

Nephrology Forum. 東京, 12月.

- 5) 小倉 誠. 外来診療における腎疾患患者の新しい食事療法の考え方. 日本臨床栄養学会認定臨床栄養医研修会. 柏, 7月.

## リウマチ・膠原病内科

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

我々は, 主に実験動物の関節炎モデルを用いて, 炎症性滑膜における血管新生メカニズムの解析や, 関節炎に対する血管新生阻害療法の有用性や作用機序の検証を行っている。当年度は, 雌マウス (Y 染色体陽性) の骨髓細胞を移植した雄マウス (Y 染色体陰性) に関節炎を発症させ, 滑膜内の種々の組織に対する免疫染色と, 蛍光 in situ ハイブリダイゼーション (fluorescence in situ hybridization; FISH) による Y 染色体の染色を組み合わせることで, 関節炎滑膜内の CD31 陽性血管内皮細胞や NG2 プロテオグリカン陽性幼若ペリサイト, CD68 陽性組織マクロファージ, 酒石酸抵抗性酸性ホスファターゼ (tartrate-resistant acid phosphatase; TRAP) 陽性破骨細胞の一部が骨髓由来であることを示した。

また, 血管内皮増殖因子 (vascular endothelial growth factor; VEGF) 受容体ファミリーや血小板由来成長因子 (Platelet-Derived Growth Factor; PDGF) の阻害作用を持つチロシンキナーゼ型受容体阻害剤 sunitinb の明確なマウス関節炎抑制効果を確認した。更に sunitinib 投与群では組織学上特に滑膜血管新生が顕著に抑えられていることがわかり, この sunitinib の関節炎抑制効果は滑膜血管新生の抑制に強く依存していることを示唆する結果となった。

また, 臨床研究としては, 関節ドプラエコーによる滑膜血流レベルと血清中の血管新生関連因子や,

その他種々の疾患パラメータとの相関を調べている。当年度は、血清 VEGF 濃度と炎症性サイトカインであるインターロイキン 6 (interleukin-6; IL-6) の血中濃度および滑膜血流シグナルとの相関を明らかにした。また、管新生関連因子の一種であるアンギオポエチン (angiopoietin; Ang) のうち Ang-1 は IL-6 と、Ang-2 は IL-6 に加え IL-8 とともに血中濃度に相関があることを示した。

## 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。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。

本年度からは、RA 患者の末梢血 T 細胞、B 細胞のテロメラーゼ活性のデータの収集を本格的に開始しており、現在も研究進行中である。

## III. 関節リウマチにおけるケモカインのシトルリン化とその機能に関する研究

抗環状シトルリン化ペプチド・蛋白抗体 (anti-cyclic citrullinated peptide/protein antibodies; anti-CCP, ACPAs) は RA 患者血清の約 70% に認められ、現在では本疾患の診断に重要なマーカーと認識されている。シトルリン (アミノ酸の一種) は、ACPA エピトープの形成に必須であり、Peptidylarginine deiminase (PAD) によってアルギニンから変換される。一方、ケモカインは関節滑膜組織において単球や好中球の遊走因子として働き、関節炎の発症に重要な役割を演じている。近年、*in vitro* においていくつかのケモカインが PAD によってシトルリン

化され得ること、また、それにより機能が減弱することが報告された。しかし、RA においては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い。

本年度、当科吉田講師がミシガン大学にて携わった研究では、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  $\alpha$  (MIP-1 $\alpha$ /CCL3), monocyte chemotactic protein-1 (MCP-1/CCL2) が、RA 関節液において他のリウマチ性疾患に比し有意に高濃度であり、シトルリン化 ENA-78/CXCL5 については CRP や赤沈とも相関していることを明らかにした。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 vivo/in vitro* において単球を遊走させた。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 CXCR1 をも介して単球を遊走させたことが明らかになった。

### 「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などに関しては、多くの患者さんの協力を得て展開中である。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) 金月 勇, 鈴木葉穂, 松尾活光, 松井寛昌, 西 浩之, 敦賀 礼, 高橋英吾, 平井健一郎, 浮地太郎, 古谷和裕, 野田健太郎, 吉田 健, 黒坂大太郎, 羽野 寛. 尿管癌を合併した皮膚筋炎の 1 例 (第 712 回 CPC 症例). 慈恵医大誌 2013; 128(1): 53-61.

### III. 学会発表

- 1) 古谷和裕, 吉田 健, 黒坂大太郎. 血管内皮増殖因子受容体チロシンキナーゼ阻害剤 sunitinib のマウス関節炎モデルにおける治療効果. 第 56 回日本リウマチ学会総会・学術集会. 東京, 4 月.
- 2) 浮地太郎, 古谷和裕, 安田千穂, 吉田 健, 黒坂大太郎. コラーゲン誘導性関節炎モデルマウスにおける関節局所での骨髄由来細胞の検討. 第 56 回日本リウ

マチ学会総会・学術集会, 東京, 4月.

- 3) Yoshida K, Korczynski O, Tak PP, Isozaki T, Ruth JH, Campbell PL. Citrullination of ENA-78/CXCL5 results in conversion from a non-monocyte recruiting to a monocyte recruiting chemokine. American College of Rheumatology 76th Annual Scientific Meeting. Washington, D.C., Nov.
- 4) 平井健一郎, 西岡真樹子, 高橋英吾, 野田健太郎, 浮地太郎, 古谷和裕, 金月 勇, 黒坂大太郎. 関節リウマチ患者における血管新生関連因子の解析. 第56回日本リウマチ学会総会・学術集会. 東京, 4月.
- 5) Furuya K, Kaku Y, Yoshida K, Joh K, Kurosaka D. Therapeutic effects of sunitinib, an inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase, in a murine arthritis model. EULAR (European League Against Rheumatism) 2012. Berlin, June.
- 6) 古谷和裕, 胡 瑩, 吉田 健, 城 謙輔, 黒坂大太郎. コラーゲン誘導性関節炎モデルマウスにおける sunitinib の関節炎抑制効果. 第33回日本炎症・再生学会. 福岡, 7月.

## 循環器内科

教授: 吉村 道博	循環器学
教授: 清水 光行	循環器学
教授: 谷口 郁夫	循環器学
准教授: 関 晋吾	循環器学
准教授: 山根 禎一	循環器学
准教授: 本郷 賢一	循環器学
准教授: 川井 真	循環器学
講師: 芝田 貴裕	循環器学
講師: 小武海公明	循環器学
講師: 小川 崇之	循環器学

### 教育・研究概要

#### I. 臨床研究

##### 1. 大規模臨床試験

慢性心不全における $\beta$ 遮断薬による治療法確立のための大規模臨床試験であるJ-CHF, HMG-CoA還元酵素阻害薬の慢性心不全に対する改善効果を検討する多施設共同試験であるPEAL study, 心血管系疾患のリスクを有する高齢者高血圧患者に対するARB治療に関して, 併用薬としてのカルシウム拮抗薬と少量利尿薬の比較試験であるCOLM study, 動脈硬化性疾患の危険因子の性差と予防に関する多施設共同前向きコホート研究であるNADESICO study (厚生労働省科学研究費補助金研究) などに積極的に参加している。

##### 2. 虚血性心疾患研究

カテーテル検査, 治療の中で, リスクファクター, 病変形態などの患者データをデータベース化し, 危険因子や予後を比較検討している。心筋虚血の評価は冠動脈造影, 負荷心筋シンチと中等度狭窄に対してはセンサー付き圧ワイヤーによるfractional flow reserve (FFR) の計測により機能的に行い, 冠動脈CTによる解剖学的評価との両面から虚血の程度を診断している。薬物溶出性ステント (DES) による治療では, 全国規模のDESの臨床研究 (J-DESsERT, J-LESSON, RESET, NEXT, PROPEL) や抗血小板剤に関する臨床研究 (NIPPON, OPERA) に参加することで, 情報を発信している。また冠攣縮は, 特に日本人では虚血性心臓病の成因に重要であり, 臨床的見地から積極的な冠攣縮の誘発試験を施行し, さらに全国規模の臨床研究に参加し新たなエビデンス作成に寄与している。今後は多施設合同の臨床研究だけでなく, 糖尿病内科と合同でACS患者の24時間血糖測定の調査をして, 傾向を検討