

令和元年6月11日現在

機関番号：17301

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2015～2018

課題番号：15K19576

研究課題名(和文) 関節超音波・バイオマーカー・シグナル伝達から構築する分子標的治療薬のアルゴリズム

研究課題名(英文) Algorithm of molecular targeted therapy constructed from ultrasound, biomarker and signaling

研究代表者

川尻 真也 (KAWASHIRI, Shinya)

長崎大学・医歯薬学総合研究科(医学系)・講師

研究者番号：20457576

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は九州地区多施設共同超音波前向きコホート研究データを基礎研究に連動させ、関節リウマチの分子標的治療薬(TNF阻害薬、IL-6阻害薬、T細胞選択的共刺激調整薬、JAK阻害薬)に対するトランスレーショナル研究である。本コホート研究は分子標的治療薬導入患者を対象としており、現在340症例がエントリーされた。臨床的疾患活動性、超音波滑膜炎スコア、多数の血液バイオマーカー、骨X線による多角的評価により、薬剤別の治療反応性評価により分子標的治療薬の適応アルゴリズムの構築を目指した。治療前の臨床情報および血液バイオマーカーを組み合わせることで超音波による客観的治療反応性を予測できる可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は世界的にも稀な超音波評価を主軸とした多施設共同前向き研究を基盤とする。RA治療は分子標的治療薬の導入により目覚ましく進歩したが、その適切な使い分けが重要な課題となっている。本研究では臨床情報、臨床的疾患活動性、超音波滑膜炎スコア、多数の血液バイオマーカー、骨X線による多角的評価を統合することで薬剤別の治療反応性を予測できる可能性が示唆され、RA治療にプレジジョン・メディシンの実現へと繋がると考える。

研究成果の概要(英文)：This study is a translational study of molecular target therapy (TNF inhibitor, IL-6 inhibitor, T cell selective costimulatory modulator, JAK inhibitor) for rheumatoid arthritis (RA), linking data from the Kyushu area multicenter ultrasound prospective cohort study to basic research. This cohort study targeted patients with molecular target therapy, and 340 patients have been entered. Based on therapeutic response evaluation by clinical disease activity, ultrasound synovitis score, multiple blood biomarkers, and X-ray, we aimed at construction of an adaptation algorithm of molecular target therapy. The combination of clinical information and blood biomarkers levels at baseline suggested the possibility to predict objective therapeutic response by ultrasound.

研究分野：リウマチ・膠原病内科学

キーワード：関節リウマチ 関節超音波 分子標的治療 バイオマーカー 自己抗体

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

1. 研究開始当初の背景

近年、関節リウマチ (RA) 治療は分子標的治療薬の導入により目覚ましく進歩した。現在では標的分子が異なる TNF 阻害薬、IL-6 阻害薬、T 細胞選択的共刺激調整薬および JAK 阻害薬の大きく 4 系統が使用可能となったが、その適切な使い分けが重要な課題である。

また、RA の新たな画像評価法として関節超音波が注目されている。超音波はグレースケール (GS) により滑膜増生を反映した滑膜肥厚、パワードプラ (PD) により滑膜内新生血管を反映した血流シグナルを検出し、半定量化できる。また、骨びらんも高感度に検出できる。2013 年より研究代表者を中心に画一化した超音波手技を基盤とした九州地区リウマチ診療拠点病院において多施設共同の前向きコホート研究の体制を構築し [九州地区多施設共同前向き RA 超音波コホート研究 (RA 治療経過における画像変化の観察研究): UMIN 000012524]、前向きにデータを集積中である。対象は新たに分子標的治療薬を導入する活動性 RA 患者で、超音波に加えて血液検体も収集し、既に登録は 340 症例を超え、本邦のみならず世界的にも、クオリティが高い貴重なコホートと考えられる。

本研究ではこの超音波前向きコホートデータを基礎研究に連動させ、RA の分子標的治療薬に対するトランスレーショナル研究を計画した。すなわち、X 線での関節破壊進展ゼロをアウトカムに設定し、それに向けた治療薬の有効性は、客観的に RA 関節炎の活動性を評価する超音波で行う。このアウトカム達成に向けての TNF 阻害薬、IL-6 阻害薬、T 細胞選択的共刺激調整薬、JAK 阻害薬に共通および特有の有効性発現機序を解明し、RA における分子標的治療薬の適性使用の理論的根拠の確立を目指した。RA 病態は『炎症と血管新生』、『骨破壊』、『自己免疫』が混在しており、これらを多角的な手法を用いて治療薬別に評価した。

2. 研究の目的

(1) 分子標的治療薬 (TNF 阻害薬、IL-6 阻害薬、T 細胞選択的共刺激調整薬、JAK 阻害薬) の有効性発現の経過を超音波で評価する。超音波を用いて RA 関節炎の活動性を、滑膜増殖、血管新生、骨びらんの経過で評価する。分子標的治療薬間での差異を解析する。

(2) 血液バイオマーカーの変動を評価する。超音波検査と同日に収集した血検体を用い、一般的な炎症マーカー (CRP、MMP-3)、骨破壊マーカー (TRACP-5b)、自己免疫マーカー (リウマトイド因子 (RF)、抗シトルリン化蛋白抗体 (ACPA)) に加え、血清・血漿検体から “炎症と血管新生”、“骨破壊”、“自己免疫” に関連する分子の (半) 網羅的な発現とその調節機序を評価する。

(3) 超音波指標とバイオマーカーの関連解析で、分子標的治療薬の有効性を反映する Key molecules を抽出・考察する。分子標的治療薬の good outcome を超音波寛解 (PD スコア=0) あるいは X 線での関節破壊進展ゼロに設定し、上記の 1. と 2. の結果より、各治療薬の good outcome 達成に寄与する超音波指標と血液バイオマーカーを多変量解析で抽出する。

(4) エビデンスに基づく分子標的治療薬選択のアルゴリズムを確立する。

3. で得られた結果により関節破壊進展ゼロを目標とした、分子標的治療薬選択のアルゴリズムを作成する。九州地区多施設共同前向き RA 超音波コホート研究でアルゴリズムに則る検証コホートを立案し、アルゴリズムの正確性を検証する。

3. 研究の方法

長崎大学病院および研究協力施設において進行中の九州地区多施設共同超音波前向きコホート研究の患者検体を用いる。これは、TNF 阻害薬、IL-6 阻害薬、T 細胞選択的共刺激調整薬、JAK 阻害薬を新たに導入する症例を対象に、関節超音波と血液バイオマーカーで前向きに観察するものである (観察期間は 2 年)。分子標的治療薬導入前 (ベースライン) と導入後経過において、超音波で滑膜増殖、血管新生、骨びらんを評価し、治療薬間での差異を解析する。同時に採取した血液検体より “炎症と血管新生”、“骨破壊”、“自己免疫” に関連するマーカーを、(半) 網羅的に解析する。6 ヶ月後の超音波寛解あるいは 1 年後の X 線での関節破壊進展ゼロを good outcome と設定し、good outcome 達成に寄与する超音波指標と血液バイオマーカーを多変量解析で抽出する。以上より分子標的治療薬の選択に関するアルゴリズムを策定し、九州地区多施設共同前向き RA 超音波コホート研究でアルゴリズムに則る検証コホートを立案し、アルゴリズムの正確性を検証する。

(1) 超音波による分子標的治療薬の有効性の評価; 九州地区多施設共同前向き RA 超音波コホート研究の症例を対象とする。超音波は治療導入前、3 ヶ月、6 ヶ月および 1 年において評価する。両手の手関節および手指 MCP・PIP・IP 関節の合計 22 関節をスキャンし、GS および PD の半定量化法を用いて評価する。各々の合計を超音波滑膜炎 GS スコア、PD スコアとして、客観的な滑膜増殖、血管新生の疾患活動性とする。超音波指標の変動に関して治療薬間の差異があるか解析する。X 線は治療導入前および治療 1 年後で単純 X 線を撮影し、トータルシャープスコア (mTSS) を用いて関節破壊進行を評価する。

(2) 血液バイオマーカーによる分子標的治療薬の有効性の評価; 治療導入前、3 ヶ月、6 ヶ月および 1 年のサンプルを用いて、汎用マーカーの炎症反応 (CRP・血沈)、自己抗体 (RF・ACPA)、MMP3 に加え、ELISA およびマルチサブセッションアレイを用いて、“炎症”、“骨破壊”、“自己免疫” に関連する関連マーカーを解析する。また、Leiden 大学 Huizinga 教授との共同研究で、アイソタイプ別の ACPA と抗 CarP 抗体を評価した (IgG-、IgA、IgG-ACPA および IgG-、IgA-

IgG-抗 CarP 抗体)。このアイソタイプ別の ACPA と抗 CarP 抗体は Huizinga 教授研究室でのみ測定が可能である。

(3) 超音波指標と血液バイオマーカーの関連解析；6ヶ月後の超音波寛解 (PD スコア=0) あるいは1年後の mTSS 0 (関節破壊進展ゼロ) を good outcome に設定する。Good outcome 達成に寄与する超音波指標と血液バイオマーカー (実測値もしくは変動値) を多変量解析にて抽出する。血液バイオマーカーの発現とその変動から Pathway 解析を用いて、抽出された有効性発現における Key molecules に関して、各治療薬の有効性発現機序の共通性や差異を考察する。それにより各治療薬が“炎症”、“骨破壊”、“自己免疫”のいずれを優位に抑制することで効果を発揮するか推察する。

(4) 超音波・バイオマーカー・シグナル伝達解析から分子標的治療薬の適応アルゴリズムの構築；上記で得られた結果より分子標的治療薬の適応アルゴリズム：使い分けを構築する。目標達成に向けた治療 (T2T) が求められるので、できるだけベースラインと導入早期 (3ヶ月後もしくは6ヶ月後) の超音波と血液バイオマーカーの結果を用いた多変量解析から、6ヶ月後の超音波寛解あるいは1年後の mTSS 0 (関節破壊進展ゼロ) を目標とした、分子標的治療薬選択のアルゴリズムを構築する。

4. 研究成果

本研究の基盤となる九州地区多施設共同超音波前向きコホート研究には、本研究期間終了時まで 340 症例がエントリーされた。

(1) 有効性発現の超音波評価

超音波滑膜炎スコア (GS スコアおよび PD スコア) は3ヶ月後より有意に改善し、1年後まで有効性は維持された (第46回臨床免疫学会シンポジウム発表、図1)。

治療6ヶ月の超音波寛解 (PD スコア=0) を予測する治療前 (ベースライン) の因子を検討したところ、多変量解析の結果、罹病期間が短いこと、分子標的治療薬の既往がないこと、PD 活動性が低いことが抽出された (第46回臨床免疫学会シンポジウム発表、第62回日本リウマチ学会総会シンポジウム発表、Arthritis Care Res (Hoboken). 2018;70 (12): 1719-1726、表1)。

また、1剤目の TNF 阻害薬に治療抵抗性であった症例を対象に、TNF 阻害薬に切り替えた群と非 TNF 阻害薬 (IL-6 阻害薬、T 細胞選択的共刺激調整薬) に切り替えた群を比較すると、臨床的疾患活動性および超音波滑膜炎スコアの改善は差を認めなかったものの、非 TNF 阻害薬に切り替えた群では有意に継続率が高かった (米国リウマチ学会発表、論文投稿中)。

(2) 血液バイオマーカー変動の評価；マルチサスペンションアレイを用いて網羅的なバイオマーカーの測定を行った。一部のバイオマーカーでは、治療薬により異なる変動を示した (第46回臨床免疫学会シンポジウム発表、図2)。

(3) 超音波指標とバイオマーカーの関連解析による分子標的治療薬の有効性を反映する Key molecules の抽出；治療薬により6ヶ月後の超音波寛解を予測する治療前のバイオマーカーの種類が異なっていた (第32回日本臨床リウマチ学会シンポジウム発表、図3)。

治療前の臨床情報 (罹病期間・分子標的治療薬の既往) と血清バイオ

図1. 滑膜炎スコアの推移

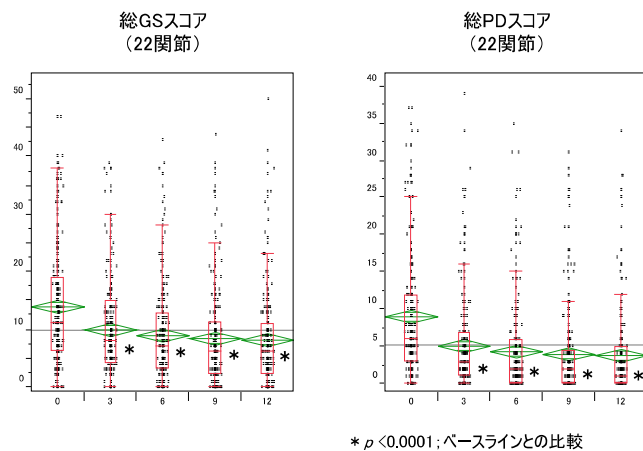
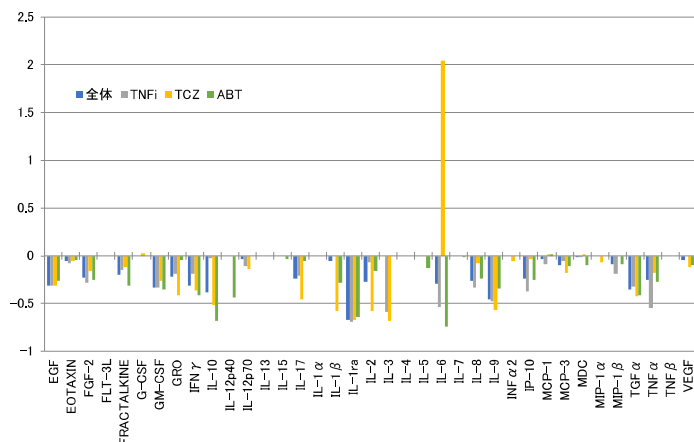


表1. 6ヶ月時にPD寛解 (PDスコア = 0) を予測する因子 (多重ロジスティック回帰解析)

	オッズ比	95% 信頼区間	p-value
罹病期間	0.99	0.99-1.00	0.031
分子標的治療薬既往	0.27	0.10-0.68	0.0047
SDAI	1.00	0.96-1.05	0.70
ベースラインの総PDスコア	0.85	0.76-0.94	0.0003

図2. 治療3ヶ月後の薬剤別のバイオマーカー変動 (変化率)



マーカー（IL-6 など）を組み合わせることで治療 6 ヶ月後の超音波反応性良好を予測できる可能性が示唆された（第 114 回日本内科学会総会発表、日本内科学会奨励賞受賞、図 4）。

また、T 細胞選択的共刺激調整薬アバタセプト治療症例において骨関連バイオマーカーを測定した。血清 TRACP-5b および OPG 濃度は治療 6 ヶ月後有意に上昇したが、血清 sRANKL 濃度は有意に低下した。超音波治療反応性不良を予測する治療前（ベースライン）の骨関連バイオマーカーとして、多変量解析の結果より血清 DKK-1 濃度高値が抽出された（第 61 回日本リウマチ学会総会発表、米国リウマチ学会発表、表 2）。また、アバタセプト治療症例において 1 年後に治療継続した症例では、RF・ACPA 力価が治療 3 ヶ月時点で有意に低下しており、アバタセプト 1 年継続を予測する因子として多変量解析の結果より治療 3 ヶ月時点で ACPA 力価の低下が抽出された（論文投稿中）。さらに、ライデン大学との共同研究により、治療前・3 ヶ月・12 ヶ月の保存血清を用いてアイソタイプ別の ACPA と抗 CarP 抗体を測定し、現在関連解析中である。

（4）分子標的治療薬の適応アルゴリズムの構築；現在、X 線データを集積し、スコアリングの準備を行っている。今後、X 線関節破壊進展ゼロとの関連解析を加え、結果を統合して分子標的治療薬選択アルゴリズムを作成する。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 5 件)

Kwashiri 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, Mizokami A, Maeda T, Kawakami A. Combination of ultrasound power Doppler-verified synovitis and seropositivity accurately identifies patients with early-stage rheumatoid arthritis. *Int J Rheum Dis*. 査読有, 2019, DOI: 10.1111/1756-185X.13543.

Nishino A, Kwashiri 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 Disease-Modifying Antirheumatic Drug Therapy in Rheumatoid Arthritis From a Multicenter Rheumatoid Arthritis Ultrasound Prospective Cohort in Japan. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 査読あり, Vol.70, No.12, 2018, pp1719-1726, DOI: 10.1002/acr.23551.

Kwashiri SY, Fujikawa K, Nishino A, Okada A, Aramaki T, Shimizu T, Umeda M, Fukui S, Suzuki T, Koga T, Iwamoto N, Ichinose K, Tamai M, Mizokami A, Nakamura H, Origuchi T, Ueki Y, Aoyagi K, Maeda T, Kawakami A. Ultrasound-detected bone erosion is a relapse risk factor after discontinuation of biologic disease-modifying antirheumatic drugs in patients with rheumatoid arthritis whose ultrasound power Doppler synovitis activity and clinical disease activity are well controlled. *Arthritis Research & Therapy*. 査読あり, Vol.19, No.1, 2017, pp108, DOI: 10.1186/s13075-017-1320-2.

Nishino A, Kwashiri SY, Shimizu T, Umeda M, Fukui S, Koga T, Iwamoto N, Ichinose K, Tamai M, Nakamura H, Origuchi T, Nagata Y, Maeda T, Aoyagi K, Kawakami A. Assessment of both articular synovitis and tenosynovitis by ultrasound is useful for evaluations of hand dysfunction in early rheumatoid arthritis patients. *Modern Rheumatology*. 査読あり, Vol.27, No.4, 2017, pp605-608, DOI: 10.1080/14397595.2016.1253813

Kwashiri SY, Nishino A, Shimizu T, Umeda M, Fukui S, Nakashima Y, Suzuki T, Koga

図 3. 治療前バイオマーカーの6ヶ月後のPD寛解に対する薬剤別の奇与度

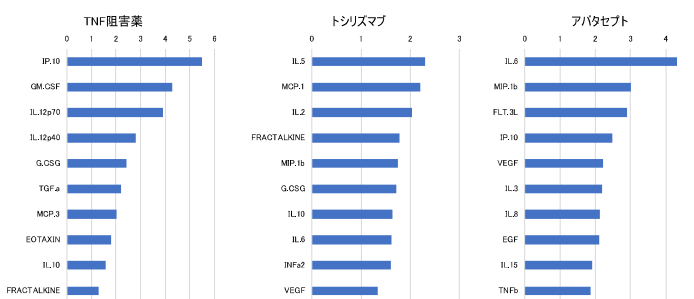


図4. 治療6ヶ月のPDスコア≤1*を予測する治療前の因子（多重ロジスティック回帰分析）

変数	増減	オッズ比	95%信頼区間		p値
年齢	1歳増	0.976	0.951	1.001	0.063
罹病期間	1年増	0.928	0.878	0.972	0.0009
EGF	10増	0.959	0.928	0.989	0.0071
IL-12p70	10増	1.046	1.016	1.086	0.0002
IL-6	10増	0.807	0.679	0.924	0.0001
IL-8	10増	1.130	1.035	1.319	0.0047

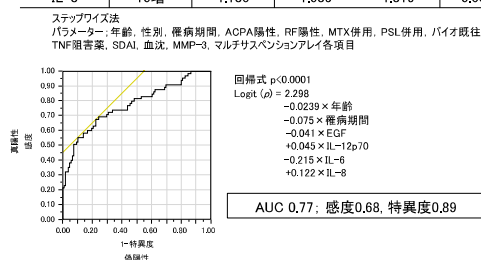


表2. 治療6ヶ月のPD no-responder*を予測するベースラインの因子（アバタセプト、多重ロジスティック回帰分析）

	Comparison	オッズ比	95% 信頼区間		p値
罹病期間	1ヶ月増加	1.01	1.00	1.01	0.023
DKK-1	100増加	1.11	1.02	1.22	0.019

*PD non-responder; 治療6ヶ月でPD改善なし

T, Iwamoto N, Ichinose K, Tamai M, Nakamura H, Origuchi T, Aoyagi K, Kawakami A. Ultrasound disease activity of bilateral wrist and finger joints at three months reflects the clinical response at six months of patients with rheumatoid arthritis treated with biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs. *Modern Rheumatology*. 査読あり, Vol.27, No.2, 2017, pp252-256, DOI: 10.1080/14397595.2016.1221874

[学会発表](計 14 件)

川尻 真也、西野 文子、高谷 亜由子、玉井 慎美、上谷 雅孝、川上 純、「関節リウマチの診断と治療に関節エコー・MRI は必要か?」MRI・関節エコーによる RA の早期診断と治療反応の評価、第 62 回日本リウマチ学会総会(招待講演) 2018

Shin-ya Kawashiri, Keita Fujikawa, Ayako Nishino, Ayuko Takatani, Toshimasa Shimizu, Masataka Umeda, Shoichi Fukui, Takeshi Igawa, Tomohiro Koga, Naoki Iwamoto, Kunihiro Ichinose, Mami Tamai, Hideki Nakamura, Tomoki Origuchi, Akinari Mizokami, Atsushi Kawakami. Combination of ultrasound power Doppler-verified synovitis and seropositivity accurately identifies patients with early rheumatoid arthritis. American college of Rheumatology Annual Meeting, 2018

川尻 真也、西野 文子、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、多田 芳史、関節リウマチにおける寛解を目指した関節超音波の活用、第 55 回九州リウマチ学会、2018

川尻 真也、「生物学的免疫治療のタイミングと使い分け：各領域の相違点から学ぶ」関節リウマチについて、第 46 回臨床免疫学会総会(招待講演) 2018

川尻 真也、川上 純、関節リウマチの病態解析：超音波とバイオマーカー、第 32 回日本臨床リウマチ学会(招待講演) 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、前田 隆浩、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 114 回日本内科学会総会、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、前田 隆浩、川上 純、アバタセプト治療関節リウマチ患者における骨関連バイオマーカーの評価：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、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、前田 隆浩、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、2017

Shin-ya Kawashiri, Ayako Nishino, Nobutaka Eiraku, Tamami Yoshitama, Naoki Matsuoka, Toshiyuki Aramaki, Yukitaka Ueki, Akitomo Okada, Hiroaki Hamada, Shuji Nagano, Keita Fujikawa, Atsushi Kawakami. Evaluation of ultrasound-detecting efficacy of abatacept by profiling multiple serum cytokines, chemokines and bone-related biomarkers in rheumatoid arthritis patients: Kyushu multicenter rheumatoid arthritis ultrasound prospective observational cohort study. American college of Rheumatology Annual Meeting, 2017

Ayako Nishino, Shin-ya Kawashiri, Nobutaka Eiraku, Tamami Yoshitama, Naoki Matsuoka, Toshiyuki Aramaki, Yukitaka Ueki, Akitomo Okada, Hiroaki Hamada, Shuji Nagano, Keita Fujikawa, Atsushi Kawakami. 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. American college of Rheumatology Annual Meeting, 2017

川尻 真也、青柳 潔、川上 純、今後の RA 治療：Post Remission イメージングによる RA 治療選択の可能性、第 60 回日本リウマチ学会総会(招待講演) 2016

Ayako Nishino, Shin-ya Kawashiri, Atsushi Kawakami, Tamami Yoshitama, Nobutaka Eiraku, Naoki Matsuoka, Yukitaka Ueki, Akitomo Okada, Hiroaki Hamada, Toshihiko Hidaki, Shuji Nagano, Tomomi Tsuru, Keita Fujikawa, Yojiro Arinobu. Ultrasound evaluation of the 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、2016

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、濱田 浩朗、日高 利彦、藤川 敬太、永野 修司、都留 智巳、有信 洋二郎、田中 良哉、井田 弘明、福田 孝昭、金崎 克也、大坪 秀雄、泉原 智磨、右田 清志、分子標的治療薬の治療早期における関節超音波検査の意義；九州地区多施設共

同前向き RA 超音波コホート研究第 59 回日本リウマチ学会総会、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、濱田 浩朗、日高 利彦、藤川 敬太、永野 修司、都留 智巳、有信 洋
二郎、田中 良哉、井田 弘明、福田 孝昭、金崎 克也、大坪 秀雄、泉原 智磨、右
田 清志、関節超音波を用いた生物学的製剤の治療反応性の評価：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

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

取得状況 (計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等

6 . 研究組織

(1)研究分担者

なし

(2)研究協力者

研究協力者氏名：HUIZINGA, Tom W.J. (ライデン大学)

ローマ字氏名：HUIZING, Tom W.J.

研究協力者氏名：川上 純 (長崎大学大学院医歯薬学総合研究科リウマチ・膠原病内科学分野)

ローマ字氏名：KAWAKAMI, Atsushi

研究協力者氏名：中村 英樹 (長崎大学病院リウマチ・膠原病内科)

ローマ字氏名：NAKAMURA, Hideki

研究協力者氏名：一瀬 邦弘 (長崎大学病院リウマチ・膠原病内科)

ローマ字氏名：ICHINOSE, Kunihiro

研究協力者氏名：岩本 直樹 (長崎大学大学院医歯薬学総合研究科リウマチ・膠原病内科学分
野)

ローマ字氏名：IWAMOTO, Naoki

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。