

機関番号：17301

研究種目：基盤研究 (C)

研究期間：2008 ～ 2010

課題番号：20591173

研究課題名 (和文)：関節リウマチの多様な病態は CaMK II delta の機能異常でどこまで説明可能か？

研究課題名 (英文)：Can we explain the varying pathologic processes of rheumatoid arthritis by CaMKII delta abnormality ?

研究代表者：川上 純 (KAWAKAMI ATSUSHI)

長崎大学・医歯薬学総合研究科・教授

研究者番号：90325639

研究成果の概要 (和文)：滑膜細胞と免疫担当細胞における CaMKII・PADIs・シトルリン化・細胞機能異常と関節リウマチ (RA) の病態の関わりを解析した。RA 滑膜組織での PADIs 発現には一定の報告がない。今回の実験からは滑膜細胞 (滑膜線維芽細胞) にはシトルリン化ペプチド基質はあるも PADIs 発現は弱く、周囲の免疫担当細胞との相互作用で *in vivo* では滑膜細胞由来の蛋白 (ペプチド) がシトルリン化される可能性が考えられた。このシトルリン化されたペプチドが環状シトルリン化ペプチド抗体 (抗 CCP 抗体) 産生のソースである可能性も考えられた。免疫担当細胞として重要な制御性 T 細胞機能の低下は RA の病勢悪化を誘導することも示唆された。しかしながら、この事象が **primary** か (原因) ? **secondary** か (結果) ? に関しては今後の検討が必要である。また、制御性 T 細胞機能と CaMKII や PADIs の発現および活性化との関連も今後の研究課題である。臨床的には早期 RA における MRI 骨髄浮腫と抗 CCP 抗体の相関を明らかとした。現状では検出が困難なシトルリン化ペプチドに関しては免疫コンプレキソーム解析の手法でアプローチを開始した。

研究成果の概要 (英文)：We have examined the relationship between the pathogenesis of rheumatoid arthritis (RA) and CaMKII/PADIs/peptide citrullination/cellular abnormality of synovial cells and immune competent cells. Expression of PADIs in the rheumatoid synovial tissues remains to be clarified at present. According to our data, the expression of PADIs was weak whereas that of PADIs substrates were present in rheumatoid synovial cells. PADIs substrates in rheumatoid synovial cells could be citrullinated by interaction with neighboring immune competent cells, resulting in stimulation of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies (anti-CCP antibodies) in patients with RA. Our present data also suggested that the function of regulatory T cells (Treg cells), a major immune competent cell population, is down-regulated in patients with RA that may associate with perpetuation of the disease's process. However, further investigation is necessary to identify whether these phenomena are primary events or secondary results. In addition, the investigations regarding to the association of Treg cells with CaMKII/PADIs are also necessary. In clinical study, we have identified a close association of MRI-proven bone edema with anti-CCP antibodies. At present, a detection of peptide citrullination is very difficult. Therefore, we are also going to solve this problem by immune complexesome analysis.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008 年度	1,500,000	450,000	1,950,000
2009 年度	1,000,000	300,000	1,300,000
2010 年度	1,000,000	300,000	1,300,000
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

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、滑膜細胞、免疫担当細胞、CaMKII、シトルリン化

1. 研究開始当初の背景

滑膜細胞と免疫担当細胞はヒト関節リウマチ(RA)の病態を形成する代表的な細胞群である。私たちはCaMKII/AktはRAの新しい治療ターゲット分子に成りうることを発表してきたが、CaMKII/Aktの下流に位置する機能分子およびそれに依存性する細胞反応には不明な点が多い。CaMKIIには α 、 β 、 γ 、 δ のアイソフォームがある。CaMKIIはCa influxで活性化されるがCa influxで活性化される酵素群にはpeptidylarginine deiminase(PADIs)もあり、後者の酵素群はRA疾患特異的自己抗体の抗環状シトルリン化ペプチド抗体(抗CCP抗体)産生誘導のkey enzymeとして注目されている。そこで今回の研究計画では滑膜細胞および免疫担当細胞の活性化・CaMKII活性化シグナルカスケード・ペプチドシトルリン化・抗CCP抗体産生の関連性をin vitroとin vivoの両面から解析し、RAの新たな治療法の開発に繋げる研究を目標とした。

2. 研究の目的

培養細胞[滑膜細胞(FLS)、末梢血単核球(PBMC)、ヒト細胞株]を用いてCaMKII、PADIsは、如何なるシグナル伝達経路(キナーゼ経路、転写因子経路)を用いて、これら細胞の分化、活性化およびアポトーシスを制御するか?これらとRAの疾患活動性には関連性を認めるか?エフェクターT細胞に加え制御性T細胞との関連性はあるか?を主な研究目的とした。

3. 研究の方法

- (1) 培養細胞におけるCaMKII、Akt、PADIsの発現と活性化はRT-PCR、ウエスタンブロット(WB)、酵素活性測定で評価した。アポトーシスは感受性の定量およびカスパーゼの活性化で評価した。
- (2) 制御性T細胞はFACSでの多重染色で同定した(CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺CD127^{low})。RAの疾患活動性はDAS28と炎症反応で評価した。
- (3) 新たな方法でシトルリン化蛋白およびそれを認識する自己抗体の同定を試みた。

4. 研究成果

- (1) ヒトFLSとヒトPBMCにおけるCaMKII、Akt、PADIs発現の検討
FLSはCaMKII δ アイソフォームを発

現し、アポトーシス刺激であるTRAILによりAktの迅速なリン酸化が誘導された。しかしながらこれらアポトーシス刺激を含む広範な刺激条件を用いてもFLSにはシトルリン化ペプチドをWBでは検出できなかった。ヒト細胞株やPBMCでは培養条件次第でシトルリン化ペプチドをWBで検出可能であった。しかしながらFLSからの抽出蛋白質を用い、無細胞系でリコンビナントPADI2とPADI4でin vitroシトルリン化を試みると、FLS由来の抽出蛋白質にはシトルリン化ペプチドがWBで確認された。シトルリン化ペプチドは抗CCP抗体産生に非常に重要と考えられる。今回の結果からはFLS自身は自己のペプチドをシトルリン化する酵素活性は(極めて)低いパラクライン効果でFLSのペプチドはシトルリン化され、このシトルリン化されたペプチドがRAの自己抗原になる可能性が示唆された。表1にこれら結果を概説する。

今後はRA滑膜組織におけるPADIsア

表1:培養滑膜細胞におけるPADIs発現とペプチドシトルリン化の検討

培養滑膜細胞にはPADIs発現は検出されない。
培養系では滑膜細胞のペプチドシトルリン化は誘導できない。
培養滑膜細胞からの抽出蛋白はリコンビナントPADIsでシトルリン化される。
PBMCはPADIsを発現する。 培養系でも活性化PBMCはペプチドシトルリン化を誘導できる。
↓
滑膜細胞自身は自己のペプチドをシトルリン化する酵素活性は(極めて)低い。パラクライン効果で滑膜細胞のペプチドはシトルリン化され、このシトルリン化されたペプチドがRAの自己抗原になる可能性が示唆された。

イソフォームの発現やFLSにPADIsを強制発現させた場合のこれら蛋白の局在やFLS細胞機能変化などに実験系を展開すべきと考えた(表2に今後の課題)。

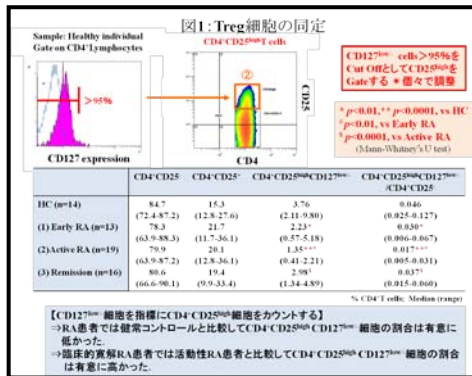
(2) 制御性T細胞とRA

表2:培養滑膜細胞におけるPADIs発現とペプチドシトルリン化の検討: 今後の検討

RA滑膜組織におけるPADIsアイソフォームの発現の検討
滑膜細胞にPADIsを強制発現させた場合のシトルリン化ペプチド発現およびその局在の検討
ペプチドシトルリン化を誘導させた場合の滑膜細胞の機能変化

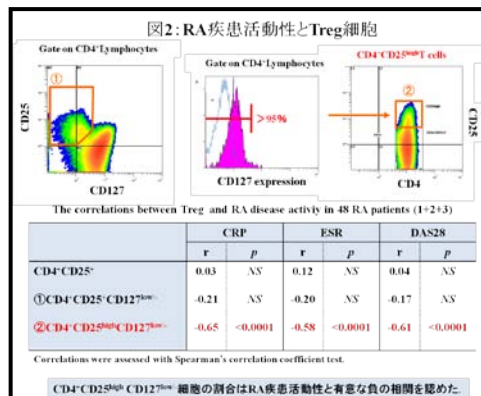
WBでは無刺激PBMCにはシトルリン化ペプチドは検出できなかった (in vitroで活性化すると検出可能)。また、RA患者血清のPADIsの測定も困難であった。実臨床ではリアルタイムな解析が要求されるので、今回はFACS解析を優先し制御性T細胞分画に注目した。細胞表面抗原の同定でCD4⁺CD25⁺⁺CD127^{low/-}細胞はFoxp3⁺⁺であり、この細胞分画を制御性T細胞とした。この分画を各個人で正確に同定するためにCD127発現を各個人で5%をカットオフとし、CD4⁺CD25⁺⁺CD127^{low/-}細胞を同定した(図1)。

13名の疾患修飾性抗リウマチ薬



(DMARDs) ナイーブ症例、19名の活動性RA症例(14名がDMARDs治療中で5名がDMARDs治療既往)、16名の臨床的寛解RA症例(DMARDs治療中)を対象とした。CD4⁺CD25⁺⁺CD127^{low/-}細胞率は健康人>臨床的寛解RA症例>活動性RA症例の順であり、かつ、DAS28-ESR、CRP、ESRとCD4⁺CD25⁺⁺CD127^{low/-}細胞率は逆相関を示した(図2)。

これら結果よりCD4⁺CD25⁺⁺CD127^{low/-}



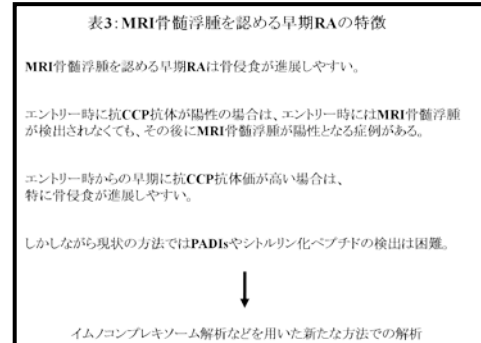
細胞はRA疾患活動性をモニタリングする免疫マーカーとなる可能性が考えられた。この変動がRAの疾患活動性に関連する二次性変化か否かの解析が今後の課題と考えた。血清PADIsやその酵素活性の測定が可能となればより

直接的な関連解析が可能になると思われた。

- (3) シトルリン化蛋白およびそれを認識する自己抗体の同定

臨床的な解析からMRI骨髄浮腫が認められる早期RA患者では抗CCP抗体価が高く、かつ、骨破壊が進展しやすいことが私たちの解析で明らかとなった(表3)。

しかしながら現状の方法ではPADIsや



シトルリン化ペプチドの検出は困難な場合が多い。そこで新たな方法を試みた。血清で検出される免疫複合体は特異的な抗原抗体反応の結果として形成される。この免疫複合体の抗原を網羅的に解析する免疫コンプレキソーム解析ではRAに特異的に検出される候補分子が検出された。今後はこの詳細とRAにおける関わりを解析予定である。この方向からCaMKIIやPADIsの本質に迫れる可能性が考えられた。

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 18件)

- (1) Kawashiri SY, Kawakami A, Iwamoto N, Fujikawa K, Aramaki T, Tamai M, Arima K, Ichinose K, Kamachi M, Yamasaki S, Nakamura H, Origuchi T, Ida H, Eguchi K. Switching to the anti-interleukin-6 receptor antibody tocilizumab in rheumatoid arthritis patients refractory to antitumor necrosis factor biologics. *Mod Rheumatol* 20 (1): 40-45; 2010.
- (2) Iwamoto N, Kawakami A, Arima K, Nakamura H, Kawashiri S, Tamai M, Kita J, Okada A, Koga T, Kamachi M, Yamasaki S, Ichinose K, Ida H, Origuchi T, Eguchi K. Regulation of disease susceptibility and mononuclear cell infiltration into the labial salivary glands of Sjogren's syndrome by monocyte chemotactic protein-1. *Rheumatology (Oxford)* 49 (8): 1472-1478; 2010.

- (3) Kawashiri S, Kawakami A, Imazato T, Ueki Y, Iwamoto N, Fujikawa K, Aramaki T, Tamai M, Arima K, Kamachi M, Nakamura H, Origuchi T, Ida H, Eguchi K. Decrement of serum cartilage oligomeric matrix protein (COMP) in rheumatoid arthritis (RA) patients achieving remission after 6 months of etanercept treatment: comparison with CRP, IgM-RF, MMP-3 and anti-CCP Ab. *Joint Bone Spine* 77 (5): 418-420; 2010.
- (4) Tamai M, Kawakami A, Iwamoto N, Arima K, Aoyagi H, Eguchi K. Contribution of anti-CCP antibodies, proximal interphalangeal joint involvement, HLA-DRB1 shared epitope and PADI4 as risk factors for the development of rheumatoid arthritis in palindromic rheumatism. *Scand J Rheumatol* 39 (4): 287-291; 2010.
- (5) Kawashiri S, Nakano M, Kawakami A, Eguchi K. Monitoring of therapeutic efficacy in a patient with RS3PE syndrome by serologic variables and radiographic methods. *Rheumatol Int* 30: 1677-1680; 2010.
- (6) Satoh K, Kawakami A, Shirabe S, Tamai M, Sato A, Tsujihata M, Nagasato K, Eguchi K. Anti-cyclic citrullinated peptide antibody (anti-CCP antibody) is present in the sera of patients with dementia of Alzheimer's type in Asian. *Acta Neurol Scand* 121 (5): 338-341; 2010.
- (7) 岩本直樹, 川上 純, 江口勝美. 【Ⅲ. 関節リウマチの成因と病態生理】 概論的 事項 病態形成とアポトーシス. 日本臨床 関節リウマチ(第2版)―寛解を目指す治療の新時代― 68 (増刊号 5): 71-75; 2010.
- (8) Aramaki T, Ida H, Izumi Y, Fujikawa K, Huang M, Arima K, Tamai M, Kamachi M, Nakamura H, Kawakami A, Origuchi T, Matsuoka N, Eguchi K. A significantly impaired natural killer cell activity due to a low activity on a per-cell basis in rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol* 19 (3): 245-252; 2009.
- (9) Fujikawa K, Kawakami A, Tamai M, Uetani M, Takao S, Arima K, Iwamoto N, Aramaki T, Kawashiri S, Ichinose K, Kamachi M, Nakamura H, Origuchi T, Ida H, Aoyagi K, Eguchi K. High serum cartilage oligomeric matrix protein determines the subset of patients with early-stage rheumatoid arthritis with high serum C-reactive protein, matrix metalloproteinase-3, and MRI-proven bone erosion. *J Rheumatol* 36 (6): 1126-1129; 2009.
- (10) Kawashiri S, Kawakami A, Iwamoto N, Fujikawa K, Aramaki T, Tamai M, Arima K, Kamachi M, Yamasaki S, Nakamura H, Tsurumoto T, Kono M, Shindo H, Ida H, Origuchi T, Eguchi K. Proinflammatory cytokines synergistically enhance the production of chemokine ligand 20 (CCL20) from rheumatoid fibroblast-like synovial cells in vitro and serum CCL20 is reduced in vivo by biologic disease-modifying antirheumatic drugs. *J Rheumatol* 36 (11): 2397-2402; 2009.
- (11) Tamai M, Kawakami A, Uetani M, Takao S, Arima K, Iwamoto N, Fujikawa K, Aramaki T, Kawashiri S, Ichinose K, Kamachi M, Nakamura H, Origuchi T, Ida H, Aoyagi K, Eguchi K. A prediction rule for disease outcome in patients with undifferentiated arthritis using magnetic resonance imaging of the wrists and finger joints and serologic autoantibodies. *Arthritis Rheum* 61 (6): 772-778; 2009.
- (12) Ida H, Aramaki T, Nakamura H, Fujikawa K, Arima K, Tamai M, Kamachi M, Satoh K, Origuchi T, Kawakami A, Furuichi I, Kawabe Y, Eguchi K. Different expression levels of TNF receptors on the rheumatoid synovial macrophages derived from surgery and a synovectomy as detected by a new flow cytometric analysis. *Cytotechnology* 60 (1-3): 161-164; 2009.
- (13) Fujikawa K, Kawakami A, Tanaka F, Iwamoto N, Tamai M, Eguchi K. Calcium/calmodulin-dependent protein kinase II (CaMKII) regulates tumour necrosis factor-related apoptosis inducing ligand (TRAIL)-mediated apoptosis of fibroblast-like synovial cells (FLS) by phosphorylation of Akt. *Clin Exp Rheumatol* 27 (6): 952-957; 2009.
- (14) 川上 純, 玉井慎美, 岩本直樹, 川尻真也, 藤川敬太, 江口勝美. 【関節リウマチ 治癒を目指す治療の新時代へ】 治療に直結する病因・病態研究最前線 治療反応性と関連する予後因子. *最新医学* 64 (5): 974-980; 2009.
- (15) 川上 純, 玉井慎美, 喜多潤子, 川尻真也, 岩本直樹, 江口勝美. 特集 膠原病・リウマチ性疾患診察のより深い理解を目指す 1. 診断を的確に下すために 1. 診断不明の関節炎を如何に診断するか. *日本内科学会雑誌* 98 (10): 2414-2420; 2009.
- (16) 古賀智裕, 川上 純, 江口勝美. 関節リウマチ滑膜組織の TNF- α 産生と TLR. *リウマチ科* 42 (4): 434-439; 2009.
- (17) Nakamura H, Kawakami A, Iwamoto N, Ida

- H, Koji T, Eguchi K. Rapid and significant induction of TRAIL-mediated type II cells in apoptosis of primary salivary epithelial cells in primary Sjogren's syndrome. Apoptosis : an international journal on programmed cell death. Apoptosis 13 (11): 1322-1330; 2008.
- (18) 玉井慎美、川上 純. 関節リウマチと抗 CCP 抗体 : 早期診断および予後予測マーカーとしての重要性. リウマチ科 40 (3): 215-219; 2008.
- [学会発表] (計 23 件)
- (1) Koga T, Yamasaki S, Okada A, Kawashiri S, Iwamoto N, Ida H, Origuchi T, Kawakami A, Eguchi K. Post-transcriptional regulation of IL-6 production by Zc3h12a in fibroblast-like synovial cells. Annual European Congress of Rheumatology (EULAR 2010). Rome, Italy. 2010.6.16-6.19.
- (2) Arima K, Tamai M, Okada A, Iwamoto N, Kawakami A, Eguchi K, Origuchi T. RS3PE syndrome is associated with VEGF derived from platelets. Annual European Congress of Rheumatology (EULAR 2010). Rome, Italy. 2010.6.16-6.19.
- (3) Koga T, Yamasaki S, Okada A, Kawashiri S, Nakamura H, Kawakami A, Eguchi K. Post-Transcriptional Regulation of IL-6 Production by Zc3h12a in Fibroblast-Like Synovial Cells. ACR/ARHP 2010. アトランタ/米国. 2010.11.7-11.11.
- (4) Kawakami A, Kawashiri S, Iwamoto N, Tamai M, Nakamura H, Kita K, Okada A, Koga T, Yamasaki S, Origuchi T, Eguchi K. The Power Doppler Ultrasonography Score from 24 Synovial Sites or 6 Simplified Synovial Sites, Including the Metacarpophalangeal (MCP) Joints, Reflects Well the Clinical Disease Activity and Serum Biomarkers in atients with Rheumatoid Arthritis. ACR/ARHP 2010. アトランタ/米国. 2010.11.7-11.11.
- (5) Kita J, Kawakami A, Tamai M, Iwamoto N, Kawashiri S, Arima K, Okada A, Koga T, Yamasaki S, Nakamura H, Origuchi T, Aoyagi K, Uetani M, Eguchi K. MRI-Proven Bone Edema of Wrist and Finger Joints at Entry Is the Strongest Predictor toward Further Radiografic Progression in Patients with Undifferentiated Arthritis: Results from the Prospective Cohort at Nagasaki university. ACR/ARHP 2010. アトランタ/米国. 2010.11.7-11.11.
- (6) 川尻真也, 岩本直樹, 古賀智裕, 岡田覚丈, 有馬和彦, 川上 純, 折口智樹, 江口勝美. 関節リウマチにおける関節超音波によるスコアリングとバイオマーカーとの関連. 第 54 回日本リウマチ学会総会・学術集会. 神戸. 2010.4.22-4.25
- (7) 川尻真也, 川上 純, 江口勝美. 関節リウマチにおける末梢血 CD4 + CD25highCD127low/-T 細胞の検討. 第 54 回日本リウマチ学会総会・学術集会. 神戸. 2010.4.22-4.25.
- (8) 古賀智裕, 山崎聡士, 川上 純, 江口勝美. 関節リウマチ滑膜細胞における RNA 結合蛋白を介した IL-6 の転写後制御の可能性. 第 54 回日本リウマチ学会総会・学術集会. 神戸. 2010.4.22-4.25
- (9) 古賀智裕, 岡田覚丈, 川尻真也, 岩本直樹, 山崎聡士, 中村英樹, 有馬和彦, 折口智樹, 井田弘明, 川上 純, 江口勝美. 抗体アレイ法を用いた関節リウマチに対するアダリムマブの治療効果の検討. 第 54 回日本リウマチ学会総会・学術集会. 神戸. 2010.4.22-4.25.
- (10) 岡田覚丈, 山崎聡士, 中村英樹, 井田弘明, 折口智樹, 川上 純, 江口勝美. 骨髄浮腫の細胞生物学的検討. 第 54 回日本リウマチ学会総会・学術集会. 神戸. 2010.4.22-4.25.
- (11) 川上 純, 喜多潤子, 玉井慎美, 岩本直樹, 川尻真也, 岡田覚丈, 古賀智裕, 山崎聡士, 中村英樹, 折口智樹, 荒牧俊幸, 中島宗敏, 青柳 潔, 上谷雅孝, 江口勝美. 早期関節炎に対する TNF 阻害剤の有効性の検討. 第 40 回九州リウマチ学会. 鹿児島. 2010.9.4-9.5.
- (12) 玉井慎美, 川上 純, 上谷雅孝, 有馬和彦, 岩本直樹, 中村英樹, 折口智樹, 井田弘明, 江口勝美. 早期関節リウマチの経過における手指関節 MRI 骨髄浮腫と抗 CCP 抗体価変動の検討. 第 25 回日本臨床リウマチ学会. 東京. 2010.11.27-11.28.
- (13) Tamai M, Kawakami A, Uetani M, Arima K, Fujikawa K, Iwamoto N, Kawashiri S, Kita J, Okada A, Koga T, Aramaki T, Kamachi M, Yamasaki S, Nakamura H, Ida H, Origuchi T, Aoyagi K, Eguchi K. A Prediction Rule for Disease Outcome in Patients with Undifferentiated Arthritis by MRI of the Wrists and Finger Joints and Serologic Autoantibodies: Second Report Regarding to the Utility of Plain MRI. ACR/ARHP Scientific Meeting 2009. Philadelphia. 2009.10.16-10.21.
- (14) Koga T, Migita K, Yamasaki S, Tamai M, Kawashiri S, Iwamoto N, Nakamura H, Origuchi T, Ida H, Kawakami A, Eguchi K. Serum Amyloid A Protein Stimulates

- Th17-Related Cytokines Production in Rheumatoid Synoviocytes. ACR/ARHP Scientific Meeting 2009. Philadelphia. 2009.10.16-10.21.
- (15) Tamai M, Kawakami A, Uetani M, Takao S, Arima K, Iwamoto N, Fujikawa K, Aramaki T, Kawashiri S, Ichinose K, Kamachi M, Nakamura H, Origuchi T, Ida H, Aoyagi K, Eguchi K. A prediction rule for disease outcome in patients with undifferentiated arthritis using mri of wrists and finger joints and serologic autoantibodies. Annual European Congress of Rheumatology EULAR 2009. Copenhagen, Denmark. 2009.6.10-6.13.
- (16) Kawakami A, Tamai M, Iwamoto N, Kawashiri S, Origuchi T, Eguchi K. Early classification and therapeutic intervention toward patients in undifferentiated arthritis with MRI-proven bone changes and autoantibodies by disease modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs):NAGASAKI Early Arthritis Intervention Trial. 18th International Rheumatology Symposium. Tokyo. 2009.4.23-4.26.
- (17) 川上 純, 玉井慎美, 岩本直樹, 川尻真也, 藤川敬太, 荒牧俊幸, 一瀬邦弘, 有馬和彦, 蒲池 誠, 中村英樹, 井田弘明, 折口智樹, 上谷雅孝, 青柳 潔, 江口勝美. 関節リウマチを早期に予測するには? 第53回日本リウマチ学会総会・学術集会. 東京. 2009.4.23-4.26.
- (18) 川上 純, 玉井慎美, 岩本直樹, 川尻真也, 藤川敬太, 荒牧俊幸, 一瀬邦弘, 蒲池誠, 中村英樹, 井田弘明, 折口智樹, 有馬和彦, 山崎聡士, 上谷雅孝, 青柳 潔, 江口勝美. MRI 骨変化と自己抗体が陽性の UA に対する DMARDs 治療の評価. 第53回日本リウマチ学会総会・学術集会. 東京. 2009.4.23-4.26.
- (19) 川尻真也, 川上 純, 岩本直樹, 藤川敬太, 荒牧俊幸, 江口勝美. 関節リウマチにおける末梢血 CD4+CD25+CD127lo/-制御性 T 細胞の検討. 第53回日本リウマチ学会総会・学術集会. 東京. 2009.4.23-4.26.
- (20) 川尻真也, 川上 純, 江口勝美. 関節リウマチにおける末梢血 CD4+CD25+CD127low/-制御性 T 細胞の検討. 第37回日本臨床免疫学会総会. 東京. 2009.11.13-11.15.
- (21) 川上 純, 玉井慎美, 藤川敬太, 岩本直樹, 川尻真也, 江口勝美. 抗 CCP 抗体と関節リウマチの診断・病態. 第52回日本リウマチ学会総会・学術集会. 札幌. 2008.4.20-23.
- (22) 川尻真也, 川上 純, 岩本直樹, 藤川敬太, 荒牧俊幸, 一瀬邦弘, 蒲池 誠, 玉井慎美, 中村英樹, 井田弘明, 折口智樹, 江口勝美. 関節リウマチにおけるケモカイン CCL20 と生物学的製剤. 第52回本リウマチ学会総会・学術集会. 札幌. 2008.4.20-23.
- (23) 荒牧俊幸, 井田弘明, 川尻真也, 岩本直樹, 藤川敬太, 一瀬邦弘, 玉井慎美, 蒲池 誠, 中村英樹, 川上 純, 折口智樹, 松岡直樹, 江口勝美. 関節リウマチ (RA) に対する生物学的製剤による悪性腫瘍発生リスクの検討; ナチュラルキラー (NK) 細胞への影響 (第三報). 第52回日本リウマチ学会総会・学術集会. 札幌. 2008.4.20-23.

6. 研究組織

(1)研究代表者

川上 純 (KAWAKAMI ATSUSHI)
長崎大学・大学院医歯薬学総合研究科
教授
研究者番号：90325639

(2)研究分担者

阿比留 教生 (ABIRU NORIO)
長崎大学・病院
講師
研究者番号：00380981

玉井 慎美 (TAMAI MAMI)
長崎大学・保健・医療推進センター
助教
研究者番号：60380862

井田 弘明 (IDA HIROAKI)
長崎大学・病院
講師
研究者番号：60363496
※平成22年3月まで

藤川 敬太 (FUJIKAWA KEITA)
長崎大学・病院
医員
研究者番号：90404285
※平成21年3月まで

川尻 真也 (KAWASHIRI SHINYA)
長崎大学・病院
医員
研究者番号：20457576
※平成21年11月まで