

機関番号：14501

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2008～2010

課題番号：20591170

研究課題名（和文）関節リウマチ患者における概日リズム変化と睡眠障害の解析

研究課題名（英文）Sleep disturbance and related changes of circadian rhythm in patients with rheumatoid arthritis.

研究代表者

柱本 照 (HASHIRAMOTO AKIRA)

神戸大学・医学研究科・特命准教授

研究者番号：80346246

研究成果の概要（和文）：関節リウマチ（RA）患者における睡眠障害と関節炎の活動性との関係を検討した。その結果、RA患者の睡眠の質は有意に低下しており、それは疾患活動性に相関した。95.0%の患者は疾患活動性とは無関係に日中の十分な覚醒を維持していた。51.0%の患者は抑鬱状態と考えられた。RA患者の睡眠パターンは入眠困難型障害と夜間覚醒型障害が混在しており、浅睡眠ステージが有意に延長していた。

研究成果の概要（英文）：The sleep of patients with rheumatoid arthritis (RA) was significantly disturbed in relation to their disease activities. 95.0% of patients maintained a fair daytime awakening while 51.0% of them suffered from depressive states. Patients showed a significant increase in wake after sleep onset and a decrease in sleep efficiency. In particular, the ratio of Stage1 non-REM sleep was increased ($p < 0.05$), and the values correlated significantly with patients' disease activity.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	2400,000	720,000	3120,000
2009年度	600,000	180,000	780,000
2010年度	600,000	180,000	780,000
年度			
年度			
総計	3600,000	1080,000	4680,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・膠原病アレルギー内科学

キーワード：関節リウマチ、睡眠、概日リズム

1. 研究開始当初の背景

関節リウマチ（RA）患者の睡眠障害は疾患活動性に相関することが知られており、近年、とくに概日リズムとの関わりにおいて、RA患者の関節腫脹と痛みが日常の24時間周期に相関すること、また、RA患者の関節痛と睡眠障害は生物時計に調節される性ホルモン分泌の影響を受けることが報告された。生体の概日リズムは、生物が地球の自転により起こる

昼夜変化に適応するために獲得した基本形質であり、私達は、時計遺伝子Cry1/2KOマウスにモデル関節炎を発症させたところ、野生型マウスに較べて有意に重症の関節炎が発症する事を見出した。これらRA患者の睡眠障害と概日リズムの関係性が、本研究を進めて行く上での具体的な学術背景となった。

2. 研究の目的
関節リウマチ患者における睡眠障害と関節炎の活動性との関係を検討した。

3. 研究の方法
関節リウマチ(RA)患者(n=462、男性 53名・女性 409名、クラス 2.7±5.7、ステージ 2.9±1.2)に対して睡眠に関するアンケート(ピッツバーグ睡眠質問表、Epworth sleepiness scale、Beck Depression Inventory)とアクチグラフ(腕時計型微細体動感知記録器)およびポリソムノグラフによる睡眠解析を行った。RAの疾患活動性(朝のこわばり、VASスコア、握力、腫脹・疼痛関節数、CRP値、血沈、RF値、DAS28、抗CCP抗体価、MMP-3値)と併せて評価した。

4. 研究成果

(1) RA患者の睡眠の質は有意に低下しており、それはDAS28疾患活動性に有意に相関した。一方、疾患活動性が寛解状態にある患者では、ピッツバーグ睡眠質問表による睡眠の質の低下はなかった。

(2) Epworth sleepiness scaleの結果から、95.0%の患者は疾患活動性とは無関係に日中の十分な覚醒を維持していた。

(3) Beck Depression Inventoryの結果から、51.0%の患者は抑鬱状態と考えられた。

(4) RA患者の睡眠パターンは入眠潜時の延長と夜間覚醒回数の増加が特徴で入眠困難型障害と夜間覚醒型障害が混在していた。

(5) RA患者では浅睡眠ステージ(Sleep Stage 1)が有意に延長していた。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計7件)

1: Hashiramoto A, Yamane T, Tsumiyama K, Yoshida K, Komai K, Yamada H, Yamazaki F, Doi M, Okamura H, Shiozawa S. Mammalian clock gene Cryptochrome regulates arthritis via proinflammatory cytokine TNF-alpha. *J Immunol.* 2010 ;184:1560-5. (査読有)

2: Shiozawa S, Hashiramoto A. Interactions between the genes that regulate the body clock and those that worsen rheumatoid arthritis. *Expert Rev Clin Immunol.* 2010;6:181-3. (査読有)

3: Hashiramoto A, Shiozawa K, Tanaka Y, Yamane T, Murata M, Tanaka C, Terashima Y, Koyama K, Nakagawa N, Abe S, Yoshihara R, Saegusa Y, Tsumiyama K, Komai K, Sakai Y, Shiozawa S. Prospective study of methotrexate treatment for rheumatoid arthritis treated legitimately according to the government recommended 8 mg/week dose. *Mod Rheumatol.* 2009;:637-42. (査読有)

4: Komai K, Shiozawa K, Tanaka Y, Yoshihara R, Tanaka C, Sakai H, Yamane T, Murata M, Tsumiyama K, Hashiramoto A, Shiozawa S. Sjögren's syndrome patients presenting with hypergammaglobulinemia are relatively unresponsive to cevimeline treatment. *Mod Rheumatol.* 2009;19:416-9. (査読有)

5: Elenkov IJ, Kvetnansky R, Hashiramoto A, Bakalov VK, Link AA, Zachman K, Crane M, Jezova D, Rovensky J, Dimitrov MA, Gold PW, Bonini S, Fleisher T, Chrousos GP, Wilder RL. Low- versus high-baseline epinephrine output shapes opposite innate cytokine profiles: presence of Lewis- and Fischer-like neurohormonal immune phenotypes in humans? *J Immunol.* 2008;181:1737-45. (査読有)

6: Aikawa Y, Morimoto K, Yamamoto T, Chaki H, Hashiramoto A, Narita H, Hirono S, Shiozawa S. Treatment of arthritis with a selective inhibitor of c-Fos/activator protein-1. *Nat Biotechnol.* 2008 ;26:817-23. (査読有)

7: Yamane T, Hashiramoto A, Tanaka Y, Tsumiyama K, Miura Y, Shiozawa K, Chihara K, Shiozawa S. Easy and accurate diagnosis of rheumatoid arthritis using anti-cyclic citrullinated peptide 2 antibody, swollen joint count, and C-reactive protein/rheumatoid factor. *J Rheumatol.* 2008;35:414-20. (査読有)

[学会発表] (計65件)

1. 橋本哲平、柱本照、川崎善子、岡野隆一、田中千尋、鍵谷真希、酒井良忠、柴沼均、郡山健治、塩沢俊一。インターフェロン治療中断後に、ポリニューロパチーにて発症したクリオグロブリン血症の一例。第54回日本リウマチ学会学術総会、2010年。兵庫県
2. 西井佐織、岩崎百合子、宮崎よりの、西田みち子、真志田彩、田中千尋、柱本照、塩

沢和子、塩沢俊一。関節リウマチ患者の睡眠障害に対するハーブ足浴の効果—アクチグラフを用いた検討—。

第54回日本リウマチ学会学術総会、2010年。

3. 橋本哲平、柱本照、酒井良忠、川崎善子、鍵谷真希、田中千尋、柴沼均、岡野隆一、郡山健治、塩沢俊一。当センターにおける新規関節リウマチ患者に対する治療成績。

第54回日本リウマチ学会学術総会、2010年。

4. 小杉優佳、駒井浩一郎、船木省吾、塩沢和子、柱本照、塩沢俊一。MCTD患者におけるAng-1 スプライシングバリエント誘導関連抗U1RNP抗体のエピトープ分析。第54回日本リウマチ学会学術総会、2010年。

5. 柱本照

日内リズムと関節炎。第54回日本リウマチ学会学術総会、2010年。

6. 吉田幸祐、駒井浩一郎、塩沢和子、真志田彩、堀内孝彦、能勢真人、柱本照、塩沢俊一。

MICA129Met/A9アリルはSLEに強く関与する。

第54回日本リウマチ学会学術総会、2010年。

7. 酒井良忠、柱本照、柴沼均、田中千尋、川崎善子、橋本哲平、黒坂昌弘、塩沢俊一。

RA患者における血清低カルボキシル化オステオカルシン(ucOC)濃度の検討(第2報)。

第54回日本リウマチ学会学術総会、2010年。

8. 川崎善子、柱本照、塩沢俊一。Death Receptor-3 ノックアウトマウスにおける細胞死誘導とNF- κ Bシグナル活性化の検討。第54回日本リウマチ学会学術総会、2010年。

9. 積山賢、柱本照、塩沢俊一。自己免疫性組織傷害の誘導におけるT細胞と免疫複合体の寄与の検討。第54回日本リウマチ学会学術総会、2010年。

10. 村尾英俊、相川幸彦、柱本照、広野修一、塩沢俊一。新規低分子c-Fos/AP-1阻害剤T-5224の破骨細胞分化・骨吸収に対する作用。第54回日本リウマチ学会学術総会、2010年。

11. 水原賢、柱本照、吉田幸祐、塩沢俊一。関節リウマチの疾患遺伝子変異型DR3のイントロン5にスプライシング調節蛋白が結合する。

第54回日本リウマチ学会学術総会、2010年。

12. 真志田彩、塩沢和子、井上瞳、岩崎百合子、田中千尋、山根隆志、酒井良忠、橋本哲平、岡野隆一、柱本照、塩沢俊一。関節リウマチ患者における睡眠障害。第54回日本リウマチ学会学術総会、2010年。

13. 西田みち子、塩沢和子、田中泰史、吉原良祐、村田美紀、山根隆志、田中千尋、葉乃彰、中川夏子、香山幸造、寺島康浩、松田茂、横山公信、居村茂明、真志田彩、柱本照

、塩沢俊一。関節リウマチ患者の睡眠の質—睡眠ポリグラフィーを用いて測定—。第54回日本リウマチ学会学術総会、2010年。

14. 宮崎よりの、岩崎百合子、清水みえ子、山田鈴子、真志田彩、柱本照、塩沢和子、塩沢俊一。

関節リウマチ患者の疾患活動性に対するハーブ足浴の効果。第54回日本リウマチ学会学術総会、2010年。

15. 大西瑠美、岩崎百合子、宮崎よりの、山田鈴子、真志田彩、田中千尋、柱本照、塩沢和子、塩沢俊一。関節リウマチ患者の睡眠障害に対するハーブ足浴の効果。第54回日本リウマチ学会学術総会、2010年。

16. 田中千尋、塩沢和子、岩崎百合子、宮崎よりの、西田みち子、真志田彩、柱本照、塩沢俊一。

ハーブ足浴が関節リウマチ患者のc-fos、weel kinase発現に及ぼす影響。第54回日本リウマチ学会学術総会、2010年。

17. 岩崎百合子、宮崎よりの、真志田彩、柱本照、塩沢和子、塩沢俊一。関節リウマチ患者の血液学的マーカーに対するハーブ足浴の効果。

第54回日本リウマチ学会学術総会、2010年。

18. 真志田彩、柱本照、駒井浩一郎、塩沢俊一。

Angiopoietin-1 (Ang-1)バリエントの肺高血圧症への寄与の検討。第54回日本リウマチ学会学術総会、2010年。

19. 船木省吾、駒井浩一郎、小杉優佳、塩沢和子、柱本照、塩沢俊一。抗U1RNP抗体及び炎症性サイトカインによるMCTD疾患関連Ang-1スプライスバリエント誘導。第54回日本リウマチ学会学術総会、2010年。

20. 柱本照、川崎善子、田中千尋、橋本哲平、鍵谷真希、岡野隆一、酒井良忠、柴沼均、郡山健治、塩沢俊一。当センターにおける関節リウマチ患者に対するアダリムマブの使用成績。第54回日本リウマチ学会学術総会、2010年。

21. Yoshida K, Komai K, Shiozawa K, Mashida A, Hashiramoto A, Shiozawa S. Contribution of MICA gene polymorphism to systemic lupus erythematosus in Japanese population. 14th International Congress of Immunology, Kobe, Aug. 22-27, 2010.

22. Mikami M, Aikawa Y, Hashiramoto A, Yamamoto M, Murao H, Chaki H, Narita H, Hirono S, Shiozawa S. Inhibition of c-Fos/AP-1 suppresses passive anti-collagen antibody-induced arthritis

in mice. American College of Rheumatology 74th Annual Scientific Meeting, Atlanta, Nov. 7-11, 2010.

23. Mizuhara M, Hashiramoto A, Yoshida K, Shiozawa S. A novel splicing regulatory mechanism in generating a truncated human death receptor 3 (DR3) gene product that contributes to the pathogenesis of rheumatoid arthritis. American College of Rheumatology 74th Annual Scientific Meeting, Atlanta, Nov. 7-11, 2010.

24. Akiyama C, Honda E, Hashiramoto A, Felsher DW, shiozawa S. Interferon α causes SLE by expanding CD3⁺ CD4⁻ CD8⁻ double negative T cell (DN T cell). American College of Rheumatology 74th Annual Scientific Meeting, Atlanta, Nov. 7-11, 2010.

25. shida K, Komai K, Shiozawa K, Mashida A, Horiuchi T, Tanaka Y, Nose M, Hashiramoto A, Shiozawa S. The variant of MHC class I polypeptide-related sequence (MICA) is a genetic risk factor for SLE independent of HLA-DRB1 and modulates the behavior of NK cell via NKG2D. American College of Rheumatology 74th Annual Scientific Meeting, Atlanta, Nov. 7-11, 2010.

26. Kosugi Y, Komai K, Funaki S, Mashida A, Shiozawa K, Hashiramoto A, Shiozawa S. Anti-U1C autoantibody specifically interferes with the U1RNP-mediated splicing of Angiopoietin-1 (Ang1) gene and induces functionally defective Ang-1/ins variant in the patients with MCTD. American College of Rheumatology 74th Annual Scientific Meeting, Atlanta, Nov. 7-11, 2010.

27. Sakai Y, Hashiramoto A, Hashimoto T, Kawasaki Y, Tanaka C, Shiozawa S, Kurosaka M. The serum level of undercarboxylated osteocalcin (ucOC) in patients with rheumatoid arthritis - a high dose of prednisolone decrease the serum level of ucOC. American College of Rheumatology 74th Annual Scientific Meeting, Atlanta, Nov. 7-11, 2010.

28. Murao H, Aikawa Y, Hashiramoto A, Yamamoto T, Chaki H, Narita H, Hirono S, Shiozawa S. A small molecule c-Fos/AP-1 inhibitor T-5224 inhibits osteoclastogenesis and Bone resorption. American College of Rheumatology 74th

Annual Scientific Meeting, Atlanta, Nov. 7-11, 2010.

29. 吉田幸祐、真志田彩、駒井浩一郎、柱本照、田平知子、堀内孝彦、能勢真人、塩沢和子、塩沢俊一。変異型MICAはNK細胞のIFN γ 産生を強く誘導する。第53回日本リウマチ学会学術総会、2009年。東京都

30. 駒井浩一郎、船木省吾、塩沢和子、柱本照、塩沢俊一。MCTD患者における血管新生因子Angiopoietin-1 (Ang-1) mRNAスプライシング干渉要因としての抗U1RNP抗体。第53回日本リウマチ学会学術総会、2009年。

31. 柱本照、酒井良忠、川崎善子、田中千尋、黒坂昌弘、塩沢俊一。コクサッキーA7ウイルス感染症を契機に発症した成人スチル病の一例。第53回日本リウマチ学会学術総会、2009年。

32. 真志田彩、柱本照、塩沢俊一。Angiopoietin-1 (Ang-1) バリエントによるTie2 活性化増強を介する肺高血圧症への寄与の検討。第53回日本リウマチ学会学術総会、2009年。

33. 川添高子、柱本照、駒井浩一郎、塩沢俊一。

バリエントAngiopoietin-1 (Ang-1) の肺動脈血管内皮および平滑筋細胞におけるERKシグナル伝達増強を介する肺高血圧症への寄与の研究。第53回日本リウマチ学会学術総会、2009年。

34. 田中千尋、山根隆志、横山公信、松田茂、村田美紀、寺島康浩、香山幸造、阿部修治、中川夏子、吉原良祐、田中泰史、塩沢和子、柱本照、塩沢俊一。関節リウマチ患者の睡眠障害の研究。第53回日本リウマチ学会学術総会、2009年。

35. 積山賢、宮崎由実、柱本照、塩沢俊一。抗原の繰り返し投与により成立したRAG発現自己応答性CD4⁺T細胞が自己抗体産生を誘導する。第53回日本リウマチ学会学術総会、2009年。

36. 積山賢、柱本照、塩沢俊一。抗原のクロスプレゼンテーションにより活性化したCD8⁺T細胞が自己免疫性組織傷害を誘導する。第53回日本リウマチ学会学術総会、2009年。

37. 本田枝璃子、積山賢、吉田幸祐、駒井浩一郎、柱本照、塩沢俊一。抗TNF α 抗体はCry欠損マウスの実験的関節炎を抑制する。第53回日本リウマチ学会学術総会、2009年。

38. 船木省吾、駒井浩一郎、小杉優佳、本田枝璃子、塩沢和子、柱本照、塩沢俊一。MCTD患者血清中抗U1RNP自己抗体による血管新生因子Angiopoietin-1 (Ang-1) スプライシング干渉。

第53回日本リウマチ学会学術総会、2009年。

39. 小杉優佳、駒井浩一郎、船木省吾、塩沢和子、柱本照、塩沢俊一。SLE患者における抗Sm抗体と血管新生因子Angiopoietin-1 (Ang-1) スプライシングバリエーションの相関解析。第53回日本リウマチ学会学術総会、2009年。

40. 酒井良忠、柱本照、川崎善子、田中千尋、黒坂昌弘、塩沢俊一。関節リウマチ患者における血清低カルボキシル化オステオカルシン (ucOC) 濃度の検討。第53回日本リウマチ学会学術総会、2009年。

41. 相川幸彦、柱本照、広野修一、塩沢俊一。
新規低分子c-Fos/AP-1 阻害剤T-5224 のマウス抗II型コラーゲン抗体誘発関節炎 (CAIA) に対する抑制作用。第53回日本リウマチ学会学術総会、2009年。

42. Shiozawa K, Hashiramoto A, Shiozawa S. Molecular clock modulates arthritis. 2009 EULAR (10th Annual Congress of the European League against Rheumatism), Copenhagen, Denmark, 10-13 June, 2009.

43. Mashida S, Hashiramoto A, Kawazoe T, Komai K, Shiozawa S. Variant angiopoietin-1 with ²⁶⁹Gly insertion contributes to the pathogenesis of pulmonary hypertension: a novel mechanism for stimulating pulmonary smooth muscle cell growth. American College of Rheumatology 73st Annual Scientific Meeting, Philadelphia, Oct. 17-21, 2009.

44. Tsumiyama K, Hashiramoto A, Shiozawa S. Immune complex is required but insufficient for autoimmune tissue injury: essential role of effector CD8+ T Cell. American College of Rheumatology 73st Annual Scientific Meeting, Philadelphia, Oct. 17-21, 2009.

45. Hashiramoto A, Yoshida K, Tsumiyama K, Yamane T, Komai K, Shiozawa S. Arthritis modulates biological clock: cry directly regulates the transactivation of TNF- α gene. American College of Rheumatology 72st Annual Scientific Meeting, San Francisco, Oct. 24-29, 2008.

46. Hashiramoto A, Akiyama C, Onuma K, Yoshida K, Nakagawa N, Komai K, Shiozawa K, Shiozawa S. Hsp 90 modulates actin filament rearrangement in rheumatoid synovial cell

via Ilk-dependent pathway. American College of Rheumatology 72st Annual Scientific Meeting, San Francisco, Oct. 24-29, 2008.

47. Kawazoe T, Hashiramoto A, Komai K, Shiozawa S. Variant angiopoietin-1 (Ang-1) with ²⁶⁹Gly insertion induces hyperproliferation of pulmonary endothelial cell: possible contribution to pulmonary hypertension (PH) in MCTD and SSc. American College of Rheumatology 72st Annual Scientific Meeting, San Francisco, Oct. 24-29, 2008.

48. Tsumiyama K, Hashiramoto A, Shiozawa S. Full maturation of CD8+ T cell via antigen cross presentation into IFN- γ -producing effector is prerequisite to the induction of autoimmune tissue injury. American College of Rheumatology 72st Annual Scientific Meeting, San Francisco, Oct. 24-29, 2008.

49. Tsumiyama K, Hashiramoto A, Shiozawa S. Induction of autoantibody and autoimmune tissue injury is differentially regulated by CD4+ and CD8+ T cells. American College of Rheumatology 72st Annual Scientific Meeting, San Francisco, Oct. 24-29, 2008.

50. Hashiramoto A, Shiozawa S. Molecular clock modulates arthritis. Int J Rheum Asia Pacific League of Associations for Rheumatology, Yokohama, Sep. 23-27, 2008.

51. Miura Y, Haruna M, Onuma K, Komai K, Hashiramoto A, Shiozawa K, Kurosaka M, Shiozawa S. VLA-5 is alternative receptor for angiopoietin-1/tie2 signaling via MAP kinase in rheumatoid synovial cells. Asia Pacific League of Associations for Rheumatology, Yokohama, Sep. 23-27, 2008.

52. 柱本照、山根隆志、積山賢、吉田幸祐、駒井浩一郎、塩沢俊一。実験的関節炎誘導による概日リズムの障害。第52回日本リウマチ学会学術総会、2008年。

53. 酒井良忠、三浦靖史、立石耕司、高橋完靖、柱本照、塩沢俊一、黒坂昌弘。
当科におけるレフルミドの長期成績と中止事象の検討。第52回日本リウマチ学会学術総会、2008年。

54. 吉田幸祐、柱本照、山根隆志、積山賢、駒井浩一郎、塩沢俊一。時計

遺伝子欠損マウスにおける実験的関節炎の増悪には炎症性サイトカインTNF α が関与する。第52回日本リウマチ学会学術総会、2008年。

55. 柱本 照、塩沢 和子、田中 泰史、吉原 良祐、村田 美紀、山根 隆志、寺島 康浩、香山 幸造、中川 夏子、三浦 靖史、三枝 康宏、塩沢 俊一。関節リウマチ患者を対象としたMTX治療効果に関するProspective Study。

第52回日本リウマチ学会学術総会、2008年。

56. 相川 幸彦、柱本 照、広野 修一、塩沢 俊一。新規低分子c-Fos/AP-1阻害剤T-5224の滑膜細胞伸展及び破骨細胞活性化に対する作用。

第52回日本リウマチ学会学術総会、2008年。

57. 春名 真徳、三浦 靖史、大沼 健一郎、駒井 浩一郎、柱本 照、塩沢 和子、黒坂 昌弘、塩沢 俊一。リウマチ滑膜細胞上のVLA-5(a5b1インテグリン)はAngiopoietin-1のシグナル伝達に関与する。

第52回日本リウマチ学会学術総会、2008年。

58. 山根 隆志、柱本 照、塩沢 和子、塩沢 俊一。関節リウマチ患者の睡眠障害。第52回日本リウマチ学会学術総会、2008年。

59. 土井 愛、積山 賢、柱本 照、塩沢 俊一。

SEBの繰り返し投与によるT細胞エネルギーの破綻を誘導するエフェクター分子の同定。第52回日本リウマチ学会学術総会、2008年。

60. 宮崎 由実、積山 賢、柱本 照、塩沢 俊一。抗原の繰り返し投与による自己免疫誘導の際のクロスプレゼンテーションに関与する分子。

第52回日本リウマチ学会学術総会、2008年。

61. 積山 賢、柱本 照、塩沢 俊一。抗原の繰り返し投与によるCD8 $^+$ T細胞の活性化と腎炎の関与の検討。第52回日本リウマチ学会学術総会、2008年。

62. 積山 賢、柱本 照、塩沢 俊一。CD8 $^+$ T細胞欠損マウスへの抗原の繰り返し投与による自己免疫疾患の解析。第52回日本リウマチ学会学術総会、2008年。

63. 川添 高子、柱本 照、駒井 浩一郎、塩沢 俊一。269Gly(+)型Angiopoietin-1(Ang-1)は肺動脈血管内皮と平滑筋の共培養においてERKのリン酸化を強く引き起こす。第52回日本リウマチ学会学術総会、2008年。

64. 秋山 千絵莉、柱本 照、大沼 健一郎、三浦 靖史、香山 幸造、阿部 修治、中川 夏子、塩沢 和子、黒坂 昌弘、塩沢 俊一。滑膜細胞遊走能に関するintegrin-linked kinase (ILK)の役割の検

討。第52回日本リウマチ学会学術総会、2008年。

65. 山根 隆志、田中 泰史、塩沢 和子、柱本 照、塩沢 俊一。初診時抗CCP抗体陰性関節リウマチ患者の追跡調査。第52回日本リウマチ学会学術総会、2008年。

6. 研究組織

(1) 研究代表者

柱本 照 (HASHIRAMOTO AKIRA)

神戸大学・医学研究科・特命准教授

研究者番号：80346246

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし

(4) 研究協力者

積山 賢 (TSUMIYAMA KEN)

神戸大学・保健学研究科・助教

川添 高子 (KAWAZOE TAKAKO)

神戸大学・保健学研究科・大学院