

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

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。

当科における臨床研究としては、関節超音波パワードプラー法 (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で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、関節炎炎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かどう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、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) がシトルリン化されているかどうかを明らかにするため、新規に開発したELISAによってシトルリン化ケモカインの測定を試みた。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。

PDUSは、様々なリウマチ性疾患の評価に適用されており、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) Yoshida K, Korchynskiy O²⁾, Tak PP²⁾, Isozaki T¹⁾, Ruth JH¹⁾, Campbell PL¹⁾, Baeten DL²⁾, Gerlag DM²⁾ (²Univ of Amsterdam), Amin MA¹⁾, Koch AE¹⁾ (¹Univ of Michigan). Citrullination of epithelial neutrophil-activating peptide 78/CXCL5 results in conversion from a non-monocyte-recruiting chemokine to a monocyte-recruiting chemokine. Arthritis Rheum 2014; 66(10): 2716-27.
- 2) Furuya K, Kaku Y, Yoshida K, Joh K (Sendai Shakai Hoken Hosp), Kurosaka D. Therapeutic effects of sunitinib, one of the anti-angiogenetic drugs, in a murine arthritis. Mod Rheumatol 2014; 24(3): 487-91.
- 3) 波多野敬介, 浮地太郎, 野田健太郎, 古谷和裕, 平井健一郎, 金月 勇, 黒坂大太郎. 膀胱内BCG注入療法後に発症した反応性関節炎の一例. 関東リウマチ 2014; 47: 143-50.

II. 総説

- 1) 黒坂大太郎. 【日常診療とワクチン】膠原病患者とワクチン. 成人病と生活習慣病 2014; 44(12): 1453-5.
- 2) 黒坂大太郎. 患者の言葉・身体所見を読み解く 診断における発疹の重要性. 日内会誌 2015; 104(2): 335-9.
- 3) 金月 勇. Sjögren 症候群 診療における考え方と対処法. 耳鼻展望 2015; 58(1): 43-9.
- 4) 平井健一郎, 黒坂大太郎, 西岡真樹子. 【放射線科医に必要な押さえておきたい超音波診断の基本と最新技術】関節リウマチ 骨軟骨破壊が起こる前に. 臨画像 2014; 30(4月増刊): 240-5.

III. 学会発表

- 1) 伊藤晴康, 平井健一郎, 金月 勇, 黒坂大太郎. アパ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58回日本リウマチ学会総会・学術集会.

東京, 4月.

- 2) 浮地太郎, 野田健太郎, 古谷和裕, 吉田 健, 金月 勇, 黒坂大太郎. 難治性間質性肺炎に対し免疫グロブリン大量療法を施行した筋症状に乏しい皮膚筋炎6例の検討. 第58回日本リウマチ学会総会・学術集会. 東京, 4月.
- 3) Ito H, Yoshida K, Kentaro N, Kurosaka D. Bombina Variegated peptide 8/Prokineticin 2: a novel arthritis-inducible chemokine. American College of Rheumatology 78th Annual Scientific Meeting. Boston, Dec.
- 4) Noda K, Yoshiga M, Otani K, Ito H, Hirai K, Furuya K. Clinical characteristics of muscular symptoms in patients with systemic lupus erythematosus. Annual European Congress of Rheumatology (EULAR 2014). Paris, June.
- 5) 大谷一博, 吉賀真之, 伊藤晴康, 平井健一郎, 古谷和裕, 野田健太郎, 浮地太郎, 吉田 健, 金月 勇, 黒坂大太郎. 関節リウマチ患者のリンパ球テロメラーゼ活性に対する abatacept の検討. 第58回日本リウマチ学会総会・学術集会. 東京, 4月.
- 6) 吉田 健, 西岡真樹子, 平井健一郎, 浮地太郎, 古谷和裕, 野田健太郎, 金月 勇, 黒坂大太郎. 超音波パワードップラー法による皮膚筋炎早期病変としての筋膜炎の検出. 第58回日本リウマチ学会総会・学術集会. 東京, 4月.
- 7) 野田健太郎, 吉賀真之, 大谷一博, 伊藤晴康, 平井健一郎, 浮地太郎, 古谷和裕, 吉田 健, 金月 勇, 黒坂大太郎. Tacrolimus 投与により心筋症をきたした皮膚筋炎の一例. 第58回日本リウマチ学会総会・学術集会. 東京, 4月.
- 8) 古谷和裕, 吉賀真之, 大藤洋介, 浮地太郎, 平井健一郎, 野田健太郎, 吉田 健, 金月 勇, 黒坂大太郎. Minocycline 誘発性と思われる皮膚中動脈血管炎の一例. 第25回日本リウマチ学会関東支部学術集会. 横浜, 12月.
- 9) Yoshida K, Nishioka M, Matsushima S, Joh K (Tohoku Univ), Oto Y, Yoshiga M, Otani H, Ito H, Hirai K, Furuya K, Ukichi T, Noda K, Kingetsu I, Kurosaka D. Power Doppler ultrasonography for detection of abnormal fascial vascularity: a potential early diagnostic tool in fasciitis of dermatomyositis. American College of Rheumatology 78th Annual Scientific Meeting. Boston, Dec.

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
講師: 小川 崇之	循環器学
講師: 石川 哲也	循環器学
講師: 南井 孝介	循環器学
講師: 名越 智古	循環器学

教育・研究概要

I. 研究概要

循環器内科では、臨床研究と基礎研究の両面に亘り、様々な研究を行っている。主に、虚血性心疾患、不整脈、心不全、画像、分子生物学、心筋生理学の分野を中心に研究をすすめている。Bench to Bedside および Bedside to Bench の双方向の理念を意識して研究を進めている。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、そのデータの蓄積を継続的に行っている。冠動脈疾患の危険因子や病変の形態などを詳細にデータベースとして記録している。その中から複数の研究成果が得られているが、本年度の成果の例を以下に挙げる。

LDL-コレステロールは虚血性心疾患 (IHD) の大きな危険因子であるが、その中で酸化 LDL の意義はさらに大きいと言われている。一方で、酸化 LDL の増加に影響を与えている臨床的因子の検討はあまり行われておらず、今回その検討を行った。結果、喫煙が大きな要因であり、スタチンにてその悪影響が減衰できる可能性が示唆された。

また、IHD と B 型ナトリウム利尿ペプチド (BNP) に関して検討を行った。急性心筋梗塞では BNP 値は急激に上昇することが明らかになっているが、慢性の IHD においては寧ろ低い値を示すことを我々は見出した。BNP 低値が IHD 発症の原因になっている可能性があり、新しい概念形成につながると期待される。

さらには、n-3・n-6 polyunsaturated fatty acids に関して共同研究を行い、その成果を一部報告した。