リウマチ・膠原病内科

准教授：黒坂大太郎　　リウマチ・膠原病内科
講　師：金月　　勇　　リウマチ・膠原病内科

教育・研究概要

リウマチ膠原病内科は新しい診療内科として体制を整えるべく診療，教育，研究活動の充実に努めた。研究面においては以下のことを中心に展開している。

Ⅰ．関節リウマチ（rheumatoid arthritis；RA）における滑膜血管新生に関する研究

近年，悪性腫瘍の新しい治療戦略として血管新生抑制療法が注目されている。RA においても，その関節炎や関節破壊のメカニズムには関節滑膜の血管新生が大きな役割を担っている。そのため血管新生抑制療法は，RA にとっても新しい治療戦略となりうる。

そこで我々は，実験動物モデルを用いて，endostatin や sunitinib など血管新生阻害剤の投与実験を行い，その有用性や作用機序を詳細に検討している。さらに，血管内皮増殖因子（vascular endothelial growth factor；VEGF）をはじめとした血管新生に関与する物質の炎症性滑膜における遺伝子発現やタンパク発現の経時的な変化についても，マウス関節炎モデルを用いて解析を進めている。特に骨髄由来の血管新生ペプチドである Bombina variegata 8kDa protein（Bv8）と，関節炎局所の血管新生との関わりについて解析を行っている。臨床研究においても，RA 患者の関節滑膜の血流を関節エコーで評価し，疾患活動性や VEGF など血管新生関連因子との相関を調べている。

これら研究の成果として，endostatin，sunitinib ともに用量依存性の著明な関節炎抑制効果を証明することができた。また，関節炎マウスにおいて関節滑膜と骨髄での Bv8 発現が増加していることを発見し，腫瘍血管新生と同様に Bv8 が血管新生促進へ関与していることを示唆するデータを得た。さらに，RA 患者の関節ドップラー超音波における血流シグナルと，VEGF や同様に血管新生関連因子である angiopoetin-2 との相関を証明した。

Ⅱ．自己免疫性疾患におけるリンパ球テロメラーゼ活性に関する研究

染色体末端に存在し染色体を保護するテロメアは，細胞分裂により徐々に短縮し，限界に達すると細胞分裂が停止することから「細胞寿命時計」と呼ばれている。このテロメアを伸長させるテロメラーゼは，生殖細胞や幹細胞，さらに腫瘍細胞といった分裂の活発な細胞で活性が高まっている（この仕組みを発見した研究者は 2009 年ノーベル医学・生理学賞を受賞している）。一方，分裂能の高い活性化リンパ球においても，このテロメラーゼ活性が上昇していることが確認されている。

そこで我々は，自己免疫性疾患におけるリンパ球テロメラーゼ活性の動向について現在まで研究を続けてきた。我々はこれまでに，全身性エリテマトーデスでは T リンパ球のテロメラーゼ活性が，ヘルパーT 細胞，細胞傷害性 T 細胞ともに，活動期・非活動期に関わらず常に高く，一方 B リンパ球のテロメラーゼ活性は，疾患活動性に比例して上昇することを既に報告した。また成人発症 Still 病の活動期の患者においても，疾患の活動性の上昇に伴い，T および B リンパ球のテロメラーゼ活性の上昇が確認された。

最近，RA 用生物製剤として，炎症性サイトカイン拮抗薬のみならず，T リンパ球の活性抑制に特化した製剤なども現れている。そこで我々は現在，RA 患者に対しても末梢血単核球テロメラーゼ活性の測定を行い，その解析を行っている。

Ⅲ．皮膚筋炎における病理組織学的解析

皮膚筋炎症例の MRI 像として，多発性筋炎症例と異なり筋内より筋周囲に異常信号が確認されることが多い。そのため皮膚筋炎症例から，筋のみならず筋膜や皮膚まで一塊とした生検（en bloc biopsy）を行い多発性筋炎と病理組織学的に比較解析を行っている。その結果，皮膚筋炎の筋組織では多発性筋炎のそれと異なり，発症早期には筋膜微小血管周囲に炎症細胞浸潤みられることが分かった。

「点検・評価」

関節リウマチ患者に対する関節エコーと血清データの相関に関する研究やリンパ球テロメラーゼに関する研究，筋炎の研究に関しては，多くの患者さんの協力を得て展開中である。この研究より得られた成果の一部は学会や論文などで発表している。

当内科はまだ歴史が浅く，スタッフも少ないがゆえの困難もあるが，臨床のみならず研究・教育分野へも力を注いでおり，バランスのとれた体制作りを目指している。

研　究　業　績

Ⅰ．原著論文

1）小俣美香子，平井健一郎，野田健一郎，吉田　健，金月　勇，黒坂大太郎，山田昭夫．人工関節置換術後に Helicobacter fenneliae 敗血症をきたした全身性エリテマトーデスの一例．関東リウマチ 2011；44：152–7.

2）村瀬樹太郎，野田健太郎，浮地太郎，平井健一郎，吉田　健，金月　勇，黒坂大太郎，山田昭夫，福田国彦．潰瘍性大腸炎を合併した乾癬性関節炎の一例．日脊椎関節炎会誌 2011；3(1)：99–105.

Ⅱ．総　　説

1）黒坂大太郎，平井健一郎．【ここまで進んだ，超音波診断装置の実力】臨床での最大効果を検証する　関節リウマチ診療における超音波検査の有用性．新医療 2011；38(5)：81–4.

Ⅲ．学会発表

1）吉田　健，黒坂大太郎，高橋英吾，平井健一郎，野田健太郎，浮地太郎，古谷和裕，柳町麻衣美，金月　勇，山田昭夫．筋膜炎は皮膚筋炎発症早期に検出され得る高頻度の病変である．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．神戸，7 月．［日リウマチ会国際リウマチシンポ抄集 2011；55 回・20 回：605］

2）野田健太郎，平井健一郎，浮地太郎，吉田　健，金月　勇，黒坂大太郎，山田昭夫．Palmar fascitis and polyarthritis syndrome（PFPAS）の 2 例．第 55 回日本リウマチ学会総会・学術集会・第 20 回国際シンポジウム．神戸，7 月．［日リウマチ会国際リウマチシンポ抄集 2011；55 回・20 回：590］

3）野田健太郎，高橋英吾，浮地太郎，古谷和裕，吉田　健，金月　勇，黒坂大太郎，山田昭夫．マウスコラーゲン関節炎における Bv8 の発見検討．第 55 回日本リウマチ学会総会・学術集会・第 20 回国際シンポジウムプログラム．神戸，7 月．［日リウマチ会国際リウマチシンポ抄集 2011；55 回・20 回：493］

4）高橋英吾，黒坂大太郎，平井健一郎，吉田　健，金月　勇，山田昭夫．関節リウマチの病因・病態関節リウマチ患者における血管新生関連因子と炎症性サイトカインの関係．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．神戸，7 月．［日リウマチ会国際リウマチシンポ抄集 2011；55 回・20 回：332］

5）平井健一郎，西岡真樹子，吉田　健，黒坂大太郎，山田昭夫．リウマチ性疾患の画像関節リウマチ患者における滑膜血流シグナルと血管新生関連因子の関係．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．神戸，7 月．［日リウマチ会国際リウマチシンポ抄集 2011；55 回・20 回：396］

6）浮地太郎，吉田　健，野田健太郎，平井健一郎，金月　勇，黒坂大太郎，山田昭夫．筋膜炎を合併した全身性エリテマトーデスの 1 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．神戸，7 月．［日リウマチ会国際リウマチシンポ抄集 2011；55 回・20 回：583］

7）増渕佳苗，野田健太郎，平井健一郎，浮地太郎，吉田　健，金月　勇，黒坂大太郎，山田昭夫．尿崩症を合併した Wegener 肉芽腫症の一例．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．神戸，7 月．［日リウマチ会国際リウマチシンポ抄集 2011；55 回・20 回：593］

8）Noda K, Takahashi E, Hirai K, Furuya K, Ukichi T, Yoshida K, Kingetsu I, Kurosaka D, Yamada A. Elevation of *Bombina variegate* peptide 8 in mice with collagen-induced arthritis. 10th World Congress of Inflammation. Paris, June.

9）浮地太郎，古谷和裕，高橋英吾，野田健太郎，黒坂大太郎．（一般演題）マウスコラーゲン誘導性関節炎の病態形成における骨髄由来細胞の関与の検討．第 128 回成医会総会．東京，11 月．［慈恵医大誌 2011；126(6)：230–1］