

慶一（京大）、内田俊也（帝京大）、伊藤孝史（鳥根大）、清水 章（日本医科大）、片渕律子（福岡東医療センター）、久野 敏（福岡大）、橋口明典（慶應義塾大）、厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業進行性腎障害に関する調査研究班報告 IgA 腎症分科会。IgA 腎症の寛解基準の提唱。日腎会誌 2013；55(7)：1249-54。

3) 菅野直希, 栗山 哲, 末次靖子, 高根紘希, 徳留悟朗, 細谷龍男, 横尾 隆. アルドステロンと中心血圧. 第 23 回東京高血圧研究会. 東京, 9 月.

4) 平野景太, 川村哲也, 清水昭博, 小池健太郎, 坪井伸夫, 池田雅人, 花岡一成, 宮崎嶋一, 小倉 誠, 横尾 隆. Pozzi 式ステロイドパルス療法後の IgA 腎症の再発と関連する臨床病理学的因子の解析. 第 37 回 IgA 腎症研究会. 東京, 1 月.

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：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

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、慢性期にはパンス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ス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。

当科における臨床研究としては、関節超音波パワードップラー法 (power Doppler ultrasonography: PDUS) による滑膜血流レベルと血清中の血管新生関連因子や、その他種々の臨床データとの相関を調べている。我々は、VEGF をはじめとする血管新生関連因子と関節 PDUS によって測定される滑膜血流シグナルとの相関を明らかにした。当年度は T 細胞選択的共刺激調節剤であるアバタセプト投与前後の血管新生関連因子と臨床データとの関係について検討した。

また、基礎研究においては主に関節炎モデルマウスを用いて、滑膜組織における炎症と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検証を行ってきた。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、新規ケモカインである Bombina variegata peptide 8 (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。心臓、精巣、骨髄に高発現している Bv8 はケモカインとしての生理活性を有しており、血管新生、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。しかし、Bv8 が、関節炎発症にどのように関与しているかまだ十分に解明されていない。そこで、Bv8 が

in vitro の系で炎症細胞である好中球や単球を遊走させるかどうか、また、*in vivo* の系で滑膜炎を惹起させるのかどうかを検討している。さらには、Bv8 が滑膜組織に血管新生を誘導させるののかも検討する予定である。

II. 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

抗シトルリン化ペプチド・蛋白抗体 (anti-citrullinated peptide/protein antibodies: 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。この ACPAs は RA 発症 10 年前から血清中に検出され得ることが報告されており、RA の病態形成に非常に重要である。アミノ酸の一種であるシトルリンは、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。

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 CXCR1 をも介して単球を遊走させたことが明らかとなった。今後、シトルリン化がサイトカインや成長因子の機能にどのように影響するか、そして RA の病態にどのように関連しているかを検討する予定である。

III. 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。

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 Rheum 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、特に関節リウマチ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 と比較して低侵襲であり、同時に多数の部位の評価を可能にする。近年、関節リウマチ以外の疾患である足底筋膜炎において、PDUS によって検出される充血所見は急性期の

足底筋膜炎を意味していることが示された。現在、我々はPDUSによってDMの筋膜炎が検出できるかどうかMRIと比較して検討している。また、免疫組織染色にて炎症細胞浸潤、新生血管、血管新生関連因子等の有無も検討する予定である。

「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。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。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) 金月 勇, 中原淳夫, 野田健太郎, 黒坂大太郎. Infliximab 単独投与中に発症した神経Behcet病の一例. 臨リウマチ 2014; 26(1): 57-62.

III. 学会発表

- 1) 大谷一博, 野田健太郎, 浮地太郎, 金月 勇, 黒坂大太郎, 今留謙一 (国立成育医療センター研究所). 難聴, 発熱で発症し膠原病様症状を呈した慢性活動性 Epstein-Barr virus 感染症 (CAEBV) の1例. 第41回日本臨床免疫学会総会. 下関, 11月.
- 2) 平井健一郎, 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トシリズマブ投与下の血管新生因子の動態. 第57回日本リウマチ学会総会・学術集会. 京都, 4月.
- 3) 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. SLE/NPSLE 筋症状を呈した全身性エリテマトーデスの検討. 第57回日本リウマチ学会総会. 京都, 4月.
- 4) Yoshida K, Koch AE, Ohara RA, Cambell PL, Amin MA, Fox DA. Citrullination of ENA-78/CXCL5 changes its receptor affinity from CXCR2 to CXCR1 and induces monocyte migration. American College of Rheumatology 77th Annual Scientific Meeting. San Diego, Oct.
- 5) 伊藤晴康, 野田健太郎, 浮地太郎, 金月 勇, 黒坂大太郎. HPV ワクチン接種後に自己免疫性疾患を発症した一例. 日本リウマチ学会第24回関東支部学術集会. 東京, 12月.
- 6) 伊藤晴康, 平井健一郎, 金月 勇, 黒坂大太郎. ア

バタセプトとトシリズマブでの血管新生関連因子発現の比較検討. 第57回日本リウマチ学会総会・学術集会. 東京, 4月.

- 7) 古谷和裕, 浮地太郎, 野田健太郎, 吉田 健, 黒坂大太郎. (ポスター演題 12: 自己免疫と炎症のモデル) マウス関節炎モデルにおける受容体型チロシンキナーゼ阻害薬 Sunitinib の効果検討. 第34回日本炎症再生医学会. 京都, 7月.
- 8) 古谷和裕, 浮地太郎, 野田健太郎, 安田千穂, 吉田健, 黒坂大太郎. コラーゲン誘導性関節炎マウスに対する受容体型チロシンキナーゼ阻害薬 sunitinib の効果. 第130回成医会総会. 東京, 10月.
- 9) 吉賀真之, 野田健太郎, 浮地太郎, 金月 勇, 黒坂大太郎. (一般演題 29: 示唆に富む貴重症例) 肉芽腫性多発血管炎 (GPA) と IgG4 関連疾患の鑑別が困難であった一例. 第28回日本臨床リウマチ学会. 千葉, 12月.
- 10) 黒坂大太郎. (シンポジウム 8: 高齢者における心身医学的問題) 膠原病内科医からみた心身症. 第54回心身医学会総会ならびに学術講演会. 横浜, 6月.
- 11) 大谷一博, 野田健太郎, 平井健一郎, 浮地太郎, 金月 勇, 黒坂大太郎. 膠原病に対する免疫抑制療法中に発症したらせん菌感染症の4例. 第57回日本リウマチ学会総会・学術集会. 京都, 4月.
- 12) 古谷和裕, 浮地太郎, 野田健太郎, 安田千穂, 吉田健, 黒坂大太郎. マルチターゲット受容体型チロシンキナーゼ阻害薬 sunitinib の関節炎抑制効果. 第57回日本リウマチ学会総会・学術集会. 京都, 4月.