

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 25 年 5 月 17 日現在

機関番号：32409

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2010～2012

課題番号：22591083

研究課題名（和文）

関節リウマチ滑膜線維芽細胞におけるヒストン修飾と DNA メチル化の解析

研究課題名（英文）

pathogenic changes in histone modification and DNA methylation in synovial fibroblasts from RA joints

研究代表者

三村 俊英（MIMURA TOSHIHIDE）

埼玉医科大学・医学部・教授

研究者番号：30260491

## 研究成果の概要（和文）：

本研究において、関節リウマチ（RA）患者罹患関節における滑膜線維芽細胞において、RA 病態に深く関与すると予想されるエピジェネティックな新規変化を複数明らかにした。その一つは関節破壊に直結する酵素で、もう一つは炎症を惹起する血液中の分子（炎症性サイトカイン）である。これら分子の発現制御に関与するヒストン修飾のなかで、RA 特異的と考えられる変化を解明した。さらに、炎症性サイトカインの添加により病態に深く関与すると想像される変化を誘導する事も示した。

## 研究成果の概要（英文）：

Several novel epigenetic changes, related to pathogenesis of rheumatoid arthritis (RA), have been demonstrated in this project. Used in this study were synovial fibroblasts obtained from synovial tissues of patients under joint replacement therapy. Transcriptome analysis showed significant elevation of mRNAs of some of the important molecules, *e.g.* MMPs, IL-6 and IL-8, in RA synovial fibroblasts. Chromatin immunoprecipitation assays revealed abnormal histone modifications of these molecules in synovial fibroblasts from RA comparing with those from control, osteoarthritis (OA). Of interest was that addition of inflammatory cytokines to these cells induced dramatically increased transcription of these genes. These data suggest histone modifications may contribute to the pathogenesis of arthritis seen in RA.

## 交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2010 年度	2,100,000	630,000	2,730,000
2011 年度	700,000	210,000	910,000
2012 年度	500,000	150,000	650,000
年度			
年度			
総計	3,300,000	990,000	4,290,000

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：リウマチ学、エピジェネティクス

## 1. 研究開始当初の背景

ヒストン修飾には遺伝子発現の活性化に関わるものと抑制に関わるものとの両者が報告されており、T細胞の分化などにおいて重要な役割を果たしている。ヒストン修飾はエピジェネティクス制御の主な制御因子で、ヒストン修飾プロファイルは細胞に特徴的であることが明らかになっている。ヒストン修飾の変化は、不可逆的な細胞形質の異常の原因となり得ることから、特に慢性疾患の病態成立の原因究明に威力を発揮すると考えられる。関節リウマチ (RA) は、全身性自己免疫疾患に属するが関節局所に炎症が制限されている場合が多く、実際に病初期においては全身的な異常が見られることは僅かである。RA由来滑膜細胞においては、数多くの遺伝子発現が、対照疾患と考える非炎症性慢性関節疾患である変形性関節症 (OA) に比して異なることが、多くの報告や我々の microarray を用いた研究結果から明らかである (Noss EH. *Et al. Immunological Reviews* 2008;223:252-270、Mimura *et al. unpublished*)。RA病態解明のためゲノムワイドの疾患感受性遺伝子検索が SNPs 解析などを用いて世界的規模で行われているが、必ずしも満足のいく結果は得られていない。また、RAの危険因子として喫煙が挙げられ環境因子の重要性が知られている。さらに、OAに比して、RA患者由来の滑膜線維芽細胞は、関節破壊が進行した末期関節から採取されたものであっても、*in vitro*での著明な増殖能が長期間の培養 (継代数; 50-100) によっても維持されている (Mimura *et al. unpublished*)。RA患者における twin study の解析結果から、遺伝子自体のみによる疾患発症は 15-30%以下と考えられている。これらのことから、RAの病態には、全身的な遺伝子異常だけでなく、関節局所のエピジェネティクスの関与が少なくはないと推測出来る。また、RAの治療薬として劇的な有効性が示されているサイトカインシグナルを抑制する抗リウマチ生物学的製剤においても、RAの完治、関節破壊の完全抑制は不可能に近く、関節局所における滑膜細胞の持続的かつ自動的な炎症が病態において重要と推測される。我々は、ヒストン修飾の免疫系細胞成熟化における影響を検討した結果、ヒストン脱アセチル化酵素阻害薬 (HDAC-1) によってヒト樹状細胞の成熟化が阻害され抗原提示能が制御されることを示した (Yoshida *et al. 埼玉医科大学雑誌*, 2008)。さらに naïve T細胞から memory T細胞への分化の機序を解明するため研究協力者の荒木靖人博士は、

ChIP-Seqの手法を用いて、ゲノムワイドに、CD8 naïve T細胞と memory T細胞におけるヒストン修飾 (H3K4me3, H3K27me3) を調べた。その結果、CD8 T細胞において遺伝子発現とヒストン修飾の間に複雑な制御機構がある事が判明した (Araki *et al. J. Immunol.* 2008, & *Immunity*, 2009)。

## 2. 研究の目的

以上のこと、および世界的に見ても RAにおける滑膜細胞のエピジェネティクスと病態の関係を示した報告は殆ど認められず、特にヒストン修飾との関係においては皆無であることから、RAの関節局所において主たる病態を決定している関節滑膜細胞におけるエピジェネティックな異常、特にヒストン修飾と病態との関係を検討することを本研究の目的とした。

## 3. 研究の方法

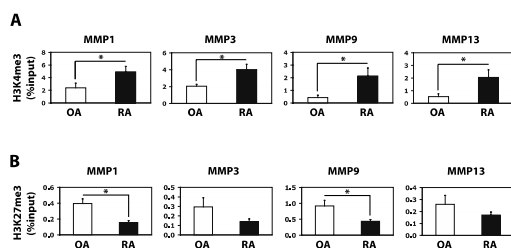
滑膜細胞採取は、事前に患者からインフォームドコンセントを得た上で当院整形外科にて行われる人工関節置換術時に不要となった関節滑膜組織から無菌的操作にて線維芽細胞様滑膜細胞 (FSCs) を分離し、培養および冷凍保存する。FSCsはRA患者および対照としてOA患者から採取する。これらの細胞を用いて、対照群に比して発現の亢進または限弱している遺伝子を解析する。そのうちで病態に関与する可能性の高い分子を中心にヒストン修飾の検討を行う。有望な結果が得られた場合にはヒストン修飾によって変化する遺伝子発現および滑膜線維芽細胞における機能解析を行う。さらに、RAおよびOA滑膜線維芽細胞に対してヒストン修飾やDNAメチル化の変化を来たす薬剤を投与することで、これら細胞の機能や性質の変化を惹起することが出来るかどうかを明らかにしていく。また、これらの結果を基に総合的な滑膜細胞の変化を一部定量的に解析し、コンピューターシミュレーションへと移行させる第一歩を築きたい。これにより、RA病態における滑膜細胞の関与がより解り易くなるとともに、治療法の開発が急速に進展すると期待出来る。

## 4. 研究成果

まず、OA群に比してRA群において遺伝子発現変化の強い分子のうちで、病態との関連性で興味深い、matrix metalloproteinase (MMPs) 群におけるヒストン修飾の変化を検討した。RA由来FSCsにおいて発現の上昇しているMMP-1, 3, 9, 13におけるヒストン修飾の変化を下図 (16例のRAおよび15例のOA患者由来の結果をまとめたもので、遺伝子発現亢進に関与するプロモーター領域のヒストン修飾H3K4me3と遺伝子発現抑制に関与するH3K27me3の程度) に示した。これらの変化は、遺伝子発現亢進に働くことを示

し、RA 特異的ヒストン修飾が病態関連分子の発現亢進に關与する可能性を示唆している。さらに興味深いのは、これらの遺伝子の発現亢進は、RA における重要な炎症性サイトカインである IL-6 添加により RA 由来 FSCs のみで著明に亢進したことで、上記で示したヒストン修飾の変化が IL-6 シグナル伝達経路の下流にありその制御を受けていることである（第 57 回に本リウマチ学会ワークショップ口頭発表（2013）投稿準備中）。さらに、炎症性サイトカインの IL-6 に関しても RAFSCs において OA に比してヒストン修飾の変化が見られる事、および TNF 添加により IL-6 発現はさらに亢進することを明らかにした（投稿準備中）。一方、IL-6 と同様に発現亢進の見られる IL-8 ではヒストン修飾における OA との変化は認めず、TNF 刺激による発現亢進も明らかではなく、炎症時におけるサイトカイン刺激と急峻な発現亢進、病態へのより深い関与などとヒストン修飾の変化が関係する可能性もあり今後の更なる研究が必要であると考えられた。以上のように本研究により、RA における病態関連分子群のヒストン修飾の変化を明らかにするとともに、新規治療標的としてヒストン修飾が示された。

図



## 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 10 件）

Shimada Y, Asanuma FY, Yokota K, Yoshida Y, Kajiyama H, Sato K, Akiyama Y, Mimura T. Pentraxin 3 is associated with disease activity but not atherosclerosis in patients with systemic lupus erythematosus. *Mod Rheumatol*. 査読有. 2013. in press

Asanuma YF, Shimada Y, Kouzu N, Yokota K, Nakajima K, Sato K, Akiyama Y, Iozaki M, Mikami AS, Kobayashi H, Mimura T. Serum osteoprotegerin concentration is associated with carotid atherosclerotic plaque in patients with rheumatoid

arthritis. *Mod Rheumatol*. 査読有. 23, 269-275, 2013. DOI: 10.1007/s10165-012-0654-5

Harigai M, Mochida S, Mimura T, Koike T, Miyasaka N. A proposal for management of rheumatic disease patients with hepatitis B virus infection receiving immunosuppressive therapy. *Mod Rheumatol*. 査読有. 2012. in press

Nakajima R, Sakai F, Mimura T, Tokuda H, Takahashi M, Kimura F. Acute- or Subacute-Onset Lung Complications in Treating Patients with Rheumatoid Arthritis. *Can Assoc Radiol J*. 査読有. 2012. in press

Ota M, Sakamoto M, Sato K, Yoshida Y, Funakubo Asanuma Y, Akiyama Y, Yamakawa M, Mimura T. Immunopathological analysis of Erdheim-Chester disease with massive ascites. *Intern Med*. 査読有. 51, 2825-2830, 2012.

Yokota K, Miyazaki T, Hemmatzad H, Gay RE, Kolling C, Fearon U, Suzuki H, Mimura T, Gay S, Ospelt C. The Pattern-Recognition Receptor NOD1 Promotes Production of Inflammatory Mediators in Rheumatoid Arthritis Synovial Fibroblasts. *Arthritis Rheum*. 査読有. 64, 1329-1337, 2012. DOI: 10.1002/art.34318

Yoshida Y, Sakamoto M, Yokota K, Sato K, Mimura T. Tocilizumab improved both clinical and laboratory manifestations except for interleukin-18 in a case of multiple drug-resistant adult-onset Still's disease. *Intern Med*. 査読有. 50, 1757-1760, 2011.

Sato K, Miyoshi F, Yokota K, Araki Y, Asanuma Y, Akiyama Y, Yoh K, Takahashi S, Aburatani H, Mimura T. Marked induction of c-Maf protein during Th17 cell differentiation and its implication in memory Th cell development. *J Biol Chem*. 査読有. 286, 14963-14971, 2011. DOI: 10.1074/jbc.M111.218867

J Tanaka, H Oda, T Mimura, C Honda, H Oohara, H Kawasaki, A Kondo, Y Wada. Innovative radiographic system to improve the sharpness of radiographs: could a phase-shift effect contribute to improved image-quality for plain computed radiographs for general use? *Jpn J Radiol*. 査読有. 28, 79-85, 2011. DOI: 10.1007/s11604-009-0379-3

Yokota K, Miyoshi F, Sato K, Asanuma Y, Akiyama Y, Mimura T. Geranylgeranyl-pyrophosphate regulates

secretion of pentraxin 3 and monocyte chemoattractant protein-1 from rheumatoid fibroblast-like synoviocytes in distinct manners. Clin Exp Rheumatol. 査読有. 29, 43-49, 2010.

〔学会発表〕(計 53 件)

三村俊英, 関節リウマチ治療と B 型肝炎対策, 第 27 回日本臨床リウマチ学会, 2012 年 11 月 23 日, 神戸国際会議場 (兵庫県)

Wada T, Clinical efficacy of infliximab in patients with Behcet's disease, 15 th International Conference on Behcet's Disease, 2012 年 7 月 13 日, パシフィコ横浜 (神奈川県)

Sato K, THE TRANSCRIPTION FACTOR C-MAF PLAYS AN ESSENTIAL ROLE IN A MEMORY TH-CELL DEPENDENT MODEL OF INFLAMMATION, EULAR 2012, 2012 年 6 月 8 日, Berlin(Germany)

梶山浩, 慢性腎臓病合併 RA 患者における 3 年間の腎機能変化の検討, 第 55 回 (平成 24 年度) 日本腎臓学会学術集会, 2012 年 6 月 3 日, パシフィコ横浜 (神奈川県)

秋山雄次, 膠原病のレイノー現象に対するボセンタンの有効性, 第 56 回日本リウマチ学会総会・学術集会・第 21 回国際リウマチシンポジウム, 2012 年 4 月 28 日, グランドプリンスホテル新高輪 (東京都)

舟久保ゆう, 全身性エリテマトーデスにおける血漿 Pentraxin 3 濃度: 重症度予測マーカーとしての有用性, 第 56 回日本リウマチ学会総会・学術集会・第 21 回国際リウマチシンポジウム, 2012 年 4 月 28 日, グランドプリンスホテル新高輪 (東京都)

梶山浩, 慢性腎臓病合併 RA 患者における 3 年間の機能変化の検討, 第 56 回日本リウマチ学会総会・学術集会・第 21 回国際リウマチシンポジウム, 2012 年 4 月 28 日, グランドプリンスホテル新高輪 (東京都)

佐藤浩二郎, ヘルパー T 細胞分化メカニズムと自己免疫, 第 56 回日本リウマチ学会総会・学術集会・第 21 回国際リウマチシンポジウム, 2012 年 4 月 27 日, グランドプリンスホテル新高輪 (東京都)

進藤靖史, Phase Contrast Radiography(PCR) と単純 X 線からみた 2010ACR/EULAR の関節リウマチ (RA) 分類新基準における診断率の比較, 第 56 回日本リウマチ学会総会・学術集会・第 21 回国際リウマチシンポジウム, 2012 年 4 月 27 日, グランドプリンスホテル新高輪 (東京都)

坂本真裕子, ウステキヌマブが奏功した難治性乾癬性関節炎の 1 例, 第 56 回日本リウマチ学会総会・学術集会・第 21 回国際リウマチシンポジウム, 2012 年 4 月 27 日, グランドプリンスホテル新高輪 (東京都)

三村俊英, 関節リウマチ治療における B 型肝炎再活性化の現状とその対策 リウマチ専門医の立場から, 第 56 回日本リウマチ学会総会・学術集会・第 21 回国際リウマチシンポジウム, 2012 年 4 月 26 日, グランドプリンスホテル新高輪 (東京都)

横田和浩, The Pattern-Recognition Receptor NOD1 Promotes Production of Inflammatory Mediators in Rheumatoid Arthritis, 第 56 回日本リウマチ学会総会・学術集会・第 21 回国際リウマチシンポジウム, 2012 年 4 月 26 日, グランドプリンスホテル新高輪 (東京都)

吉田佳弘, 当科におけるアダリムマブ使用例の継続率を中心とした 1 年間の追跡結果, 第 56 回日本リウマチ学会総会・学術集会・第 21 回国際リウマチシンポジウム, 2012 年 4 月 26 日, グランドプリンスホテル新高輪 (東京都)

太田宗夫, 関節リウマチ患者由来滑膜細胞における IL-17 応答遺伝子のトランスクリプトーム解析, 第 56 回日本リウマチ学会総会・学術集会・第 21 回国際リウマチシンポジウム, 2012 年 4 月 26 日, グランドプリンスホテル新高輪 (東京都)

和田琢, 当院におけるアバタセプト使用例の検討, 第 56 回日本リウマチ学会総会・学術集会・第 21 回国際リウマチシンポジウム, 2012 年 4 月 26 日, グランドプリンスホテル新高輪 (東京都)

井熊大輔, 2 年間におけるエタネルセプトの継続率と有効性について患者背景からの検討, 第 56 回日本リウマチ学会総会・学術集会・第 21 回国際リウマチシンポジウム, 2012 年 4 月 26 日, グランドプリンスホテル新高輪 (東京都)

中嶋京一, RA における臨床的指標と B 細胞刺激因子(BAFF)についての検討, 第 56 回日本リウマチ学会総会・学術集会・第 21 回国際リウマチシンポジウム, 2012 年 4 月 26 日, グランドプリンスホテル新高輪 (東京都)

三村俊英, 生物学的製剤使用の際の B 型肝炎対策, 第 22 回日本リウマチ学会関東支部学術集会, 2011 年 12 月 11 日, ラフレさいたま (埼玉県)

佐藤浩二郎, 転写因子 c-Maf が Th17 細胞分化およびメモリー Th 細胞分化において果たす役割, 第 40 回日本免疫学会学術集会, 2011 年 11 月 28 日, 幕張メッセ (千葉県)

三村俊英, TNF 阻害薬以外の生物学的製剤による治療の進歩, 第 61 回日本アレルギー学会秋季学術大会, 2011 年 11 月 12 日, グランドプリンスホテル新高輪 (東京都)

佐藤浩二郎, The Induction of c-Maf in Th17 Cells and Its Implications in the Development of Memory Th Cells, 2011

ACR/ARHP Annual Scientific Meeting, 2011年11月8日, Chicago(USA)

22 横田和浩, The Pattern-Recognition Receptor NOD1 Promotes Production of Inflammatory Mediators in Different Cell Types of the Synovium in Rheumatoid Arthritis, 2011 ACR/ARHP Annual Scientific Meeting, 2011年11月7日, Chicago(USA)

23 荒木靖人, Histone methylation is associated with MMP gene expressions in rheumatoid arthritis synovial fibroblasts, The 4th East Asian Group of Rheumatology -EAGOR2011, 2011年10月15日, 京王プラザ(東京都)

24 太田宗夫, 関節リウマチ患者由来滑膜細胞におけるIL-17応答遺伝子のトランスクリプトーム解析, 第39回日本臨床免疫学会総会, 2011年9月15日, 京王プラザ(東京都)

25 荒木靖人, 関節リウマチの滑膜線維芽細胞におけるヒストンメチル化はMMPs遺伝子発現と関連する, 第55回日本リウマチ学会総会・学術集会・第20回国際リウマチシンポジウム, 2011年7月20日, 神戸国際会議場(兵庫県)

26 三村俊英, リウマチ膠原病領域におけるB型肝炎再活性化に関する検討, 第55回日本リウマチ学会総会・学術集会・第20回国際リウマチシンポジウム, 2011年7月20日, 神戸国際会議場(兵庫県)

27 秋山雄次, 関節リウマチ(RA)におけるインフリキシマブ強化療法の臨床的検討, 第55回日本リウマチ学会総会・学術集会・第20回国際リウマチシンポジウム, 2011年7月20日, 神戸国際会議場(兵庫県)

28 梶山浩, 慢性腎臓病を合併したRA治療の疫学的検討, 第55回日本リウマチ学会総会・学術集会・第20回国際リウマチシンポジウム, 2011年7月20日, 神戸国際会議場(兵庫県)

29 浅沼ゆう, 関節リウマチにおけるトシリズマブの早期臨床効果は身体機能障害度と相関しない, 第55回日本リウマチ学会総会・学術集会・第20回国際リウマチシンポジウム, 2011年7月20日, 神戸国際会議場(兵庫県)

30 梶山浩, 培養マウスポドサイトの細胞死に対するIL17の効果, 第55回日本リウマチ学会総会・学術集会・第20回国際リウマチシンポジウム, 2011年7月20日, 神戸国際会議場(兵庫県)

31 吉田佳弘, 関節リウマチにおけるアダリムマブの有効例と無効例との比較検討, 第55回日本リウマチ学会総会・学術集会・第20回国際リウマチシンポジウム, 2011年7月20日, 神戸国際会議場(兵庫県)

32 島田祐樹, 生物学的製剤投与中RA患者における好中球CD64分子のカットオフ値に関する検討, 第55回日本リウマチ学会総会・学術集会・第20回国際リウマチシンポジウム, 2011年7月19日, 神戸国際会議場(兵庫県)

33 中嶋京一, 多発性筋炎/皮膚筋炎(PM/DM)におけるステロイド抵抗例の検討, 第55回日本リウマチ学会総会・学術集会・第20回国際リウマチシンポジウム, 2011年7月19日, 神戸国際会議場(兵庫県)

34 坂本真裕子, アダリムマブが奏功した乾癬性関節炎の2例, 第55回日本リウマチ学会総会・学術集会・第20回国際リウマチシンポジウム, 2011年7月19日, 神戸国際会議場(兵庫県)

35 和田琢, ベーチェット病に対するインフリキシマブ使用例の検討, 第55回日本リウマチ学会総会・学術集会・第20回国際リウマチシンポジウム, 2011年7月19日, 神戸国際会議場(兵庫県)

36 山本晃範, 難治性成人スチル病にトシリズマブが著効を示した2例, 第55回日本リウマチ学会総会・学術集会・第20回国際リウマチシンポジウム, 2011年7月18日, 神戸国際会議場(兵庫県)

37 進藤靖史, 関節リウマチの手指Phase Contrast Radiographyでの骨透亮像とMRIの骨髄浮腫の関連性, 第55回日本リウマチ学会総会・学術集会・第20回国際リウマチシンポジウム, 2011年7月18日, 神戸国際会議場(兵庫県)

38 梶山浩, SLE15例に於ける尿中ポドサイト関連マーカーの経時的検討, 第55回日本リウマチ学会総会・学術集会・第20回国際リウマチシンポジウム, 2011年7月18日, 神戸国際会議場(兵庫県)

39 島田祐樹, ループス精神病の診断マーカーとして血漿Pentraxin3値の有用性の検討, 第55回日本リウマチ学会総会・学術集会・第20回国際リウマチシンポジウム, 2011年7月18日, 神戸国際会議場(兵庫県)

40 梶山浩, HIVANとCollapsing FSGS(Collapsing Glomerulopathy)ポドサイトは増殖するのか?, 第54回日本腎臓学会学術集会, 2011年6月16日, パシフィコ横浜(神奈川県)

41 梶山浩, SLE15例に於ける尿中ポドサイト関連マーカーの経時的検討, 第54回日本腎臓学会学術集会, 2011年6月15日, パシフィコ横浜(神奈川県)

42 浅沼ゆう, Association between Serum Osteoprotegerin Levels and Carotid Atherosclerotic Plaque in Patients with Rheumatoid Arthritis, American College of Rheumatology 73th Annual Scientific Meeting, 2010年11月9日, Atlanta(USA)

43 横田和浩, Histone acetylation is associated with arthritogenic properties of rheumatoid arthritis synovial fibroblasts, 14th International Congress of Immunology, 2010年8月24日, 神戸国際会議場(兵庫県)

44 進藤靖史, 関節リウマチにおける Phase Contrast Radiography (PCR)画像の有用性の検討, 第54回 日本リウマチ学会総会・学術集会, 2010年4月24日, 神戸国際会議場(兵庫県)

45 吉田佳弘, 当科におけるアダリムマブを投与した関節リウマチ症例の臨床的検討, 第54回 日本リウマチ学会総会・学術集会, 2010年4月24日, 神戸国際会議場(兵庫県)

46 梶山浩, リウマチ性疾患の腎障害における尿中ポドサイトマーカの検討, 第54回 日本リウマチ学会総会・学術集会, 2010年4月24日, 神戸国際会議場(兵庫県)

47 浅沼ゆう, 関節リウマチ患者における血清 osteoprotegerin 濃度と頸動脈プラークの関連, 第54回 日本リウマチ学会総会・学術集会, 2010年4月24日, 神戸国際会議場(兵庫県)

48 三由文彦, 生物学的製剤の治療効果は RA患者の末梢血単核球からのサイトカイン産生と強く相関する, 第54回 日本リウマチ学会総会・学術集会, 2010年4月23日, 神戸国際会議場(兵庫県)

49 島田祐樹, 膠原病における感染症マーカーとしての好中球表面上 CD64 測定の有用性の検討, 第54回 日本リウマチ学会総会・学術集会, 2010年4月23日, 神戸国際会議場(兵庫県)

50 荒木靖人, メモリーCD8T 細胞における遺伝子発現に対するヒストン修飾の役割, 第54回 日本リウマチ学会総会・学術集会, 2010年4月23日, 神戸国際会議場(兵庫県)

51 佐藤浩二郎, 転写因子 c-Maf が Th 細胞分化において果たす役割の解析, 第54回 日本リウマチ学会総会・学術集会, 2010年4月23日, 神戸

52 秋山雄次, リウマチ性疾患におけるメトトレキサート(MTX)による骨髄抑制の臨床的検討, 第54回 日本リウマチ学会総会・学術集会, 2010年4月23日, 神戸国際会議場(兵庫県)

53 中嶋京一, RAにおけるインフリキシマブ治療前後の抗 CCP 抗体・COMP 値の経時的測定と疾患活動性, 第54回 日本リウマチ学会総会・学術集会, 2010年4月22日, 神戸国際会議場(兵庫県)

[図書](計6件)

三村俊英他, 西村書店, カラー版内科学, 2012, 1293-1294

三村俊英, ナツメ社, 基礎からわかる免疫学, 2011, 224

三村俊英, 医学書院, 臨床検査データブック, 2011, 876-877

三村俊英, 医学書院, 今日の治療指針, 2011, 755-756

三村俊英他, メディカルレビュー社, トシズマブ ケーススタディー, 2011, 24-29

三村俊英, 南江堂, 疾患と治療薬—医師・薬剤師のためのマニュアル(改訂第6版), 2010, 337-340, 341-344

[その他]

ホームページ等

<http://www.saitama-med.ac.jp/uinfo/riumachi/index.html>

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

三村 俊英 (MIMURA TOSHIHIDE)

埼玉医科大学・医学部・教授

研究者番号: 30260491

### (2) 研究協力者

荒木 靖人 (ARAKI YASUTO)

埼玉医科大学・医学部・助教

研究者番号: 10580839