

令和 2 年 7 月 4 日現在

機関番号：10107

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K09964

研究課題名(和文) IPAS/HIF-3 遺伝子多型が関わる膠原病性肺高血圧症の分子病態の解明

研究課題名(英文) Molecular pathology for IPAS/HIF-3a gene SNP-mediated pulmonary hypertension in connective tissue disease

研究代表者

牧野 雄一 (Makino, Yuichi)

旭川医科大学・医学部・教授

研究者番号：90345033

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：本研究はIPAS/HIF-3 遺伝子多型が膠原病性肺高血圧症の発症進展に寄与するメカニズムを解明し、従来未知の分子病態モデルを提唱するとともに新たな治療法開発の基盤を確立することを目標としている。IPAS/HIF-3 高発現細胞を用いた解析では、SNP導入IPAS/HIF-3 は、低酸素応答性配列以外の配列を介して遺伝子発現増強を促す可能性が示されている。かかる制御異常にはHIF-3 とHIF-1 との分子間相互作用の変化が関与することが示唆された。一方、ゲノム編集法でIPAS/HIF-3 遺伝子発現を抑制したマウスを作出した。形質や低酸素応答能等の解析は今後の研究課題として残された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

IPAS/HIF-3 遺伝子多型は転写因子としての機能を変化させ、従来未知の標的遺伝子の発現を増強させることが判明した。これらの遺伝子は強皮症の皮膚・肺病変の進展との関連が知られており、強皮症における肺高血圧症に密接に関わる可能性がある。IPAS/HIF-3 遺伝子多型とその標的遺伝子の解析により、強皮症における肺高血圧症の新たな治療標的が提示されることが期待される。

研究成果の概要(英文)：Pulmonary arterial hypertension (PAH) is a poor prognostic complication of connective tissue disease. We have identified non-synonymous single nucleotide polymorphisms (SNPs) of HIF3A gene in the patients with systemic sclerosis (SSc) associated with PAH. In this study, we aim to further investigate the pathophysiological roles of SNP-HIF3 to develop a novel therapeutic strategy targeting the hypoxia-inducible factors and the target genes. We found SSc-PAH related SNP-HIF3 is a potent transcriptional activator owing to a productive interaction with regulatory elements in addition to the hypoxia response element. Modulation of intermolecular interaction between HIF-3a and HIF-1b by the SNP seemed critical for the dysregulation of HIF-3 complex. On the other hand, we have generated gene-knockout mice by means of a genome editing. Analyses of the phenotype and adaptation capacity to the hypoxic environment of the mice are on the way.

研究分野：膠原病内科学

キーワード：HIF-3 SNP 標的遺伝子 低酸素応答 肺高血圧症

1. 研究開始当初の背景

膠原病性肺高血圧症は、膠原病における難治性臓器病変の一つである。基礎疾患である膠原病の病態は多様であり、極めて多彩な心肺血管病変を呈することが、治療成績の向上を阻んでいる。たとえば、肺高血圧症のうち肺動脈性肺高血圧症に対しては、背景にあるエンドセリン1 (ET1) 産生の増加、一酸化窒素・プロスタグランジン I₂ の低下を標的とする ET 受容体拮抗薬、ホスホジエステラーゼ5 阻害剤などが予後を飛躍的に改善させている一方、強皮症で見られる間質性肺病変、心筋病変、肺静脈閉塞性病変を基盤に発生する肺高血圧症に対してはこれらの薬剤の効果は限局的であることも示されている。すなわち、膠原病性肺高血圧症の多様性を理解し、個々の病因・病態を把握しそれに基づいた治療法を開発することが極めて重要な課題である。

申請者は、肺高血圧症と低酸素応答性転写因子群との関わりに注目してこの課題に取り組んでいる。低酸素によって活性化される転写因子 Hypoxia-inducible factors (HIFs) は、HIF-1 , HIF-2 , HIF-3 のいずれかのサブユニットと HIF-1 サブユニットからなるヘテロ二量体であり、各種解糖系酵素、グルコース輸送蛋白、血管内皮増殖因子 (VEGF)、造血因子エリスロポイエチンなど、多くの遺伝子の発現を転写レベルで制御し、生体の低酸素適応に重要な役割を果たしている。近年、HIFs が肺高血圧症の発症・進展に関与する可能性が基礎的、臨床的解析により示されている。例えば、HIF-1 は肺動脈血管内皮細胞において、ET1 や VEGF の発現を転写のレベルで誘導し、血管内皮細胞の増殖やアポトーシスの制御を介して血管リモデリングの異常に寄与するらしい。HIF-1 は肺動脈平滑筋における電位依存性カリウムチャンネルを抑制し、肺動脈の収縮を助長する。また、HIF-1 遺伝子のヘテロノックアウトマウスでは、慢性低酸素暴露による肺高血圧症の発症が抑制されることが示されている。さらに、HIF-2 の恒常的活性化が誘導される遺伝子変異を持つ家系では、多血症と共に肺高血圧症が発症することが報告されている。

申請者は、一貫して HIFs による生体機能調節機構について究明を続けてきた。中でも、HIF-1 , HIF-2 機能を抑制する内因性分子 IPAS (= Inhibitory PAS domain protein) を発見し、組織特異的な低酸素応答抑制機構の解明に寄与した (Nature 2001)。IPAS は HIF-3 のスプライシングバリエーションであり (J. Biol. Chem. 2002, 2007, 2015)、IPAS/HIF-3 の複数のアイソフォームが HIF ファミリーのドミナントネガティブ分子として重要な役割を果たしている。

申請者らは、IPAS/HIF-3 遺伝子のノックアウトマウス (KO) を作成した (Mol Cell Biol, 2008)。IPAS/HIF-3 KO マウスは、正常に誕生するが徐々に右室拡大、径 30 μ m 未満の肺細動脈の筋性動脈化、さらに肺血管内皮細胞での ET1 産生の亢進など、ヒト肺動脈性肺高血圧症に極めて類似した形質を示した。申請者は、この IPAS/HIF-3 遺伝子異常がもたらすヒト肺高血圧症類似の形質に着目し、膠原病性肺高血圧症患者における IPAS/HIF-3 遺伝子の一塩基多型 (SNP) を解析した (平成 26 年~28 年度基盤研究 C)。米国 NCBI の SNP データベース (dbSNP) に登録されているヒト IPAS/HIF-3 遺伝子 SNP のうち、エクソン領域の SNP について、強皮症性肺高血圧症患者遺伝子を対象にその陽性率を解析し、肺高血圧症を有する強皮症患者において (肺高血圧症を有さない強皮症患者および正常人に比べ) 有意に高頻度で認められる SNP を複数同定した。これらの SNP を導入した変異 IPAS/HIF-3 では、ET1 遺伝子を含む低酸素誘導性遺伝子の発現が増強した。当初、SNP を導入した変異 IPAS/HIF-3 では、HIF-1, HIF-2 拮抗能が減弱し、「脱抑制」により ET1 遺伝子発現が増強したものと理解していた。しかしながら、その後の精査で SNP 導入 IPAS/HIF-3 は通常型 IPAS/HIF-3 に比べ、1) ヘテロ二量体形成パートナー HIF-1 とより強く結合し、2) ET1 遺伝子プロモーターに高い親和性で結合し、3) ET1 遺伝子転写を強く活性化することが判明した。SNP 導入 IPAS/HIF-3 は、通常型 IPAS/HIF-3 には見られない機構として、HIF 結合配列のみならず、AP-1 結合配列を介して ET1 遺伝子プロモーターに強く結合し活性化することが明らかとなった。以上より申請者は、IPAS/HIF-3 遺伝子に特定の SNP を有する膠原病患者は、従来未知のメカニズムで肺高血圧症を発症する可能性が高いと考え、本研究提案に至った。

2. 研究の目的

IPAS/HIF-3 遺伝子の SNP あるいは変異が、膠原病性肺高血圧症の発症進展にどの程度寄与するか <患者における SNP 保有率や SNP と臨床像の関連の解析、疾患別保有分布の解析など>、いかなるメカニズムで疾患を引き起こすのか <SNP 保有 IPAS/HIF-3 の機能解析>、を解明し、膠原病性肺高血圧症の病態における IPAS/HIF-3 シグナルの意義を究明することと目的とする。特に、当該 IPAS/HIF-3 遺伝子 SNP は強皮症に伴う肺高血圧症患者において高頻度で認められたものであることから、強皮症特有の難治性肺高血圧症の病理像との関わりを明らかにする。最終的にはすでに樹立している IPAS/HIF-3 KO マウスを用い、IPAS/HIF-3 シグナルを標的とした肺高血圧症治療の可能性を in vivo で検証し、新規治療法開発の基盤を確立することを目指す。

3. 研究の方法

本研究の具体的な遂行計画は、膠原病性肺高血圧症患者における IPAS/HIF-3 遺伝子多型の解析、膠原病性肺高血圧症患者で認められた IPAS/HIF-3 遺伝子多型が分子機能に与える影響の解析、IPAS/HIF-3 遺伝子多型がもたらす病的形質の In vivo 解析とその是正法開発の分子基盤の構築、を到達目標として展開する。これまでの成果をもとに、IPAS/HIF-3 遺伝子多型が惹起する遺伝子発現制御破綻のメカニズムを解明することに重点をおき発展させる。膠原病性肺高血圧症患者の臨床情報と遺伝子情報を有機的に統合させた詳細な分析に加え、FRET 法やゲノム編集法による生細胞内での分子解析、IPAS/HIF-3 遺伝子破壊動物・トランスジェニック動物作成をはじめとする in vivo における IPAS/HIF-3 シグナルの統括的解析など多角的方法論で、以下のごとく展開する。

(1) 膠原病性肺高血圧症患者で認められた IPAS/HIF-3 遺伝子 SNP が分子機能に与える影響の解析
前年度までの基盤研究 C で、強皮症に伴う肺高血圧症患者で検出された SNP は IPAS/HIF-3 の DNA 結合能を変化させ、ET1 遺伝子プロモーターに HIF 結合配列ならびに AP-1 結合配列の 2 箇所を介して結合させ、強力に ET1 遺伝子発現を誘導することを明らかにした。SNP 保有 IPAS/HIF-3 の機能について、以下のごとく解析する

SNP による IPAS/HIF-3 二量体形成能制御メカニズムの FRET 法を用いた解析

すでに免疫沈降法を用いて SNP 導入 IPAS/HIF-3 と HIF-1 の二量体形成が増強することを確認している。この二量体形成について蛍光共鳴エネルギー移動 (FRET) 法を用いて生細胞内での動的変化を解析する。特に低酸素や炎症性サイトカイン存在下などでの変化を解析する。

ET1 遺伝子ゲノム編集法による SNP 導入 IPAS/HIF-3 特異的結合配列の重要性の解析

ET1 遺伝子プロモーターから、SNP 導入 IPAS/HIF-3 と HIF-1 の二量体が特異的に結合する HIF 結合配列、AP-1 結合配列、および周辺配列をゲノム編集法で除去し、ET1 発現量の変化を解析する。

SNP 導入 IPAS/HIF-3 が特異的に制御する遺伝子の網羅的解析

SNP 導入 IPAS/HIF-3 は AP-1 標的遺伝子も制御する可能性が高い。ヒト、マウス由来の培養細胞に SNP 保有 HIF-3 遺伝子を導入し、低酸素、NO 前駆体、サイトカインなどの刺激下で RNA を採取する。遺伝子発現プロファイルの変化を RNA シーケンス法によって網羅的に解析する。

(2) IPAS/HIF-3 遺伝子異常がもたらす肺動脈性肺高血圧症類似形質の解析

IPAS/HIF-3 KO マウスでは、右室拡大、非筋性肺細動脈の筋性動脈化、肺血管内皮細胞での ET1 産生の亢進など、ヒト肺動脈性肺高血圧症類似の形質を示す。しかしながら、KO マウスの表現型の詳細や低酸素など肺高血圧症増悪刺激下での病理学的、生化学的解析はしていない。本パートでは、まずは IPAS/HIF-3 遺伝子欠損がもたらす形質について解析する。

IPAS/HIF-3 KO マウスの形質の解析

ゲノム編集法により IPAS/HIF-3 KO マウスを作出する。マウスの肺循環動態、肺 (血管) 病理等を詳細に解析するとともに、肺血管や肺胞局所における ET1, NO, プロスタグランジン I₂ などの発現を mRNA, タンパク質のレベルで解析する。さらに、マイクロアレイを用いて、KO マウス肺での遺伝子発現の変化を網羅的に解析する。

IPAS/HIF-3 KO マウスにおける肺高血圧症モデル負荷とその解析

IPAS/HIF-3 KO マウスにおいて、7-10% 酸素の慢性低酸素暴露による肺高血圧モデルおよびモノクロタリン誘発肺高血圧モデルを作成し、2-1) 同様に肺病変の生理学的病理学的解析、ならびに ET1, NO, プロスタグランジン I₂ などの発現について経時的に詳細に解析する。マイクロアレイを用いた解析も同様に行う。

4. 研究成果

(1) 膠原病性肺高血圧症患者で認められた IPAS/HIF-3 遺伝子 SNP が分子機能に与える影響の解析

SNP による IPAS/HIF-3 二量体形成能制御メカニズムの FRET 法を用いた解析

ヒト HIF-3 エクソン 5/6 は PAS 領域をコードし、IPAS/HIF-3 の二量体形成など分子間結合に関わる領域である。これまで、免疫沈降法を用いて、同エクソンに存在する SNP が正常酸素分圧下でも HIF-1 との二量体形成を増強することを確認していた。本研究では分子間 FRET 法を用いて IPAS/HIF-3, HIF-1 の分子間相互作用の変化を解析した。Cyan fluorescent protein (CFP)あるいは yellow fluorescent protein (YFP)を N 末端に付加した野生型ならびに SNP 導入 IPAS/HIF-3, HIF-1 の発現プラスミドを構築し、293F 細胞に導入後、タンパク質発現をウエスタンブロット法で確認した。CFP 励起光により生じる細胞内の供与体 (CFP) 蛍光寿命をフローサイトメーター (Flicyme) を用いて測定し、FRET 効率を算出した。FRET 効率 (E) は、受容体が存在しない場合の蛍光寿命を τ_D , 存在する場合ば蛍光寿命を τ_{FD} として、次の式で表される。

$$E = 1 - \tau'D/\tau D$$

まず野生型 IPAS/HIF-3 と HIF-1 の間には $E=0.12-0.13$ 程度の FRET が確認された。IPAS/HIF-3 に CFP, YFP のいずれを付加した場合も同等の FRET 効率であった。SNP 導入 IPAS/HIF-3 と HIF-1 の FRET 効率は CFP 付加, YFP 付加いずれの場合も $E=0.08-0.09$ 程度であり、野生型に比べ低い FRET 効率を示した。すなわち、SNP の有無により IPAS/HIF-3 と HIF-1 の N 末端の距離が変化することを示しており、何らかの二量体構造の変化が起きている可能性が示唆された。

ET1 遺伝子ゲノム編集法による SNP 導入 IPAS/HIF-3 特異的結合配列の重要性の解析

ヒト ET1 遺伝子は転写開始点より約 150bp 上流までに低酸素に应答して活性化する配列が存在する。この領域には複数の転写因子結合配列が確認されているが、低酸素応答性配列 (HRE) 様配列とその近傍に AP-1 類似配列が含まれている。これまでに、この領域への IPAS/HIF-3 の結合をクロマチン免疫沈降法 (ChIP 法) で解析し、SNP 導入 IPAS/HIF-3 は野生型 IPAS/HIF-3 に比べより高い親和性で ET1 遺伝子プロモーターに結合することを示した。さらに、ET1 遺伝子プロモーター配列を含むルシフェラーゼレポーターを作成し、SNP 導入 IPAS/HIF-3 は、正常酸素分圧下培養においても ET1 遺伝子プロモーター活性を誘導することを確認した。プロモーター配列から HRE 様配列、AP-1 類似配列を欠損させたルシフェラーゼレポーターを用いた解析により、SNP 導入 IPAS/HIF-3 による ET1 遺伝子プロモーター活性化においては、HRE 様配列、AP-1 類似配列の双方が重要であることが判明していた。

今回、HeLa 細胞においてゲノム編集法により ET1 遺伝子プロモーターの特異的配列を欠失させ、SNP 導入 IPAS/HIF-3 特異的結合配列を ChIP 法で解析した。ET1 遺伝子プロモーターから HRE 様配列を欠失させた場合、HIF-1 の ET1 遺伝子プロモーターへの結合が消失した。同様に AP-1 類似配列の欠失により C-Fos の結合が消失した。このことより、ゲノム編集法により特異的配列は意図の通り欠失していると言える。野生型 IPAS/HIF-3 発現細胞では、HRE 様配列の欠失によりプロモーターへの結合が消失したが、AP-1 類似配列の欠失による影響は認めなかった。これに対し SNP 導入 IPAS/HIF-3 の ET1 遺伝子プロモーターへの結合は、いずれの配列の欠失によっても大きく減少したことから、HRE 様配列、AP-1 類似配列の双方を介していることが判明した。

SNP 導入 IPAS/HIF-3 が特異的に制御する遺伝子の網羅的解析

HeLa 細胞に野生型ならびに SNP 導入 IPAS/HIF-3 を発現させ、正常酸素分圧あるいは低酸素分圧下で 24 時間培養後 total RNA を抽出した。得られた RNA を Ion AmpliSeq™ Transcriptome Human Gene Expression Kit を用いて逆転写、増幅処理した後、次世代シーケンシングにより標的遺伝子を同定した。

SNP 導入 IPAS/HIF-3 発現細胞において、正常酸素分圧下で野生型 IPAS/HIF-3 発現細胞に比し 2 倍以上発現が増強した遺伝子は約 250 遺伝子であった。同様に低酸素分圧下では、約 560 遺伝子の発現が 2 倍以上に増強した。SNP 導入 IPAS/HIF-3 が、いずれの酸素分圧条件下でも発現を増強させた遺伝子群 (未公表) には、強皮症の皮膚病変、肺病変との関連が示されている遺伝子群、炎症に関わるサイトカイン、ケモカインシグナル伝達に関連する遺伝子群、線維化の病態に関与することが示されている遺伝子群、などが含まれていた。現在、ウイルスベクターを用いて、野生型ならびに SNP 導入 IPAS/HIF-3 をより高いレベルで発現するシステムを構築中である。初代培養細胞を含めた複数種の細胞における遺伝子発現を gene ontology 解析、パスウェイ解析などから分析し、SNP 導入 IPAS/HIF-3 特異的標的遺伝子の生物学的意義を明確にすることを目指している。

(2) IPAS/HIF-3 遺伝子異常がもたらす肺動脈性肺高血圧症類似形質の解析

IPAS/HIF-3 KO マウスの形質の解析

IPAS/HIF-3 KO マウスにおける肺高血圧症モデル負荷とその解析

ゲノム編集法により IPAS/HIF-3 エクソン 2 に indel を生じさせ、同部に一塩基欠失、一塩基挿入編集がなされた計 2 系統のマウスを得た。一塩基欠失マウスは、エクソン 3 にストップコドンを生じ、一塩基挿入マウスはエクソン 4 でストップコドンが生じており、いずれの系統も IPAS/HIF-3 蛋白の発現は消失していた。IPAS/HIF-3 遺伝子ヘテロ欠損マウスは正常に出生し、繁殖能も正常であった。ホモ欠損マウスの出生率はやや低い傾向が見られるが雄、雌共に出生しており、現在繁殖を継続している。

動物施設の新設・改築に伴う動物の移設などにより、マウスの繁殖率の低下がたびたび見られたため、動物作出およびその解析実験が予定より大幅に遅れた。KO マウスの形質解析、肺高血圧等疾患モデル作成は継続研究で展開する予定である。

(3) 結論と展望

肺高血圧症合併強皮症患者で高頻度に認められた SNP 保有 HIF-3 は、HIF-1 との分子間相互作用が変化し、低酸素応答性配列以外の配列を介して従来未知の標的遺伝子の発

現増強を促す可能性が示された。これらの標的遺伝子の一部は強皮症の皮膚・肺病変の進展との関連が知られている。一方、ゲノム編集法で IPAS/HIF-3 遺伝子発現を抑制したマウスを作出した。形質や低酸素応答能等の解析は今後の研究課題である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計10件（うち査読付論文 10件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Kuwana Masataka, Hasegawa Minoru, Fukue Ryosuke, Shirai Yuichiro, Ishikawa Osamu, Endo Hirahito, Ogawa Fumihide, Goto Daisuke, Kawaguchi Yasushi, Sato Shinichi, Ihn Hironobu, Takehara Kazuhiko	4. 巻 #
2. 論文標題 Initial predictors of skin thickness progression in patients with diffuse cutaneous systemic sclerosis: results from a multicentre prospective cohort in Japan	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Modern Rheumatology	6. 最初と最後の頁 1~18
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/14397595.2020.1784548	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hirahara Shinya, Katsumata Yasuhiro, Kawasumi Hidenaga, Kawaguchi Yashushi, Harigai Masayoshi	4. 巻 29
2. 論文標題 Serum levels of soluble programmed cell death protein 1 and soluble programmed cell death protein ligand 2 are increased in systemic lupus erythematosus and associated with the disease activity	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Lupus	6. 最初と最後の頁 686~696
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1177/0961203320916517	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Takagi Kae, Kawamoto Manabu, Higuchi Tomoaki, Tochimoto Akiko, Harigai Masayoshi, Kawaguchi Yasushi	4. 巻 23
2. 論文標題 Single nucleotide polymorphisms of the HIF1A gene are associated with susceptibility to pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis and contribute to SSC PAH disease severity	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Journal of Rheumatic Diseases	6. 最初と最後の頁 674~680
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1756-185X.13822	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Tani Yumi, Kishi Takayuki, Miyamae Takako, Kawamoto Manabu, Kawaguchi Yasushi, Taniguchi Atsuo, Yamanaka Hisashi	4. 巻 39
2. 論文標題 The evaluation of gene polymorphisms associated with autoinflammatory syndrome in patients with palindromic rheumatism complicated by intermittent hydrarthrosis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Clinical Rheumatology	6. 最初と最後の頁 841 ~ 845
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10067-019-04883-w	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Shibuya Takashi, Iinuma Shin, Honma Masaru, Makino Yuichi, Ishida Yamamoto Akemi	4. 巻 46
2. 論文標題 Psoriasis like skin inflammation is reduced in transgenic mice overexpressing inhibitory PAS domain protein	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 The Journal of Dermatology	6. 最初と最後の頁 1219 ~ 1221
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1346-8138.15105	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Higuchi Tomoaki, Takagi Kae, Tochimoto Akiko, Ichimura Yuki, Norose Takanari, Katsumata Yasuhiro, Masuda Ikuko, Yamanaka Hisashi, Morohoshi Toshiro, Kawaguchi Yasushi	4. 巻 21
2. 論文標題 Antifibrotic effects of 2-carba cyclic phosphatidic acid (2ccPA) in systemic sclerosis: contribution to the novel treatment	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Arthritis Research & Therapy	6. 最初と最後の頁 ##-##
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13075-019-1881-3	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yoshimoto Ryota, Tanaka Kitaru, Kawahata Tomoki, Takatori Sayaka, Takatori Kyohei, Eguchi Kohei, Fujishiro Daisuke, Kodama Satoru, Kobayashi Atsushi, Okamoto Kensaku, Yuzawa Sayaka, Ota Tsuguhito, Makino Yuichi	4. 巻 42
2. 論文標題 Unusual manifestations of giant cell arteritis and granulomatosis with polyangiitis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Immunological Medicine	6. 最初と最後の頁 94 ~ 98
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/25785826.2019.1657377	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ichimura Yuki, Kawaguchi Yasushi, Takagi Kae, Tochimoto Akiko, Higuchi Tomoaki, Kataoka Sayuri, Katsumata Yasuhiro, Yamanaka Hisashi	4. 巻 28
2. 論文標題 Capillary abnormalities observed by nailfold video-capillaroscopy in Japanese patients with systemic sclerosis	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Modern Rheumatology	6. 最初と最後の頁 1066 ~ 1068
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/14397595.2018.1430547	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Fujiya Mikihiro, Kashima Shin, Sugiyama Yuya, Iwama Takuya, Ijiri Masami, Tanaka Kazuyuki, Takahashi Keitaro, Ando Katuyoshi, Nomura Yoshiki, Ueno Nobuhiro, Goto Takuma, Moriichi Kentaro, Mizukami Yusuke, Okumura Toshikatsu, Sasajima Junpei, Fujishiro Daisuke, Okamoto Kensaku, Makino Yuichi	4. 巻 10
2. 論文標題 Takayasu's arteritis associated with eosinophilic gastroenteritis, possibly via the overactivation of Th17	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Gut Pathogens	6. 最初と最後の頁 ##-##
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13099-018-0251-z	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ota Yu, Takahashi Kenji, Otake Shin, Tamaki Yosui, Okada Mitsuyoshi, Aso Kazunobu, Makino Yuichi, Fujii Satoshi, Ota Tsuguhito, Haneda Masakazu	4. 巻 9
2. 論文標題 Extracellular vesicle-encapsulated miR-30e suppresses cholangiocarcinoma cell invasion and migration via inhibiting epithelial-mesenchymal transition	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Oncotarget	6. 最初と最後の頁 16400 ~ 16417
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.18632/oncotarget.24711	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計3件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 藤代大介、川幡智樹、田中来、高取恭平、高取清香、吉本良太、江口耕平、児玉暁、小林厚志、岡本健作、牧野雄一、太田嗣人
2. 発表標題 MEFV遺伝子S503Cヘテロ変異による不完全型家族性地中海熱の2症例
3. 学会等名 第62回日本リウマチ学会総会・学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Katayama K, Okubo T, Sato T, Fukai R, Kon Y, Makino Y, Kodama S, Ito H
2. 発表標題 Prevention of extensive bone marrow edema and consequent rapid radiographic progression by short term usage of biologics in DMARDS resistant patients with early destructive rheumatoid arthritis
3. 学会等名 Annual European Congress of Rheumatology, 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 高取清香, 岡本健作, 池知裕太, 川幡智樹, 田中来, 高取恭平, 吉本良太, 江口耕平, 藤代大介, 児玉暁, 小林厚志, 牧野雄一, 太田嗣人
2. 発表標題 全身性エリテマトーデス (SLE) に合併した血小板減少症に対するヒドロキシクロロキン (HCQ) の有用性の検討
3. 学会等名 第63回日本リウマチ学会総会・学術集会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分 担 者	川口 鎮司 (Kawaguchi Yasushi) (90297549)	東京女子医科大学・医学部・准教授 (32653)	