

リウマチ・膠原病内科

教授：黒坂大太郎 リウマチ・膠原病内科学
講師：吉田 健 リウマチ・膠原病内科学

教育・研究概要

リウマチ・膠原病内科は内科学講座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 Bombina variegata peptide 8 (Bv8)

RA は、関節滑膜を病巣の首座とした全身性の慢性炎症性疾患である。RA では、発症早期から滑膜組織に血管新生や炎症細胞浸潤が認められ、慢性期にはパンヌスと呼ばれる炎症性滑膜肉芽組織が形成される。RA の骨関節破壊にはパンヌスが重要な役割を果たしており、その形成には新生血管からの栄養が必須である。そのため関節滑膜の血管新生のメカニズムを解明することは、RA の新しい治療戦略となりうる。

我々は、コラーゲン誘導性関節炎 (collagen-induced arthritis: CIA) マウスにおいて、血管新生関連物質である Bv8/prokineticin 2 が関節炎部において高発現していることを報告した。Bv8 は心臓、精巣、骨髄に高発現しており、血管新生作用の他、ケモカイン、サーカディアンリズム、痛みの閾値低下などとも関連している。Bv8 のレセプターは PKR1, PKR2 の 2 種類が存在し、特に PKR2 の発現が CIA マウスの関節炎において亢進していた。そこで、Bv8 のレセプターアンタゴニストである PKRA7 を CIA マウスに投与し関節炎にどのように関与しているか検討した。その結果、PKRA7 は CIA マウスにおける関節炎を有意に抑制した。今後、CIA マウスにおける PKR2 の関節炎における役割の解明、PKRA7 の関節炎の抑制機序の解明を行う予定である。

II. RA におけるシトルリン化蛋白とその機能に関する研究

アミノ酸の翻訳後修飾であるシトルリン化は、Peptidylarginine Deiminase (PAD) によって蛋白質中のプラス電荷を持つアルギニン残基が中性電荷のシトルリン残基に変換される反応であり、カルシウムによって触媒される。抗シトルリン化蛋白抗体

(anti-citrullinated protein antibody: ACPA) は PAD によってシトルリン化された蛋白に対する自己抗体であり、RA に極めて特異性が高い。ACPA は、RA 発症 10 年以上前から検出されることが報告されている。また、ACPA 陽性者は 5 年以内に RA を発症することが多く、ACPA の陽転化は RA 発症に関与する重要な現象の一つである。しかしその一方で、ACPA 陰性の RA 患者においても *PADI4* 遺伝子の RA 感受性ハプロタイプが独立した骨関節破壊の危険因子であることが報告されており、PAD の ACPA 誘導以外の役割も RA の病態形成に関与していると考えられている。シトルリン化は蛋白質の折りたたみ構造の展開、蛋白質分解や分子内相互作用の喪失などに関与することが知られており、この反応により蛋白質の機能が変化することは容易に予想できる。近年、RA の病態に関与するいくつかのケモカインが *in vitro* で PAD によってシトルリン化されること、また、その反応によりケモカイン本来の機能が減弱する可能性が報告された。しかし、生体内におけるシトルリン化したケモカインの存在や機能については知られていなかった。

当研究では、シトルリン化された RA の代表的ケモカイン Epithelial-derived neutrophil-activating peptide 78 (ENA-78/CXCL5), macrophage inflammatory protein-1 α (MIP-1 α /CCL3), monocyte chemotactic protein-1 (MCP-1/CCL2) を新規に開発した ELISA によって検出することを可能とした。そして、それらの濃度は、RA 関節液において他のリウマチ性疾患に比し有意に高く、シトルリン化 ENA-78/CXCL5 については CRP や赤沈とも正の相関を示した。ENA-78/CXCL5 は本来好中球の遊走因子であるが、シトルリン化 ENA-78/CXCL5 は、*in vitro/in vivo* において単球を遊走させた。さらに、シトルリン化 ENA-78/CXCL5 は、ENA-78/CXCL5 のレセプターである CXCR2 のみでなく ENA-78/CXCL5 のレセプターでない CXCR1 にも結合し、単球を遊走させた。現在、PAD の自己シトルリン化が PAD の機能をどのように変化させるか、そして RA の病態にどのように関連しているかを検討している。

III. RA 患者における慢性疼痛の研究

RA は、滑膜を炎症の首座とする関節痛を伴う慢性炎症性疾患である。滑膜炎による痛みは炎症による疼痛、つまりは侵害受容性疼痛が主な病態であると考えられてきた。実際、臨床では炎症をコントロールすることで疼痛がコントロールされる場合が多い。

しかし、炎症がコントロールされていても疼痛が持続し、治療が難渋する症例も経験する。近年このような疼痛の原因は神経の損傷により生じる神経障害性疼痛や器質的異常がなくても中枢で疼痛閾値が低下している中枢機能障害性疼痛であると報告されている。最近、RA では約10~30%に神経障害性疼痛が認められ、ADL低下の原因になるという報告がある。又、RAを含めた運動器疾患の疼痛の増悪や遷延化には心理、社会的側面が関与し、慢性疼痛患者の精神面の評価が重要であることが認知されてきている。我々はこのような観点からRA患者で生じる慢性疼痛の機序に寄与する因子に関する研究を行っている。現在は、RA患者において生じる神経障害性疼痛の頻度と神経障害性疼痛と関係する因子の臨床的な検討を行っている。

IV. 炎症性筋疾患の筋膜炎に関する研究

我々は、皮膚筋炎 (DM) の病変として筋膜炎が存在することをMRIとen bloc biopsyにより明らかにした。そして、この筋膜炎はほとんどすべてのDMに認められ頻度の高い病変であることを示し、筋症状出現早期より認められることを報告した (Arthritis Rheumatol 2010 ; 62 : 3751-9)。さらには、筋膜付近小血管は筋内小血管と同様に炎症細胞浸潤の好発部位となることを組織学的に証明し、炎症の進展様式として筋膜から筋内へ進展する可能性を同一患者における経時的なMRI所見によって示した。筋炎がないにもかかわらず筋症状がある症例は、筋膜炎が筋症状の原因になっている可能性があり、筋膜炎の検出はDMの診断に重要であると考えられる。

超音波パワードップラー法 (PDUS) は、様々なリウマチ性疾患の評価に応用されており、特にRAにおける滑膜炎の検出には確立された検査法である。PDUSは、造影MRIと比較して侵襲がなく、同時に多数の部位の評価を可能にする。我々はPDUSによってDMの筋膜炎が検出可能であることを確認した。現在、免疫組織染色にて筋膜炎における新生血管、血管新生関連因子、炎症性サイトカインの発現を多発性筋炎と比較して検討している。

【点検・評価】

当内科は、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。RA患者に対するBv8に関する研究、筋膜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。基礎研究においても関節炎モデルで

の関節炎発症の機序や新たな治療法の開発に関する研究を行い、得られた成果の一部は学会や論文などで発表している。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Yoshida K, Nishioka M, Matsushima S, Joh K, Oto Y, Yoshiga M, Otani K, Ito H, Hirai K, Furuya K, Ukichi T, Noda K, Kingetsu I, Kurosaka D. Brief report : Power Doppler ultrasonography for detection of increased vascularity in the fascia : a potential early diagnostic tool in fasciitis of dermatomyositis. Arthritis Rheumatol 2016 ; 68(12) : 2986-91.
- 2) Noda K, Yoshida K, Ukichi T, Furuya K, Hirai K, Kingetsu I, Kurosaka D. Myalgia in patients with dermatomyositis and polymyositis is attributable to fasciitis rather than myositis : a retrospective study of 32 patients who underwent histopathological examinations. J Rheumatol 2017 Feb 1. [Epub ahead of print]
- 3) Ito H, Noda K, Yoshida K, Otani K, Yoshiga M, Oto Y, Saito S, Kurosaka D. Prokineticin 2 antagonist, PKRA7 suppresses arthritis in mice with collagen-induced arthritis. BMC Musculoskelet Disord 2016 ; 17 : 387.
- 4) Chiba M, Yanaba K, Kohara A, Nakayama M, Nakagawa H, Fukuda T, Ishii N, Yoshida K. Septic arthritis caused by Mycobacterium marinum infection. J Dermatol 2016 Nov 14. [Epub ahead of print]
- 5) Kohara A, Yanaba K, Muro Y, Ito H, Nakagawa H, Noda K, Kurosaka D. Anti-PM/Scl antibody-positive dermatomyositis in a Japanese patient : a case report and review of the literature. Int J Rheum Dis 2017 Feb 10. [Epub ahead of print]
- 6) 伊藤晴康, 野田健太郎, 平井健一郎, 浮地太郎, 古谷和裕, 黒坂大太郎. Human papillomavirus (HPV) ワクチンの接種後にSLEを発症した一例. 日臨免疫会誌 2016 ; 39(2) : 145-9.

II. 総説

- 1) 吉田 健. 【蛋白のシトルリン化とRA】RA病態におけるシトルリン化ケモカインの作用は? 分子リウマチ治療 2016 ; 9(4) : 182-6.
- 2) 伊藤晴康, 黒坂大太郎. 【リウマチ性疾患とウイルス感染の関連】HPVワクチンと自己免疫性疾患. 臨免疫・アレルギー科 2016 ; 66(5) : 460-4.

Ⅲ. 学会発表

- 1) 野田健太郎, 平井健一郎, 吉田 健, 金月 勇, 黒坂大太郎. 関節リウマチ患者における疼痛と心理的傾向の関連の検討. 第60回日本リウマチ学会総会・学術集会. 横浜, 4月.
- 2) 野田健太郎, 平井健一郎, 吉田 健, 金月 勇, 黒坂大太郎. 関節リウマチ患者における疼痛と心理的傾向の関連の検討. 第9回日本運動器疼痛学会, 東京, 11月.
- 3) 吉田 健, 野田健太郎, 浮地太郎, 平井健一郎, 古谷和裕, 金月 勇, 黒坂大太郎. 多発性筋炎・皮膚筋炎皮膚筋炎の筋膜炎における血管新生. 第60回日本リウマチ学会総会・学術集会. 横浜, 4月.
- 4) 古谷和裕, 吉田 健, 西岡真樹子, 田島実紅, 吉賀真之, 大谷一博, 伊藤晴康, 浮地太郎, 黒坂大太郎. 多発性筋炎・皮膚筋炎 S1 神経根症に起因する下腿三頭筋限局性筋炎の3例. 第60回日本リウマチ学会総会・学術集会. 横浜, 4月.
- 5) 伊藤晴康, 野田健太郎, 大谷一博, 黒坂大太郎. 血栓性血小板減少性紫斑病が合併した結節性多発動脈炎の一例. 第60回日本リウマチ学会総会・学術集会. 横浜, 4月.
- 6) 伊藤晴康, 野田健太郎, 大谷一博, 黒坂大太郎. Prokineticin 2 シグナル伝達の阻害は関節炎を抑制する. 第3回 JCR ベーシックリサーチカンファレンス, 東京, 10月.
- 7) 齊藤 萌, 浮地太郎, 古谷和裕, 野田健太郎, 吉田健, 黒坂大太郎. 筋膜炎を伴った抗 NuMa-1 抗体陽性 NPSLE の一例. 第27回日本リウマチ学会関東支部学術集会. 東京, 12月.

循環器内科

教授: 吉村 道博	循環器学
教授: 谷口 郁夫	循環器学
教授: 山根 禎一	循環器学
教授: 本郷 賢一	循環器学
准教授: 関 晋吾	循環器学
准教授: 芝田 貴裕	循環器学
准教授: 川井 真	循環器学
准教授: 小武海公明	循環器学
准教授: 小川 崇之	循環器学
講師: 石川 哲也	循環器学
講師: 森 力	循環器学
講師: 南井 孝介	循環器学
講師: 名越 智古	循環器学
講師: 松尾征一郎	循環器学

教育・研究概要

I. 研究概要

当科では、臨床で遭遇した様々な未知の現象や疑問に対して、それを解決するというスタンスを維持して研究活動を続けている。症例のデータベースを用いた臨床研究と、それをさらに深く掘り進める為に基礎研究を行っている。つまり、Bedside to Bench & Bench to Bedside の精神で研究を進めている。特に最近では、新しい統計手法も積極的に導入しており、以前よりも高度な解析が可能になった。研究班は主に、虚血性心疾患、不整脈、心不全、画像、分子生物学、心筋生理学に分けているが、常に相互の協力のもと研究は遂行されており、プロジェクトとして臨機応変に研究が組まれている。また、学位取得者は自らの研究を継続するとともに、その研究を継承する後輩の面倒をみる体制を整え、将来への発展の礎も築けるように心掛けている。また、学内外との共同研究も積極的に行っている。

1. 虚血性心疾患研究班

カテーテル検査・治療に関して、そのデータ収集を積極的に行っている。経皮的冠動脈インターベンション (OCI) は本院を主体として関連施設と共同してそのデータを蓄積しており、デバイスの短期および長期成績などを集計している。また、データベースを活用して、数々の臨床上の疑問に対してアプローチを行っている。具体例として、動脈硬化の危険因子は数多く挙げられているが、それらの冠動脈硬化 (器質的狭窄) と急性冠症候群 (ACS) に与える影響の違いについて検討を行っている。また、