、これはRA末梢血単球由来破骨細胞分化でも示され、CTLA-4-Ig、CaMK4、ACPAのシグナルクロストークが示唆された。アバタセプト治療では、早期のACPA titerの低下と12ヶ月における治療反応に有意な正の相関を認めた。サイトカインを加味して総合的に解釈し、CTLA-4-Igに特徴的なシグナルから、次世代の治療標的の探索に繋げる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

CTLA-4-Igの作用機序とkey moleculesをin vitro細胞培養研究、疾患モデル動物研究、ヒトRA検体を用いた研究から解析し、抗CCP抗体(ACPA)陽性患者におけるM1単球分化異常、CTLA-4-Ig、ACPA、CaMK4の相互作用が強く示唆されることを明らかとした。RA血清検体ではCTLA-4-Ig、TNF阻害、IL-6阻害において、特に前2者ではACPAを軸とした評価で反応が異なることを示し、CTLA-4-Igに特徴的なシグナルの解析は次世代の治療標的の探索に繋がることを示した。

研究成果の概要(英文)：Peripheral blood (PB) CD14+ monocytes from ACPA-positive RA patients were M1 phenotype-dominant and osteoclastic differentiation was also facilitated. CTLA-4-Ig inhibited the process and the related gene expression patterns were observed. Activation of osteoclastic differentiation in collagen-induced arthritis was significantly inhibited by chemical inhibitor of CaMK4, and these processes were also found in PB CD14+ monocytes from RA patients. These data indicate the existence of cross-talk among CTLA-4-Ig, CaMK4 and ACPA. In human sera study, we have focused on the ACPA titer change in abatacept-treated RA patients and found that early reduction ACPA titer reflects the efficacy at 12 months. The changes of serum biomarkers are different among RA patients treated by abatacept, TNF inhibitor and IL-6 inhibitor, thus, we have been investigating the next-stage therapeutic targets through search of integrated analysis including CTLA-4-Ig-specific pathways.

研究分野：リウマチ・膠原病学

キーワード：関節リウマチ CTLA-4-Ig バイオマーカー 単球 M1・M2 破骨細胞 骨破壊 ACPA

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

関節リウマチ (RA) を対象とした CTLA-4-Ig (CTLA-4-Immunoglobulin: アバタセプト) と TNF 阻害剤との head-to-head の臨床試験により、その関節破壊抑制効果は TNF 阻害剤と全く遜色ないことが明らかとなった。このことにより、“CTLA-4-Ig には RA の病態において induction phase (抗原提示細胞による T 細胞活性化) 以外にも作用する新たなメカニズムがあるのではないか?”、また、そうであれば、“この新たな作用メカニズムを解析し、次世代の治療標的を探索できないか?” の clinical question (CQ) の着想に至った。一方、理論的に induction phase に作用する CTLA-4-Ig であるが、それがヒト RA において T-B 細胞相互作用に影響するか否かの情報はきわめて乏しい。それに加え、CTLA-4-Ig のこれら免疫担当細胞への影響が他の mode of action (MOA) の薬剤 (TNF 阻害剤や IL-6 阻害剤など) と異なるか否かの情報もきわめて乏しい。そこで以下の研究を計画し、CTLA-4-Ig の細胞生物学的評価およびヒト RA 検体を用いた臨床的評価を組み合わせた研究を計画した。

2. 研究の目的

CTLA-4-Ig を中心におき、in vitro 細胞培養での解析、疾患モデル動物での解析、ヒト RA 検体での解析を連動させ、CTLA-4-Ig の作用機序-抗リウマチ効果-の特徴を明らかにし、得られた成果から次世代の治療標的を探索することを目的とした。

3. 研究の方法

(1) In vitro 細胞培養研究

・ヒト末梢血から CD14+ 単球を単離し M1 および M2 サブセットをフローサイトメトリー法で、また、M-CSF+RANKL での破骨細胞への分化を評価した。
・ヒト RA 関節手術検体から滑膜線維芽細胞を単離し、骨芽細胞培養メEDIUM で骨芽細胞に分化誘導し、その過程における遺伝子発現を解析し、滑膜線維芽細胞から骨芽細胞に分化する key regulator を、マイクロ RNA (miRNA) を中心に評価した。

(2) 疾患モデル動物研究

・Th17 がその発症に重要とされるコラーゲン誘発関節炎を用い、Th17 の分化・活性化に重要な regulator である calcium/calmodulin-dependent protein kinase IV (CaMK4) とコラーゲン誘発関節炎における骨破壊を評価した。

(3) ヒト RA 検体を用いた研究

・活動性 RA を対象とした九州地区多施設共同前向き RA 超音波コホート研究 (UMIN000012524) に登録された検体を用い、アバタセプト (CTLA-4-Ig) および TNF 阻害剤、IL-6 阻害剤の治療経過における免疫系ならびに骨代謝系に関連する分子の発現変動を ELISA やマルチサスペンションアレイなどで評価した。また、その中でアバタセプト (CTLA-4-Ig) と TNF 阻害剤の二つの異なる MOA に着目し、ACPA と臨床評価との関連性を評価した。

4. 研究成果

(1) In vitro 細胞培養研究

RA 末梢血 CD14+ 単球のサブセット解析では抗 CCP 抗体 (ACPA) 陽性患者においては M1 サブセットが優位であり、in vitro の細胞培養系 [ヒト末梢血 CD14+ 単球由来破骨細胞分化 (M-CSF+RANKL で誘導)] において、破骨細胞分化も活性化していた。培養上清の IL-6 などの産生も高い傾向を認めた。この細胞培養系において CTLA-4-Ig は破骨細胞分化を抑制し、それに関連する遺伝子発現パターンをマイクロアレイで認めた (図 1: 論文未発表データ)。

後述の 2. に述べるように、CTLA-4-Ig の治療効果と ACPA には深い相関があることが示された。そこで ACPA による in vitro 機能変化も、CD14+ 単球由来破骨細胞分化 (M-CSF+RANKL で誘導)] を中心に解析中である。ヒト滑膜線維芽細胞は骨形成系の骨芽細胞に分化し、その過程における miRNA を介する標的分子の発現変動の重要性を明らかとしたが、この系と単球から破骨細胞分化系との比較検討も重要と考えている。カリフォルニア大学からの報告では、ACPA によるヒト滑膜線維芽細胞の機能修飾の報告もあり、シグナル伝達系を含めた複合解析が重要と思われる。

(2) 疾患モデル動物研究

コラーゲン誘発関節炎における骨破壊も破骨細胞活性化に起因するものである。Th17 細胞分化を正に制御する calcium/calmodulin-dependent protein kinase IV (CaMK4) であるが、CaMK4 の

図1. ヒトPB CD14+単球の遺伝子発現パターン: M-CSF+RANKL にCTLA-4-Igを加えた時の変動

rank	pathway	count
1	PI3K-Akt signaling pathway - Homo sapiens (human) (341)	22
2	Pathways in cancer - Homo sapiens (human) (397)	19
3	Neuroactive ligand-receptor interaction - Homo sapiens (human) (277)	17
4	Cytokine-cytokine receptor interaction - Homo sapiens (human) (265)	17
5	Olfactory transduction - Homo sapiens (human) (415)	16
6	Calcium signaling pathway - Homo sapiens (human) (180)	16
7	Rap1 signaling pathway - Homo sapiens (human) (211)	15
8	Focal adhesion - Homo sapiens (human) (202)	14
9	Proteoglycans in cancer - Homo sapiens (human) (203)	14
10	Ras signaling pathway - Homo sapiens (human) (227)	12
11	cGMP-PKG signaling pathway - Homo sapiens (human) (167)	12
12	Hippo signaling pathway - Homo sapiens (human) (154)	12
13	Endocytosis - Homo sapiens (human) (259)	11
14	HTLV-1 infection - Homo sapiens (human) (258)	11
15	cAMP signaling pathway - Homo sapiens (human) (199)	11

chemical inhibitor により、コラーゲン誘発関節炎は顕著に抑制された(図2:論文未発表データ)。また、この CaMK4 阻害は、ヒト RA 末梢血 CD14+単球由来破骨細胞分化を顕著に抑制した(図3:論文未発表データ)。このことから、CTLA-4-Ig、CaMK4、ACPA のシグナルクロストークが示唆されるものである。

(3)ヒト RA 検体を用いた研究
ヒト RA 血清検体では、活動性 RA を対象とした九州地区多施設共同前向き RA 超音波コホート研究(UMIN000012524)において、アバタセプト(CTLA-4-Ig)加療症例を評価し、免疫系ならびに骨代謝系に関連する分子の発現変動が有意に検出された[IP-10 低下、sRANKL 低下、OPG 上昇、TRACP-5b 上昇など]。より広い治療標的と炎症性サイトカイン・ケモカインを評価したが、CTLA-4-Ig、TNF 阻害、IL-6 阻害では変動するバイオマーカーが異なることが明らかとなり、細胞間相互作用中心の CTLA-4-Ig と液性因子中心の TNF 阻害/IL-6 阻害の差異に着目し、基礎的ならびに臨床的に解析することの重要性が示唆された。そこでアバタセプト(CTLA-4-Ig)と TNF 阻害剤に着目し、ACPA に焦点を絞って解析した。それでは表 1 に示すように、アバタセプト(CTLA-4-Ig)においては、導入 3 ヶ月における早期の ACPA titer の低下と 12 ヶ月における治療反応に有意な正の相関が多変量解析で明らかとなった。しかしながら、TNF 阻害剤治療ではそのような傾向は示されず、CTLA-4-Ig に特異的な反応と考えられる。現時点では ACPA の CD14+単球由来破骨細胞分化への作用に関しては確定的なデータは出せていないが、上述の RA 超音波コホート研究の血清検体を用いて、分子標的治療における ACPA、抗カルバミル化タンパク抗体(CarP)、リウマトイド因子、イムノグロブリン(IgA、IgG、IgM)のサブクラス別の解析、ライデン大学との共同研究)を測定した。これらを総合的に解釈し、CTLA-4-Ig と炎症性サイトカイン阻害との差異を見出し、次世代の治療標的の探索に繋げる。

図2. CaMK4 chemical inhibitor KN-93によるコラーゲン誘発関節炎の抑制

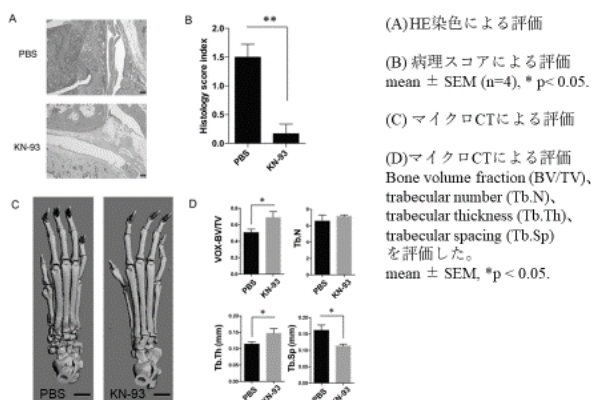


図3. RA PB CD14+単球の破骨細胞分化におけるCaMK4の発現と chemical inhibitorによる抑制

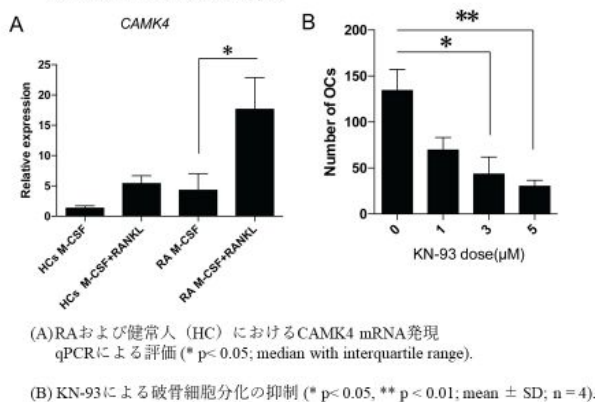


表1. アバタセプト治療経過における早期(3ヶ月)の ACPA titer 低下は12ヶ月後の疾患活動性(DAS28-ESR)の変化に関連する: multiple logistic regression analysis による評価

Variables	p-value	OR (95% CI)
Doses of concomitant prednisolone (mg/day)	0.07	1.165 (0.988–1.373)
Baseline DAS28-ESR	0.72	0.900 (0.505–1.602)
ΔDAS-ESR (12 months–baseline)	0.01	0.469 (0.261–0.841)

Odds ratio (OR), 95% confidence interval (95% CI) and p-values are shown. DAS28, disease activity score 28; ESR, erythrocyte sedimentation rate; RF, rheumatoid factor; ACPA, anti-citrullinated protein antibody; MMP-3, matrix metalloproteinase 3

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計 11 件)

Iwamoto N, Fukui S, Takatani A, Shimizu T, Umeda M, Nishino A, Igawa T, Koga T, Kawashiri SY, Ichinose K, Tamai M, Nakamura H, Origuchi T, Chiba K, Osaki M, Jüngel A, Gay S, Kawakami A. Osteogenic differentiation of fibroblast-like synovial cells in rheumatoid arthritis is induced by microRNA-218 through a ROBO/Slit pathway. *Arthritis Res Ther*. 査読有, 2018 Aug 29; 20(1):189. doi: 10.1186/s13075-018-1703-z.

Koga T, Kawashiri SY, Migita K, Sato S, Umeda M, Fukui S, Nishino A, Nonaka F, Iwamoto N, Ichinose K, Tamai M, Nakamura H, Origuchi T, Ueki Y, Masumoto J, Agematsu K, Yachie A, Eguchi K, Kawakami A. Comparison of serum inflammatory cytokine concentrations in familial Mediterranean fever and rheumatoid arthritis patients. *Scand J Rheumatol*. 査読有, 2018 Jul; 47(4):331-333. doi: 10.1080/03009742.2017.1363281.

Koga T, Migita K, Sato T, Sato S, Umeda M, Nonaka F, Fukui S, Kawashiri SY, Iwamoto N, Ichinose K, Tamai M, Nakamura H, Origuchi T, Ueki Y, Masumoto J, Agematsu K, Yachie A,

Yoshiura KI, Eguchi K, Kawakami A. MicroRNA-204-3p inhibits lipopolysaccharide-induced cytokines in familial Mediterranean fever via the phosphoinositide 3-kinase γ pathway. *Rheumatology (Oxford)*. 査読有, 2018 Apr 1; 57(4):718-726. doi:10.1093/rheumatology/kex451.

Koga T, Kawakami A. The role of CaMK4 in immune responses. *Mod Rheumatol*. 査読有, 2018 Mar; 28(2):211-214. doi: 10.1080/14397595.2017.1413964.

Nishino A, Kawashiri SY, Koga T, Iwamoto N, Ichinose K, Tamai M, Nakamura H, Origuchi T, Ueki Y, Yoshitama T, Eiraku N, Matsuoka N, Okada A, Fujikawa K, Hamada H, Tsuru T, Nagano S, Arinobu Y, Hidaka T, Kawakami A. Ultrasonographic efficacy of biologic and targeted synthetic DMARDs therapy in RA from multicenter RA ultrasound prospective cohort in Japan. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 査読有, 2018 Feb 26. doi: 10.1002/acr.23551.

Fukui S, Iwamoto N, Takatani A, Igawa T, Shimizu T, Umeda M, Nishino A, Horai Y, Hirai Y, Koga T, Kawashiri SY, Tamai M, Ichinose K, Nakamura H, Origuchi T, Masuyama R, Kosai K, Yanagihara K, Kawakami A. M1 and M2 Monocytes in Rheumatoid Arthritis: A Contribution of Imbalance of M1/M2 Monocytes to Osteoclastogenesis. *Front Immunol*. 査読有, 2018 Jan 8; 8: 1958. doi: 10.3389/fimmu.2017.01958.

Tamai M, Arima K, Nakashima Y, Kita J, Umeda M, Fukui S, Nishino A, Suzuki T, Horai Y, Okada A, Koga T, Kawashiri SY, Iwamoto N, Ichinose K, Yamasaki S, Nakamura H, Origuchi T, Aoyagi K, Uetani M, Eguchi K, Kawakami A. Baseline MRI bone erosion predicts the subsequent radiographic progression in early rheumatoid arthritis patients who achieved sustained good clinical response. *Modern Rheumatology*. 査読有, 2017 Nov; 27(6):961-966. doi: 10.1080/14397595.2017.1294280.

Migita K, Iwanaga N, Izumi Y, Kawahara C, Kumagai K, Nakamura T, Koga T, Kawakami A. TNF-alpha-induced miR-155 regulates IL-6 signaling in rheumatoid synovial fibroblasts. *BMC Res Notes*. 査読有, 2017 Aug; 10(1); 403. doi: 10.1186/s13104-017-2715-5.

Fukui S, Iwamoto N, Shimizu T, Umeda M, Nishino A, Koga T, Kawashiri SY, Ichinose K, Hirai Y, Tamai M, Nakamura H, Aramaki T, Iwanaga N, Izumi Y, Origuchi T, Migita K, Ueki Y, Sato S, Kawakami A. Fewer subsequent relapses and lower levels of IL-17 in Takayasu arteritis developed after the age of 40. *Arthritis Res. Ther*. 査読有, 2016 Dec 13; 18(1):293. doi: 10.1186/s13075-016-1193-9.

Nakashima Y, Tamai M, Kita J, Michitsuji T, Shimizu T, Fukui S, Umeda M, Nishino A, Suzuki T, Horai Y, Okada A, Nishimura T, Koga T, Kawashiri SY, Iwamoto N, Ichinose K, Hirai Y, Arima K, Yamasaki S, Nakamura H, Origuchi T, Takao S, Uetani M, Aoyagi K, Eguchi K, Kawakami A. Magnetic Resonance Imaging Bone Edema at Enrollment Predicts Rapid Radiographic Progression in Patients with Early RA: Results from the Nagasaki University Early Arthritis Cohort. *J Rheumatol*. 査読有, 2016 Jul; 43(7):1278-84. doi: 10.3899/jrheum.150988.

Suzuki T, Iwamoto N, Yamasaki S, Nishino A, Nakashima Y, Horai Y, Kawashiri S Y, Ichinose K, Arima K, Tamai M, Nakamura H, Origuchi T, Miyamoto C, Osaki M, Ohyama K, Kuroda N, Kawakami A. Upregulation of Thrombospondin 1 Expression in Synovial Tissues and Plasma of Rheumatoid Arthritis: Role of Transforming Growth Factor-beta1 toward Fibroblast-like Synovial Cells. *J Rheumatol*. 査読有, 2015 Jun; 42(6):943-947. doi: 10.3899/jrheum.141292.

[学会発表](計 17 件)

Kawashiri SY, Fujikawa k, Nishino A, Takatani A, Shimizu T, Umeda M, Fukui S, Igawa T, Koga T, Iwamoto N, Ichinose K, Tamai M, Nakamura H, Origuchi T, Kawakami A. Combination of Ultrasound Power Doppler-Verified Synovitis and Seropositivity Accurately Identifies Patients with Early Rheumatoid Arthritis. *ACR/ARHP Annual Meeting*. 2018

Iwamoto N, Tsuji S, Endo Y, Takatani A, Shimizu T, Umeda M, Fukui S, Igawa T, Koga T, Kawashiri S, Ichinose K, Tamai M, Nakamura H, Origuchi T, Kawakami A. MicroRNA-887-3p have possibility of downstream effector of MTX in its antiproliferative activity toward fibroblast-like synovial cells in rheumatoid arthritis. *Asia Pacific League of Associations for Rheumatology Congress(APLAR)*. 2018

Kawashiri S, Nishino A, Eiraku N, Yoshitama T, Matsuoka N, Aramaki T, Ueki Y, Okada A, Hamada H, Nagano S, Fujikawa K, Kawakami A. Evaluation of Ultrasound-Detecting Efficacy of Abatacept By Profiling Multiple Serum Cytokines, Chemokines and Bone-Related Biomarkers in Rheumatoid Arthritis Ultrasound Prospective Observational Cohort Study. *ACR/ARHP Annual Meeting*. 2017

Nishino A, Kawashiri S, Yoshitama T, Eiraku N, Matsuoka N, Ueki Y, Okada A, Hamada H, Hidaka T, Nagao S, Tsuru T, Fujikawa K, Arinobu Y, Tada Y, Nagata Y, Kawakami A. Power Doppler Ultrasonography Detects Superior Efficacy of Non-TNF Biologics Compared to cycling of TNF inhibitors in RA Patients Inadequate Response to First TNF Inhibitors.

ACR/ARHP Annual Meeting. 2017

Iwamoto N, Fukui S, Koga T, Kawashiri SY, Ichinose K, Tamai M, Nakamura H, Origuchi T, Kawakami A. Microrna Profiling of MTX-Treated Fibroblast-like Synovial cells in Rheumatoid Arthritis Revealed a Possibility of MICRORNA-887-3P as Novel Therapeutic Target of RA. Annual European Congress of Rheumatology. 2017

Koga T, Migita K, Umeda M, Nonaka F, Kawashiri SY, Iwamoto N, Ichinose K, Tamai M, Origuchi T, Eguchi K, Kawakami A. miR-204-3P Inhibits The production of TLR-Related Cytokines in Familial Mediterranean Fever By Targeting The Pik3 Signaling. Annual European Congress of Rheumatology. 2017

Fukui S, Iwamoto N, Masuyama R, Kosai K, Yanagihara K, Kawakami A. A Novel Concept of M1 and M2 Monocytes in Rheumatoid Arthritis: Pro-inflammatory Monocyte Polarization Imbalance, Anti-Citrullinated protein Antibody and Osteoclastogenesis. Annual European Congress of Rheumatology. 2017

西野文子, 川尻真也, 川上 純, 植木幸孝, 榮樂信隆, 吉玉珠美, 岡田覚丈, 松岡直樹, 藤川敬太, 有信洋二郎, 濱田浩朗, 日高利彦, 永野修司, 都留智巳, 多田芳史. 関節超音波を用いた生物学的製剤スイッチ例の治療反応評価:九州地区多施設共同 RA 超音波前方視的コホート研究. 第 61 回日本リウマチ学会総会・学術集会. 2017

川尻真也, 西野文子, 植木幸孝, 榮樂信隆, 吉玉珠美, 岡田覚丈, 松岡直樹, 藤川敬太, 有信洋二郎, 濱田浩朗, 日高利彦, 永野修司, 都留智巳, 多田芳史, 川上 純. バイオマーカーと超音波指標で解析する関節リウマチにおける生物学的製剤治療の有効性の評価:九州地区多施設共同 RA 超音波コホート研究. 第 61 回日本リウマチ学会総会・学術集会. 2017

Fukui S, Iwamoto N, Shimizu T, Umeda M, Nishino A, Horai Y, Koga T, Kawashiri SY, Ichinose K, Hirai Y, Tamai M, Nakamura H, Origuchi T, Kawakami A. Preferential Distribution of M1 Monocytes in Anti-Cyclic Citrullinated Peptide Antibody Positive Patients with Rheumatoid Arthritis. ACR/ARHP Annual Meeting. 2016

Nishino A, Kawashiri S, Kawakami A, Yoshitama T, Eiraku N, Matsuoka N, Ueki Y, Okada A, Hamada T, Fujikawa K, Arinobu Y. Ultrasound evaluation of efficacy of biologic and targeted synthetic DMARDs toward rheumatoid arthritis patients:Kyushu multicenter rheumatoid arthritis ultrasound prospective observational cohort in Japan. 第 60 回日本リウマチ学会総会・学術集会. 2016

川尻真也, 青柳 潔, 川上 純. 寛解後の減量・中止における関節エコーの意義. 第 60 回日本リウマチ学会総会・学術集会. 2016

Nakashima Y, Tamai M, Michitsuji T, Shimizu T, Fukui S, Umeda M, Nishino A, Koga T, Kawashiri S, Iwamoto N, Ichinose K, Hirai Y, Nakamura H, Origuchi T, Kawakami A. MRI Bone Oedema at Enrollment Predicts the Development of Rapid Radiographic Progression at 1 year Toward Patients with Early-Stage Rheumatoid Arthritis: Results from Nagasaki University Arthritis Cohort. ACR/ARHP Annual Meeting. 2015

Nishino A, Kawashiri S, Kawakami A, Yoshitama T, Eiraku N, Matsuoka N, Ueki Y, Okada A, Hamada H, Hidaka T, Nagano S, Tsuru T, Fujikawa K, Arinobu Y. Ultrasound Evaluation of Efficacy of Biologic and Targeted Synthetic Dmards Toward Rheumatoid Arthritis Patients: Kyushu Multicenter Rheumatoid Arthritis Ultrasound Prospective Observational Cohort in Japan. ACR/ARHP Annual Meeting. 2015

玉井慎美, 中島好一, 上谷雅孝, 川上 純. 早期関節リウマチにおけるMRIスコアとX線スコアの検討. 第 43 回日本臨床免疫学会. 2015

西野文子, 川尻真也, 川上 純, 吉玉珠美, 榮樂信隆, 松岡直樹, 植木幸孝, 岡田覚丈, 都留智巳, 日高利彦, 濱田浩朗, 藤川敬太, 永野修司, 有信洋二郎, 田中良哉, 井田弘明. 関節超音波を用いた生物学的製剤の治療反応の評価:生物学的製剤のスイッチングの観点から. 第 50 回九州リウマチ学会. 2015

川尻真也, 西野文子, 道辻 徹, 清水俊匡, 梅田雅孝, 福井翔一, 中島好一, 古賀智裕, 岩本直樹, 一瀬邦弘, 玉井慎美, 中村英樹, 折口智樹, 青柳 潔, 川上 純. 関節リウマチ患者におけるインドシアニングリーン増強蛍光光学画像診断の有用性:超音波との比較およびバイオマーカーとの関連. 第 50 回九州リウマチ学会. 2015

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

出願年：
国内外の別：

取得状況（計 0 件）

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等
なし

6. 研究組織

(1) 研究分担者

研究分担者氏名：岩本 直樹
ローマ字氏名：IWAMOTO, Naoki
所属研究機関名：長崎大学
部局名：医歯薬学総合研究科（医学系）
職名：助教
研究者番号（8桁）：80437897

研究分担者氏名：一瀬 邦弘
ローマ字氏名：ICHINOSE, Kunihiro
所属研究機関名：長崎大学
部局名：医歯薬学総合研究科（医学系）
職名：講師
研究者番号（8桁）：60437895

研究分担者氏名：古賀 智裕
ローマ字氏名：KOGA, Tomohiro
所属研究機関名：長崎大学
部局名：医歯薬学総合研究科（医学系）
職名：助教
研究者番号（8桁）：90537284

研究分担者氏名：右田 清志
ローマ字氏名：MIGITA, Kiyoshi
所属研究機関名：福島県立医科大学
部局名：医学部
職名：教授
研究者番号（8桁）：60264214

研究分担者氏名：中村 英樹
ローマ字氏名：NAKAMURA, Hideki
所属研究機関名：長崎大学
部局名：病院（医学系）
職名：講師
研究者番号（8桁）：10437832

研究分担者氏名：佐々木 均
ローマ字氏名：SASAKI, Hitoshi
所属研究機関名：長崎大学
部局名：病院（医学系）
職名：教授
研究者番号（8桁）：00170689

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。